ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Пинаев Сергей Константинович

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЭКОЛОГО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИЗАДАПТАЦИЯ К ФАКТОРАМ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ И ДЫМУ ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ

1.5.15 экология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Чижов Алексей Ярославович

Хабаровск – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ…… 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 31
1.1. Популяционная эколого-физиологическая дизадаптация …….. 31
1.1.1. Критические этапы онтогенеза…….. 31
1.1.2. Экологически обусловленные критические периоды……. 33
1.2. Последствия эколого-физиологической дизадаптации…… 35
1.2.1. Экологически обусловленный окислительный стресс……... 35
1.2.2. Эпигенез и мутагенез……. 36
1.2.3. Онкогенез…… 38
1.2.4. Системные новообразования……. 40
1.2.4.1. Эмбриональные опухоли……. 41
1.2.4.2. Саркомы скелета…….. 42
1.2.4.3. Саркомы мягких тканей…….. 43
1.2.4.4. Опухоли центральной нервной системы……... 45
1.2.4.5. Гемобластозы…… 46
1.2.4.5.1. Лимфома Ходжкина…… 47
1.2.4.5.2. Неходжкинские лимфомы…….. 48
1.2.4.5.3. Лейкоз……... 49
1.3. Методологические подходы к изучению связей факторов внешней среды с новообразованиями…… 53
1.4. Канцерогенные факторы окружающей среды……... 57
1.4.1. Канцерогены атмосферы…… 57
1.4.1.1. Общие канцерогенные свойства дыма…… 58
1.4.1.2. Выхлопные газы…… 60
1.4.1.3. Табачный дыма……. 61
1.4.1.4. Дым лесных пожаров…… 63
1.4.2. Компоненты космической погоды……. 68
1.4.2.1. Солнечная активность…….. 69
1.4.2.2. Геомагнитная активность…… 72
1.4.2.3. Космические лучи……. 74
1.5. Взаимосвязь факторов космической погоды и лесных пожаров…….. 76
1.6. Связь факторов окружающей среды с системными новообразованиями 80
1.6.1. Связь новообразований с дымом……. 82
1.6.1.1. Выхлопные газы……. 82
1.6.1.2. Табачный дыма…….. 89
1.6.1.3. Дым лесных пожаров……. 90
1.6.2. Связь солнечной активности с новообразованиями…….. 91
1.7. Выявление и коррекция дизадаптации……. 97
1.7.1. Периодическая система состояний организма…….. 97
1.7.2. Коррекция окислительного стресса……. 100
1.7.3. Регуляторные пептиды…….. 101
1.7.4. Трансфер фактор…… 102

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….. 109
2.1. Методы выявления популяционной эколого-физиологической дизадаптации……. 111
2.1.1. Математическая формулировка выбора наилучшего масштаба……... 111
анализа агрегированных данных…….. 112
2.1.2. Математическая формулировка идентификации пространственно-временных закономерностей в экологической эпидемиологии……... 112
2.2. Модель экосистемы для выявления критических периодов адаптации к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров на этапах онтогенеза…… 113
2.3. Источники данных…….. 113
2.3.1. Индексы солнечной и геомагнитной активности……... 113
2.3.2. Космические лучи……. 114
2.3.3. Лесные пожары…….. 118
2.3.3.1. Хабаровский край……... 118
2.3.3.2. Дальневосточный федеральный округ……. 119
2.3.3.3. Российская Федерация……... 120
2.3.4. Частота новообразований…… 122
2.3.4.1. Заболеваемость новообразованиями в когортах детей младшего возраста Хабаровского края…… 122
2.3.4.2. Частота системных новообразований в России…….. 125
2.3.4.3. Заболеваемость гемобластозами в популяциях Соединенных Штатов Америки, Канады и других стран….. 126
2.4. Изучение возможности коррекции последствий хронической внутриутробной гипоксии регуляторными пептидами…… 128
2.5. Выявление дизадаптации……... 130
2.5.1. Программный комплекс «АДАПТАЦИЯ»……. 130
2.5.2. Организация процесса набора и обработки данных…….. 135
2.6. Алгоритм коррекции дизадаптации…….. 135
2.7. Методы анализа……... 137
2.7.1. Регрессионный анализ……... 137
2.7.2. Корреляционный анализ……... 138
2.7.3. Критерий Крускала-Уоллиса…… 142
2.7.4. Модель Бокса — Дженкинса (ARIMA)……... 145
2.7.5. U-критерий Манна-Уитни…… 148
2.7.6. Критерий согласия Пирсона χ^2……. 148

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ……... 149
3.1. Взаимозависимость факторов окружающей среды…… 149
3.1.1. Модель экосистемы……... 149
3.1.2. Взаимосвязь между факторами космической погоды……... 152
3.1.3. Сравнительная динамика числа и площади лесных пожаров…….. 156
3.1.4. Зависимость лесных пожаров от факторов космической погоды…… 159

3.2. Связь заболеваемости новообразованиями в когортах детей младшего возраста Хабаровского края с факторами космической погоды и дымом лесных пожаров…….. 166
3.2.1. Доброкачественные опухоли…… 166
3.2.2. Солидные злокачественные новообразования……... 172
3.2.3. Гемобластозы…… 185
3.2.4. Взаимосвязь доброкачественных и злокачественных новообразований…… 193
3.3. Зависимость частоты неоплазий в различных возрастных субпопуляциях России от факторов окружающей среды……... 197
3.3.1. Повозрастная структура популяции России……... 197
3.3.2. Связь заболеваемости новообразованиями в возрастных подгруппах России с факторами космической погоды и дымом лесных пожаров. 200
3.3.2.1. Эмбриональные опухоли……... 200
3.3.2.2. Саркомы скелета…… 207
3.3.2.3. Саркомы мягких тканей…… 216
3.3.2.4. Опухоли центральной нервной системы…….. 226
3.3.2.5. Лимфома Ходжкина……... 237
3.3.2.6. Неходжкинские лимфомы…… 246
3.3.2.7. Лейкоз…….. 255
3.4. Общие закономерности и региональные особенности связи факторов окружающей среды с новообразованиями……... 266
3.4.1. Сравнительный анализ связи заболеваемости системными новообразованиями с числом лесных пожаров в регионах Дальнего Востока России…….. 266
3.4.1.1. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров для административных единиц Дальневосточного федерального округа…….. 267
3.4.1.2. Временной анализ связи между числом пожаров и заболеваемостью по видам рака и пространственным районам с различными административными единицами с применением модели ARIMA……... 269
3.4.1.3. Связь между частотой злокачественных новообразований и лесными пожарами…… 271
3.4.2. Корреляция трендов гемобластозов в популяциях России, США и Канады с активностью Солнца…… 276
3.4.2.1. Лимфома Ходжкина……... 279
3.4.2.2. Неходжкинские лимфомы…….. 279
3.4.2.3. Множественная миелома……... 281
3.4.2.4. Лейкоз…….. 283
3.4.3. Глобальный анализ связи факторов окружающей среды с системными новообразованиями на примере детского лейкоза…….. 285

3.4.3.1. Возможное канцерогенное воздействие дыма лесных пожаров и выхлопных газов автомобилей…….. 288
3.4.3.2. Воздействие космической погоды, включая космические лучи и геомагнитное поле…….. 294
3.4.3.3. Защитное действие магнитного поля Земли и последствия потери этой защиты, отраженные в глобальной статистике лейкемии…….. 297
3.5. Роль активности Солнца в формировании адаптационных реакций……. 306
3.6. Коррекция дизадаптации…… 310
3.6.1. Возможности регуляторных пептидов в устранении последствий хронической внутриутробной гипоксии……. 310
3.6.2. Коррекция дизадаптации препаратами трансфер фактора…… 314
3.6.3. Примеры применения трансфер фактора при злокачественных новообразованиях…….. 318

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……... 324
a. Роль факторов окружающей среды в развитии эколого-физиологической дизадаптации……... 324
i. Системные новообразования как маркер дизадаптации…….. 325
ii. Вызывающий популяционную эколого-физиологическую дизадаптацию цикл изменений параметров космической погоды и лесных пожаров …… 325
iii. Связь «спорадических» колебаний частоты системных новообразований с космической погодой и лесными пожарами… 329
iv. Критические периоды адаптации на этапах онтогенеза…….. 332
v. Адаптирующее воздействие космической погоды……... 333
b. Концепция экологически обусловленного альтернативного онкогенеза…. 335
i. Роль гема в онкогенезе…… 335
ii. Семафорины. Антиген Джона Милтона Хагена (Семафорин 7А).. 345
iii. Схема экологически обусловленного альтернативного онкогенеза……. 347
c. Рекомендации по профилактике эколого-физиологической дизадаптации…….. 350
i. Уменьшение воздействия дыма лесных пожаров……. 350
ii. Предупреждение экологически обусловленного окислительного стресса……... 350
iii. Выявление и коррекция эколого-физиологической дизадаптации. 351

ВЫВОДЫ…….. 353
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……. 355
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 356
ПРИЛОЖЕНИЕ…….. 411

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Адаптация к непрерывно меняющимся условиям окружающего мира является естественным свойством живой материи и абсолютным условием ее существования. Однако взаимодействие человечества с природой путем техногенной экспансии нарушает естественный баланс вещества и энергии, приводя к деградации экосистем и нарастающему валу болезней цивилизации, включая онкологическую патологию [2].

На способность адаптации к экологическим факторам неизбежно накладывают отпечаток сложные процессы саморазвития и самоорганизации на этапах онтогенеза. При этом критически значимыми в формировании организма человека являются ранние этапы онтогенеза, особенно проэмбриональный, поскольку в это время, помимо закладки и бурного развития органов и систем, происходит очень важный процесс – адаптация наследственной информации, полученной из родительских половых клеток, к реальным условиям предстоящей жизни [9]. Также существуют этапы повышенной чувствительности к внешним воздействиям, обусловленные постнатальной инволюцией [16].

Помимо этапа онтогенеза, на вероятность развития дизадаптации влияет также интенсивность экологических факторов. Срыв адаптации может возникнуть как при воздействии фактора низкой интенсивности во время критической чувствительностью к нему, так и при высокоинтенсивном воздействия на фоне нормального уровня резистентности. Воздействия последнего рода можно рассматривать как экологически обусловленные критические периоды. Совпадение по времени критических этапов онтогенеза с высокими уровнями воздействия факторов окружающей среды (ФОС) приводят к возникновению критических периодов адаптации с высоким риском исхода в дизадаптацию.

Универсальным следствием нарушения адаптации к ФОС является экологически обусловленный окислительный стресс (EROS, от англ. environmentally related oxidative stress). К его возникновению приводят различные

внешние воздействия, в том числе дым различного происхождения и магнитные поля [161, 186, 270, 406, 422, 502]. Помимо EROS, возникающего вследствие нарушения равновесия между активными кислородными метаболитами (АКМ) и антиоксидантами, существуют также нитрозативный и карбонильный виды метаболического стресса, обусловленные избыточным образованием активных форм азота и углерода соответственно, и редуктивный стресс как следствие снижения уровней свободных радикалов [33, 100]. Все виды метаболического стресса после своего возникновения запускают цепную реакцию образования вторичных радикалов. При этом критическое значение в нарастающем дисбалансе «оксиданты-антиоксиданты» имеет состояние митохондрий, поскольку нарушение их функции может привести к повышенной чувствительности к ФОС, либо в случае возникновения EROS стать его следствием, а затем – причиной дальнейшего усиления [361, 362].

Развитие EROS сопровождается эпигеномными и геномными нарушения, приводящими в свою очередь к опухолевой трансформации. При этом процесс генетической и эпигенетической модификации генома начинается задолго до образования зиготы, поскольку его объектом могут быть половые клетки родителей, преимущественно мужского пола. Установлено, что частота новых мутаций в сперматозоидах в четыре раза выше, чем в яйцеклетках [398]. Дым лесных пожаров вызывает метилирование ДНК клеток крови у самцов белых крыс, с трансгенерационной передачей изменений потомству мужского пола, при отсутствии изменений структуры ДНК половых клеток у родителей [59].

В норме геном гиперметилирован, что поддерживает стабильность хромосом. При опухолевой трансформации происходит гипометилирование генома, что приводит к активизации протоонкогенов с одновременным гиперметилированием генов-супрессоров опухолей и нарушением их функции. Также эпигенетическая дисрегуляция может быть обусловлена изменениями экспрессии некодирующих РНК и модификацией гистонов [22, 283]. Трансплацентарное воздействие твердых микрочастиц вследствие загрязнения воздуха приводит к эпигенетическим изменениям в генах репарации ДНК и в

генах супрессоров опухолей у плода [411]. Курение матерей приводит к эпигенетической модификации генов у новорожденных, связанных с различными сигнальными путями, включая рак, клеточный цикл, ангиогенез и функцию иммунной системы [351]. Помимо запуска процесса канцерогенеза, EROS оказывает прямое иммуносупрессивное действие [361]. А повышенная метаболическая активность раковых клеток с генерацией высоких уровней АКМ приводит к нестабильности генома и активации онкогенов, способствуя выживанию трансформированных клеток [481].

Доказанным канцерогенным фактором является дым любого происхождения, в связи с наличием в нем полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), формальдегида, микрочастиц (PM) размером менее 10 мкм, и тяжелых металлов, относящихся к канцерогенам первой группы, таких как кадмий, мышьяк, никель и хром [278, 303, 486]. Переносчиком ПАУ, металлов и других канцерогенных веществ дыма в локальном и глобальном масштабе являются микрочастицы углерода [305]. Наиболее высокие уровни загрязнения воздуха частицами углерода $PM_{2.5}$ регистрируются в высокоразвитых странах Европы и Америки [521].

Особого внимания среди источников дыма заслуживают природные пожары. Ежегодно попадающие в атмосферу пыль и аэрозоли от лесных пожаров (20–150 млн т) равны по объему выбросам от деятельности вулканов (10–200 млн т), что делает лесные пожары одним из мощных факторов воздействия на природу [150]. В результате лесных пожаров в нашей стране происходят ежегодные выбросы в атмосферу газообразных и твердых частиц, сопоставимые по величине с теми, которые бы могли появиться при сжигании всей перерабатываемой в России нефти [78]. Специфика действия дыма лесных пожаров определяется наличием в нем большого количества сверхмелких частиц углерода $PM_{0.1}$ [78]. Другой, еще более значимой особенностью этого вида дыма, является высокий уровень его загрязнения искусственными (^{90}Sr, ^{137}Cs) и природными (^{238}U) радиоактивными элементами вследствие их элиминации огнем из почвы и растительности. По расчету, с каждого млн га сгоревшего леса в воздух

поднимается около 4 тонн урана. Поступающие в атмосферу радиоактивные продукты создают глобальный фон на высоте 10–12 км с максимальными значениями на 40–50 градусе с.ш. [150].

Среди наиболее значимых ФОС, под воздействием которых находятся все процессы на Земле, следует указать космическую погоду. В качестве ее компонентов традиционно рассматривают излучение Солнца во всех диапазонах, космические лучи, колебания магнитного поля гелиосферы, и обусловленные ими вторичные проявления во всех оболочках нашей планеты, от магнитосферы, верхней атмосферы и ионосферы до литосферы и биосферы [102].

Все излучения Солнца, как образно сказал А.Л. Чижевский, «заставляют каждый атом поверхностных оболочек Земли резонировать созвучно тем вибрациям, которые возникли на центральном теле нашей системы» [144]. Солнечная активность влияет на плазменные параметры и магнитное поле солнечного ветра, взаимодействующего с магнитосферой Земли [117]. Существует две независимых популяций магнитных бурь. Бури с внезапным началом вызываются корональными выбросами масс, тогда как бури с постепенным началом обусловлены высокоскоростными потоками солнечного ветра, истекающими из корональных дыр. Механизм взаимодействия инициирующих бури компонентов солнечной активности с магнитным полем Земли одинаков [124, 125], при этом чем выше географическая широта, тем сильнее влияние космической погоды и вызванных ею колебаний геомагнитного поля [60]. Количественной мерой изменений магнитного поля Земли являются геомагнитные индексы. Планетарные индексы (Kp, ap, Ap, am, Am, aa, Aa) характеризуют геомагнитную активность на всей Земле, наряду с ними существует ряд индексов (Dst, AE, PC) фиксирующих магнитную возмущенность от определенных источников [84].

Галактические космические лучи, не имеющие прямого отношения к Солнцу, традиционно рассматриваются вместе с солнечными факторами [97]. График интенсивности галактических космических лучей находится в противофазе к графику солнечной активности, и нарастает на протяжении

последних тридцати лет [445]. Солнечные космические лучи возникают в межпланетном пространстве после мощных взрывных событий на Солнце, при этом зависимость солнечных протонных событий от вспышек и корональных выбросов массы имеет достаточно сложный характер [126]. Когда космические лучи галактического и солнечного происхождения сталкиваются с атомами в атмосфере, они инициируют серию реакций, приводящих к возникновению потоков вторичных активных частиц, преимущественно протонов и нейтронов [328, 416]. Также космические лучи ионизируют молекулы воздуха, создавая свободные радикалы [396].

Исходя из всеобъемлющего влияния Солнца на все процессы на Земле, возникает вопрос о характере и степени его связей с лесными пожарами, поскольку условием для возникновения лесного пожара является жаркая и сухая погода [77], а главной причиной изменений климата является Солнце [119]. Солнечная активность имеет отношение и к непосредственным причинам возгорания. Хотя в большинстве случаев прямо или косвенно причиной лесных пожаров является человек, однако число возгораний от молний также значительно и составляет 10–12% случаев [73, 81]. Однако проведенное в ряде регионов изучение прямого влияния солнечной активности на лесные пожары достоверных связей не выявило [63, 68].

Роль экологических факторов в возникновении онкологической патологии в настоящее время общепризнана [2, 367], при этом значительное число исследований указывает на их связь с неоплазиями, поражающими системы тканей – сосудистой, кроветворной, лимфоидной, нервной, скелета и мягких тканей. Доля системных новообразований в структуре мировой онкологической заболеваемости составляет менее 9% [200], однако в детском возрасте они преобладают (85% случаев) [319].

Данные о влиянии дыма лесных пожаров на возникновение неоплазий немногочисленны. Впервые на связь между лесными пожарами и злокачественными новообразованиями органов дыхания указали в своей монографии в 2009 г. профессора из г. Хабаровска, Добрых В.А. и Захарычева

Т.А. [39]. В 2019 г. исследователи из США сообщили о повышении риска рака легких у лиц, в участвующих в тушении лесных пожаров, от 8 до 43% [527]. Далее в 2022 г. были опубликованы результаты наблюдений ученых из Канады, где было указано, что когорты, подвергавшиеся воздействию дыма на расстоянии в пределах 50 км от очагов лесных пожаров, имеют более высокую заболеваемость опухолями легких и головного мозга [341]. В статье этого же года проведенные в Бразилии исследования показали связь повышенных концентраций в воздухе $PM_{2.5}$, обусловленных лесными пожарами, с увеличением риска возникновения рака носоглотки, яичка и других локализаций [267].

Существует множество противоречивых свидетельств о связи гемобластозов с солнечной активностью. Так, имеются данные о прямой зависимости между частотой лейкоза у детей и воздействием ультрафиолетового излучения (УФИ) [428, 430]. С другой стороны, показано влияние УФИ на снижение риска острого лимфобластного лейкоза у детей младшего возраста [469], обнаружена обратная связь УФИ с миеломой, неходжкинской лимфомой (НХЛ) и хроническим лимфолейкозом, не зависимая от витамина D [166]. Большинство исследователей указывают на обратную связь между инсоляцией и частотой НХЛ у детей и взрослых [477, 478]. Изучение заболеваемости НХЛ у детей и взрослых в США выявило цикличность, подобную солнечной активности, с наличием лага (задержки) [234, 235]. Представляют интерес сообщения, свидетельствующие о росте частоты НХЛ по мере смещения от экватора к полюсу [288]. Анализ данных национального канцер-регистра Австралии показал, что заболеваемость лимфомой Ходжкина, как это уже было отмечено в отношении НХЛ, увеличивалась с удалением от экватора [338]. Малоизученным, но потенциально чрезвычайно опасным ФОС являются космические лучи. Поскольку их интенсивность увеличивается с высотой, экипажи воздушных судов статистически подвергаются большему риску заболевания раком по сравнению с населением в целом, аналогичная опасность угрожает людям, проводящим много времени в горах [196].

Таким образом, системные новообразования можно рассматривать как крайне неблагоприятное проявление эколого-физиологической дизадаптации. В настоящее время знания о причинах и путях возникновения экологически обусловленных опухолей являются недостаточными [205]. Для разработки эффективных мер профилактики этой патологии необходимо знать, какие именно ФОС способствуют возникновению тех или иных новообразований, каковы пороговые значения их интенсивности, и на каких этапах онтогенеза их воздействие наиболее опасно. В связи с этим изучение связей эколого-физиологической дизадаптации на этапах онтогенеза к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров с возникновением новообразований является чрезвычайно важным для разработки мер восстановления адаптационного потенциала.

Для выявления и коррекции дизадаптации заслуживает внимания подход, основанный на принципах созданной Л.Х. Гаркави, М.А. Уколовой и Е.Б. Квакиной периодической системы состояний организма [25, 130]. Согласно периодической системе состояний организма, уровень здоровья определяется сочетанием различных видов неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО) и уровней реактивности. В свою очередь, НАРО и уровни реактивности рассчитываются на основании сигнальных показателей лейкоцитарной формулы.

В периодической системе состояний организма выделяется две благоприятных НАРО (реакции тренировки и активации, которая, в свою очередь, для удобства, подразделяется на реакции спокойной и повышенной активации) и две неблагоприятных (стресс и переактивация). Тип НАРО определяется процентным содержанием лимфоцитов: 0–20% стресс, 21–27% тренировка, 28-33% спокойная активация, 34-43% повышенная активация, более 43% – переактивация. Если число лейкоцитов превышает норму, то это расценивается как острый стресс, если в норме – то, хронический.

Уровни реактивности оцениваются по выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле, проявляющихся изменением

соотношения процентов эозинофилов, базофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, общим числом лейкоцитов, наличием плазматических клеток и токсогенной зернистости нейтрофилов. Наиболее благоприятным является высокий уровень реактивности, приемлемым – средний уровень, тогда как низкий и очень низкий уровни реактивности неблагоприятны [25, 130].

К стабильному состоянию здоровья относится реакция повышенной активации высокого и среднего уровней реактивности, менее стойкой является НАРО спокойной активации при аналогичных уровнях. На нижней границе здоровья находится НАРО тренировки высокого уровня реактивности. Все перечисленные НАРО свидетельствуют об отсутствии дизадаптации [25]. Промежуточным, или «третьим», называется состояние между здоровьем и болезнью. В периодической системе ему соответствуют стресс высокого уровня реактивности, НАРО тренировки среднего уровня, НАРО спокойной/ повышенной активации на низких (иногда – средних) уровнях, а также переактивация среднего уровня реактивности. Указанные НАРО являются предвестником дизадаптации, а при снижении уровня их реактивности еще на один шаг развивается состояние предболезни. Дальнейшее ухудшение качественного вида НАРО и ослабление реактивности закономерно приводят к дизадаптации и болезни [25, 130].

Количественным критерием оценки НАРО являются лейкоцитарные индексы, представляющие собой различные виды соотношений между элементами формулы белой крови. Лейкоцитарные индексы широко используются в качестве дополнительного критерия для ранней диагностики онкологических заболеваний [72], оценки эффекта лечения [148, 377] и прогнозирования исхода [177, 419, 494]. В онкологии популярен индекс Гаркави (соотношение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов), позволяющий судить о гармоничности либо напряженности адаптационной реакции. Это чрезвычайно важный параметр, поскольку как недостаточное, так и избыточное

процентное содержание лимфоцитов способствует прогрессированию опухолевого заболевания [25, 94].

Перспективным направлением для предупреждения экологически обусловленной дизадаптации, направленным на устранение иммуносупрессивного действия EROS, представляется использование пептидных препаратов трансфер фактора в соответствии с методическим письмом Министерства здравоохранения России [49].

Цель исследования: Изучить ассоциации популяционной эколого-физиологической дизадаптации к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров с возникновением новообразований, для разработки методов выявления и коррекции.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязи факторов космической погоды и лесных пожаров с позиции онкогенеза.
2. Изучить корреляцию факторов космической погоды с частотой системных новообразований в популяции Российской Федерации.
3. Исследовать ассоциации лесных пожаров с заболеваемостью системными новообразованиями населения России.
4. Провести сравнительный анализ связи лесных пожаров с онкологической заболеваемостью на территории регионов Дальнего Востока Российской Федерации.
5. Изучить особенности связей факторов космической погоды и лесных пожаров с различными нозологическими группами новообразований.
6. Провести сравнительный анализ связи факторов космической погоды и дыма лесных пожаров с частотой гемобластозов в России и за рубежом.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явилось население регионов Дальнего Востока России, и Российской Федерации в целом, под воздействием факторов космической погоды и дыма лесных пожаров, предположительно связанных с

возникновением новообразований. В качестве объектов сравнения использованы находящиеся в сходных климатогеографических условиях популяции США и Канады, а также ряда других стран. Предметом исследования явились ассоциации популяционной эколого-физиологической дизадаптации к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров с системными новообразованиями.

Исследование роли факторов окружающей среды (ФОС) в онкогенезе у взрослых затруднено тем, что время реализации канцерогенных воздействий может составлять многие годы и даже десятилетия. Новообразования у детей в большинстве случаев имеют пренатальное происхождение и развиваются в первом пятилетии жизни [194, 246], в связи с чем онкологическая патология этого возраста может рассматриваться как чувствительный индикатор канцерогенного воздействия на популяцию. Исходя из этого, было проведено сравнительное исследование связей ФОС с онкологической заболеваемостью в трех возрастных срезах: 0–4 года, 0–14 лет, и полновозрастная популяция 0–85+ лет. Также, для получения расширенного представления об онкогенезе, в когортах детей младшего возраста 0–4 лет Хабаровского края было проведено одновременное исследование взаимосвязи экологических факторов с частотой как доброкачественных, так и злокачественных новообразований.

На первом этапе исследования была изучена заболеваемость ЗН в когортах детей младшего возраста 0–4 лет (ДМВ) 1972-1988 гг. рождения Хабаровского края по данным медицинской документации путем анализа операционных и стационарных журналов, первичной медицинской документации детских отделений хирургического профиля, а также специализированных отделений, оказывающих хирургическую помощь пациентам всех возрастов. Также изучались записи журналов амбулаторного приема, операционных журналов, журналов диспансерного наблюдения детских (или ведущих смешанный прием) хирургических, стоматологических и ЛОР-кабинетов поликлиник, краевого дерматологического диспансера и краевого консультативного детского онкологического кабинета. Анализировалась информация журналов биопсий, протоколов аутопсий четырех патологоанатомических отделений г. Хабаровска,

журналов патогистологических и цитологических исследований морфологической лаборатории краевого онкологического диспансера, цитологических журналов краевой детской больницы. Дополнительно использовались данные врачебных свидетельств о смерти, и актовых записей о смерти бюро ЗАГС. Критерием для установления диагноза служила Международная гистологическая классификация опухолей ВОЗ/МАИР [522]. Сбор данных осуществлялся на основании существовавших в период его проведения (1990 – 1994 гг.) разрешительных документов. Дополнительно аналогичным методом была изучена заболеваемость доброкачественными опухолями (ДО) в когортах ДМВ 1976-1986 гг. рождения г. Хабаровска. Всего было выявлено 564 случая ЗН, и 529 ДО.

На втором этапе исследования проведено изучение заболеваемости системными ЗН в популяции России в 1990–2019 гг. в трех возрастных срезах (0–4 г, 0–14 лет, 0–85+ лет) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена при помощи информационно-аналитической системы базы данных по онкологии на основе государственной статистической отчетности «ПО ИАС базы данных федеральной статистической отчетности по онкологии» (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2011617155). Для расчета показателей заболеваемости использованы данные Государственного статистического наблюдения по форме №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» таблица 2000 «Сведения о впервые выявленных злокачественных новообразованиях» и данные о среднегодовой численности населения, полученные из Федеральной службы государственной статистики за каждый год исследуемого периода (таблица № 2 РН «Численность населения по полу и возрасту»).

«Грубый» показатель заболеваемости на 100 000 населения (C) соответствующего возраста рассчитывался делением общего числа случаев (R) исследуемого возрастного периода на численность соответствующего населения (N) и умножением результата на 100 000 по формуле

$$C = R / N\ 100\ 000$$

(100(1-α))% (доверительный) интервал показателя (C) со стандартной ошибкой (s.e.C) рассчитывался как C ± Z x s.e.C. При 95% доверительном интервале Z = 1,96. Для числа случаев (R) ошибка "грубого" показателя (s.e.C) рассчитывалась по формуле

$$\mathrm{s.e.C} = \sqrt{\mathrm{C\ x\ (100000 - C)}/N}$$

Для расчета повозрастной частоты злокачественных новообразований в России использованы данные Федерального ракового регистра РФ «Канцер-регистр 6FB» о случаях заболевания, зарегистрированных в 2010–2019 гг. (Приложение, Табл. П.7). Информация о повозрастной численности населения в соответствующие годы получена на сайте Федеральной службы государственной статистики [139].

Всего в популяции России в 1990–2019 гг. выявлено 938 735 случаев заболевания системными ЗН. Этическое рассмотрение и одобрение данного раздела исследования не проводилось, поскольку использованные материалы не содержит информации о каких-либо отдельных людях и оперирует только статистическими относительными и средними значениями. Заявление об информированном согласии не требуется, поскольку материалы не раскрывают ничьих личных данных. Общее число вошедших в анализ доброкачественных и злокачественных новообразований составило 939 828 случаев.

Сведения о частоте гемобластозов в США и Канаде (возраст 0–85+ лет; мировой стандарт, на 100 тыс. населения в год) получены на сайте Международного агентства по изучению рака в разделе онлайн-анализа [316] путём интерактивного формирования отчёта. В качестве источника данных по Канаде использованы материалы о заболеваемости за 1983–2012 гг. на сайте Международного агентства по изучению рака по строке регистра «Canada (excl. Nunavut, Quebec and Yukon)». Также были использованы материалы о заболеваемости в США за 1998 -2012 гг. по строке регистра «USA, NPCR», представляющего данные о 97% популяции этой страны [376]. Данные о заболеваемости всеми видами лейкоза детей в возрасте 0–14 лет в США взяты из Сети исследования статистики рака Национального института рака [198], по

Канаде – с портала Национального института рака и Статистического управления Канады [475]. Данные по Австралии предоставлены Советом по раку Квинсленда и взяты из Австралийского регистра детского рака, финансируемого и управляемого Советом по раку Квинсленда [182]. Уровень заболеваемости детским лейкозом в Нью-Джерси взят из Ресурса данных общественного здравоохранения Нью-Джерси Департамента здравоохранения Нью-Джерси [378]. Для анализа возможной связи между частотой детской лейкемии на глобальном уровне с факторами космической погоды использованы данные Международного агентства по исследованию рака [318] в сопоставлении с интенсивность общего магнитного поля Земли, рассчитанные для каждой страны с использованием Мировой магнитной модели NOAA (WMM) [345]. Данные глобальной переписи населения для всех стран взяты на портале Microtrends [414]. Историческое количество детей в возрасте от 0 до 14 лет в США, Канаде и Австралии взято в разделе «Мировые демографические перспективы» Отдела народонаселения ООН (Всемирный банк) [512].

Для изучения связей факторов космической погоды и лесных пожаров с новообразованиями разработана системно-детерминированная функциональная балансовая динамическая модель экосистемы блочного типа [82], позволяющая рассматривать изучаемые явления в процессе развитии как комплексный процесс взаимного обмена веществом и энергией.

Индексы активности Солнца (групповое среднегодовое число солнечных пятен – число Вольфа, и международное среднегодовое число солнечных пятен) взяты на сайте Мирового центра данных по солнечно-земной физике [84]. Использованы данные об общем ежегодном числе магнитных бурь, а также о количестве бурь с постепенным и внезапным началом из каталога Институт Земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова Российской Академии наук (ИЗМИРАН) [51]. Показатели индексов геомагнитной активности получены из официальной базы данных NASA, США [374]. В анализ включены следующие индексы: PC Thule, AE, AL, AU, Kp, Ap, и Dst. Для изучения воздействия космических лучей на человека использованы данные

станции нейтронного мониторинга (среднее за год число частиц в секунду без поправки на атмосферное давление) г. Москвы, расположенной вблизи центра главной полосы расселения России [28]. Станция участвует в программе Европейского Союза FP7, ее данные находятся в глобальной базе данных нейтронных мониторов (NMDB) [383].

Сведения о числе и площади лесных пожаров в Хабаровском крае в 1970 – 1991 гг. взяты из отчетов Дальневосточной базы авиационной охраны лесов, г. Хабаровск. Информация о площади лесных пожаров в Российской Федерации в 1990–1998 гг. взята из Третьего Национального сообщения Межведомственной комиссии Российской Федерации по проблемам изменения климата [98], сведения за 1999-2012 гг. – из отчета Росстата [107], за 2013-2019 гг. – с сайта Единой межведомственной информационно-статистической системы [42]. Данные о числе лесных пожаров в России в 1990–1991 гг. взяты из отчета Межведомственной комиссии Российской Федерации по проблемам изменения климата [98], аналогичные показатели за 1992-2019 гг. получены на сайте Единой межведомственной информационно-статистической системы [43, 44]. Также использованы данные о территориях, затронутых пожарами в США, Национального межведомственного пожарного центра [526]; данные по Канаде получены из Национальной базы данных лесного хозяйства [277], данные по Австралии взяты из Canadell et al., 2021 [230, 372].

Изучение возможности коррекции последствий хронической внутриутробной гипоксии регуляторными пептидами выполнено в составе исследовательской группы сотрудников Центральной научно-исследовательской лаборатории и кафедры нормальной и патологической физиологии Дальневосточного государственного медицинского университета, г. Хабаровск. Проведено исследование влияния неонатального введения неопиатного аналога лей-энкефалина (пептида НАЛЭ) и синтетического аналога лей-энкефалина пептида даларгин на морфологические показатели печени и редокс-статус 60–суточных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии (АНГ). Беременных самок с 14 по 19 сутки гестации помещали в гипобарическую камеру, в которой

создавали давление 224 мм. рт. ст., что соответствует парциальному давлению кислорода 42 мм. рт. ст. Ежесуточная экспозиция составляла 4 часа; при этом, декомпрессия и повышение давления продолжались по одному часу, два часа составляла продолжительность стационарного гипобарического состояния. Контролем служило потомство беременных самок, не подвергавшихся гипоксическому воздействию. В 60–суточном возрасте самцов крыс экспериментальных групп выводили из эксперимента путем быстрой декапитации после 30–секундного рауш-наркоза парами хлороформа. После извлечения печени, оценивали ее абсолютную и относительную массу. Цитологические препараты изолированных гепатоцитов окрашивали азотнокислым серебром [65]. Определяли площадь гепатоцитов, площадь ядер и ядрышек гепатоцитов, подсчитывали среднее количество ядрышек в ядрах гепатоцитов, определяли долю двуядерных гепатоцитов. Процессы свободнорадикального окисления (СРО) в гомогенатах печени и сыворотке крови оценивали методом хемилюминисценции (ХМЛ). Общее количество животных, использованных в работе, составило 40 крыс.

Определение вида адаптационной реакции и уровня реактивности с помощью программного комплекса «АДАПТАЦИЯ» осуществлялось у пациентов со злокачественными новообразованиями, находящимися в процессе химиотерапии в КГБУЗ "Краевой клинический центр онкологии" (ККЦО) министерства здравоохранения Хабаровского края. Данный раздел научно-исследовательской работы выполнен на основе решения этического комитета ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ДВГМУ) (протокол №3 от 16.06.2020 г.). Распределение участников опытной (№1) и контрольной (№2) групп осуществлялось методом случайной выборки из числа пациентов, поступающих в отделение химиотерапии Комсомольского-на-Амуре подразделения ККЦО. Пациенты опытной группы получали для ознакомления и подписания «Информационный листок и форму информированного согласия пациента». Всем пациентам обеих групп выполнялся общий анализ крови с

формулой перед началом курса химиотерапии, и повторно через три месяца. В исследование включались пациенты при наличии первого и повторного анализа. Выявление дизадаптации осуществлялось при помощи программного комплекса «АДАПТАЦИЯ», созданного в соавторстве с Л.В. Логиновым (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022669925; Приложение). В основе комплекса лежат алгоритмы индивидуального определения типа и силы адаптационной реакции по данным общеклинического анализа крови и лейкоцитарной формулы, разработанные Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А., Кузьменко Т.С. [24, 25, 26]. Результаты анализов пациентов опытной и контрольной групп заносились в базу программы «АДАПТАЦИЯ» с последующим расчетом вида адаптационной реакции, уровня реактивности и десяти лейкоцитарных индексов. Коррекция адаптационных реакций пациентов опытной группы (№1) проводилась курсом препарата «4Life Трансфер Фактор Плюс Трай-Фактор формула» производства компании Biomedical Research Laboratories LLC (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012794.12.14 от 26.12.2014 г.) в течение 90 дней.

Методы линейной и полиномиальной регрессии использованы для иллюстрации тенденций роста и расчета повозрастной заболеваемости новообразованиями. Повозрастная заболеваемость рассчитана на 100000 населения соответствующей возрастной группы с шагом в один год, от 0 до 95 лет. В более старшем возрасте в связи с резким сокращением численности групп показатели имеют значительный разброс и расценены как выпадающие данные. Для уточнения положения пиков частоты использован регрессионный анализ полиномом 5 степени. После разделения эмпирического графика по точке излома, проведена дополнительная оценка диаграмм рассеяния для каждого возрастного фрагмента. Для применения корреляции Пирсона учитывались следующие стандартные условия: количественный и непрерывный характер обеих переменных; близкое к нормальному распределение как минимум одного из изучаемых признаков; линейный характер зависимости между переменными, их

гомоскедастичность; независимость наблюдений друг от друга; одновременная регистрация параметров у одного и того же объекта исследования [31].

При подготовке к парному корреляционному анализу по Пирсону проводилась оценка характера распределения в рядах данных с помощью критерия Смирнова-Крамера-Мизеса по стандартной процедуре [92]. Дополнительная графическая оценка осуществлялась по графику QQ plot. Решение о возможности проведения корреляционного анализа принималось при нормальном характере распределения данных, либо при незначительной величине отклонений, учитывая достаточную робастность метода [274]. В случае необходимости выполнялась нормализация данных путем линейного регрессионного анализа с последующим уменьшением всех показателей на величину коэффициента регрессии, определяющего угол наклона тренда, с приведением его к нулевому уровню.

Корреляция расценивалась как достоверная при величине $p \leq 0{,}050$. В случае выявления связей в различных периодах солнечного цикла в качестве лага принимался год с максимальным значением коэффициента корреляции. Средние арифметические величины рассчитывалась способом моментов. Доверительные границы 95% диапазона средней арифметической в генеральной совокупности определяли стандартным образом по формуле:

$$M_{ген.} = M_{выб.} \pm tm_M$$

где $M_{ген.}$ – доверительные границы генеральных параметров, $M_{выб.}$ – средняя величина, t – доверительный критерий (равен 2 для 95% диапазона), m_M – средняя ошибка средней величины.

Корреляционный анализ по Пирсону между динамическими рядами индексов факторов внешней среды и заболеваемостью новообразованиями осуществлялся в формате кросс-корреляции, в 11 итерациях с временной задержкой (лагом) 0–10 лет с шагом в один год. Поскольку четные и нечетные циклы солнечной активности кардинально отличаются по своим параметрам [36, 56, 445], при изучении данных о заболеваемости за 1990–2019 гг. проводилось дополнительное исследование с разделением 30–летнего периода на отрезки по 10

лет, близкие к средней продолжительности цикла Швабе-Вольфа. Помимо работы с грубыми и стандартизованными показателями, для проведения корреляционного анализа также использованы предварительно подготовленные усредненные данные.

Анализ динамической статистической связи между заболеваемостью новообразованиями и числом лесных пожаров на территории Дальневосточного федерального округа России (ДВФО) в 1992-2019 гг. проведен с применением критерия Крускала-Уоллиса. После обработки данных с помощью теста Крускала-Уоллиса для выявления пространственно-временных закономерностей связей дыма лесных пожаров с новообразованиями на территории регионов ДВФО использована модель Бокса — Дженкинса (авторегрессионная интегрированная скользящая средняя, англ. Autoregressive Integrated Moving Average, ARIMA) с комбинаторными агрегациями [501].

U-критерий Манна-Уитни использован для статистической обработки данных, полученных в результате применения программного комплекса «АДАПТАЦИЯ» (Глава 2, разделы 2.5-2.6), для оценки различий средних показателей возраста участников и величины лейкоцитарных индексов в группах «опыт / контроль». Критерий согласия Пирсона $\chi 2$ применен по стандартной методике [223] для сравнительной оценки динамики нормализации лейкоцитарных индексов до- и после химиотерапии в группах «опыт-контроль». Оценка осуществлялась по параметру отклонения показателей лейкоцитарных индексов от медианы диапазона нормы после химиотерапии. Также с помощью критерия согласия Пирсона $\chi 2$ осуществлена оценка достоверности различия в группах «опыт-контроль» динамики после прохождения химиотерапии средних показателей типа НАРО и уровня адаптационных реакций по параметру улучшения на 1 балл и более.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена качеством источников первичных данных, соответствием статистических методов характеру обрабатываемого материала, и положением результатов расчетов в

пределах границ, определенных заданным уровнем репрезентативности; актом внедрения разработанного программного комплекса и дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по теме «Выявление и коррекция дизадаптации у онкологических пациентов в процессе химиотерапии» в учебный процесс; публикацией основных результатов исследования в Российских и международных рецензируемых изданиях, в том числе индексируемых в международных базах данных Web of Science, GeoRef и Scopus; докладами на международных научных конференциях.

Апробация результатов исследования

Базовые положения диссертационной работы опубликованы в материалах, доложены и обсуждены на следующих научных конференциях:

1. XIX Российский национальный конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»: 23-27 апреля 2012 г., г. Москва;
2. Агаджаняновские чтения: II Всероссийская научно-практическая конференция, 26-27 января 2018 г., г. Москва;
3. IV Всероссийская Конференция с международным участием по молекулярной онкологии, 17-19 декабря 2018 г., г. Москва;
4. V Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии, 16–18 декабря 2019 г., г. Москва;
5. Агаджаняновские чтения: III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 16–18 апреля 2020 г., Москва;
6. Актуальные проблемы экологии и природопользования: XXI Международная научно-практическая конференция: апрель – сентябрь 2020 г., г. Москва;
7. The 8th World integrative Medicine Congress, 3-6.12.2020, Wuhan, China;
8. Актуальные проблемы экологии и природопользования: XXII Международная научно-практическая конференция, 22–24 апреля 2021 г., г. Москва;
9. Актуальные проблемы экологии и природопользования: XXIII Международная научно-практическая конференция: 21–23 апреля 2022 г., г. Москва;

10. XIX Симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации», 1–2 июля 2022 г., г. Казань;
11. III Дальневосточный международный медицинский конгресс, 3-10 октября 2022 г., г. Хабаровск;
12. Агаджаняновские чтения: IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 25–27 мая 2023 г., г. Москва;
13. VI Международный форум онкологии и радиотерапии, 11-15 сентября 2023 г., г. Москва;
14. IV Дальневосточный международный медицинский конгресс, 2-14 октября 2023 г., г. Хабаровск;
15. Актуальные проблемы экологии и природопользования: XXV Международная научно-практическая конференция, 26–28 апреля 2024 г., г. Москва.
16. Актуальные проблемы экологии и природопользования: XXVI Международная научно-практическая конференция, 25–27 апреля 2025 г., г. Москва.
17. III Конгресс Международного общества клинической физиологии и патологии (ISCPP2025), 12-14 мая 2025 г., г. Москва.

Личное участие автора

В диссертационной работе представлены результаты исследований, выполненных автором лично с 2012 по 2024 гг. Личный вклад автора состоял в формулировке цели и задач исследования, разработке методологии, сборе материала, его обработке, анализе и интерпретации данных, выдвижении и обосновании гипотез, публикации основных результатов исследования в международных рецензируемых изданиях, подготовке и представлении докладов на международных научно-практических конференциях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существуют ассоциации между популяционной эколого-физиологической дизадаптацией к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров с

возникновением новообразований, поражающих системы тканей – сосудистой, кроветворной, лимфоидной, нервной, мягких тканей и тканей скелета.

2. Факторы космической погоды и лесные пожары, с позиции онкогенеза, вызывают популяционную эколого-физиологическую дизадаптацию, воздействуя на нее как единый взаимосвязанный комплекс, динамически изменяющийся в соответствии с 11-летним циклом солнечной активности. Число и площадь лесных пожаров связаны с циклом Швабе-Вольфа, при этом лаг в 7 лет обусловлен средней продолжительностью периода восстановления галактических космических лучей до максимума после пика солнечной активности.

3. Среди изученных факторов космической погоды наиболее значимым, с позиции онкогенеза, являются космические лучи, демонстрирующие в пределах 11-летнего цикла два пика: солнечных космических лучей – на максимуме показателей чисел Вольфа, и в среднем через 7 лет – пик галактических космических лучей. Ежегодные «спорадические» колебания частоты в популяции России эмбриональных опухолей, лейкоза, сарком мягких тканей, опухолей центральной нервной системы (ЦНС), неходжкинских лимфом коррелируют с космическими лучами. Длительные тренды частоты системных неоплазий связаны с многолетними циклами изменения магнитного поля Земли.

4. Вторым по значению, среди изученных канцерогенных экологических факторов, является дым лесных пожаров. Площадь лесных пожаров коррелирует в популяции России с колебаниями частоты эмбриональных опухолей, неходжкинских лимфом, опухолей ЦНС, лейкоза и сарком мягких тканей.

5. Сравнительный территориальный анализ связи лесных пожаров с онкологической заболеваемостью установил ее наличие в материковых регионах Дальнего Востока России.

6. Особенностью заболеваемости саркомами скелета и лимфомой Ходжкина в Российской популяции является отсутствие связи с космическими лучами при наличии ассоциации с геомагнитным индексом Кр (планетарный индекс субавроральной зоны). Также, в отличие от других новообразований, частота

лимфомы Ходжкина и сарком скелета связана не с площадью, а с числом лесных пожаров.

7. Связь факторов космической погоды и дыма лесных пожаров с частотой гемобластозов имеет место в находящихся в сходных с Россией климатогеографических условиях популяциях Соединенных штатов Америки и Канады.

Научная новизна

Впервые выявлены ассоциации между эколого-физиологической дизадаптацией к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров в России с возникновением новообразований, поражающих системы тканей – сосудистой, кроветворной, лимфоидной, нервной, мягких тканей и тканей скелета. Также впервые показано, что факторы космической погоды и лесные пожары, с позиции онкогенеза, вызывают популяционную эколого-физиологическую дизадаптацию, воздействуя на нее как единый взаимосвязанный комплекс, динамически изменяющийся в соответствии с 11-летним циклом солнечной активности. При этом число и площадь лесных пожаров связаны с циклом Швабе-Вольфа, а лаг в 7 лет обусловлен средней продолжительностью периода восстановления галактических космических лучей до максимума после пика солнечной активности.

Новым является обнаружение связи частоты новообразований с космическими лучами, имеющими в пределах 11-летнего цикла два пика: солнечных космических лучей – на максимуме показателей чисел Вольфа, и в среднем через 7 лет – пик галактических космических лучей. Ежегодные «спорадические» колебания частоты в популяции России эмбриональных опухолей, лейкоза, сарком мягких тканей, опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и неходжкинских лимфом коррелируют с космическими лучами. При этом длительные тренды частоты системных неоплазий связаны с многолетними циклами солнечной активности.

Впервые установлено, что в популяции России колебания частоты эмбриональных опухолей, неходжкинских лимфом, опухолей ЦНС, лейкоза и сарком мягких тканей коррелируют с площадью лесных пожаров. Сравнительный территориальный анализ связи лесных пожаров с онкологической заболеваемостью впервые обнаружил ее наличие в материковых регионах Дальнего Востока России.

Новым является установление ассоциации заболеваемости саркомами скелета и лимфомой Ходжкина в Российской популяции с геомагнитным индексом Кр (планетарный индекс субавроральной зоны), а также с числом лесных пожаров. Впервые показана связь факторов космической погоды и дыма лесных пожаров с частотой гемобластозов в находящихся в сходных с Россией климатогеографических условиях популяциях Соединенных штатов Америки и Канады.

Разработана концептуальная модель экологически обусловленного онкогенеза. Предложенная концепция объясняет особенности спектра новообразований у детей, заключающиеся в преобладании среди доброкачественных опухолей детского возраста гемангиом, а среди злокачественных новообразований – гемобластозов и опухолей нервной ткани. Также она позволяет приблизиться к пониманию причин и механизмов возникновения экологически обусловленных системных неоплазий у взрослых.

Практическая значимость работы

Большое практическое значение имеет установление связи 11-летнего цикла галактических космических лучей с природными возгораниями, поскольку последние, в случае возникновения вдали от поселений, приводят к выгоранию значительных площадей леса и загрязнению атмосферы высокими концентрациями канцерогенов. Дополнение существующих в настоящее время алгоритмов прогнозирования лесных пожаров (Глаголев В.А. и др., 2016; Пусь В.В. и др., 2015) данными нейтронных мониторов может повысить точность определения пожароопасных сезонов. Прогнозирование пожароопасных сезонов

позволяет своевременно оповещать население об опасности и необходимости самообеспечения средствами защиты (воздухоочистители для помещений, индивидуальные респираторы). Особое внимание при этом оповещении следует уделять группам риска (молодые семьи, планирующие деторождение; беременные и кормящие женщины; дети раннего возраста). Целесообразно проведение диспансерного наблюдения за представителями групп риска, оказавшимися в зоне действия дыма лесных пожаров, с рекомендациями по профилактике эколого-физиологической дизадаптации.

Практическое значение установления связи риска дизадаптации с факторами космической погоды, с учетом негативного прогноза по фертильности и продолжительности жизни у родившихся в годы максимума активности Солнца (Skjærvø G.R. et al., 2015) заключается в необходимости диспансерного наблюдения за этими лицами и проведения с ними профилактических мероприятий.

Важное практическое значение имеет созданная на основе проведенного исследования на базе Института непрерывного профессионального образования и аккредитации ФГБОУ ВО «Дальневосточного государственного медицинского университета» Минздрава России дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по теме «Выявление и коррекция дизадаптации у онкологических пациентов в процессе химиотерапии», направленная на улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Комплексная профилактика эколого-физиологической дизадаптации будет содействовать росту ожидаемой продолжительности здоровой жизни, как одной из ключевых целей Национальной программы «Продолжительная и активная жизнь».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 56 печатных работ, в том числе 20 статей в научных журналах, индексируемых в Международных базах цитирования (из них 17 с индексацией в Scopus и Web of Science, 3 статьи с

индексацией в GeoRef), 5 публикаций в журналах, индексируемых в RSCI, 1 статья в журнале перечня ВАК, и еще 5 в других научных журналах. В сборниках материалов международных научно-практических конференций размещено 23 тезиса (4 из них проиндексированы в Scopus). Опубликована глава в коллективной монографии. Получено авторское свидетельство на программу для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 445 страницах машинописного текста, включает в себя Введение, основную часть в трех главах (Обзор литературы, Материалы и методы исследования, Результаты собственных исследований и обсуждение), Заключение, Выводы, Список сокращений и условных обозначений, Список литературы и Приложение. Список литературы содержит 535 источников, в том числе 156 отечественных и 379 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 81 таблицей и 124 рисунками.

Благодарность

Приношу огромную благодарность за всестороннее содействие, ценные советы и замечания моему научному консультанту профессору Чижову А.Я., а также профессору Каприну А.Д., профессору Старинскому В.В., профессору Русакову И.Г., к.м.н. Грецовой О.П., к.ф.-м.н. Хабаровой О.В., к.б.н. Чакову В.В., к.б.н. Веневскому С.В., профессору Gong P., PhD (Med) Tian L.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эколого-физиологическая дизадаптация на этапах онтогенеза

1.1.1. Критические этапы онтогенеза

Способность к адаптации в условиях изменяющихся параметров факторов окружающей среды (ФОС) лежит в основе выживания индивида. В свою очередь, эта способность в значительной степени определяется этапом онтогенеза. В случае высоких адаптационных резервов организм демонстрирует стабильность гомеостаза даже в условиях экстремально агрессивных воздействий, и напротив, низкий диапазон адаптационных возможностей в критические этапы онтогенеза приводит к срыву в дизадаптацию даже при незначительных, триггерных изменениях параметров окружающего мира. Таким образом, способность либо неспособность к адаптации определяется балансом между интенсивностью ФОС и особенностями текущего этапа онтогенеза. В случае совпадения критического этапа онтогенеза с высокими уровнями воздействия экологических факторов, превышающими текущие адаптационные возможности, можно говорить о критическом периоде адаптации (КПА).

Общепризнано, что онтогенез начинается с момента образования зиготы. При этом известно, что воздействие на будущих родителей в преконцептивный (проэмбриональный) период до момента оплодотворения яйцеклетки также весьма значимо для потомства [9]. В связи с этим пренатальный онтогенез, согласно клинической практике, традиционно подразделяется на четыре этапа: прогенез (гаметогенез), бластогенез, эмбриогенез, фетогенез [95].

Критические периоды сопровождают все этапы онтогенеза. На пренатальном и раннем постнатальном этапах критические периоды обусловлены преимущественно процессами активной пролиферации тех или иных тканей. Такая повышенная чувствительность возникает на внутриклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях вследствие дисбаланса между интенсивностью обменных процессов и возможностью управления ими в пределах параметров физиологической нормы [9].

Так, для нормальной сегрегации хромосом в анафазе критическими являются завершение репликации, расположение хромосом на экваторе и прикрепление кинетохор к микротрубочкам веретена. Для большинства митотически и мейотически активных клеток нарушение в любом из этих событий приводит к блоку клеточного цикла [9]. Наряду с этим, огромное значение имеет баланс между уровнем мутагенных воздействий и эффективностью системы репарации ДНК [9].

Важно отметить, что в развитии каждого эмбрионального зачатка есть свой критический этап онтогенеза, причем критические периоды закладки и дифференцировки различных органов и систем не совпадают. В связи с этим, в зависимости от фазы эмбрионального развития, природы повреждающего агента, его дозы и продолжительности воздействия, вид возникающих нарушений может значительно варьировать. А поскольку любому периоду морфогенеза предшествует репрограммирование генома будущего эмбрионального зачатка, очевидно, именно этот этап реализации генетической информации соответствует критическому периоду морфогенеза той или иной ткани, органа и системы [9].

На проэмбриональном этапе, в прогенезе, критическими являются фаза эмбрионального митоза первичных половых клеток будущих родителей, фаза пролиферации материнских оогониев с 6-й недели на протяжении 2-го – 5-го месяцев внутриутробного развития, а также постнатальные этапы овогенеза и сперматогенеза [9, 116]. На преконцептивном этапе также чрезвычайно важным является состояние адаптационных реакций у будущих родителей. К примеру, хронический стресс у девочек в детстве приводит к изменению микробиоты кишечника во время беременности, с избыточной глюкокортикоидной воспалительной реакцией на стресс и неблагоприятным влиянием на плод [204].

После проэмбрионального этапа онтогенеза критическими являются периоды оплодотворения и имплантации (7-8 сутки эмбриогенеза), развития зачатков органов и формирования плаценты (3-8 недели), усиленного роста головного мозга (15-20 недели), формирования основных функциональных систем и дифференцировки полового аппарата (20–24 недели) и рождения.

В постнатальной жизни критическими являются периоды младенчества (до 1 года) и полового созревания (11-16 лет) [9]. Дети в период бурного развития с несформировавшейся адаптационной системой входят в группу, особо чувствительную к воздействию геомагнитных и метеорологических воздействий [14]. Мониторирование детей раннего возраста показало наличие в спектрах их адаптационных реакций всех «солнечных» периодов соответствующих периоду собственного вращения Солнца и его гармоникам (~ 28 дней, ~ 14 дней, ~ 7 дней). При этом суточный ритм у младенцев начинает проявляться после 5-10 месяцев жизни, а в первый месяц у них преобладает 7-дневный ритм [14].

Кроме этапов онтогенеза, связанных с развитием организма, следует отметить таковые, обусловленные постнатальной инволюцией. Время ее начала для различных тканей, органов и систем значительно разнится. Наиболее ранние признаки обратного развития отмечены в тимусе, который достигает максимальной массы примерно к 10 годам, а в последующем подвергается постепенной инволюции и у пожилых людей почти полностью замещается жировой и фиброзной тканями [16].

1.1.2. Экологически обусловленные критические периоды

На возможности адаптации к ФОС, помимо этапа онтогенеза, влияет также интенсивность этих факторов. При этом срыв адаптации возможен как при воздействии фактора низкой интенсивности во время обусловленной периодом онтогенеза критической чувствительностью к нему, так и вследствие высокоинтенсивного воздействия, превышающего нормальный уровень резистентности. Воздействия последнего рода можно рассматривать как экологически обусловленные критические периоды.

Как правило, между воздействием ФОС и ответной реакцией организма имеет место задержка по времени (лаг), обусловленная несколькими причинами. Прежде всего, это длительность различных физиологических и патологических процессов, приводящих в итоге к появлению ответной реакции. При этом процесс

взаимодействия между компонентами сложных биологических систем в связи с наличием петель обратной связи и бистабильностью состояний, как правило, носит нелинейный характер. Эффект гистерезиса с зависимостью ответа не только от силы воздействия, но и от текущего и предшествующего состояний объекта обнаружен, в частности, при изучении генов, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход при онкогенезе [302].

ФОС можно подразделить на антропотехногенные, вызванные деятельностью человека, и природные, обусловленные естественными причинами. Интенсивность антропотехногенных ФОС, как правило, изменяется постепенно, и носит характер монотонного воздействия с положительным либо нейтральным трендом, за исключением техногенных катастроф. Сезонные колебания характерны, к примеру, для такого экологического фактора, как задымление атмосферы в связи с отопительным сезоном, а также вследствие сжигания сельскохозяйственных отходов (соломы, ботвы, стерни) [157].

Природные экологические факторы, в отличие от антропотехногенных, чаще характеризуются не монотонными, а циклическими многолетними процессами со значительными перепадами интенсивности. Поэтому экологически обусловленные критические периоды связаны, прежде всего, с природными ФОС, что создает благоприятные условия для изучения их связей с дизадаптацией различного рода. В свою очередь, изучение ФОС, связанных с деятельностью человека, возможно через призму предварительно полученных сведений о естественных факторах сходной природы. К примеру, влияние на человека техногенных электромагнитных колебаний можно рассматривать в свете данных о воздействии на человека периодов повышенной активности Солнца, генерирующего излучения широкого спектра и диапазона. А влияние дыма автотранспорта можно в определенной степени косвенно оценить на основе сведений об эффектах воздействия на человеческую популяцию дыма лесных пожаров.

1.2. Последствия эколого-физиологической дизадаптации

1.2.1. Экологически обусловленный окислительный стресс

Известно, что многие ФОС реализуют свой патогенный потенциал через индукцию окислительного стресса (ОС). Установлено, что к развитию ОС приводят бисфенол А [502], активное и пассивное курение [406, 502]. Количество в дыме микрочастиц углерода $PM_{2,5}$ и PM_{10} вследствие использования биомассы в качестве топлива при приготовлении пищи положительно коррелирует с истощением уровня антиоксидантных ферментов и усилением перекисного окисления липидов [161, 422]. Переменные и статические магнитные поля вызывают повышение активности, концентрации и времени жизни парамагнитных свободных радикалов с развитием окислительного стресса [186, 270]. В свете изложенного, экологически обусловленный окислительный стресс, EROS (аббревиатура от английского «Environmentally related oxidative stress») можно рассматривать как своего рода «точку сборки» разнообразных факторов внешней среды в единый повреждающий вектор.

Помимо собственно EROS, обусловленного дисбалансом в системе «активные кислородные метаболиты (АКМ) – антиоксиданты», существуют также такие связанные с ним причинно-следственными связями виды метаболического стресса, как нитрозативный и карбонильный, характеризующиеся избыточным образованием активных форм азота и углерода соответственно, а также редуктивный стресс, возникающий при снижении уровней свободных радикалов [33, 100].

Результат воздействия EROS во многом определяется структурными и функциональными особенностями этапа онтогенеза, на который он приходится. В частности, это касается различий в чувствительности метаболических систем к окислительному стрессу, обусловленных изменением структуры изоферментного спектра вследствие модуляции скорости экспрессии генов изоферментов, принимающих участие в катаболизме цитотоксических эндогенных альдегидов [33, 100].

Окислительный стресс является важным патогенетическим механизмом патологии неонатального периода. Антенатальная гипоксия угнетает пролиферативную и анаболическую активность клеток, что приводит к гипотрофии и структурному дефициту во многих тканях и органах. У 7-суточных белых крыс, перенесших антенатальную гипоксию, снижается масса тела, уменьшается ДНК-синтетическая активность гепатоцитов [18], патологически изменяется тканевой гомеостаз печени [66]. Синтез ДНК снижается также в эпителиоцитах кожи и клетках неокортекса. Происходит уменьшение количества ядрышек в гепатоцитах, энамелобластах и нейронах.

Неонатальный период сопровождается состоянием физиологического окислительного стресса, который значительно усиливается в организме, подвергавшемуся гипоксическому воздействию антенатально или интранатально [18].

После своего возникновения все виды метаболического стресса обладают мощным потенциалом развития благодаря запуску цепной реакции образования вторичных радикалов, а также за счет нарастающего перекоса в системе «оксиданты-антиоксиданты» в связи с истощением уровня антиоксидантных ферментов [161, 422] и нарушения их функции вследствие образования поперечных сшивок между полипептидными цепями белковых молекул [33, 100]. Ключевую роль в развитии и поддержании дисбаланса «оксиданты-антиоксиданты» играет состояние митохондрий, поскольку их дисфункция может явиться одной из причин повышенной чувствительности к воздействию экологических факторов, а после возникновения EROS – стать его следствием, замыкая таким образом патологический круг [361, 362].

1.2.2. Эпигенез и мутагенез

К негативным последствиям нарастающего окислительного стресса относятся эпигеномные и геномные нарушения, приводящие к опухолевой трансформации. При этом установлено, что частота мутаций de novo в

сперматозоидах в 4 раза превышает таковую в яйцеклетках. Это что может быть связано с повторным митозом сперматогониев (~ 23 в год), тогда как яйцеклетки постнатально не делятся [398]. Воздействие дыма лесных пожаров на самцов белых крыс приводит к метилирование ДНК клеток крови, с трансгенерационной передачей изменений исключительно потомству мужского пола, при отсутствии изменений структуры ДНК половых клеток у родителей [59].

Возникающие при карбонильном стрессе альдегиды способны одновременно образовывать связи с белками и азотистыми основаниями ДНК путем образования поперечных сшивок между полипептидными и полинуклеотидными цепями. В результате образуются продукты сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок, что приводит к хромосомным аберрациям и другим нарушениям процесса хранения и передачи генетической информации в клетке. Следствием этого становится ингибирование экспрессии генов, а также репликации ДНК при делении клетки [33, 100].

Воздействие загрязнения воздуха может вызвать изменения в способности к репарации ДНК у плода и новорожденного[411]. В эксперименте на мышах внутриутробное воздействие путем интратрахеальной инстилляции ультратонких частиц способствует гиперметилированию ДНК и плацентарному стрессу из-за воспаления и окислительного стресса [307].

Согласно материалам МАИР (монография «Air pollution and cancer»), в экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo измененное метилирование ДНК, модификация гистонов, и другие классы эпигенетических модификаций наблюдались после контакта с табачным дымом, углеродной сажей, выхлопными газами дизельного топлива, древесным дымом, бисфенолом А, хромом, никелем, мышьяком и кадмием [168], воздействием статического и переменного магнитного поля [186, 270].

Установлено, что тревожность матери во время беременности связана с метилированием ДНК гена GABBR1 у новорожденных, особенно у мальчиков, приводя к повышению уровня кортизола у младенцев [379]. Это обусловлено тем,

что ген GABBR1 кодирует рецептор гамма-аминомасляной кислоты, являющейся основным тормозящим нейромедиатором в ЦНС млекопитающих [280].

Метилирование ДНК может быть основной связью между пренатальным воздействием кортизола и последствиями для здоровья в постнатальном периоде. Избыточное воздействие кортизола на плод увеличивает риск заболеваний в более позднем возрасте. Установлено, что уровни материнского кортикотропин-рилизинг-гормона связаны с связан с уровнями метилирования ДНК у новорожденных во многих локусах, особенно в промоторе гена LEP, отвечающего за кодирование лептина [346]. Этот белок секретируется белыми адипоцитами и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Циркулирующий лептин связывается с рецепторами лептина в головном мозге, которые активируют нижестоящие сигнальные пути, снижающие аппетит и способствующие расходу энергии. Также лептин выполняет несколько эндокринных функций и участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций, кроветворения, ангиогенеза и репродукции [339].

Не менее важную роль метилирование ДНК играет в постнатальном периоде. Установлена значительная отрицательная связь между метилированием ДНК гена KITLG и утренним кортизолом, измеренная в стрессовых условиях. Это предполагает, что люди с более высоким метилированием KITLG будут секретировать недостаточный уровень кортизола во время стресса [180].

1.2.3. Онкогенез

Трансплацентарное внутриутробное воздействие твердых частиц, обусловленное загрязнения воздуха, приводит к увеличению общей скорости плацентарных мутаций, в сочетании с эпигенетическими изменениями в основных генах репарации ДНК и генах супрессоров опухолей у плода и новорожденного [411]. Курение матерей влияет на ключевые биологические пути у новорожденных через внутриутробную эпигенетическую модификацию, приводя к значительному метилирование в 15 генах, связанных с различными

сигнальными путями, включая рак, клеточный цикл, сигнализацию рецептора ERα, ангиогенез и функцию иммунной системы [351].

Важную роль в формировании предрасположенности к возникновению рака играют изменения в промоторе гена LEP, отвечающего за кодирование лептина [346]. Мутации этого гена вызывают тяжелое ожирение и развитие сахарного диабета 2 типа [339]. Совокупность этих изменений является, согласно определению одного из основоположников отечественной онкологии В.М. Дильмана, признаком формирования синдрома канкрофилии, предрасполагающего к возникновению различных видов рака [35].

Основной эпигенетической модификацией ДНК является метилирование цитозина в составе динуклеотида цитозин-фосфат-гуанин (cytosinephosphate-guanine, CpG). Фрагменты ДНК, богатые такими динуклеотидами (CpG-островки), в норме деметилированы, тогда как геном в целом гиперметилирован, что имеет существенное значение в поддержании стабильности хромосом. Для злокачественного перерождения, напротив, характерно гипометилирование генома в целом, что приводит к его нестабильности и активизации протоонкогенов, с одновременным гиперметилированием генов-супрессоров опухолей и нарушением их функции [22, 283].

Также эпигенетическая дисрегуляция может быть обусловлена изменениями экспрессии некодирующих РНК [22, 283]. Эпигеномные модификации гистонов наиболее часто заключаются в метилировании и ацетилировании [22, 45, 106, 283], однако они могут подвергаться также фосфорилированию, убиквитинилированию, рибозилированию и другим изменениям [22, 283].

Показано, что дважды и трижды метилированные гистоны связаны с развитием различных гематологических видов рака [45]. Эпигенетические нарушения, например, подавление промотора путем гиперметилирования гена p15/INK4b и других генов, все чаще указываются в качестве звеньев патогенеза миелоидного лейкоза [231]. Раннее начало лейкемии и наличие при рождении подобных генетических признаков указывают на то, что пре- и постнатальные события имеют решающее значение для развития этого заболевания [211].

EROS, воздействуя на популяцию, помимо запуска процесса канцерогенеза, оказывает прямое иммуносупрессивное действие, поскольку клетки иммунной системы являются особо уязвимыми в силу высокой метаболической активности и собственной продукции АКМ [361]. Возникающий иммунодефицит, в свою очередь, повышает шансы на выживание у трансформированных клеток. Повышенная метаболическая активность раковых клеток вызывает высокие концентрации АКМ, что приводит к ряду событий, способствующих развитию опухолей, таких как повреждение ДНК, нестабильность генома, активация онкогена, устойчивая пролиферация и выживание трансформированных клеток [481].

Таким образом, развитие определенных злокачественных новообразований можно рассматривать как маркер эколого-физиологического неблагополучия применительно к конкретной популяции.

1.2.4. Системные новообразования

В настоящее время роль ФОС в возникновении новообразований общепризнана [2, 367]. Наибольшее количество свидетельств их влияния установлено в отношении опухолей из эпителиальных тканей, на долю которых приходится 84% в мировой структуре онкологической заболеваемости [200]. Канцерогенез при раке происходит по классическому сценарию через стадии метаплазии, дисплазии и анаплазии [284]. При этом злокачественный процесс, как правило, изначально носит локальный характер, возникая в пределах одного органа, и только в последующем в результате прогрессирования выходит за его границы.

Однако в детском возрасте рак встречается редко, составляя менее 4% случаев злокачественных новообразований [319]. Преобладающими у детей являются неоплазии, при которых поражается не орган, а системы тканей – нервной, лимфоидной, кроветворной, костной и хрящевой, мягких тканей. Возникающие в результате новообразования, в отличие от изначально

локализованных органотропных карцином, можно рассматривать как системные. К ним относятся гемобластозы, опухоли нервной системы, саркомы скелета и мягких тканей. Доля системных злокачественных новообразований в структуре мировой онкологической заболеваемости составляет менее 9% [200], при этом они доминируют в детском возрасте, составляя 85% случаев [319]. Именно системные новообразования являются одним из наиболее грозных проявлений эколого-физиологической дизадаптации.

Для разработки эффективных мер профилактики экологически обусловленного канцерогенеза необходимо знать, какие именно ФОС способствуют возникновению тех или иных новообразований, и каковы пороговые значения их интенсивности. Также важно иметь представление о критических этапах онтогенеза по отношению к определенным канцерогенным факторам. Для этого следует изучить величину задержки (лага) между воздействием ФОС и возникновением неоплазий в различных возрастных субпопуляциях.

1.2.4.1. Эмбриональные опухоли

Эмбриональные опухоли представляют особую группу новообразований, встречающихся почти исключительно у детей младшего возраста. У взрослых случаи возникновения эмбриональных опухолей являются казуистикой. Эта группа злокачественных новообразований (ЗН) включает в себя возникающие из стволовых клеток эмбрионального типа нефробластому (опухоль Вильмса), нейробластому, медуллобластому, саркомы мягких тканей (преимущественно представленные рабдомиобластомой), гепатобластому, ретинобластому, герминогенные новообразования и опухоли из примитивной нейроэктодермы [153].

Частота эмбриональных опухолей в мире, без учета новообразований центральной нервной системы (ЦНС), составляет 39,2 случая на млн детского населения в год в стандартизованных показателях (26,3% в структуре

онкологической патологии в возрасте до 14 лет). Наиболее частой эмбриональной опухолью является нейробластома (10,4 случая заболевания на млн детского населения в год), далее в порядке убывания следуют саркомы мягких тканей (8,9), нефробластома (8,2), герминогенные опухоли (4,9), ретинобластома (4,5) и гепатобластома (2,3) [319].

Значительную роль в возникновении эмбриональных опухолей играют изменения в геноме. Наиболее часто генетические синдромы обнаруживаются при ретинобластоме (31%), герминогенных опухолях (6,8%) и саркомах мягких тканей (4,5%) [27]. При нейробластоме нередко имеют место нарушения плоидности, делеция короткого плеча хромосомы 1, амплификация гена N-Myc (в 20–30%) в сочетании с делецией 1p36, увеличением плеча 17q, реже – делецией 11q23. До 40% нефробластом связаны с наследственно детерминированными мутациями в генах WT1, WT2 и p53, располагающимися на 11-й хромосоме. Часто при опухоли Вильмса имеет место биаллельная инактивация p53 в результате сочетания точечной мутации и делеции [153]. Наследственными формами, в основе которых лежит герминальная мутация гена RB1, являются все случаи ретинобластомы при наличии семейного накопления, а также двусторонние опухоли [27]. Значимых трендов заболеваемости эмбриональными опухолями, как и ЗН детского возраста в целом, в России по состоянию на 2023 г. не отмечено [47].

1.2.4.2. Саркомы скелета

Саркомы скелета, составляя менее 1% в структуре онкологической заболеваемости [489], являются весьма болезненной проблемой для человечества в связи с высокими уровнями инвалидизации и летальности. В России, по данным портала ONCOLOGY.RU, в 2023 г. было зарегистрировано 1280 случаев заболевания, что составило в грубых показателях частоты 0,87 на 100000 населения, или 0,19% в структуре онкологической патологии [47].

Наиболее частыми формами сарком скелета являются остеосаркома, саркома Юинга и хондросаркома [308]. Остеосаркома и саркома Юинга преимущественно встречаются во втором десятилетии жизни [308, 310]. Остеосаркома, помимо этого, имеет еще один пик заболеваемости в возрасте 60–79 лет [320], а для хондросаркомы характерно наиболее частое возникновение в 5-6 декадах жизни [308, 310].

Источником возникновения сарком скелета являются примитивные мезенхимальные клетки [308]. Работы, посвященные этиопатогенезу этих новообразований, немногочисленны. В ряде случаев причины опухолей кости носят пренатальный характер, о чем свидетельствует частое обнаружение мутации гена Rb1 при саркоме Юинга и остеосаркоме [260, 395] и тот факт, что саркома Юинга нередко сочетается с пупочными и паховыми грыжами, а также с патологией сердца [260]. На пренатальный генез саркомы Юинга указывает повышение её частоты у потомства отцов, занимающихся сельским хозяйством и контактирующих с пестицидами [260].

Пестициды как причина увеличения частоты сарком скелета указаны в выводах исследования, проведенного на территории семи европейских стран. При этом риски, обусловленные воздействием инсектицидов и гербицидов, были одинаковыми [392]. Помимо этого установлено, что такие профессиональные факторы, как деревообработка, работа в строительстве [392] и занятие обработкой металлов [489] также играют роль в этиологии сарком костей. Хорошо документированным этиологическим фактором сарком скелета является ионизирующее излучение, причем риск развития опухолей растет по мере увеличения кумулятивной дозы облучения костей [395, 489].

1.2.4.3. Саркомы мягких тканей

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу мезенхимальных злокачественных новообразований, происходящих из примитивной мезодермы (опухоли связок, сухожилий, мышц, жировой ткани),

примитивной эктодермы (шваннома) и эндотелия. Большинство СМТ характеризуются определенным сходством морфологической картины и клинических проявлений [105, 448].

Внутри группы СМТ выделяется более 70 подтипов, каждый из которых имеет свои морфологические и клинические особенности [448]. Наиболее частыми гистологическими формами СМТ являются липосаркома, веретеноклеточная саркома, злокачественные фиброзные гистиоцитомы, лейомиосаркома, синовиальная саркома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов [105, 110, 448].

Мировая заболеваемость СМТ находится в диапазоне 2-5 случаев на 100000 населения в год [448, 466], составляя 1% в структуре злокачественных новообразований у взрослых, и до 7%-15% у детей [466]. В России в 2023 г. было зарегистрировано 3214 новых случаев СМТ, что составило 2,20 на 100000 населения. В структуре онкологической заболеваемости в России на СМТ пришлось 0,48% [47].

Пик заболеваемости СМТ приходится на возраст 80–90 лет [110]. В 43% случаев опухоли поражают конечности (преимущественно бедро), туловище (10%), внутренние органы (19%) и забрюшинное пространство (15%), реже (9%) локализуются в области головы и шеи [467].

Клинически СМТ весьма агрессивны. Даже после радикального иссечения у 50 % пациентов развиваются рецидивы [105, 466]. Ключевую роль в этом играет обильная васкуляризация СМТ и глубокая инфильтрация прилежащих тканей. Интенсивный ангиогенез в СМТ предопределяет то, что их метастазирование в 70–80 % случаев происходит гематогенным путем, чаще всего в легкие, приводя таким образом к неблагоприятному исходу [105, 466]. Именно клиническая агрессивность определяет большую общественную значимость СМТ и необходимость разработки эффективных мер профилактики.

Между тем о причинах возникновения СМТ в настоящее время известно мало [105, 110]. Механизм возникновения СМТ, согласно современным представлениям, обусловлен метаболическим перепрограммированием под

воздействием мутагенов и канцерогенов мезенхимальных стволовых клеток с накоплением эпигенетических и/или генетических изменений, приводящим их к трансформации в стволовые опухолевые клетки [199]. Статистически значимая связь отношения шансов развития СМТ (p <0,01) обнаружена с курением, генетической предрасположенностью, воздействием токсинов и хроническим воспалением [438]. Установлено увеличение отношения шансов возникновения СМТ при контакте с полихлорированными дифенилами (диоксиноподобные соединения) в 1,2 раза [412]. Исследование «случай-контроль» выявило четырехкратный рост риска СМТ среди садоводов, что может быть обусловлено контактами с различными пестицидами [489]. Отмечено увеличение частоты СМТ после перенесенной лучевой терапии. В целом, воздействие известных канцерогенов на развитие СМТ изучено недостаточно [110].

1.2.4.4. Опухоли центральной нервной системы

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС), несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в диагностике и лечении, в связи с локализацией в критически важных областях организма продолжают оставаться весьма болезненной проблемой для человечества. Составляя по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) лишь 1,6% в мировой структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [200], они имеют высокий уровень летальности и часто приводят к инвалидизации. Уровни заболеваемости в мире, согласно информации сайта МАИР, значительно варьируют – от 0,11 случая на 100000 населения в стандартизованных показателях в Гайане до 9,70 в Северной Македонии. В России по данным портала ONCOLOGY.RU [47] в 2023 г. было зарегистрировано 8472 случая заболевания, что составило в стандартизованных показателях частоты 4,04 на 100000 населения.

Причины возникновения опухолей ЦНС до настоящего времени остаются мало изученными. В качестве одной из них рассматривается такой повсеместно

распространенный фактор внешней среды, как дым, все виды которого согласно консолидированным данным монографии МАИР, являются канцерогенами [303]. В связи с этим представляют интерес недавнее сообщение ученых из Канады о том, что воздействие дыма лесных пожаров увеличивает заболеваемость опухолями головного мозга [341].

1.2.4.5. Гемобластозы

Среди злокачественных новообразований человека есть особый вид опухолевых процессов, поражающих кроветворную и лимфоидную ткани – гемобластозы. К ним относятся лейкозы, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и множественная миелома. По оценке Международного агентства по изучению рака, в 2022 г. в мире заболели гемобластозами 1 млн 311 тыс. человек, а для 712 тыс. они стали причиной гибели. Наиболее высокие уровни заболеваемости гемобластозами наблюдаются в Европе, Австралии и Северной Америке [200]. В России, согласно отчетам МНИОИ им. П.А. Герцена, в период с 1993 по 2023 гг. заболеваемость гемобластозами увеличилась с 11,82 до 20,62 случая на 100 000 человеко-лет [47].

В отличие от наиболее частых в современном мире форм рака, таких как рак молочной железы, легких, толстой кишки и простаты, в отношении причин возникновения которых известно достаточно много, гемобластозы остаются своего рода Terra Incognita. Если большинство форм рака являются следствием вредных привычек и отклонений от здорового образа жизни, то в отношении гемобластозов еще много неясного.

Наибольшее количество исследований указывает на причастность к возникновению гемобластозов факторов внешней среды. На роль электромагнитных волн в развитии неходжкинских лимфом (НХЛ) указывают данные о повышении риска заболевания ими при профессиях, связанных с электричеством [160]. Лейкоз у детей положительно ассоциируется с дымом транспортных средств [215, 347, 439]. Имеются указания на роль в возникновении

лимфомы Ходжкина (ЛХ) табачного дыма [218]. В целом следует отметить, что данные об этиопатогенезе гемобластозов весьма скудны, следствием чего является отсутствие научно обоснованных рекомендаций по их профилактике.

Однако исследование роли факторов внешней среды в онкогенезе у взрослых затруднено тем, что время реализации канцерогенных воздействий может составлять многие годы и даже десятилетия [194]. В связи с этим значительный интерес представляет изучение гемобластозов у детей. В то время как у взрослых эта патология не входит в число лидирующих, у детей в возрасте до 14 лет она составляет до 50% всех злокачественных новообразований. При этом, в отличие от взрослых, около половины случаев ЗН у детей имеет пренатальное происхождение и развивается в возрасте до 5 лет [194]. Поэтому заболеваемость детей гемобластозами, прежде всего детей младшего возраста 0–4 лет, можно рассматривать в качестве чувствительного индикатора для достаточно быстрой оценки влияния факторов внешней среды на онкогенез.

1.2.4.5.1. Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина относится к числу относительно редкой патологии, составляя по данным за 2022 год 0,41% в структуре онкологической заболеваемости в мире [200], и 0,45% в России [47]. Однако то обстоятельство, что лимфогранулематозом наиболее часто заболевают люди активного общественного и детородного возраста 18-35 лет [34], делает это заболевание, с учетом демографической ситуации в нашей стране, весьма чувствительной общественной проблемой. В связи с этим выявление причин возникновения лимфомы Ходжкина представляет собой важную научную и практическую задачу, решение которой необходимо для разработки эффективных мер профилактики данного вида новообразований.

Однако этиология лимфомы Ходжкина до настоящего времени остается малоизученной. Заболеваемость этой патологией значительно отличается на различных континентах. Её уровни в стандартизованных показателях

минимальны в Азии (0,6 случая на 100 тыс.), тогда как в Латинской Америке аналогичные показатели более чем в 2 раза выше (1,6), а самая высокая заболеваемость (2,3 – 2,4 случая) регистрируется в Северной Америке и Европе [200]. Возможные причины сложившейся ситуации (расовые различия, уровни экономического развития стран, распространенность ожирения, состояние медицинской помощи, роль вируса Эпштейна-Барр) активно обсуждаются научным сообществом [50, 238, 309]. При этом не получили убедительного подтверждения предполагаемые ранее связи лимфомы Ходжкина с ионизирующей радиацией, работой на химическом производстве [50], газообразными поллюттантами [342] и пестицидами [265].

Из факторов, имеющих документированную причастность к возникновению лимфогранулематоза, следует отметить табачный дым. Все формы дыма, согласно заключению Международного агентства по изучению рака, содержат такие канцерогены, как микрочастицы углерода ($PM_{2.5}$), тяжелые металлы, формальдегид и полициклические ароматические углеводороды [303]. Помимо этого, в табаке содержатся специфичные для него канцерогены – нитрозамины, а никотин и его метаболиты обладают иммуносупрессивными свойствами [8, 393, 462]. Установлено, что курение табака в 1,5-2,5 раза увеличивает риск развития лимфомы Ходжкина у взрослых [218, 219, 309, 488].

1.2.4.5.2. Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются наиболее частой формой новообразований лимфоидной ткани. Уровни заболеваемости НХЛ в 2022 г. в России и мире в стандартизованных показателях составили 6,8 и 5,6 на 100000 населения соответственно [47, 200]. Высокая клиническая агрессивность НХЛ определяет актуальность разработки эффективных методов профилактики, что в свою очередь требует выявления причин их возникновения.

К общим для НХЛ факторам риска относят ожирение, а также табачный дым, выхлопные газы, профессиональные контакты с красками, пестицидами,

бензолом и трихлорэтиленом [232, 254, 364, 391]. Установлено достоверное увеличение заболеваемости НХЛ у лиц с татуировками, обусловленное наличием канцерогенов в используемых красках [382]. Из факторов физической природы, связанным с риском возникновения НХЛ, исследователи указывают на лучевую терапию в анамнезе [254]. Также установлено, что воздействие магнитных полей на рабочем месте в 1,48 раза увеличивает риск их развития [389]. Профессиональное воздействие электрического поля при напряжении 10 и 40 V/м увеличивало отношение шансов возникновения НХЛ до 3,05 и 3,57 соответственно [386].

В связи с этим вызывает интерес возможная роль в генезе НХЛ активности Солнца. Изучение заболеваемости НХЛ у детей и взрослых в США выявило цикличность, подобную солнечной активности, с наличием лага (задержки) [234, 235]. Однако число солнечных пятен как проявление активности Солнца не дает понимания, какие из обусловленных этим воздействием физических процессов могут оказывать канцерогенный эффект. В связи с этим представляют интерес свидетельства роста частоты НХЛ по мере смещения от экватора к полюсам, что может указывать на возможную роль геомагнитных колебаний в возникновении этих новообразований [338].

1.2.4.5.3. Лейкоз

Лейкоз, несмотря на постоянное совершенствование методов его диагностики и лечения, остаётся ощутимой клинической и общественной проблемой. При сравнительно небольшом вкладе в мировую структуру онкологической заболеваемости (2,6%), он приводит к гибели более 311 тыс. человек в год, что составляет 3,1% смертности, связанной с раком [200, 239].

Анализ заболеваемости лейкозом на глобальном уровне в 1990–2019 гг. обнаружил тенденцию к снижению стандартизованных показателей, однако в регионах с высоким социально-демографическим индексом, напротив, есть тренд

к увеличению [491]. В частности, тенденция роста заболеваемости лейкозом обнаружена в Германии, Корее, Японии, Канаде, Великобритании и США [239].

У детей лейкемия является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований. Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости в мире по данным 2022 г. составляет 5,3 на 100 тыс. человек в год [200] и этот показатель растет [319]. В России в 2022 г. было зарегистрировано 9960 случаев заболевания детей лейкозом, что составило в грубых и стандартизованных показателях частоты 6,79 и 4,82 на 100 тыс. населения соответственно [47]. В пространственном отношении заболеваемость детским лейкозом представляет собой заметную неравномерность по всему миру [317, 287]. Например, стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости лейкемией был зарегистрирован на уровне 4,54 случая на 100 000 в Китае в 2005–2017 гг. с тенденцией к увеличению 1,9% [251], а соответствующие данные по Ираку, собранные за 2000–2019 гг., показывают показатель 3,45 с тенденцией роста 1,23% в год в 2000–2009 гг. [171]. В 1993–2010 годах этот показатель составлял 3,96–4,32 на 100 000 в Японии и 4,58–4,80 на 100 000 в Англии [208]. Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости острым лимфобластным лейкозом, наиболее распространенным типом детской лейкемии, составлял 5,33 на 100 000 в Бразилии в 1997–2004 годах ([213] и 2,25 на 100 000 в Иране в 2006–2014 годах [482].

На Рис. 1.1 стандартизированные по возрасту уровни заболеваемости (ASR) детским лейкозом представлены градациями синего цвета. Наиболее темный оттенок синего цвета соответствует самым большим значениям ASR (выше 5,6 на 100 000). GLOBOCAN и аналогичные ресурсы, собирающие данные со всего мира, такие как Healthdata [518] очень полезны, но к ним следует подходить с осторожностью вследствие использования ими ограниченных баз данных из ряда стран, что может привести к разногласиям, как можно обнаружить при сравнении с исследованиями статистики лейкемии в отдельных странах. Между тем общая картина заболеваемости лейкемией по GLOBOCAN близка к реальности.

Карта на Рис. 1.1 по состоянию на 2022 г. показывает, что глобальное распространение детской лейкемии не привязано жестко к национальным границам. В странах с высоким уровнем дохода и мощной медицинской инфраструктурой лейкемия считается управляемым заболеванием, а показатели выживаемости, как правило, тесно связаны с экономическим статусом страны [532], но уровень заболеваемости не соответствует ни ему, ни качеству медицинской помощи. Несмотря на обширные усилия медицинского сообщества, основные причины такого неравномерного пространственного распределения и роста заболеваемости остаются неясными, а лейкемия остается очень болезненной общественной проблемой.

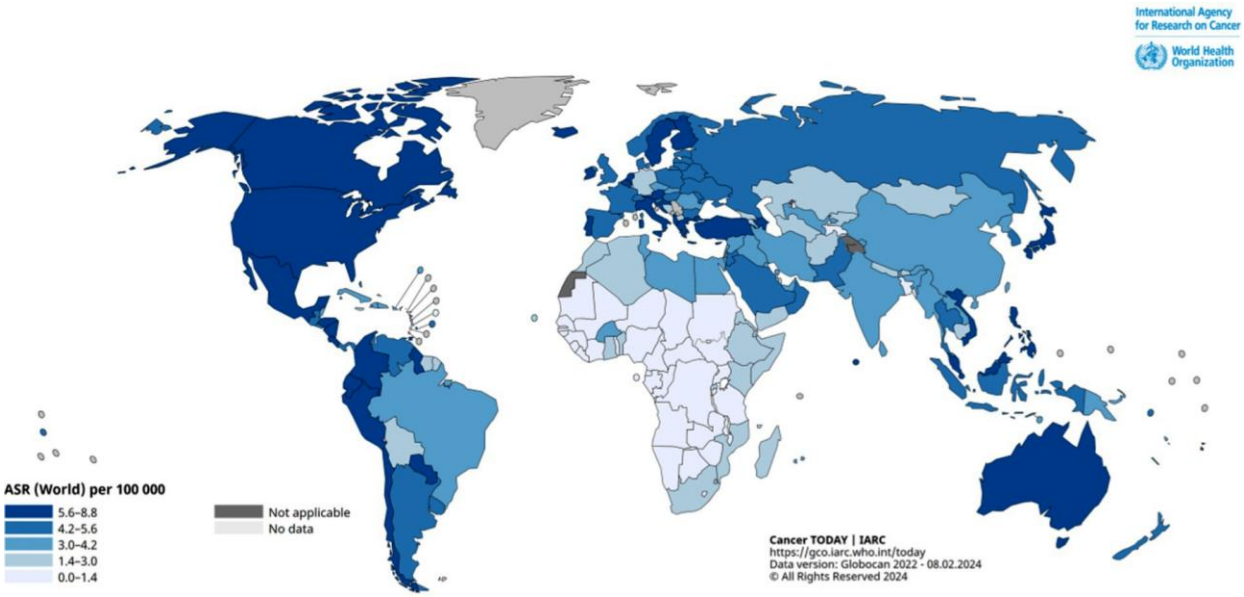


Рисунок 1.1. Карта глобального распределения стандартизованной по возрасту заболеваемости (ASR) детским лейкозом (0–14 лет, оба пола) в 2022-2024 гг. по данным GLOBOCAN Международного агентства по исследованию рака [317].

Следует признать, что наше понимание глобальной ситуации может быть ограниченным из-за неадекватного выявления случаев лейкемии и недостаточного сбора данных в менее развитых странах или в странах с политическими режимами, которые не позволяют показывать реальную статистику заболеваемости. Это ограничение может создать впечатление, что страны, богатые ресурсами и с хорошо развитой системой общественного здравоохранения, демонстрируют более высокий уровень заболеваемости детской

лейкемией, в то время как страны с меньшими ресурсами демонстрируют более низкие показатели заболеваемости. Между тем, по данным Международного агентства по исследованию рака [317], стандартизованный показатель заболеваемости самый высокий в Перу (6,29 на 100 000), Эквадоре (6,25 на 100 000) и Чили (6,21 на 100 000), среди которых только Чили признана Всемирным банком страной с высоким уровнем дохода. GLOBOCAN в значительной степени поддерживает это утверждение, выделяя страны Южной Америки, как наиболее подверженные детской лейкемии. Учитывая изменения в списке стран с наибольшей частотой детского лейкоза из года в год и от источника к источнику, сравнений этих показателей целесообразно дополнить анализом тенденций развития лейкоза.

Впервые рост смертности от лейкемии среди детей был зафиксирован в Англии и Уэльсе с началом второй промышленной революции, причем первые данные были зафиксированы в 1910–х годах [192]. Учитывая, что данные о смертности начала 20 века, когда адекватное лечение было невозможно, могут служить показателем заболеваемости, этот период можно принять за начало устойчивого роста числа детей, больных лейкемией. Отмеченный пик смертности/заболеваемости в возрасте 3–4 лет [192] был обнаружен позднее в разных странах мира [167, 213, 251]. Одна из самых ранних баз данных по детской лейкемии в Европе показывает рост заболеваемости в Дании, начиная с 1940–х годов [292]. Если к началу 1940–х годов младенческий пик заболеваемости приходился на белых мальчиков США, то к концу 40–х годов он обнаружен также у белых девочек США, в начале 1960–х годов – у японских детей, и в меньшей степени – у афроамериканских в США [23, 279]. В 1950–60–е годы в России также отмечался рост заболеваемости детским лейкозом [23]. В префектуре Хоккайдо, Япония, частота острого лимфолейкоза у детей увеличилась в 3 раза с 1969 по 1993 год [252]. Исследование заболеваемости детской лейкемией на юге Таиланда и в США (SEER 9) в 1990–2010–х годах показало общую тенденцию к росту, при более высоких уровнях острого лимфоидного лейкоза в США, и острого миелоидного лейкоза в Таиланде [233].

Montero-Montoya R. et al. [365] охарактеризовали рост заболеваемости лейкемией у детей в Мексике в 2000–2004 гг. на 21% как эпидемию по сравнению с уровнями 1980-1984 гг.

По данным Международного агентства по изучению рака, уровень заболеваемости детей до 5 лет острым лимфоидным и миелоидным лейкозом в 1988–2012 гг. непрерывно увеличивался во многих регионах мира [506]. Продолжение роста частоты всех форм злокачественных новообразований у детей, в том числе лейкемией, как следует из результатов анализа данных статистики, собранной с 1971 по 2013 гг., прогнозируется вплоть до 2030 г. [409]. Базовая логика предполагает, что определенные факторы, способствующие развитию лейкемии, вероятно, являются общими для всех стран, переживающих экономический рост и пропорционально ему загрязняющих окружающую среду. Следовательно, целесообразно изучить возможные связи лейкемии с экологическими факторами, которые могут играть роль в формировании картины заболевания или влиянии на нее.

1.3. Методологические подходы к изучению связей факторов внешней среды с новообразованиями

Изучение экологически обусловленного онкогенеза является перспективным направлением для разработки мер профилактики ЗН и снижения уровней заболеваемости данной патологией [205]. Экологическая эпидемиология исторически фокусируется преимущественно на кластерах заболеваний [529]. Традиционные вопросы «Кто болеет, когда и где» в экологической эпидемиологии ориентированы на нахождение пространственно-временных кластеров для определенных групп населения и какого-либо заболевания (типа заболеваний). Эти три вопроса объединены вопросом «Почему?» или «Какой экологический (природный или техногенный) драйвер служит причиной возникновения тех или иных пространственно-временных кластеров?» Ожидается, что найти биологически объяснимую причинную связь между

факторами окружающей среды и болезнями может быть совершенно недостижимо. Однако даже видимая корреляционная связь между экологическими факторами и болезнями может быть важным сигналом.

Пространственно-временная эпидемиология использует все имеющиеся локализованные регистры заболеваемости и/или смертности от болезней для широкого спектра групп населения (например, возрастных когорт, возрастных классов, пола, этнической принадлежности и т. д.). Эти локализованные временные ряды характеристик заболевания, полученные для временного анализа, могут быть длинными или короткими, могут иметь пробелы. Очень часто временные ряды имеют сезонность или какие-то другие циклические особенности и тенденции, хотя тенденции в значительной степени не могут быть просто объяснены биологическими, физическими или какими-либо другими естественными причинами. Таким образом, временные ряды заболеваемости и/или смертности от болезней вряд ли могут быть представлены стационарными стохастическими аппроксимациями с постоянными моментами (например, средним и стандартным отклонением) во времени. С другой стороны, характеристики заболеваний должны иметь некоторые авторегрессионные особенности (т.е. их недавние значения будут зависеть от предыдущих исторических значений по некоторым естественным причинам, таким как генетические, демографические или (иногда) методам регистрации). Принимая во внимание историческую зависимость текущих значений во временных рядах от прошлого, мы должны предположить, что их остаточная стохастическая составляющая также должна быть связана с предыдущими значениями остатков, но, возможно, с другой трактовкой при описании некоторых событий, которые могут повлиять на их значения (например, при изменении в системе регистрации и т.п.). Потенциальные экологические факторы возникновения заболеваний, как климатические, так и антропогенные, несмотря на то что многие из них поддаются разумному моделированию, также имеют стохастическую составляющую.

Анализ пространственно-временных закономерностей в экологической эпидемиологии основан на анализе и прогнозировании временных рядов. В экологической эпидемиологии разработан значительный объем методов анализа для определения кластеров заболеваний и их воздействия на экологические факторы: обнаружение пространственной автокорреляции для соседних областей, использование пространственной статистики Морана I или статистики Гетиса-Орда Ги, обучающих машин пространственного анализа, и другие методы [471]. Такие корреляционные исследования на основе геоинформационных систем трудны для восприятия.

Анализ временных рядов возник почти сто лет назад как раздел практической статистики, но особенно широкое развитие получил в последние тридцать лет [366]. Сначала были разработаны классические статистические модели. Впоследствии для уточнения анализа временных рядов были предложены методы экспоненциального сглаживания. В настоящее время в основном применяются модели Бокса — Дженкинса (авторегрессионная интегрированная скользящая средняя, англ. AutoRegressive Integrated Moving Average, ARIMA). Некоторые подходы к анализу временных рядов теперь включают машинное обучение. Интерпретируемые как стохастические временные ряды, значения факторов окружающей среды часто имеют авторегрессионное поведение из-за своей физической и/или химической природы и демонстрируют нестационарность, связанную с изменением тенденций, сезонностью или другими причинами.

Между тем, временные ряды характеристик фиксированных заболеваний для разных пространственных единиц могут коррелировать или нет, в зависимости от размера пространственных единиц. Если пространственные единицы велики и не связаны демографическими процессами (например, миграцией), можно предположить, что их временные ряды, отражающие характеристики заболеваний, независимы. Экологические факторы для крупных пространственных единиц также могут быть независимыми, если эти единицы не связаны какими-либо совместными экологическими или физическими

процессами. Более того, возможные статистические связи между факторами окружающей среды и характеристиками заболеваний также можно увидеть только в некоторых определенных пространственных и временных масштабах.

При ограниченных размерах выборок (менее 40 пунктов), традиционным методам проверки гипотез может не хватать достаточной статистической мощности для обнаружения значимых связей между переменными. Корреляционный анализ предлагает более надежную альтернативу, фокусирующуюся на силе и направлении взаимосвязей без строгой зависимости от размера выборки. Проверка гипотез часто основывается на предположении о нормальности, которое может быть сложно обеспечить при небольших размерах выборки. Корреляционный анализ менее чувствителен к предположениям о распределении, что делает его пригодным для исследовательского анализа, когда нельзя предположить нормальность данных. В ситуациях, когда целью является изучение потенциальных связей между переменными или выработка гипотез для дальнейшего исследования, корреляционный анализ обеспечивает гибкий и информативный подход. Это позволяет выявлять закономерности или тенденции в данных, не требуя заранее определенных гипотез. Коэффициенты корреляции предлагают прямую меру силы и направления взаимосвязей между переменными, облегчая четкую и краткую интерпретацию результатов по сравнению с традиционными проверками гипотез. Несмотря на небольшие размеры выборки, корреляционный анализ остается надежным, особенно при изучении сильных взаимосвязей между переменными. Это позволяет исследователям получить ценную информацию и определить потенциальные направления для дальнейших исследований или принятия решений даже при отсутствии статистической значимости. Таким образом, при работе с небольшим размером выборки корреляционный анализ предлагает гибкий и информативный подход к пониманию взаимосвязей между переменными, что делает его ценным инструментом при исследовании данных и выработке гипотез.

1.4. Канцерогенные факторы окружающей среды

Канцерогенные факторы окружающей среды включают воздействие ионизирующей радиации, космических лучей, различных химических веществ, озона и радона [247, 368, 381]. Это может сочетаться с этническими факторами и особенностями образа жизни, поскольку уровень концентрации озона, к примеру, выше в сельской местности, а радон представляет угрозу для людей, проживающих в подвалах или на нижних этажах зданий с трещинами в полах и стенах, и при недостаточной вентиляции. Кроме того, некоторые исследования указывают на потенциальную связь между воздействием электромагнитных полей, например, излучаемых линиями электропередач или электроприборами, и новообразованиями.

Различие между факторами, не связанными с окружающей средой, и факторами окружающей среды заключается в закономерностях их корреляции: первые обычно не коррелируют и отличаются в разных местах, образуя основу статистического распределения показателей заболеваемости. Напротив, последние могут одновременно варьироваться на гораздо более крупных территориях, что потенциально может привести к заметным различиям и тенденциям заболеваемости злокачественными новообразованиями на уровне страны.

1.4.1. Канцерогены атмосферы

Нарастающее задымление воздушной среды является одной из примет нашего времени. Оно обусловлено как источниками антропотехногенного происхождения (промышленный дым, выхлопные газы транспортных средств, дым вследствие курения табака, марихуаны и курительных смесей), так и естественными причинами, из которых к наиболее значимым можно отнести лесные пожары.

Около 60% обусловленных дымом выбросов парниковых газов возникает в антропогенной среде и связано с обеспечением охлаждения и обогрева зданий, генерацией электричества для освещения, бытовой техники, электроники и вычислительной техники, а также с созданием источников энергии для движения транспорта внутри урбанизированной среды [297]. В 2018 году выбросы парниковых газов выросли до 51,8 млрд тонн в эквиваленте эквивалента CO_2, при этом выбросы от сжигания ископаемого топлива транспортом, для нужд промышленности и производства электроэнергии составили 37,5 млрд тонн [483].

Все виды дыма, по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) – табачный, выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, сварочные газы, дым вследствие сгорания угля, древесины, биомассы – являются канцерогенами [303]. Уточнение особенностей действия различных форм дыма является одним из ключей к повышению эффективности профилактики рака.

1.4.1.1. Общие канцерогенные свойства дыма

Наиболее важными компонентами всех видов дыма, с точки зрения их канцерогенного действия, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), формальдегид, тяжелые металлы и микрочастицы (PM) размером менее 10 мкм [278, 303, 486]. При горении также образуются диоксины (полихлорированные ароматические соединения и нехлорированные ПАУ) – вездесущие высокотоксичные соединения, по опасности загрязнения Земли стоящие рядом с ядерными катастрофами [337]. Это негенотоксичные канцерогены, вызывающие неопластическую трансформацию без непосредственного взаимодействия с ДНК. Они воздействуют на цитохромы P450, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу, способствуя пролиферации клеток и возникновению рака [444]. Помимо этого, в дыме содержатся вещества общетоксического действия, усиливающие действие канцерогенов, такие как акролеин, оксиды азота, свободные радикалы и перекисные соединения [5, 78, 303].

Общим для всех видов дыма является присутствие металлов, в том числе относящихся к канцерогенам первой группы, таких как кадмий (Cd), мышьяк (As), никель (Ni), хром (Cr) [303]. Токсичность тяжелых металлов обусловлена тремя механизмами: блокированием сульфгидрильных групп SH-ферментов, вытеснением биогенных металлов, и прямым участием в окислительно-восстановительных реакциях. При этом Fe, Cu, Cr и Co непосредственно способствуют генерации супероксид-иона • O_2^-, в то время как Cd, Zn, Ni и AI нарушают работу электронно-транспортной цепи и индуцируют перекисное окисление липидов [142]. Установлено, что кадмий модулирует экспрессию генов и передачу сигналов и снижает активность белков, участвующих в антиоксидантной защите, препятствуя репарации ДНК и модифицируя развитие рака [444]. Кобальт провоцирует образование активных форм кислорода (АКМ) и повреждение ДНК в тканях мозга, нарушая пролиферацию, дифференцировку и вызывая апоптоз [444]. С накоплением уровня кадмия и свинца в верхнем слое почвы связано увеличение заболеваемости детей лейкемией [193].

Переносчиком ПАУ, металлов и других канцерогенных веществ дыма в локальном и глобальном масштабе являются микрочастицы углерода [305]. Наиболее высокие уровни загрязнения воздуха частицами углерода $PM_{2.5}$ регистрируются в высокоразвитых странах Европы и Америки [521]. Согласно многочисленным исследованиям, увеличение концентрации в атмосфере $PM_{2.5}$ и PM_{10} значительно увеличивает риск заболеваемости и смертности от рака легкого [217, 221]. Установлено повышение риска смерти от рака почки и мочевого пузыря в зависимости от концентрации $PM_{2.5}$ в окружающей воздушной среде [174]. А загрязнение воздуха сверхмалыми частицами размером менее 0,1 мкм увеличивает риск заболевания опухолями мозга [530]. Результатом регулярного воздействия дыма является увеличение у пожарных риска возникновения множественной миеломы и неходжкинской лимфомы (НХЛ) в 1,5 раза, и в 2 раза – рака яичка [197, 437].

1.4.1.2. Выхлопные газы

Одним из основных антропогенных источников загрязнения атмосферного воздуха в настоящее время является автотранспорт. Над крупными городами атмосфера содержит в 10 раз больше аэрозолей и в 25 раз больше газов. При этом 60–70% загрязнения дает автомобильный транспорт [115].

Твердые частицы выхлопных газов представлены, помимо углерода, металлами (Cr, Fe, Cu, Zr, Ni), в том числе большим количеством драгоценных металлов (Au, Pt, Pd, Ir). Частично металлические микрочастицы являются продуктами сгорания масла и топлива (Fe, Pb, Cr, Zn, Sr). Причина примеси к отработанным газам драгоценных металлов – каталитические нейтрализаторы, поскольку все микрочастицы Au, Pt, Pd, Ir имеют примерно один и тот же размер (200–300 нм), и обнаруживаются только в выхлопных газах бензиновых двигателей [54]. Интересно отметить, что пробег автомобиля не влияет на количество и размер твердых частиц, которые выбрасываются в окружающею среду, и машины без пробега в этом отношении не являются экологически более безопасными [54].

Ключевым отличием выхлопных газов от других видов дыма является наличие в них бензола. Согласно классификации МАИР, бензол является доказанным канцерогеном для человека [303]. Установлено, что проживание вблизи мест добычи нефти и газа увеличивает риск заболевания лимфомами [209]. Имеются данные о связи между воздействием бензола на рабочем месте и НХЛ [258]. Также при профессиях, связанных с выхлопными газами дизельных двигателей, выявлен повышенный риск возникновения множественной миеломы [441].

Воздействие на будущую мать до беременности, и в последующем на плод продуктов сгорания бензина и дизельного топлива увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [435]. Высокий социально-экономический статус семьи, отражающий интенсивность использования автомобиля, либо связь работы матери с выхлопными газами, ассоциированы с

увеличенным риском возникновения нейробластомы и опухолей центральной нервной системы у детей [399, 436, 465]. На связь выхлопных газов с заболеваемостью детей опухолями мозга указывают и другие авторы [365].

В проведенном в США (штат Миннесота) исследовании установлена положительная корреляция между социально-экономическим статусом и относительным риском возникновения у ребенка лейкоза [465]. Обнаружена связь заболеваемости детской лейкемией со степенью загрязнения воздуха выхлопными газами [365] и расстоянием от места проживания до автозаправки [313].

Согласно официальным отчетам МНИОИ им. П.А. Герцена, с 1997 по 2020 гг. заболеваемость детей лейкозом в России имеет достоверную тенденцию к росту [47]. Возможной причиной этого тренда является нарастающее загрязнение воздуха выхлопными газами автомобилей, количество которых в России за этот период увеличилось в 3 раза [136, 138].

1.4.1.3. Табачный дыма

По статистике не менее трети всех случаев онкологических заболеваний в той или иной степени связывают с курением, что делает сигаретный дым канцерогенным фактором риска номер один [8]. В табачном дыме содержится около 5000 химических соединений, распределенных в газовой фазе (90% массы) и фазе частиц. В смоле (фаза частиц) содержатся никотин, бенз(а)пирен и другие ПАУ. Газовая фаза представлена оксидами углерода, азота, аммиаком, а также диметилнитрозамином, формальдегидом, цианистым водородом и акролеином [5].

Из канцерогенов первого класса [303] в табачном дыме присутствуют ПАУ и их производные (бензол, бенз(а)пирен, 2-нафтиламин, 4-аминобифенил), летучие органические соединения (винил хлорид) и специфичные для табака нитрозамины [5, 8, 338]. Содержащиеся в табаке в большом количества полифенолы и хиноны [421] в условиях высокой концентрации кислорода в легких способствуют запуску цикла генерации пероксида водорода и свободных радикалов [8]. Из тяжелых металлов в табачном дыме содержатся такие

канцерогены человека первой группы, как кадмий, мышьяк, никель, хром и бериллий [8, 303].

Следует отметить, что табачный дым является главной причиной загрязнения воздуха в помещениях микрочастицами углерода всех размеров, значительно превосходя по интенсивности выброса работающий экодизельный двигатель на холостом ходу за аналогичное время [405]. Даже кратковременное воздействие пассивного табачного дыма в автомобилях приводит к значительному увеличению уровня табачных биомаркеров у некурящих [188]. Ребенок, проводящий всего десять минут в машине с курильщиком, получает увеличение среднесуточной концентрации $PM_{2.5}$ на 30% [404].

В табачном дыме обнаружены в очень высокой концентрации радиоактивные компоненты, такие как полоний-210, свинец-210 и калий-40. Помимо этого, присутствуют радий-226, радий-228 и торий-228. Проведенные в Греции исследования показали, что табачный лист содержит изотопы цезий-134 и цезий-137 чернобыльского происхождения. В легких у курильщиков зафиксированы отложения полония-210 и свинца-210, благодаря чему курильщики подвергаются намного большим дозам облучения по сравнению с естественным фоном [5]. Полоний-210 отлагается преимущественно в местах бифуркации бронхов, то есть именно в той области, где обычно начинается рак легкого. Ежегодная доза облучения, получаемая бронхиальным эпителием человека, выкуривающего 1,5 пачки сигарет в день, эквивалентна 1500 рентгенологических исследований грудной клетки [5].

В организме курящего одной из наиболее чувствительных и реактивных к дыму систем является иммунная система. Ее клетки являются мощным источником АКМ, реагируя при этом на малейшие изменения редокс баланса окружающей среды [8]. Никотин обладает иммуносупрессивным действием, снижая фагоцитарную активность нейтрофилов [8], подавляя провоспалительные цитокины в макрофагах [393, 462], индуцируя регуляторные макрофаги, которые способны ограничивать пролиферацию Т-лимфоцитов. Эта модуляция происходит посредством воспалительного рефлекса, при котором блуждающий

нерв взаимодействует с селезеночным нервом, высвобождая норадреналин в селезенке [462].

Сигареты являются источником специфичных для табака нитрозаминов, таких как N'-нитрозонорникотин [299]. Локальный иммунодефицит в результате воздействия на шейку матки повышенных уровней никотина, котинина и других канцерогенов табачного дыма при инфицировании вирусом папилломы человека повышает вероятность развития рака этой локализации [757]. В клетках эпителия шейки матки курящих женщин выявлено значительное увеличение аддуктов нитрозаминов с ДНК. Это служит прямым подтверждением роли канцерогенов табачного дыма в этиологии рака шейки матки [8].

Курение матери до- и во время беременности достоверно увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [473]. Имеются данные о том, что курение табака увеличивает общий риск развития лимфомы Ходжкина у взрослых, причем при выкуривании ≥15 сигарет в день этот риск значительно увеличивается (OR = 2,47), особенно в отношении смешанно-клеточной формы лимфомы (OR = 5,60) [488]. У людей, выкуривающих более 15 сигарет в день, относительный риск развития НХЛ составляет 1.42, а в отношении фолликулярной лимфомы он увеличен до 2.43 [488]. Также установлено увеличение риска множественной миеломы при курении (OR = 1,7) [441].

1.4.1.4. Дым лесных пожаров

Природные пожары, в числе других факторов внешней среды, угрожают самим основам здоровья человечества. Ежегодный выброс в атмосферу пыли и аэрозолей от лесных пожаров (20–150 млн т) сопоставим по объему с выбросами деятельности вулканов (10–200 млн т), что позволяет рассматривать лесные пожары как самый мощный фактор преобразования природы [150].

В 2017–2020 годах по сравнению с 2001–2004 годами почти в 60% стран увеличилось количество дней, в течение которых люди подвергались воздействию очень высокой или чрезвычайно высокой пожарной опасности, а в 72% стран за

тот же период увеличилась подверженность людей воздействию лесных пожаров [484].

Россия занимает первое место в мире по площади лесов. На нашу страну приходится 20% от их мировых запасов [420], в том числе половина хвойных лесов планеты [146]. Леса занимают 70% территории России, при этом в связи с климато-географическими особенностями на большинстве территорий имеется высокая предрасположенность к большим лесным пожарам [146].

Особо предрасположены к пирогенным катастрофам леса Восточной Сибири и Дальнего Востока на огромной площади от Енисея до Тихого океана. Весной и в начале лета из пустынь Средней Азии, Монголии и Китая на эту территорию вторгаются огромные массы сухие горячие воздушные массы, наполненные большим количеством песчаной пыли, резко снижающие процесс образования осадков. При этом Дальний Восток России и Восточная Сибирь имеют наименьший запас почвенной влаги по сравнению с другими районами умеренных широт. Дефицит осадков осенью, малоснежная зима и теплая весна приводят к частым засухам. А с началом лета над Сибирью и Дальнем Востоком вследствие максимального радиационного прогрева в тропосфере преобладает антициклоническая циркуляция. Горячий сухой воздух в антициклонах способствует возникновению пожаров с последующим задымлением атмосферы. Дополнительное поступление в атмосферу дымовых аэрозолей дополнительно повышает устойчивость высотного тропосферного гребня [120]. Над крупными лесными пожарами возникают стабильные зоны высокого атмосферного давления, препятствующие приближению несущих осадки циклонов [11]. Формируемая таким образом устойчивость крупной барической систем возникает с начала лета и продолжается вплоть до его окончания [120], способствуя возникновению лесных пожаров, и одновременно препятствую их естественному прекращению.

Вследствие указанных причин в России ежегодно возникает от 10 до 40 и более тысяч лесных пожаров, причем при снижении в последние десятилетия абсолютного числа лесных пожаров наблюдается рост уничтоженных в

результате площадей лесных земель в расчете на один пожар [129]. Каждый год огонь уничтожает в России леса на площади более 18 млн га [62]. Масса сгорающих органических материалов при лесных пожарах в среднем составляет 15 т/га [78, 83]. Дым лесных пожаров представляет собой аэрозольно-газовую смесь, состоящую из CO, CO_2, NO_2, SO_2, водных испарений и мельчайших твердых частиц (сажи, золы, пепла и капель смолы), присутствуют также акролеин и ацетальдегид [78]. При сгорании 1 т растительной массы выделяется 125 кг окиси углерода, 12 кг углеводородов, 2 кг оксидов азота, 22 кг твердых частиц [78]. В результате лесных пожаров в нашей стране происходят ежегодные выбросы в атмосферу газообразных и твердых частиц, сопоставимые по величине с теми, которые бы могли появиться при сжигании всей перерабатываемой в России нефти [78].

В дыме лесных пожаров обнаружены различные ПАУ, включая бензол, толуол, этилбензол. Согласно расчетам, при хроническом воздействии это десятикратно увеличивает избыточный риск развития рака в течение жизни [298, 305]. При лесных пожарах на границе с жилой застройкой в воздух выбрасывается значительно больше бензапирена, чем при лесных пожары в дикой природе [295].

При лесных пожарах происходит активное перераспределение содержащихся в древесине и других горючих лесных материалах металлов. В составе дыма обнаруживаются активные воздушные мигранты – Hg, Cd, Pb, Zn, Mn, As, Sb, Se, а в золе на пожарище пассивно накапливаются Cr, Ni, Co, V, Mg, Si, Fe, Th, Ca и K, которые в последующем могут также перемещаться с воздухом и водой [150].

С каждого гектара сгоревшего леса в воздух поднимается 8-10 т дымовых частиц [83], 90% которых имеют размеры менее 0, 1 мкм [78]. По данным исследователей из Австралии, длительное воздействие $PM_{2.5}$ вследствие лесных пожаров приводит к метилированию ДНК клеток крови [525]. Исследование воздуха в зоне лесных пожаров показало высокие концентрации акролеина, бензола и формальдегида, имеющих высокие корреляции Спирмена с PM (rs >

0,93), что указывает на сильную связь между ними и подтверждает транспортную функцию микрочастиц для канцерогенных веществ [264].

Важной особенностью дыма лесных пожаров является наличие в нем значительного количества радионуклидов. Поступающие в атмосферу радиоактивные продукты создают глобальный фон с максимальными значениями на 40–50 градусе с.ш. [150]. В настоящее время установлено, что с точки зрения последствий облучения, цезий в 7-15 раз опаснее ^{90}Sr [150], поэтому уровни антропогенного загрязнения природы оценивают по количеству цезия. Исследования в бореальной среде Швеции, которая была загрязнена после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году, показали, что ^{137}Cs мигрировал вниз в органическом материале, что предполагает потенциально значительно более высокие выбросы ^{137}Cs при сильных лесных пожарах с интенсивным горением органического вертикального профиля в торфяниках и леса [262]. Крупные пожары в загрязненных лесных районах приводят к повторному попаданию этих радионуклидов в атмосферу и облучение лиц, принимающих участие в тушении, а также жителей населенных пунктов с подветренной стороны [417]. Сильный лесной пожар на загрязненной территории площадью 10 000 га потенциально может привести к выбросу до 7 ТБк ^{137}Cs [262]. Остаточная зола сильно обогащена ^{137}Cs. После улетучивания ^{137}Cs с дымом остаются дополнительные пути перемещения ^{137}Cs в окружающей среде с золой [314]. В 2000 г., через 14 лет после Чернобыльской аварии, среднее количество ^{137}Cs «чернобыльского» происхождения в почвах центральных районов Якутии составляло от 74,6% до 100% [150].

Лесные массивы в большинстве случаев несколько снижают величину радиационного фона в сравнении с прилегающими к ним открытыми пространствами очевидно вследствие того, что аккумуляция растениями всех радионуклидов, кроме радия, незначительна [134]. По данным работы на территории Рязанской области, «чернобыльский» ^{137}Cs увеличивает вероятность развития злокачественных новообразований от внешнего гамма-излучения на 19 процентов [134].

Однако часто техногенный вклад в радиоактивность существенно переоценивается, а роль естественных радионуклидов – радия (^{226}Ra), тория (^{232}Th) и калия (^{40}K) – вообще не учитывается [134]. Между тем основным фактором канцерогенного риска лесных пожаров является именно удельная активность естественных радионуклидов, распределение которых контролируется природными процессами [134]. В лесах Сибири, составляющих 80% лесов России, каждый год возникает более 30 тыс. пожаров, вследствие чего в воздух попадает 2 млн т продуктов горения. В их составе есть как активные воздушные мигранты (природный радионуклид ^{238}U, искусственные элементы ^{90}Sr, ^{137}Cs, $^{239+240}$Pu), так и пассивно накапливающиеся на пожарище (^{232}Th, ^{40}K) [150]. При этом, с точки зрения воздействия на здоровье людей, вторичное перераспределение радионуклидов в ландшафтах имеет весьма значительные масштабы. Согласно расчетам, с каждых 5 млн га сгоревших лесов в воздух поднимается 19,4 тонны урана [150]. Представляется обоснованным предположить, что именно наличие радионуклидов в дыме лесных пожаров является фактором, определяющим его значительное канцерогенное действие на человеческую популяцию.

Дым лесных пожаров представляет собой растущую угрозу здоровью всего человечества. Установлено, что моча у лиц, работающих на тушении лесных пожаров, после рабочей смены обладает выраженными мутагенными свойствами [513]. Изучение последствий обширных продолжительных лесных пожаров в Хабаровском крае в 1998 и 2001 гг., показало, что обусловленная ими задымленность воздуха приводит к существенному патогенному воздействию на клеточные мембраны, снижая их резистентность к оксидантам [71]. При этом особо чувствительны к такому воздействию дети, беременные женщины и плод [202].

В эксперименте на крысах выявлен трансгенерационный эффект экспозиции дыма лесных пожаров у животных первого поколения, предположительно опосредованный эпигенетическим программированием в сенсомоторной коре, стриатуме и гиппокампе у особей из числа потомков обоего пола [151]. Установлено, что воздействие дыма лесных пожаров в модельных

условиях на белых крыс-самцов способно изменять метилирование ДНК клеток их крови и оказывать трансгенерационное воздействие на потомков мужского пола при отсутствии структурных нарушений в ДНК половых клеток родителей [59].

Таким образом, все виды дыма следует рассматривать не только как причину рака органов дыхания, но и как важный этиологический фактор системных новообразований: опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, центральной и периферической нервной систем, мягких тканей и скелета. Важной особенностью табачного дыма является его значимая патогенетическая роль в возникновении рака шейки матки вследствие наличия тропных специфических нитрозаминов, и обусловленной никотином локальной иммуносупрессии. Отличительной чертой выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания является высокое содержание бензола, что определяет их значение в этиологии гемобластозов, и прежде всего детского лейкоза. Специфика действия дыма лесных пожаров определяется наличием в нем большого количества сверхмелких частиц углерода $PM_{0.1}$, проникающих сквозь гематоэнцефалический барьер и способствующих возникновению опухолей центральной нервной системы. Другой, еще более значимой особенностью этого вида дыма, является высокий уровень его загрязнения искусственными и природными радиоактивными элементами. Данный аспект определяет высочайшую канцерогенную опасность лесных пожаров, и делает разработку эффективных мер по их предупреждению одной из важнейших задач для человечества.

1.4.2. Компоненты космической погоды

В качестве компонентов космической погоды обычно рассматриваются вариации излучения Солнца во всех диапазонах, изменения его магнитного поля и числа солнечных пятен. Солнечная активность, как ведущий фактор космической погоды, в свою очередь отражается на параметрах межпланетной среды,

интенсивности космических лучей, и во всех оболочках нашей планеты, от магнитосферы, верхней атмосферы и ионосферы до литосферы и биосферы [102].

1.4.2.1. Солнечная активность

Солнце является причиной и условием существования жизни. Все его излучения, как заметил А.Л. Чижевский, «заставляют каждый атом поверхностных оболочек Земли резонировать созвучно тем вибрациям, которые возникли на центральном теле нашей системы» [144].

Ярким подтверждением этого являются результаты исследования, проведенного в Норвегии. Изучение связи между датой рождения и солнечной активностью в 1676-1878 гг. показало, что продолжительность жизни у лиц, рожденных в период максимальной активности Солнца, на 5,2 года меньше, нежели у рожденных во время минимальной солнечной активности. Также было установлено, что высокая солнечная активность снижает женскую фертильность у представительниц беднейших слоёв населения, не влияя на мужчин и женщин из обеспеченных классов [461].

Термин «солнечная активность» обозначает периодические изменения магнитного поля Солнца, и включает в себя цикл пятен на Солнце, цикл фонового поля, образованного корональными дырами, и цикл полярного поля, образованного полярными корональными дырами и полярными факелами. Так называемый «одиннадцатилетний цикл» Швабе-Вольфа в действительности продолжается от 7 до 17 лет и представляет собой половину основного цикла Хейла (в среднем 22 года). В соответствии с законом Хейла, в соседних циклах Швабе-Вольфа направление общего магнитного поля в каждом из полушарий Солнца устанавливается в противоположном направлении [88]. Гелиосферный токовый слой, разделяющий противоположно направленные поля от северного и южного полюсов Солнца, наклонен к плоскости солнечного экватора, причем угол наклона меняется и максимален в период максимума солнечной активности. Вследствие этого Земля в процессе вращения Солнца периодически находится

севернее или южнее токового слоя. Это приводит к смене знака секторов межпланетного магнитного поля [135]. Начиная с 23 цикла солнечной активности угол наклона гелиосферного токового слоя прогрессивно увеличивается [281].

Установлено наличие эпох пониженной активности Солнца (циклы 12-16, 24, и с большой вероятностью 4 последующих), повышенной активности (циклы 18-22) с переходными периодами между ними (циклы 11, 17 и 23), во время которых примерно за 15 лет происходит подготовка к наступлению следующей эпохи солнечной активности [56].

Известно, что космическая погода влияет на биообъекты по-разному [236, 237, 241, 416], но главное в солнечно-земных взаимодействиях заключается в том, что ничто, исходящее от Солнца, не влияет напрямую на Землю и земную биосферу. Солнечное излучение охватывает весь электромагнитный спектр, определяемый «солнечной постоянной» и составляющий в среднем около 1,361 кВт на квадратный метр, с небольшими колебаниями около 0,2% в течение солнечного цикла. Спектр распространяется на все частоты и энергетические диапазоны, включая видимый свет, ультрафиолетовое (УФИ) и рентгеновское излучение. Также солнечное воздействие на Землю включает солнечные космические лучи, солнечный ветер и межпланетное магнитное поле [135].

Полного вакуума между Землей и Солнцем не существует, это пространство заполнено плазмой солнечного ветра, являющейся продолжением расширяющейся солнечной короны, и состоящей преимущественно из протонов и электронов. Важнейшим свойством солнечного ветра является его способность переносить межпланетное магнитное поле, определяющее эффективность взаимодействия высокоскоростных потоков солнечного ветра с магнитосферой Земли, вызывающих магнитные бури.

Энергичные частицы с энергией выше 100 МэВ, испускаемые во время солнечных вспышек, называются космическими лучами (КЛ), в отличие от частиц с меньшей энергией. Последние могут ускоряться как при солнечных вспышках, так и при толчках, вызванных высокоскоростными потоками, корональными выбросами массы. Другим источником ускоренных частиц являются ударные

волны, связанные с областями взаимодействия потоков, представляющими собой границы высокоскоростных потоков из корональных дыр. Существуют также механизмы, ускоряющие частицы до энергий МэВ локально в солнечном ветре посредством магнитного пересоединения [226].

Космические лучи галактического происхождения (ГКЛ) — это частицы высокой энергии, приходящие из-за пределов Солнечной системы. Они направлены от краев гелиосферы к Солнцу. В отличие от солнечных космических лучей (СКЛ), интенсивность которых соответствует циклу солнечной активности и достигает пика в максимуме солнечной активности, ГКЛ сметаются возросшим межпланетным магнитным полем во время максимума солнечной активности, поэтому их поток антикоррелирует с солнечным циклом. СКЛ преимущественно состоят из протонов и гелия, а в состав ГКЛ входит разнообразный набор частиц высоких энергий, таких как протоны, электроны, более тяжелые ядра, и даже частицы антивещества.

Влияние Солнца на живые организмы всегда косвенное, и поиск действующего агента, ответственного за тот или иной биоэффект, представляет собой сложнейшую задачу гелиобиологии [135]. Земная магнитосфера отклоняет солнечный ветер и большинство энергичных частиц. Единственными регионами, действительно опасными для биосферы, являются каспы – воронкообразные структуры магнитного поля Земли вблизи полюсов и авроральных овалов, куда могут проникать КЛ и энергичные частицы. В области каспов линии геомагнитного поля направлены к поверхности Земли и не могут предотвратить прохождение КЛ.

Дополнительно Земля защищена плотной атмосферой, поглощающей рентгеновские лучи. Изменения интенсивности УФИ преимущественно определяются облачностью и зависят от сезона. Остаточные проявления солнечных бурь отражаются в изменениях климата в длительных временных масштабах от нескольких лет до столетий, динамических процессах в системе атмосфера-ионосфера, и вариациях геомагнитного поля различной временной протяженности [328].

1.4.2.2. Геомагнитная активность

Хотя влияние солнечной активности на живые организмы посредством изменения геомагнитного поля обсуждается на протяжении несколько десятков лет, однозначные общепринятые представления до сих не сформированы в связи с малыми интенсивностями электромагнитных полей (ЭМП), расхождением теоретических представлений и междисциплинарностью исследований [14].

Между числом Вольфа и магнитной активностью Солнца имеется прямая связь, приводящей в свою очередь к воздействию на геомагнитные поля [117]. Геомагнитная и солнечная активности достигли максимума в 1957 г. с последующим снижением их уровней. При этом геомагнитная активность ранее запаздывала относительно солнечной, но время отставания постепенно уменьшалось, и в 22-23 циклах солнечная и геомагнитная активность синхронизировались [135].

После вспышки на Солнце околоземное космическое пространство получает электромагнитный удар. Затем в срок от нескольких минут до десяти часов приходит корпускулярный удар в виде потока солнечных протонов. А через 17–96 ч в околоземное космическое пространство вторгаются потоки плазмы повышенной скорости, плотности и температуры. Именно плазменный удар и вызывает возмущения магнитные бури. Выбросы солнечных волокон и высокоскоростные потоки из корональных дыр также приводят к возникновению геомагнитных возмущений. Межпланетные ударные волны и следующие за ними потоки солнечной плазмы приводят к ионосферным и магнитным возмущениям в околоземном космическом пространстве [55].

За 3 дня до вспышечного события обнаружены колебания Н-компоненты геомагнитного поля. Далее, за 2 дня до вспышки, мощность колебаний снова опускается ниже уровня значимости. В спектре УФИ Солнца за 3 дня до вспышки значение мощности колебаний с периодами 30–60 минут увеличивается относительно значений за предыдущие 3 дня и продолжается около 3 часов, причем рост мощности колебаний этих периодов на несколько минут раньше

колебаний геомагнитного поля [117]. Обнаружен причинно-следственный перенос информации от параметров солнечного ветра к геомагнитным индексам. Вертикальная составляющая межпланетного магнитного поля влияет на индекс аврорального электроджета с задержкой передачи информации 10 мин, и геомагнитные возмущения на средних широтах, измеряемые по симметричному полю в индексе H-компоненты с задержкой около 30 мин. Наблюдаемые причинно-следственные связи соответствуют линейной передаче информации с задержкой во времени [203].

Установлено наличие двух независимых популяций магнитных бурь, не связанные ни временем, ни причинами возникновения. Бури с внезапным началом вызываются корональными выбросами масс, тогда как бури с постепенным началом обусловлены высокоскоростными потоками солнечного ветра, истекающими из корональных дыр. Механизм взаимодействия инициирующих бури компонентов солнечной активности с магнитным полем Земли одинаков [124, 125], при этом чем выше географическая широта, тем сильнее влияние космической погоды и вызванных ею колебаний геомагнитного поля [60].

Изменения магнитного поля Земли носят название геомагнитных вариаций. Их количественной мерой являются геомагнитные индексы. Существуют локальные индексы (C, K), вычисленные в конкретной обсерватории и отражающие величину геомагнитной возмущенности в этой области. Геомагнитную активность на всей Земле характеризуют планетарные индексы: Kp, ap, Ap, am, Am, aa, Aa. Помимо этого, ряд индексов фиксируют магнитную возмущенность от определенных источников: Dst, AE, PC [84].

В анализ включены индекс PC Tule (отражает магнитные возмущения в области Северного полюса); индексы AE, AL, AU (характеризуют колебания геомагнитного поля в зоне полярных сияний); Kp (средние значения возмущения горизонтальных компонент магнитного поля между 48 – 63 градусами геомагнитных широт); ap (отражает изменения наиболее возмущенного элемента магнитного поля между 23-66 градусами широты; Dst (характеризует геомагнитную активность в низких широтах) [84]. Особо следует отметить индекс

AL (auroral low), который отражает магнитную активность в высоких широтах Северного полушария только местной зимой, а летом, напротив, он демонстрирует связь с южной полярной областью [343].

1.4.2.3. Космические лучи

Галактические космические лучи, отражающие влияние межзвездной среды и не имеющие прямого отношения к Солнцу, в силу традиции также рассматриваются вместе с солнечными факторами [97]. График интенсивности галактических космических лучей находится в противофазе к графику солнечной активности, и нарастает на протяжении последних тридцати лет. Изучение зависимости числа солнечных пятен от галактических космических лучей показывает четкую разницу между циклами с нечетными и четными номерами. Обнаружено, что линейная аппроксимация характерна для четных циклов солнечной активности, тогда как зависимость для нечетных циклов лучше описывает эллиптическая модель. Эффект гистерезиса, проявляющийся в разнице между четными и нечетными циклами, вероятно, вызван комбинацией изменений интенсивности и полярности солнечного магнитного поля и обусловленных этим дрейфом частиц, а различие наклона гелиосферного токового слоя приводит к медленному восстановлению интенсивности галактических космических лучей после максимумов в нечетных циклах, и более быстрому – в четных [445].

Солнечные космические лучи возникают в межпланетном пространстве после мощных взрывных событий на Солнце. Энергия солнечных космических лучей во много раз превосходит энергию других солнечных частиц и излучений, достигая иногда десяти ГэВ и выше. Наиболее вероятными источниками ускоренных частиц являются вспышки и корональные выбросы массы на Солнце. При этом зависимость солнечных протонных событий от вспышек и корональных выбросов массы имеет достаточно сложный характер [126].

Хотя КЛ вносят минимальный вклад в энергетику атмосферы, составляя примерно 10^{-9} солнечной постоянной, они могут по-разному влиять на здоровье

человека. Прямое воздействие ГКЛ и СКЛ на ДНК является редким явлением, возможным, к примеру, во время авиаперелета. Косвенные эффекты в основном связаны с разрушением озонового слоя, вызванным КЛ, и последующим увеличением канцерогенного УФИ, достигающего земли в ясные дни. Когда КЛ сталкиваются с атомами в атмосфере, они инициируют серию реакций, известных как «каскад космических лучей», приводя к возникновению потоков вторичных КЛ [328, 416]. Этот каскад начинается со столкновения высокоэнергичных частиц с ядрами атомов в верхних слоях атмосферы, вызывая так называемую реакцию расщепления. В этой реакции участвуют высокоэнергичные нуклоны, часто – вторичные нейтроны космических лучей, сталкивающиеся с ядром-мишенью. В результате высвобождаются многочисленные частицы – протоны, нейтроны и кластеры. Эти частицы запускают цепочку вторичных взаимодействий и дальнейших реакций расщепления. По мере ускорения они продолжают ударять по ядрам атмосферы, генерируя дополнительные частицы и высокоэнергетическое излучение. Пока эти частицы сохраняют свою траекторию, фотоны испускаются во всех направлениях, что приводит к рассеиванию энергии в атмосфере. Основное воздействие КЛ на атмосферу происходит выше высоты, на которой летают самолеты [476], но нижние слои атмосферы также могут быть чувствительны к КЛ из-за атмосферного электричества и сложной связи между КЛ и геомагнитными вариациями [321, 329, 330, 485].

КЛ ионизируют молекулы в атмосфере, в первую очередь азот и кислород, создавая ионы и свободные электроны. Эти ионы могут инициировать химические реакции с участием компонентов атмосферы. Ионизация КЛ приводит к образованию свободных радикалов из молекул атмосферы. Свободные радикалы являются высоко реактивными частицами и могут участвовать во многих атмосферных химических реакциях. Важно отметить, что они участвуют в окислительном стрессе [396]. КЛ путем ионизации молекул способствуют образованию аэрозолей, которые могут служить местом гетерогенных реакций с участием загрязняющих газов. Свободные радикалы, генерируемые КЛ, участвуют в химических реакциях в атмосфере, реагируя с оксидами азота и

летучими органическими соединениями посредством окисления и фотолиза. КЛ также участвуют в образовании и разрушении озона в атмосфере.

Анализ вариаций потока КЛ позволяет учесть прямое и косвенное влияние космической погоды, отраженное в данных нейтронных мониторов. Если на Солнце тихо, нейтронные мониторы измеряют уровень фона, определяемый ГКЛ, но вскоре после вспышек интенсивность вторичных КЛ значительно возрастает. Эти спорадические события вносят огромное разнообразие в характеристики КЛ и могут представлять опасность не только для космонавтов и пилотов, но и для всех живых существ на Земле.

1.5. Взаимосвязь факторов космической погоды и лесных пожаров

Исходя из всеобъемлющего влияния Солнца на все процессы на Земле, закономерно возникает вопрос о характере и степени его связей с лесными пожарами, которые в настоящее время расцениваются как самый мощный фактор преобразования природы [150]. Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен еще и потому, что для Солнца, как и для лесных пожаров, отмечена причастность к возникновению опухолей у человека.

Необходимым условием для возникновения лесного пожара является длительная жаркая и сухая погода. Здоровая лесная среда в жару создает прохладу, повышая влажность и снижая температуру внутри себя. Поэтому возникновение лесных пожаров указывает на то, что лесные горючие материалы сильно нагреты и способны к возгоранию вследствие сочетания таких факторов, как усиление солнечной радиации и повышение возгораемости лесных древостоев [77].

Непосредственные механизмы связи циклических процессов Солнца и лесных пожаров разнообразны. Колебания солнечной активности, изменяя радиационный баланс климатической системы, температуру и давление в тропосфере, приводят к синхронным изменениям приземной температуры. Понижение солнечной активности приводит к уменьшению зимней и годовой

суммы осадков, повышая напряженность летнего пожароопасного сезона [132]. Появлению условий для возгорания содействует определенный метеорологический комплекс (высокая температура воздуха, продолжительный бездождевой период, низкая влажность воздуха), что приводит к критическому уровню горимости лесной подстилки [29, 147]. Рост температуры вегетационного периода всего на 1 градус удлиняет пожароопасный период на 2 недели [127].

Еще одним ключевым фактором, предопределяющим риск пожарной опасности, является гибель и усыхание лесов от вредителей и болезней [127]. Установлено, что размножение гусениц непарного шелкопряда зависит от условий окружающей среды, прежде всего от влажности и температуры атмосферного воздуха [70]. Вследствие этого засуха, в дополнение к ее непосредственному неблагоприятному воздействию на леса, часто вызывает вспышки массового размножения насекомых, что приводит к увеличению количества лесных горючих материалов и повышению риска возникновения пожаров [73].

Стволы пораженных болезнями и вредителями деревьям подвержены повышенной ломкости при воздействии сильного ветра. Это увеличивает количество лесных горючих материалов и дополнительно повышает риск возгорания [73]. Обнаружена тесная связь между числами Вольфа и усыханием насаждений, вызванных повреждением насекомыми. Повышенная гибель лесов от вредителей отмечается, как правило, через 3-4 года после максимума солнечной активности [127]. Помимо этого, отмечены и более длительные циклы со вспышками массового размножения насекомых и возникновением очагов болезней каждые 15-25 лет [73].

Исследования показали чувствительность хвойных деревьев лесов Севера России к изменениям геомагнитного поля как на длинных, так и на коротких временных масштабах. При этом установлено, что ели более магниточувствительны, чем лиственницы [326]. Это может являться объяснением существования предрасполагающих к пожарам процессов циклического характера, весьма вероятно обусловленные солнечной активностью. Например, в

спелых и перестойных насаждениях зоны смешанных и таёжных лесов европейской части России отмечена 4-летняя периодичность усыхания ельников [127]. Изучение динамики лесных пожаров на Дальнем Востоке России показало наличие пиков горимости с таким же ритмом периодичности в 3–4 года [81].

Солнечная активность имеет отношение и к непосредственным причинам возгорания. Хотя в большинстве случаев прямо или косвенно причиной лесных пожаров является человек, однако число возгораний от молний также значительно и составляет 10–12% случаев [73, 81]. При этом средняя площадь пожаров, вызванных грозовыми разрядами, примерно в три раза выше, чем антропогенных, а доля пожаров, вызванных грозовыми разрядами в зоне охраны лесов, составляет около 40 % [73].

Солнечное магнитное поле модулирует потоки космических заряженных частиц, которые вместе с частицами солнечного ветра вызывают ионизацию воздуха. Установлено, что 25% пожаров от гроз возникают на расстоянии до 6 км от осевой линии активных разломов земной коры, а 75% не далее 25 км [37]. Над разломами земной коры фиксируются проникающие высоко в атмосферу потоки ионизированных частиц, электромагнитные низкочастотные излучения, газовые эманации. В случаях повышения солнечной активности и значительного роста энергетического потенциала ионосферы возможно возникновение пробоя в виде молнии между полем, генерируемым зоной разлома коры, и ионосферой. Результатом этого может являться воспламенение молнией сухостоя, деревьев, почвы, а также природных горючих газов, поднимающихся из глубин земной коры по оперяющим разломы трещинам [37].

Воздействие на околоземное космическое пространство Солнца и активных явлений в его атмосфере зависит от эпохи солнечной активности и характеристик конкретного цикла, которые изменяются в среднем каждые 11 лет [55]. При этом регионы России имеют значительные климатогеографические различия, определяющие параметры температуры, влажности, угла падения солнечных лучей, характера растительности, её подверженности вредителям, болезням и усыханию.

Однако изучение в ряде регионов прямого влияния солнечной активности на лесные пожары достоверных связей не выявило. Такой анализ был проведен за достаточно продолжительный период в Архангельской области (1957- 2018 гг.) и на территории Хабаровского края (с 30–х годов XX века до 1975 г. включительно), по результатам которого авторами был сделан вывод об отсутствии четкой зависимости между числами Вольфа и числом пожаров [63, 68].

В свою очередь, на проявление эффектов солнечной активности значительное влияние оказывает дым. Обнаружено очень сильное влияние лесных пожаров на электрооптические характеристики нижней тропосферы: при усилении задымления напряженность электрического поля в приземном слое уменьшается, причем отмечена суточная вариация электрического поля в приземном слое от +300 В/м днем до -300 В/м ночью. Задымленность атмосферы приводит к уменьшению напряженности воздушного электрического поля, поскольку повышение концентрации частиц дымного аэрозоля уменьшает количество легких ионов вследствие их стока на аэрозольные частицы [17, 131]. Установлено, что с усилением задымления напряженность электрического поля в приземном слое уменьшается [17].

С другой стороны, увеличение солнечной и геомагнитной активности, регистрируемой по таким критериям, как межпланетное магнитное поле, планетарный K-индекс и число солнечных пятен, способствует образованию атмосферных аэрозолей с микрочастицами углерода. Помимо этого, повышенная солнечная и геомагнитная активность нарушает работу симпатической нервной системы, снижает эффективность антиоксидантной защиты и уменьшает жизненную емкость легких, усиливая канцерогенное воздействие микрочастиц углерода $PM_{2,5}$ [468].

1.6. Связь факторов окружающей среды с системными новообразованиями

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) во всем мире связан не только с ростом численности и старением населения [286], но и с повышением уровня ряда экологических рисков, ассоциированных с социально-экономическим развитием и изменениями климата. В настоящее время связь ЗН с экологическими факторами является общепризнанной [2, 483]. Для понимания взаимосвязи между ЗН и условиями окружающей среды, необходимы исследования больших пространственных масштабов – мировых, национальных и региональных. Такие исследований проводятся [175], но пока их недостаточно. Остается множество вопросов, касающихся детализации роли конкретных факторов окружающей среды (ФОС) в возникновении тех или иных нозологических форм новообразований с учетом пола, возраста, места проживания. Также непростым является вычленение из сложных экологических комплексов ключевых компонентов, причастных к онкогенезу, с устранением других возмущающих влияний, оказывающих потенцирующее, ослабляющее или маскирующее воздействие.

Россия демонстрирует несколько меньший прирост стандартизованной по возрасту заболеваемости всеми видами ЗН людей обоих полов в 195 странах или территориях в 2005–2015 гг. (0–10%) по сравнению с другими высокоразвитыми странами (10–20%) [285]. Однако сравнение показателей заболеваемости ЗН между регионами России показало, что причинами их развития являются не только старение населения, но и другие факторы, в частности загрязнение воздуха. Так, сравнение стандартизованных показателей заболеваемости всеми видами рака в Российской Федерации с показателями Дальневосточного федерального округа (ДВФО) показало, что в России в 2019 г. она составила 249,54 на 100 000 населения против 269,15 в ДВФО [47]. Между тем, средний возраст населения в ДВФО ниже, чем в остальных федеральных округах (и на два года ниже, чем во всей России) [38].

Злокачественные новообразования, или рак в широком смысле этого слова, представляют собой совокупность нескольких классов заболеваний, принимающих различные формы и имеющих множество причин. Значительную трудность при изучении связи ЗН с ФОС представляет то обстоятельство, что при некоторых формах рака может пройти 20, 30 и более лет с момента первого контакта с канцерогеном до развития опухоли с клиническими проявлениями. При этом ожидание высокой частоты таких видов рака не является этически приемлемым методом выявления канцерогенов для человека. Поэтому разумно принимать во внимание данные, полученные в результате исследований на животных, для прогнозирования аналогичной реакции в человеческих популяциях [517].

Согласно проведенному в Калифорнии исследованию, до 15% ЗН у детей обусловлены воздействием факторов внешней среды, включая табачный дым и профессиональные вредности у родителей. С экологическим воздействием связаны до 21% случаев лейкоза, 16% лимфом и 2% опухолей ЦНС у детей [256]. Из множества факторов внешней среды, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований у детей, исследователи наиболее часто указывают на дым различного происхождения и электромагнитные излучения.

Имеются данные о прямой связи между частотой лейкоза у детей, диагностической рентгенографии и естественного фонового ионизирующего излучения [248, 519]. Установлено, что с высоким риском детского лейкоза также связаны воздействие химических веществ, пестицидов, химиотерапевтических препаратов, курение и употребление алкоголя родителями, заболевания крови, иммуносупрессия [249, 450, 519]. Проживание вблизи высоковольтных линий, ядерных объектов, а также и различные химические воздействия имеют меньшие доказательства связи [248].

У детей младшего возраста 0–4 лет, в детской популяции 0–14 лет и у населения в целом отдельные формы рака вносят различный вклад в показатели заболеваемости по возрастным группам [285]. В связи с этим перспективным подходом к выявлению онкогенных ФОС является изучение их связи со ЗН у

детей, поскольку в этом возрасте, особенно до 5 лет, большинство неоплазий имеют пренатальный генез и возникают в значительно более короткие сроки, чем у взрослых [195]. Таким образом, анализ заболеваемости новообразованиями в трех возрастных срезах (дети младшего возраста 0–4 лет, детская популяция 0–14 лет, и население в целом) может обеспечить наиболее полную картину взаимосвязи между ФОС и развитием основных видов рака.

1.6.1. Связь новообразований с дымом

Известно, что загрязнение атмосферы дымом любого рода, в том числе от сжигания резины, сельскохозяйственных отходов и табачного дыма, вносит значительный вклад в возникновение детского лейкоза [159, 181, 209, 248, 313, 472]. Считается, что вред здоровью детей, вызванный загрязнителями, может начаться с момента воздействия на их родителей за несколько лет до родов.

В обширном исследовании, проведенном в Великобритании на основе анализа 22458 случаев смерти детей от лейкоза и других злокачественных новообразований в 1953-80 гг., было установлено, что раковые заболевания у детей географически связаны с двумя основными типами промышленных выбросов в атмосферу – с летучими компонентами нефти, дымом печей, а также выхлопными газами автомобилей [332].

Связь с различными формами дыма выявлена у взрослых при множественной миеломе (ММ). Установлено, что риск ММ увеличивается при курении (OR = 1,7) [441], у пожарных [437], а также при профессиях, связанных с выхлопными газами дизельных двигателей [240, 357, 373, 441].

1.6.1.1. Выхлопные газы

Значительное количество публикаций указывают на связь злокачественных новообразований у детей и взрослых с дымом транспортных средств. Повышенное в 1,7 раза отношение шансов заболевания в связи с проживанием

вблизи автомобильных дорог было выявлено для общего числа онкологических заболеваний у детей [447]. По данным Pearson R.L. с соавторами, существует сильная связь между проживанием детей на расстоянии ближе 750 футов (228 м) от оживленной трассы (более 20 000 транспортных средств в день), и возникновением у них всех форм ЗН, в том числе лейкоза [407].

Knox E.G. выявил повышение риска возникновения ЗН у детей в два раза на расстоянии до 100 м от автобусных станций, железнодорожных станций, паромов, железных дорог и оживленных трасс, уменьшающийся до нейтрального только на расстоянии 3 км. По данным этого автора, около 24% детского рака связаны с этими причинами [334]. Согласно данным других исследователей, относительный риск возникновения ЗН у детей значимо увеличивается при их проживании на расстоянии до 1 км от автобусных станций, больниц, центров тяжелого транспорта, железных дорог и нефтяных установок [333].

Существуют также доказательства аналогичного риска, вызванного воздействием бензола и бензина [313, 365]. Хроническое воздействие бензола, связанного с выхлопными газами транспортных средств, а именно полициклических углеводородов и бензола, известно как основной экологический фактор риска возникновения лейкемии. Исследование «случай-контроль» показало, что проживание вблизи объектов добычи нефти и газа связано с развитием лейкемии [209]. Существует значительная корреляция между расстоянием от места жительства до заправочной станции и уровнем заболеваемости лейкемией у детей [313]. Аналогичные последствия вызывает воздействие бензола и бензина на будущих родителей вследствие загрязнения окружающей среды ароматическими углеводородами нефтеперерабатывающих заводов, лакокрасочных предприятий и свалок нефтяных отходов [209, 313, 365].

Наиболее частым ЗН у детей является лейкоз. Проживание вблизи мест добычи нефти и газа, как показало исследование, проведенное методом случай-контроль на основе реестра, увеличивает риск заболевания лейкозом в возрасте от 5 до 24 лет, однако у детей младшего возраста 0–4 лет увеличения вероятности возникновения острого лимфолейкоза (ОЛЛ) не отмечено [209]. Также выявлена

связь между проживанием в детстве по соседству с автозаправочной станцией или ремонтным гаражом, и риском детской лейкемии (OR = 4,0), особенно острого нелимфоцитарного лейкоза (OR = 7,7) [164]. На основании мета-анализа был сделан вывод о наличии значительной связи между расстоянием от места проживания до автозаправки и лейкозом у детей [313].

В ряде ранних эпидемиологических исследований связи плотности автомобильного трафика с детской лейкемией [349, 429, 504], равно как и острого лейкоза у взрослых с выхлопными газами дизеля [189], обнаружено не было. В Калифорнии анализ места проживания 310 детей с ОЛЛ методом случай-контроль показал увеличение отношения шансов заболевания при расположении дома рядом с трассой с максимальным дорожным трафиком, хотя различие не было достоверным [433]. Последующие исследования последовательно демонстрирует положительные ассоциации воздействия транспортного трафика с риском развития детской лейкемии [211, 215]. Отмечен повышенный риск развития острого миелолейкоза (ОМЛ) у мальчиков при рождении/проживании на расстоянии до 500 от дороги (OR = 1,39) [505]. При анализе заболеваемости детей ЗН в Швейцарии в 1985–2008 гг. скорректированный коэффициент риска лейкемии при сравнении живущих на расстоянии менее 100 м от шоссе с теми, кто жил на расстоянии более 500 м, составил 1,43. Для случаев лейкемии в возрасте до 5 лет этот коэффициент достиг величины 1,92 [206].

Результаты исследования в Швеции также указывают на связь между детским лейкозом и выхлопными газами автомобилей [269]. По данным авторов из Франции, проживание вблизи оживленной трассы в 2,2 раза повышает риск развития острого лейкоза у детей [442]. При этом загрязнение воздуха выхлопными газами может усилить действие радона и повысить риск детской лейкемии [324]. Повышенное в 2,1 раза отношение шансов заболевания в связи с проживанием вблизи автомобильных дорог было выявлено для детского лейкоза в штате Колорадо, США [447]. Установлено статистически значимое повышение риска лейкемии, в том числе ОЛЛ среди детей, вследствие преконцептивного профессионального воздействия выхлопных газов и твердых частиц

углеводородов на их отцов [508]. Пренатальное воздействия выхлопных газов на матерей во время беременности также увеличивает вероятность ОЛЛ у детей [418].

Ключевым отличием выхлопных газов от других видов дыма является наличие в них бензола. Согласно классификации МАИР, бензол относится к группе 1, являясь доказанным канцерогеном для человека [303]. Из перечня потенций канцерогена, предложенного Smith M.T. с соавторами, бензолу присущи 8 из 10 ключевых характеристик [325].

Содержание бензола в бензине в США составляет 1-3%, в Европе 3-5% [313]. В России содержание бензола в бензине ограничено 5% объема [30]. В компонентах автомобильного бензина, получаемых риформированием прямогонных бензиновых фракций, содержание бензола может составлять от 2 до 6 % [58]. При сгорании бензола образуется бензпирен, который по степени токсичности также относится к первому классу опасности [58, 303]. Проведя анализ всех случаев смерти детей от ЗН в Британии с 1966 по 1980 гг., Knox E.G. установил достоверную связь риска этих заболеваний для родившихся на расстоянии до 1 км от «горячих точек» с повышенными концентрациями в воздухе монооксида углерода, PM_{10}, летучих органических соединений, оксидов азота, бензола, диоксинов, 1,3-бутадиена и бензпирена [331]. Установлено значительное возрастание относительного риска возникновения всех форм ЗН у детей при их проживании в пределах 300 м от точек атмосферного выброса окиси углерода, PM_{10}, оксидов азота, 1,3-бутадиена, бензола, диоксинов и бензпирена [333].

Таким образом, бензол достоверно увеличивает риск лейкоза у детей [159]. Это происходит вследствие загрязнения окружающей среды ароматическими углеводородами от нефтеперерабатывающих заводов, полигонов нефтяных отходов, лакокрасочными материалами, что приводит к воздействию на будущих родителей бензола и бензина [313]. Экспозиция матери к бензину или выхлопным газам повышает риск развития у потомства детского лейкоза в 2,59 раза, в том числе ОЛЛ в 2,71 [347]. При исследовании, проведенном в Италии методом

случай-контроль на основе популяционного канцер-регистра с использованием в качестве индекса загрязнения выхлопными газами среднегодовую концентрацию бензола, было установлено значительное увеличение риска острого лейкоза у детей [212]. Повышенный риск лейкемии у детей был обнаружен при воздействии на мать алифатических (OR = 4,3) или ароматических углеводородов (OR = 3,8) в период до зачатия, а также при воздействии выхлопных газов дизельного двигателя (OR = 1,4) [439].

Montero-Montoya R. с соавторами на основании анализа литературы делают вывод о том, что хроническое воздействие бензола, связанное с выхлопными газами автомобилей, в результате проживания в нефтехимических районах, или из-за того, что их родители подвергались воздействию бензина или $PM_{2,5}$, вызывает лейкемию у детей. Указанные авторы характеризуют рост заболеваемости детей лейкозом в Мексике на 21% в 2000–2004 гг. по сравнению с уровнями с 1980 по 1984 как эпидемию [365].

Проведенное во Франции на базе национального канцер-регистра исследование установило связь обусловленной автомобильным трафиком экспозиции к бензолу с возникновением ОМЛ у детей [432]. Результаты обширных мета-анализов подтвердили связь между обусловленным автомобильными выбросами загрязнением окружающей среды двуокисью азота, бензолом, и риском детского лейкоза [158].

Установлено, что экспозиция в пренатальном периоде и раннем детстве к бензолу и 1,3-бутадиену повышает относительные шансы возникновения ОЛЛ (соответственно в 1,13 и 1,29), причем в моделях с учетом одновременного воздействия нескольких загрязнителей воздуха относительный шанс возникновения детской лейкемии остается достоверно увеличенным для 1,3-бутадиена [169]. Исследование Heck J.E. с соавторами методом случай-контроль данных канцер-регистра Калифорнии о заболевании детей до 6 лет острым лейкозом показало значимое повышение риска этой патологии вследствие воздействия бензола, полициклических углеводородов, бутадиена и других

компонентов выхлопных газов [440]. Связь бензола и ОМЛ среди детей в возрасте до 6 лет подтверждена и другими авторами [181].

Однако с выхлопными газами связан не только лейкоз у детей. Проживание вблизи мест добычи нефти и газа увеличивает риск заболевания неходжкинских лимфом (НХЛ) в возрасте от 5 до 24 лет, при этом для детей младшего возраста 0–4 лет увеличения вероятности возникновения НХЛ не отмечено [209]. Имеются данные о связи между воздействием бензола на рабочем месте и НХЛ [258, 434, 463]. По данным мета-анализа на основе 22 исследований, суммарный относительный риск возникновения НХЛ вследствие профессионального воздействия бензола составляет от 1,22 до 2,12 [356]. Постоянное воздействие выхлопных газов дизельных двигателей повышает риск НХЛ у взрослых [390], причем влияние на будущих отцов выхлопных газов увеличивает риск НХЛ у детей (OR = 2,2) [439].

Результаты масштабного популяционного исследования в Техасе показали, что матери, живущие рядом с крупными дорогами или в районах с высокой плотностью проезжей части, с большей вероятностью могут иметь потомство с опухолью центральной нервной системы (ЦНС), особенно эпендимомой [350]. Воздействие паров топлива и выхлопных газов, при частоте заправки автомобиля будущим отцом 4 раза и более в месяц, приводит к дозозависимому увеличению риска развития опухоли ЦНС у потомства [514]. На связь загрязнения воздуха бензолом выхлопных газов с заболеваемостью детей опухолями ЦНС указывают Montero-Montoya R. с соавторами [365]. Повышенный риск возникновения опухолей мозга у детей наблюдался в отношении воздействия выхлопных газов дизельного топлива на мать в любое время до рождения ребенка (OR = 2,03), и воздействия на отца во время, близкое к зачатию ребенка (OR = 1,62) [400]. Аналогичные данные получены исследователями из Швеции, установившими связь между опухолями ЦНС у детей и выхлопными газами автомобилей [269]. Исследование методом случай-контроль на базе Датского канцер-регистра показало, что работа матери, связанная с выхлопными газами дизельного двигателя, ассоциирована с повышением риска возникновения у детей опухолей

ЦНС (OR = 1,31), особенно астроцитомы (OR = 1,49) [399]. Оценка отношения шансов заболевания опухолями ЦНС у детей при проживании вблизи автотрассы составило 1,22 [429].

По данным канцер-регистра Техаса, вероятность возникновения в возрасте до 5 лет таких эмбриональных опухолей, как нейробластома, опухоль Вильмса, ретинобластома или гепатобластома, была увеличена у детей, рожденных от матерей, живущих в пределах 500 м от главной дороги (OR = 1,24), а наиболее сильные ассоциации наблюдались для ретинобластомы, особенно двусторонней (OR = 2,57) [348]. Установлена связь между экспозицией к дыму транспортных средств во время беременности и в раннем детстве с развитием в возрасте до 6 лет герминоклеточных опухолей, особенно тератом, и ретинобластомы, преимущественно двусторонней [207].

Воздействие выхлопных газов транспортных средств во втором и третьем триместре также увеличивает вероятность двусторонней ретинобластомы [418]. Обнаружена связь между ретинобластомой и воздействием во время беременности воздуха, загрязненного бензолом и веществами, возникающими при сжигании бензина и дизельного топлива (толуол, 1,3-бутадиен, этилбензол, орто-ксилол и мета / пара-ксилол), а также хлороформом, пара-дихлорбензолом и никелем, а в первый год жизни – с экспозицией к ацетальдегиду [435].

Высокий социально-экономический статус семьи, отражающий помимо прочего интенсивность использования автомобиля в семье, ассоциирован с более высоким риском возникновения опухоли ЦНС у детей [436]. В проведенном в США (штат Миннесота) исследовании установлена положительная связь между уровнем образования матери и относительным риском возникновения у ребенка ОЛЛ, опухоли ЦНС и нейробластомы. В противоположность этому, риск развития гепатобластомы имел отрицательную корреляцию с материнским образованием [465]. Обнаружены и отдаленные последствия воздействия выхлопных газов. Установлено, что проживание в детстве вблизи дороги с активным движением связано с повышенным риском рака молочной железы [459].

1.6.1.2. Табачный дыма

Табачный дым, наряду с выхлопными газами транспорта, также имеет значительный онкогенный потенциал, и последовательно демонстрирует положительные ассоциации с риском развития детской лейкемии [211, 215]. Проведенный в Испании кластерный анализ случаев острого лейкоза у детей указывает в качестве экологического фактора, причастного к его возникновению, пренатальное воздействие табачного дыма [472]. Установлено, что вторичный сигаретный дым в доме вследствие курения взрослых значительно повышает риск детской лейкемии [313]. Курение матерью табака и марихуаны в преконцептивный период и во время беременности коррелирует с ОМЛ и ОЛЛ у детей [159], повышая риск первого из них вследствие курения во время беременности в 2 раза [403]. Преконцептивное влияние курения отца также достоверно ассоциировано с увеличением развития ОЛЛ у детей (ОР=1,2) и ОМЛ (ОР=1,5) [402].

Также установлено, что курение матери до- и во время беременности способствует увеличению риска развития односторонней ретинобластомы у ребенка [473]. Если оба родителя курящие, относительный риск гепатобластомы у потомства удваивается по сравнению с ситуацией, когда никто из родителей не курит [470].

Имеются данные о том, что курение табака в полтора раза увеличивает общий риск развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) у взрослых [218, 219]. При выкуривании ≥15 сигарет в день этот риск значительно увеличивается (OR = 2,47), особенно в отношении смешанно-клеточной формы лимфомы (OR = 5,60) [488]. Курение табака также связано с повышением риска фолликулярной НХЛ [290, 464]. У людей, выкуривающих более 15 сигарет в день, относительный риск развития НХЛ составляет 1,42, а в отношении фолликулярной лимфомы он увеличен до 2,43 [488]. Не менее опасно пассивное курение. Обнаружена положительная связь между количеством курильщиков в доме в детстве, а также

между экспозицией 6 или более часов в неделю к вторичному табачному дыму во взрослом возрасте с риском фолликулярной НХЛ (OR = 2,37) [263].

1.6.1.3. Дым лесных пожаров

Лесные пожары могут быть одним из факторов, провоцирующих развитие рака. Данные о влиянии дыма лесных пожаров на возникновение ЗН немногочисленны. Впервые на связь между лесными пожарами и злокачественными новообразованиями органов дыхания указали Добрых В.А. и Захарычева Т.А. [39]. Ими было установлено, что в 1999 – 2002 гг. в северной зоне Хабаровского края, в наибольшей степени затронутой лесными пожарами, у женщин произошел достоверный подъем злокачественными заболеваниями респираторной системы. При этом динамика заболеваемости этой патологией у мужчин в указанный период не имела зональных различий, что, по-видимому, нивелировалась сильным влиянием табакокурения [39]. Изучение онкологической патологии среди домашних животных в г. Комсомольске-на-Амуре также показало резкий рост заболеваемости (в 3,9 раз) в 1999 – 2005 гг., отмеченных сильными лесными пожарами, по сравнению с «бездымным» 1997 годом [39].

В 2019 г., через 10 лет после выхода в свет монографии Добрых В.А. и Захарычева Т.А., исследователи из США сообщили, что в результате накопительного действия канцерогенов дыма у лиц, участвующих в тушении лесных пожаров, риск рака легких в зависимости от длительности работы повышен на величину от 8 до 43% [527]. Далее в 2022 г. были опубликованы результаты наблюдений ученых из Канады за 2 млн взрослых человек на протяжении 20 лет. В выводах их работы указано, что когорты, подвергавшиеся воздействию дыма на расстоянии в пределах 50 км от очагов лесных пожаров, имеют более высокую заболеваемость опухолями легких и головного мозга [341]. В статье этого же года проведенные в Бразилии исследования случаев смерти от рака среди взрослых, охватывающие популяцию в 136 миллионов взрослых человек, показали связь повышенных концентраций в воздухе $PM_{2.5}$,

обусловленных лесными пожарами, с увеличением риска возникновения рака носоглотки, яичка и других локализаций [267]. В качестве косвенного указания на онкогенное влияние древесного дыма можно рассматривать сведения об увеличении риска развития опухолей ЦНС у детей вследствие пренатального и постнатального воздействия дыма закрытых дровяных печей [514].

Таким образом, все виды дыма способствуют возникновению ЗН человека.

1.6.2. Связь солнечной активности с новообразованиями

Ультрафиолетовое излучение (УФИ) является наиболее изученным из всех видов солнечной активности с позиций воздействия на здоровье человека. Системное воздействие солнечного ультрафиолета на здоровье двояко. С одной стороны, УФИ небольшой интенсивности способствуют выработке витамина D, дающего разноплановые положительные эффекты. Воздействие солнца и статус витамина D взаимосвязаны. На синтез витамина D в коже в результате воздействия Солнца влияют степень пигментации кожи, время года и время суток. Накопленная информация свидетельствует о благотворном влиянии витамина D на многие параметры состояния здоровья. Обеспечение достаточного количества витамина D в организме, в том числе благодаря адекватной инсоляции, является одним из важных стратегических направлений оздоровления [183].

О защитном действии УФИ свидетельствуют результаты анализа связи трех миллионов случаев рака в континентальной части США в период с 1998 по 2002 гг., и трех миллионов смертей от рака в период с 1993 по 2002 гг., установившие обратную зависимость 16 форм ЗН, в том числе лимфомы Ходжкина, миеломы, лейкемии и неходжкинской лимфомы от уровня солнечного УФИ в диапазоне B [190].

С другой стороны, избыток УФИ оказывает иммуносупрессивное действие, в реализации которого участвуют фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин E2 (PGE2), цис-уроканoвая кислота, гистамин, интерлейкин 4, интерлейкин 10, и α-меланоцит-стимулирующий гормон [184].

Установлено, что УФИ вызывает 3 основные формы рака кожи: базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, и злокачественную меланому кожи. Количество случаев меланомы и рака кожи возрастает, когда люди чрезмерно подвергаются воздействию Солнца либо искусственных источников УФИ [183]. При исследовании методом случай-контроль установлена повышенная частота неходжкинских лимфом у пациентов с множественным базальноклеточным раком кожи [387], что может являться следствием иммуносупрессии, индуцированной УФИ. Полногеномное секвенирование увеальной меланомы показало наличие подгрупп с высоким уровнем мутаций, связанных с воздействием ультрафиолетового излучения [523]. При меланоме слизистой оболочки конъюнктивального происхождения также преобладает повреждение ДНК, вызванное УФИ [510].

Существует множество свидетельств как прямой, так и обратной связи гемобластозов с солнечной активностью. Наиболее высокие уровни заболеваемости гемобластозами наблюдаются в Западной Европе, Австралии, США и Канаде [200]. Изучение связи УФИ с частотой лейкоза у детей демонстрируют неоднозначные результаты. Имеются данные о прямой связи между частотой лейкоза у детей и воздействием УФИ [430]. Проведенное во Франции исследование 9082 случаев лейкоза у детей, зарегистрированных с 1990 по 2009 гг., показало связь более высокой заболеваемости ОЛЛ в детском возрасте с воздействием УФИ [428]. Продолжение этого исследования применительно к 1511 случаям детского лейкоза, зарегистрированных во Франции в 2003-2004 и 2010–2011 гг., подтвердило наличие ранее установленной связи УФИ с ОЛЛ у детей, и позволило предположить важность пренатального воздействия УФИ [430]. В то же время Lombardi C. с соавторами, изучив данные канцер-регистра штата Калифорния, установили, что у детей младшего возраста УФИ Солнца уменьшает шансы развития острого лимфобластного лейкоза (ОР: 0,89) [469]. В этом же штате у взрослых обнаружена обратная связь УФИ с миеломой, НХЛ и хроническим лимфолейкозом, не зависимая от витамина D [166].

Эти различия позволяют предположить, что помимо УФИ к возникновению гемобластозов, в частности лейкоза у детей, могут быть причастны другие факторы, обусловленные солнечной активностью, в частности колебания геомагнитного поля. Косвенным подтверждением этому являются множественные данные о связи низкочастотных магнитных полей и детской лейкемии. Так, анализ случаев заболевания детей в Дании лейкозом в период с 1968 по 2003 гг. показал увеличение относительного риска возникновения этой патологии в 1,5-2 раза при воздействии низкочастотных магнитных полей, обусловленных близостью к трансформаторным подстанциям и подземным кабелям интенсивностью ⩾0.4 микротесла [427]. Помимо непосредственно измеренной величины интенсивности магнитного поля в 0,4 микротесла, критическим оказалось расстояние от источника поля. Среди детей, живущих на расстоянии менее 50 м от линий электропередач ⩾200кВ, скорректированное отношение шансов для детской лейкемии составило 1,33, причем отношение шансов было выше среди детей, которым был поставлен диагноз до 5 лет [176].

Исследователи из штата Калифорния также указывают на повышенный в 4,06 раза риск лейкоза в группе детей, которые находилась очень близко к линиям высокого напряжения (<50 м) и подвергались согласно расчету воздействию полей высокой интенсивности (≥0,4 микротесла) [214]. Изучение преконцептивного воздействия на родителей электромагнитных полей меньшей интенсивности (<0,2 микротесла) не обнаружило связи с детской лейкемией [401]. Исследование, проведенное на основе всех записей о случаях детской лейкемии в штате Калифорния, не дало четких доказательств риска, связанного с повышенным воздействием магнитных полей от линий электропередач, но может рассматриваться как совместимое с предыдущими выводами об увеличении риска [431].

В проведенном в Италии исследовании методом случай-контроль установлено, что дети, живущие в городских районах, подвергаются повышенному риску лейкемии независимо от воздействия загрязняющих веществ от транспортных средств [311], что может связано с обусловленной урбанизацией

значительной интенсивностью электромагнитных полей. Saliev T. et al. в обширном литературном обзоре на основе анализа 109 работ в Medline и Web of Science приводит данные о двукратном увеличении риска детской лейкемии в результате воздействия электромагнитных полей крайне низкой частоты, связанных с системами передачи и распределения энергии, что позволяет рассматривать воздействие высоковольтных линий электропередач в дородовом периоде и детстве как наиболее важный фактор риска лейкоза [187].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) менее исследованы в аспекте их связи с УФИ. Имеются сообщения, что в популяциях европеоидной расы существует умеренная положительная корреляция между уровнем УФИ и заболеваемостью НХЛ, что может быть связано с вызываемой УФИ иммуносупрессией [201, 352]. Исследования в Швеции, проведенные на основе популяционных когорт, также установило положительную связь частоты НХЛ с проживанием в более южных широтах [479]. В проведенном в различных областях Англии и Уэльса исследовании показан рост заболеваемости НХЛ в 1968-85 гг. при увеличении уровня УФИ [185]. Анализ случаев заболевания детей лимфомами в Греции не показал защитного действия увеличенного времени пребывания на Солнце в отношении НХЛ, и может рассматриваться как нейтральный результат в отношении этой связи [210].

Большинство исследователей указывают на обратную связь между инсоляцией и частотой НХЛ. Так, проведенное в Сингапуре исследование методом «случай-контроль» показало защитную роль пребывания на Солнце в отношении риска развития НХЛ у детей и взрослых [477]. Hughes A.M. и соавторы, сопоставив методом случай-контроль данные о заболеваемости НХЛ в возрасте от 20 до 74 лет с продолжительностью пребывания на Солнце, получили убедительные статистические доказательства обратной связи между инсоляцией и этими формами новообразований [478].

Частота первичной кожной НХЛ, как и доля всех НХЛ, проявляющихся в виде первичных кожных опухолей, не увеличивается с увеличением уровня УФИ. Также нет явного превышения среди белых людей по сравнению с чернокожими,

что можно было бы ожидать, если бы УФИ увеличивало риск кожной НХЛ [380]. Уровень заболеваемости НХЛ у проживающих в США латиноамериканцев обратно пропорционален расчетному количеству УФИ, и прямо пропорционален широте проживания. Эта тенденция, хотя и не достигла статистической значимости, наблюдалась также у белых и черных. Обратная связь между УФИ и заболеваемостью НХЛ вызывает необходимость в создании гипотез относительно причин данной патологии, не связанных с УФИ [509].

Проведенное в 16 штатах США исследование на основании данных за 2012-2016 гг. позволило установить, что воздействие солнечного света и проживание в условиях высоты связаны с более низкими показателями заболеваемости НХЛ в скорректированных моделях [355]. Объединенный анализ 10 исследований, участвующих в Международном консорциуме эпидемиологии лимфомы (InterLymph), показал статистически значимый защитный эффект рекреационного пребывания на Солнце в возрасте 18-40 лет и за 10 лет до постановки диагноза для В-клеточных (но не Т-клеточных) неходжкинских лимфом [408]. В исследовании по изучению связи частоты НХЛ с УФИ, проведенном в США на основе 15 канцер-регистров (187 778 случая за 2001–2010 гг.), показано наличие обратной зависимости [425]. По данным Lombardi C. с соавторами, у детей младшего возраста УФИ Солнца также уменьшает шанс развития НХЛ (OR = 0,71) [469].

Представляют интерес сообщения, свидетельствующие о росте частоты НХЛ по мере смещения от экватора к полюсу. Так, по данным за 1978–1992 гг. в 48 континентальных провинциях Испании уровень смертности от НХЛ достоверно коррелировал с географической широтой [288]. При этом имеются сведения о прямой зависимости между выраженностью признаков повышенной чувствительности к воздействию Солнца (очень светлая кожа, веснушки, плохая способность к загару) и риском возникновения НХЛ [410]. Анализ данных национального канцер-регистра Австралии о случаях лимфом, диагностированным между 2002 и 2006 годами, показал, что заболеваемость

НХЛ, лимфомой Ходжкина и множественной миеломой увеличивалась с удалением от экватора [338].

Ряд сообщений свидетельствует об увеличении заболеваемости НХЛ в периоды повышения солнечной активности в 20–22 циклах. Всемирный рост заболеваемости НХЛ со скоростью 3-4% в год наблюдался в 1970–х и 1980–х годах, что привело к двукратному увеличению заболеваемости, особенно у пожилых людей старше 55 лет [253]. По данным Howell J.M. и соавторов, в Канаде с 1970–х годов уровень заболеваемости НХЛ удвоился [312]. В США в 1986–1993 гг. отмечен рост заболеваемости взрослых гастроинтестинальными формами НХЛ, особенно желудка и тонкой кишки, на 6,3% и 5,9% в год соответственно [291]. Hartge P. с соавторами опубликовали в 1994 г. сообщение о росте заболеваемости НХЛ за последние десятилетия на 3-4% в год [293].

Лимфома Ходжкина (ЛХ), по данным литературы, также связана с солнечной активностью. Исследование случаев заболевания детей лимфомами в Греции не показало защитного действия увеличенного времени пребывания на Солнце в отношении ЛХ [210], что может расцениваться как нейтральный результат. В исследовании, проведенном в США на основе 15 канцер-регистров, была установлена обратная связь между частотой ЛХ (2021 случая, зарегистрированных с 2001 по 2010 гг.) и экспозицией к УФИ [424]. Анализ четырех ретроспективных исследований, проведенных методом «случай-контроль», подтвердил защитную роль УФИ в отношении риска возникновения ЛХ [371]. Наиболее заметно защитное действие экспозиции к УФИ при Эпштейн-Барр ассоциированных формах ЛХ [266]. Проведенное в 16 штатах США исследование на основании данных за 2012-2016 гг. позволило установить, что воздействие солнечного света и проживание в условиях высоты связаны с более низкими показателями заболеваемости ЛХ в скорректированных моделях [355]. Анализ данных национального канцер-регистра Австралии за 2002 – 2006 гг. показал, что заболеваемость ЛХ, как это уже было отмечено в отношении НХЛ, увеличивалась с удалением от экватора [338].

Связь с солнечной активностью, помимо гемобластозов, отмечена для эмбриональных опухолей. По данным Hooper M.L, частота односторонней ретинобластомы в различных географических популяциях человека связана с интенсивностью ультрафиолетового изучения в диапазоне В (290–320 нм) [301]. Шанс развития гепатобластомы у детей младшего возраста вследствие УФИ Солнца, по данным Lombardi C. с соавторами, напротив уменьшается (OR = 0,69) [469].

Малоизученным, но потенциально чрезвычайно опасным ФОС являются космические лучи (КЛ). Поскольку интенсивность КЛ увеличивается с высотой, экипажи воздушных судов статистически подвергаются большему риску заболевания раком по сравнению с населением в целом [196], аналогичная опасность угрожает людям, проводящим много времени в горах.

Таким образом, анализ литературных данных указывает на значительную роль солнечной активности в возникновении новообразований человека.

1.7. Выявление и коррекция эколого-физиологической дизадаптации

1.7.1. Периодическая система состояний организма

В настоящее время для выявления и коррекции дизадаптации широко используется подход, основанный на принципах созданной Л.Х. Гаркави, М.А. Уколовой и Е.Б. Квакиной периодической системы состояний организма [25, 130]. Эта система коренным образом расширяет существовавшие ранее представления об общем адаптационном синдроме и придает им логическую завершенность. Согласно периодической системе состояний организма, уровень здоровья определяется сочетанием различных видов неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО) и уровней реактивности. В свою очередь, НАРО и уровни реактивности рассчитываются на основании сигнальных показателей лейкоцитарной формулы.

В периодической системе состояний организма выделяется две благоприятных НАРО (реакции тренировки и активации, которая, в свою очередь,

для удобства, подразделяется на реакции спокойной и повышенной активации) и две неблагоприятных (стресс и переактивация). Тип НАРО определяется процентным содержанием лимфоцитов: 0–20% стресс, 21–27% тренировка, 28-33% спокойная активация, 34-43% повышенная активация, более 43% – переактивация. Если число лейкоцитов превышает норму, то это расценивается как острый стресс, если в норме – то, хронический.

Уровни реактивности оцениваются по выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле, проявляющихся изменением соотношения процентов эозинофилов, базофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, общим числом лейкоцитов, наличием плазматических клеток и токсогенной зернистости нейтрофилов. Наиболее благоприятным является высокий уровень реактивности, приемлемым – средний уровень, тогда как низкий и очень низкий уровни реактивности неблагоприятны [25, 130].

К стабильному состоянию здоровья относится реакция повышенной активации высокого и среднего уровней реактивности, менее стойкой является НАРО спокойной активации при аналогичных уровнях. На нижней границе здоровья находится НАРО тренировки высокого уровня реактивности. Все перечисленные НАРО свидетельствуют об отсутствии дизадаптации [25]

Промежуточным, или «третьим», называется состояние между здоровьем и болезнью. В периодической системе ему соответствуют стресс высокого уровня реактивности, НАРО тренировки среднего уровня, НАРО спокойной/ повышенной активации на низких (иногда – средних) уровнях, а также переактивация среднего уровня реактивности. Указанные НАРО являются предвестником дизадаптации, а при снижении уровня их реактивности еще на один шаг развивается состояние предболезни. Дальнейшее ухудшение качественного вида НАРО и ослабление реактивности закономерно приводят к дизадаптации и болезни [25, 130].

Количественным критерием оценки НАРО являются лейкоцитарные индексы, представляющие собой различные виды соотношений между

элементами формулы белой крови. Лейкоцитарные индексы широко используются в качестве дополнительного критерия для ранней диагностики онкологических заболеваний [72], оценки эффекта лечения [148, 377] и прогнозирования исхода [177, 419, 494].

В онкологии популярен индекс Гаркави (соотношение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов), позволяющий судить о гармоничности либо напряженности адаптационной реакции. Это чрезвычайно важный параметр, поскольку как недостаточное, так и избыточное процентное содержание лимфоцитов способствует прогрессированию опухолевого заболевания [25, 94].

Также следует отметить группу лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ). Наибольшее распространение из них получил индекс Я.Я. Кальф-Калифа (отношение процента нейтрофилов к сумме остальных клеток в процентах с поправочными коэффициентами), дающий возможность оценить степень распада тканей организма и тяжесть интоксикации. На его основе методом упрощения с изъятием цифровых коэффициентов создан ЛИИ В.К. Островского. Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) по В.С. Васильеву, напротив, сделан путем добавления к ЛИИ Кальф-Калифа коэффициентов, отражающих скорость оседания эритроцитов и степень лейкоцитоза [93]. Индекс Б.А. Рейса близок к формуле В.К. Островского, отличаясь отсутствием в знаменателе показателя процента базофилов [94].

Индекс сдвига лейкоцитов крови по Н.И. Яблучанскому (ИСЛК) является индикатором реактивности при остром воспалительном процессе. Он рассчитывается путем отношения суммы всех гранулоцитов к сумме агранулоцитов [93, 94]. Повышение ИСЛК говорит об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности.

Ядерный индекс Г.Д. Даштаянца является мерой для оценки токсикоза, обусловленного чрезмерным накоплением токсинов экзогенного и эндогенного происхождении, и представляет собой отношение суммы моноцитов и молодых форм нейтрофилов к зрелым сегментоядерным формам [93]. Индекс ядерного

сдвига (ИЯС) отличается от индекса Даштаянца отсутствием в формуле для его расчета моноцитов [57].

Наиболее чувствительным индексом для оценки тяжести эндогенной интоксикации является реактивный ответ нейтрофилов (РОН), при расчете которого используются данные обо всех компонентах формулы крови [93]. Увеличение РОН отражает нарастание эндотоксикоза. Суть индекса аллергизации явствует из его названия. Он рассчитывается путем деления произведения показателей лимфоцитов и эозинофилов (в процентах, с поправочными коэффициентами) на сумму базофилов, нейтрофилов и моноцитов [52].

1.7.2. Коррекция окислительного стресса

Исходя из роли экологически обусловленного окислительного стресса (EROS – аббревиатура от английского «Environmentally related oxidative stress») в развитии эколого-физиологической дизадаптации, для улучшения антиоксидантной защиты у лиц всех возрастов, особенно у будущих родителей, молодых мам и детей младшего возраста, рекомендуется употреблять достаточное количество свежих овощей, фруктов и витаминов, в том числе фолатов [215, 289]. Другой эффективный подход заключается в предупреждении развития EROS путем стимуляции аутофагии с помощью растительных средств и продуктов питания.

Установлено, что антиоксидантные эффекты препаратов на основе кверцетина, эпигаллокатехина галлата, ресвератрола, а также компонентов Portulaca oleracea L., Forsythia sussa, Andrographis paniculata, Glycyrrhiza glabra, Astragalus membranaceus, демонстрируют уменьшение медиаторов воспаления и ингибирование опухолевой пролиферации благодаря регуляции факторов транскрипции (NRF2, NF-κB, COX-2, STAT3, HIF-1a) и за счет усиления антиоксидантных ферментов [481]. Способность активировать Nrf2 установлена для куркумина [272] и группы соединений, относящихся к алкилкатехолам. Алкилкатехолы содержатся в традиционных ферментированных продуктах и

напитках, образуясь там в результате деятельности Lactobacillus plantarum, Lactobacillus brevis и Lactobacillus collinoides, синтезирующих их из содержащихся во фруктах и овощах фенольных кислот [162].

1.7.3. Регуляторные пептиды

Опиоидные препараты используются в медицине в качестве успокаивающих и обезболивающих средств на протяжении многих столетий [244]. Их эффект основан на структурном подобии опиоидов эндогенным опиоидным пептидам, которые подразделяются на энкефалины, динорфины, эндорфины и ноцицептин/орфанин FQ [244]. Эндогенные опиоидные пептиды управляют пролиферацией клеток, их реакцией на окислительный стресс и дифференцировку [244]. Так, применение β-эндорфина приводит к снижению продукции активных кислородных метаболитов, IFN-γ, TNF-α и малонового диальдегида благодаря уменьшению активности миелопероксидазы и глутатионредуктазы. При этом β-эндорфин повышает активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы и редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2, защищающего клетки от окислительного стресса и канцерогенов [535].

Опиоидные пептиды оказывают свое действие через δ-опиоидный рецептор (DOR), μ-опиоидный рецептор (MOR), κ-опиоидный рецептор (KOR), и рецептор ноцицептина/орфанина FQ (NOP) [244]. В литературе имеются сведения о корригирующем влиянии опиоидных пептидов при различных видах оксидативного стресса у крыс [109, 122, 123, 229]. Инкубация пептидом DADLE ([D-Ala^2, D-Leu^5]-enkephalin) культуры мезенхимальных стволовых клеток приводит к снижению внутриклеточной продукции АКМ, повышению регуляции антиапоптотического маркера Bcl-2, и снижению регуляции проапоптотических белков Bax и Bad. Также DADLE защищает клетки от повреждения ДНК, вызванного H_2O_2 [244].

Применение агонистов опиоидных рецепторов в эксперименте на клеточной линии микроглии мышей продемонстрировало подавление окислительного

стресса и воспалительных реакций [394]. В эксперименте на крысах установлено корригирующее действие регуляторного пептида даларгина в отношении отдаленных церебральных последствий перенесенной антенатальной гипоксии [113].

Инкубация легочных фибробластов с неопиатным аналогом лейэнкефалина снижает генерацию супероксидного анион-радикала после воздействия перекиси водорода, оказывая прямой цитопротективный эффекта в условиях окислительного стресса [143, 443]. Прекондиционирование синтетическим аналогом лей-энкефалина способствует уменьшению гибели эндотелиоцитов вследствие токсического воздействия in vitro [114]. Неопиатные аналоги лей-энкефалина уменьшают выраженность отдалённых повреждений миокарда, обусловленных антенатальной гипоксией [32].

Установлено гепатопротективное влияние опиоидных пептидов [369, 163]. Введение неселективного агониста μ/δ-ОР пептида седатина приводит к нормализации количества ядрышек в ядрах гепатоцитов крыс, снижает проявления окислительного стресса в сыворотке крови взрослых крыс в условиях экспериментальной гипобарической гипоксии [109]. Введение селективных агонистов δ-ОР, μ-ОР и κ-ОР снижает стресс-индуцированную активацию перекисного окисления липидов и повышает активность ферментов антиоксидантной системы в ткани печени и сыворотке крови крыс при 6-ти часовом иммобилизационном стрессе и при стрессе плавания [121, 122, 123]. Таким образом, регуляторные пептиды являются высоко эффективными универсальными препаратами для коррекции окислительного стресса различного генеза. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют значительный научный и практический интерес.

1.7.4. Трансфер фактор

Перспективным направлением для предупреждения экологически обусловленной дизадаптации, направленным на устранение

иммуносупрессивного действия EROS, представляется использование пептидных препаратов на основе трансфер фактора. Согласно материалам обширного обзора (Chizhov A.Ya. et. al, 2016), трансфер факторы (ТФ) открыты в 1949 году Генри Шервудом Лоуренсом (Нью-Йоркский университет) и представляют собой группу олигопептидов Т-клеточного происхождения с молекулярной массой 3,5-10 кД, обладающих способностью передавать иммунный опыт от иммунного донора реципиенту, а также регулировать функции клеточного иммунитета NK-клеток и Т-лимфоцитов [216]. ТФ состоят в среднем из 40–44 аминокислот, и включают в себя консервативную и вариабельную области. С точки зрения молекулярной биологии их строение близко к антителам, однако функции кардинально отличаются. А молекулы ТФ с молекулярной массой менее 3,5 кД модулируют иммунный ответ, но уже не переносят гиперчувствительность замедленного типа [216].

При исследовании ТФ установлено отсутствие у них видовой специфичности. По биохимическому составу и свойствам ТФ идентичны у всех позвоночных, включая человека. Они универсальным образом модулируют качественную характеристику иммунного ответа, включая его силу, скорость и специфичность. Группа ТФ гетерогенна. Среди них есть индукторы, быстро запускающие иммунный ответ, супрессоры, управляющие силой иммунного ответа для предотвращения аллергических и аутоиммунных реакций. Также существует обширная группа антигенспецифических ТФ, каждый из которых конгруэнтен к определенному антигену. Наличие антигенспецифических ТФ позволяет иммунной системе оперативно распознавать различные патогены и продуцировать целенаправленный иммунный ответ. Таким образом, в совокупности ТФ оптимизируют работу иммунной системы одновременно в трех направлениях, два из которых — стимуляция и торможение — противоположны [216].

Первоначально для приготовления инъекционного ТФ использовались донорская кровь и содержащие лимфоциты ткани и органы животных. При этом нельзя было исключить риск заражения через кровь опасными инфекциями, а

специфика сырья определяла высокую стоимость препарата. В 1980 году ТФ были обнаружены в молозиве. Исследования показали, что ТФ высоко эффективны при пероральном приеме, поэтому в настоящее время коровье молозиво является лучшим источником для их получения. Это определяется безопасностью источника, доступностью сырья, удобством использования и ценой конечного продукта [216].

Исходя из небольшой молекулярной массы ТФ, можно предположить их положительное трансплацентарное воздействие на плод уже с третьего месяца внутриутробного развития. Основанием для такого предположения является свободное прохождение через неповрежденную плаценту гамма-интерферона (масса до 90 кД) и IgG (масса более 150 кД). Поскольку в раннем детстве у ребенка преобладает гуморальный иммунитет (Th2), его организм защищен от инфекции преимущественно антителами. Только к десяти –двенадцати годам формируется полноценный клеточный иммунитет (Th1). На протяжении всего этого времени, начиная с внутриутробного периода, ТФ осуществляют обучение и тренировку созревающих иммунных клеток, усиливая синтез антител и эндогенных интерферонов, повышая количество и функциональную эффективность натуральных киллеров, хелперных CD4, супрессорных, цитотоксических CD8 Т-клеток и других звеньев клеточного иммунитета [216].

Все виды ТФ, независимо от источника получения и формы применения, демонстрируют противоопухолевую активность как в клинике, так и в эксперименте. Диализируемый экстракт лейкоцитов крупного рогатого скота, содержащий фактор переноса (препарат IMMUNEPOTENT-CRP®) показал цитотоксическую активность in vitro в отношении различный клеточных линий рака легкого человека (A549, A427, Calu-1, INER-51). Установлено, что цитотоксичность этой формы трансфер фактора индуцируется посредством регулируемой гибели клеток и индукции остановки клеточного цикла [228]. Непосредственная причина гибели раковых клеток обусловлена стрессом эндоплазматического ретикулума, повреждением митохондрий и деградацией ДНК под воздействием активных кислородных метаболитов [228]. При этом

вызванный ТФ цитотоксический эффект может дополнительно активировать противоопухолевый иммунный ответ [577]. ТФ человеческого происхождения в сочетании с химиотерапией приводит к уменьшению веса и объема опухоли в мышиной модели рака молочной железы, а на мышиной модели рака предстательной железы с его помощью удалось добиться ингибирования роста опухоли и метастазирования в мозг [344]. ТФ из молозива крупного рогатого скота усиливает опосредованное мононуклеарами периферической крови уничтожение клеток хронического миелоидного лейкоза (линия K562) достоверно эффективнее, чем интерлейкин-2 в контроле [358].

Хорошие результаты получены при использовании ТФ при лейкемии у детей и взрослых. При этом частота и тяжесть инфекции и кровотечений в группе, использовавшей трансфер фактор, были ниже, нежели в контрольной группе [216]. Трансфер фактор, вводимый подкожно пациентам с остеогенной саркомой, приводит к увеличению цитотоксичности благодаря усилению клеточно-опосредованного иммунитета, измеряемого увеличением количества розеткообразующих клеток. Использование ТФ при раке шейки матки снижает частоту рецидивирования [344].

Применение в течение 12 месяцев неспецифического человеческого ТФ при различных злокачественных новообразованиях на фоне проведения химиотерапии и/или радиотерапию и хирургического вмешательства дает статистически значимое увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов, и более низкую частоту рецидивов по сравнению с плацебо [344]. Препарат ТФ из бычьих лейкоцитов IMMUNEPOTENT-CRP®) при использовании у пациентов с немелкоклеточным раком легких в качестве адъюванта продемонстрировал снижение побочных эффектов химиотерапии и радиотерапии [228].

Согласно обобщенным данным литературного обзора, из 300 пациентов в нерандомизированных клинических исследованиях у трети была отмечена та или иная клиническая польза [344]. У онкологических больных при назначении дополнительно к основному специальному лечению ТФ значительно повысилась

эффективность и переносимость химиолучевой терапии, а количество осложнений было значительно ниже [216].

В России с 2004 года широкое применение получили препараты на основе ТФ компании 4Life Research (США). Этому предшествовали многоцентровые клинические испытания, на основе результатов которых Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации было выпущено методическое письмо [49]. Компания производит ТФ на основе высокотехнологичного запатентованного процесса ультрафильтрации из молозива (Патент США N 4816563 от 18 марта 1989 года) под торговым названием Transfer Factor XF™. Этот препарат очищен от основных молочных белков, жиров, иммуноглобулинов и казеина, что позволяет применять его при аллергии, в том числе на компоненты молока [216]. Помимо этого, компанией 4Life Research USA разработана технология получения антиген-специфичного ТФ из яиц (патент США от октября 2002 г. № 6468534). Согласно независимым исследованиям in vitro по сравнительной оценке эффективности ТФ 4Life Research путем сравнения с другими иммуномодуляторами при изучении активности киллерных клеток показали, что ТФ повышает иммунный ответ на 103%, тогда как молозиво только на 23%, эхинацея – на 43%, а сок Нони (Morindo citrifolia) – на 15% [216].

В Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова было проведен эксперимент на крысах по изучению свойств Трансфер Фактора Эдвэнсд (пептидный продукта на основе трансфера фактора из молозива коров и желтков куриных яиц) [53]. Изучение действия ТФ на устойчивость крыс к физической нагрузке установило актопротекторный эффект ТФ при приёме ТФ на протяжении 15 дней. В экспериментах in vivo обнаружено воздействие ТФ на активность ферментов антиоксидантной системы и тиол-дисульфидную систему, уменьшающее перекисное окисление липидов [53]. Помимо этого, по результатам эксперимента обнаружена нормализация активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-R-трансферазы, глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при отклонении их активности в сторону повышения или понижения. Также in vitro выявлено

воздействие ТФ на ферменты антиоксидантной системы в виде уменьшения их активности, возможно, благодаря ТФ-белковым взаимодействиям, ведущим к конформационным перестройкам в молекулах ферментов. А на основании изучения соотношения SH/SS групп в белковой и низкомолекулярной фракциях и уровня перекисного окисления липидов в плазме крови установлено, что ТФ проявляет антиоксидантные свойства лишь в условиях окислительного стресса [53].

По итогам проведенного эксперимента, с учетом актопротекторного действия ТФ, проявляющегося в увеличении физической выносливости животных, стабилизирующем воздействии ТФ на ферменты антиоксидантного каскада и тиол-дисульфидную систему, в сочетании с антиоксидантным эффектом ТФ in vivo и in vitro в условиях окислительного стресса, ТФ квалифицирован как адаптогенный и антиоксидантный препарат [53].

Наиболее эффективным средством иммунореабилитации компании 4Life Research является 4Life Трансфер Фактор™ Плюс Трай-Фактор™ формула (ТФ Плюс), усиливающий иммунный ответ на 243% [216]. В состав ТФ Плюс, помимо комплекса трансфер факторов из молозива коров и желтков куриных яиц), включены инозитол гексафосфат, экстракт кордицепса китайского, экстракт дрожжей пищевых, цинк метионин, экстракт шампиньона блазей, порошок из пульпы листьев алоэ, экстракт семян овса, экстракт листьев маслины европейской, порошок кожуры лимона, экстракт грифолы курчавой и шиитаке.

Состав ТФ Плюс обусловлен тем, что эффективность активационной терапии повышается при включении в комплекс незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов [155]. Содержащиеся в грибах β-глюканы стимулируют различные иммунные реакции, включая выработку антител, без каких-либо негативных побочных эффектов [516], оказывая в том числе противораковый эффект [242]. Лекарственные грибы Lentinus edodes (шиитаке), представители рода Agaricus, Cordyceps sinensis, Grifola frondosa (Мейтаке) показали хорошие результаты in vitro и in vivo в виде снижения побочного действия и улучшения результатов лечения при раке [179, 499].

Таким образом, комплексное применение различных методов коррекции эколого-физиологической дизадаптации позволяет рассчитывать на значимое уменьшение риска возникновения системных злокачественных новообразований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явилось население регионов Дальнего Востока России, и Российской Федерации в целом, под воздействием факторов космической погоды и дыма лесных пожаров, предположительно связанных с возникновением новообразований. В качестве объектов сравнения использованы находящиеся в сходных климатогеографических условиях популяции США и Канады, а также ряда других стран.

Исследование роли факторов окружающей среды (ФОС) в онкогенезе у взрослых затруднено тем, что время реализации канцерогенных воздействий может составлять многие годы и даже десятилетия [194]. В отличие от взрослых, большинство случаев злокачественных новообразований (ЗН) у детей имеет пренатальное происхождение и развивается в возрасте до 5 лет [194, 246]. Особенностью опухолевой патологии этого периода является ее преимущественно пренатальный генез, тесная связь процессов эмбриогенеза и органогенеза с канцерогенезом, а также относительно короткие сроки между воздействием ФОС и развитием неоплазий. Таким образом, изучение частоты новообразований в когортах детей младшего возраста (ДМВ) можно рассматривать в качестве своеобразного чувствительного индикатора, позволяющего достаточно быстро оценить канцерогенное воздействие средовых факторов на человеческую популяцию в целом. В связи с этим было проведено сравнительное исследование связей факторов окружающей среды с онкологической заболеваемостью в трех возрастных срезах: 0–4 года, 0–14 лет, и полновозрастная популяция 0–85+ лет. В свое время основоположником отечественной онкологии Н. Н. Петровым было замечено, что «... провести точные границы между доброкачественными и злокачественными опухолями невозможно, так как в основе всех истинных опухолей лежат аномалии роста родственного порядка. Поэтому попытки обосновать широкие этиологические и патогенетические построения об опухолевом росте на свойствах одних только злокачественных опухолей... обречены на неудачу» [96].

Таблица 2.1. Распределение включенных в исследование новообразований по популяциям, источникам получения данных и периодам

Нозологические группы	г. Хабаровск, возраст 0–4 г; Медицинская документация, ЗАГС; 1976-1991 гг.	*Хабаровский край, возраст 0–4 г; Медицинская документация, ЗАГС; 1972-1993 гг.	**Россия, возраст 0–85+ лет; Государственное статистическое наблюдение по форме №7; 1990–2019 гг.	Всего:
Доброкачественные опухоли	529	-	-	529
Эмбриональные опухоли	26	120	1 108	1 254
Саркомы скелета	-	-	61 752	61 752
Саркомы мягких тканей	6	22	95 203	95 231
Опухоли ЦНС	14	80	184 869	184 963
Лимфома Ходжкина	5	31	96 864	96 900
Неходжкинские лимфомы	6	41	195 008	195 055
Лейкоз	30	183	303 931	304 144
Всего:	616	477	938 735	939 828

* без учета данных по г. Хабаровску за 1976-1991 гг.; ** данные по эмбриональным опухолям Федерального ракового регистра за 2010–2019 гг.

Исходя из этого, в когортах детей младшего возраста 0–4 лет Хабаровского края было проведено одновременное исследование взаимосвязи экологических факторов с частотой как доброкачественных, так и злокачественных новообразований (Табл. 2.1).

Поскольку частота доброкачественных опухолей (ДО) у детей на порядок превосходит частоту ЗН [41], мы исходили из того, что изучение ДО окажется более чувствительным индикатором воздействия онкогенных экологических факторов, и одновременно позволит выявить особенности экологически обусловленного онкогенеза при ДО и ЗН.

2.1. Методы выявления популяционной эколого-физиологической дизадаптации

2.1.1. Математическая формулировка выбора наилучшего масштаба анализа агрегированных данных

Обнаружение пространственно-временных кластеров заболеваний и поиск их связей с экологическими причинами требуют сложных статистических и геоинформационных методов [458], что влечет за собой необходимость привлечения приемов пространственно-временной эпидемиологии [354]. Возможные статистические связи между экологическими факторами и характеристиками заболеваний можно увидеть только в определенных пространственных и временных масштабах. В связи с этим двумя ключевыми задачами пространственно-временной эпидемиологии являются выбор масштаба анализа агрегированных данных, и выбор метода выявления пространственно-временных закономерностей.

Предположим, что имеется Y_{jik} (t) зарегистрированных характеристик заболевания за период времени t= $[t_{year1},t_{year2}]$, где j – индекс пространственно-географической единицы j=[1:l], i – индекс группы населения i= [1:m], k- индекс анализируемого заболевания k=[1:n]. У нас также есть предполагаемый

экологический фактор Xj (t) в каждой пространственной единице за тот же период.

Для определения того, сколько пространственных единиц следует взять для анализа, чтобы максимизировать силу статистической связи между X_j (t) и Y_{jik} (t), и каковы эти единицы, следует найти $A_{best}=\sum_{J_g=j_s,j_u..,j_z}^{w} A(j_g)$, где A_{best} — это область, представляющая наилучший масштаб, A(g) — это область пространственной единицы с индексом g; $s,u,..,z$ — индексы пространственных единиц, которые максимизируют значение функционала, отражающего силу статистических связей $F_{J_g=j_s,j_u..,j_z}(X_{J_g}(t);Y_{J_g ik}(t))$ для всех i=[1:m] и k=[1:n] на всем интервале анализа t= [t_{year1},t_{year2}].

2.1.2. Математическая формулировка идентификации пространственно-временных закономерностей в экологической эпидемиологии

Обобщенную задачу можно сформулировать следующим образом: найти все статистические функции (или модели) $M_{J_g=j_s,j_u..,j_z;i_h=i_a,i_b..,i_c;k_f=k_d,k_e..,k_f}(X_{J_g}(t);Y_{J_g i_h k_f}(t)$, описывающие статистическую зависимость заболеваний с индексами d, e,.., f для группы населения с индексами a, b, .., c в пространственных единицах с индексами s, u,.., z от предполагаемого экологический фактора с предварительно установленным доверительным интервалом α. Эта задача решается для каждого заболевания i и для каждой группы населения k (т.е. для одного типа заболевания и для одной группы населения в наборах пространственных единиц). Решение упомянутой обобщенной задачи пересекается с задачей поиска наилучшего пространственного масштаба.

2.2. Модель экосистемы для выявления эколого-физиологической дизадаптации к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров на этапах онтогенеза

Для изучения связей факторов окружающей среды с новообразованиями разработана модель экосистемы. Поставленным целям исследования в наибольшей степени соответствует системно-детерминированная функциональная балансовая динамическая модель блочного типа [82]. Это обусловлено тем, что балансовая динамическая модель позволяет рассматривать изучаемые явления в процессе развитии как комплексный процесс взаимного обмена веществом и энергией, при этом функциональный характер модели предопределяет возможность экстраполяции установленных закономерностей, и прогнозирование на основе возможных изменений системы. Более подробно модель описана в Главе 3 (результаты собственных исследований).

2.3. Источники данных

2.3.1. Индексы солнечной и геомагнитной активности

Проведен анализ связи уровней заболеваемости новообразованиями с индексами активности Солнца. Солнечные пятна связаны с активными областями, а их количество отражает активность Солнца, изменяясь в соответствии с 11-летним солнечным циклом. Цифры индексов солнечной активности (групповое среднегодовое число солнечных пятен – число Вольфа, и международное среднегодовое число солнечных пятен) взяты на сайте Мирового центра данных по солнечно-земной физике [84].

Данные об общем ежегодном числе магнитных бурь, а также о количестве бурь с постепенным и внезапным началом взяты из каталога Института Земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова Российской Академии наук (ИЗМИРАН) [51].

Показатели индексов геомагнитной активности получены из официальной базы данных NASA, США [374]. В анализ включены следующие индексы: PC Thule (геомагнитные возмущения в северной полярной шапке); AE, AL, AU (рассчитываются по данным 12 обсерваторий, расположенных на авроральных или субавроральных широтах в Северном полушарии; характеризуют магнитную возмущенность в зоне полярных сияний). Индекс Kp — это характеристика возмущений магнитного поля Земли, вызванных солнечной активностью. Он отражает возмущения горизонтальных компонент магнитного поля между 48 – 63 градусами геомагнитных широт. Это один из самых популярных индикаторов, позволяющий понять, является ли переменное геомагнитное поле спокойным или возмущенным. Индекс характеризует максимальное возмущение горизонтальной компоненты магнитного поля Земли за конкретный трехчасовой период, измеренное в различных геомагнитных обсерваториях земного шара. Он варьируется от 0 до 9, где 0 указывает на очень низкую геомагнитную активность, а 9 означает чрезвычайно сильную геомагнитную бурю. Поведение числа солнечных пятен является плавным по сравнению с сильно переменным индексом Kp. Также использованы индексы Ap (представляет изменение наиболее возмущенного элемента магнитного поля на среднеширотных станциях, и Dst (изменения геомагнитной активности в низких широтах) [84].

2.3.2. Космические лучи

Данные нейтронных мониторов отражают изменения интенсивности космических лучей высоких энергий (энергичных частиц), бомбардирующих Землю. Такие частицы представляют собой потенциальный вред живым объектам, воздействуя на них на клеточном уровне. Космические лучи галактического и солнечного происхождения взаимодействуют с земной атмосферой и создают так называемый атмосферный каскад вторичных энергичных частиц, который можно измерить наземными нейтронными мониторами [384].

Нейтронные мониторы — это наземные детекторы, чувствительные к космическим лучам, проникающим в атмосферу Земли, обычно с энергиями от 0,5 до 20 ГэВ. Галактические космические лучи (ГКЛ), возникающие из остатков звездных взрывов и активных галактик, движутся из внешней гелиосферы к Солнцу с минимальной скоростью, составляющей всего две трети скорости света [416]. Эти ГКЛ создают фон из высокоэнергичных протонов и ядер гелия, которые часто измеряют нейтронные мониторы. В периоды высокой солнечной активности (характеризующиеся большим количеством солнечных пятен) Солнце выбрасывает в гелиосферу увеличенный объем ускоренных частиц. Ускоренные солнечные энергичные частицы (СЭП) имеют энергию до МэВ-ного диапазона, тогда как наиболее энергичные СЭП с энергиями, превышающими МэВ-ный диапазон, называются солнечными космическими лучами (СКЛ). После сильных солнечных вспышек нейтронные мониторы обнаруживают повышенные потоки СКЛ, известные как "наземные возрастания солнечных космических лучей". Интенсивности ГКЛ и СКЛ антикоррелируют в течение солнечного цикла. Интенсивность космических лучей в атмосфере Земли варьирует в зависимости от широты. Поток космических лучей также заметно растет с увеличением высоты вследствие уменьшения атмосферного экранирования. В связи с этим все калькуляторы дозы радиации учитывают высоту над уровнем моря [250]. Широта также существенно влияет на интенсивность космических лучей, достигающих Земли, поскольку магнитное поле Земли влияет на траектории космических лучей. Близость к полярным регионам связана с более сильным влиянием космических лучей на биологические объекты из-за конфигурации земного магнитного поля, поэтому северные страны больше подвержены влиянию частиц высоких энергий, чем те, что расположены в низких геомагнитных широтах. В целом это означает, что воздействие космических лучей на человека довольно локально, и, хотя модуляция потока космических лучей с 11-летним солнечным циклом очевидна на всех станциях нейтронных мониторов, для сравнения в небольших временных масштабах предпочтительнее измерять этот поток вблизи места, где проводится тот или иной медицинский эксперимент. Для анализа

воздействия космических лучей на человека использованы данные станции нейтронного мониторинга (среднее за год число частиц в секунду без поправки на атмосферное давление) г. Москвы, расположенной вблизи центра главной полосы расселения России [28]. Станция участвует в программе Европейского Союза FP7, ее данные находятся в глобальной базе данных нейтронных мониторов (NMDB) [383]. Показатели всех исследованных факторов космической погоды гг. представлены в Табл.2.2.

Таблица 2.2. Динамика факторов космической погоды в 1962-2019 гг.

Годы	SN	W	ГБ	ПН	ВН	РС	AE	AL	AU	Kp	Ap	Dst	**μ**
1962	53,9	76,4	41	36	5	-	-	-	-	-	-	-	-
1963	37,6	53,4	21	18	3	-	-	-	-	-	-	-	-
1964	27,9	39,9	27	23	4	-	-	-	-	20	10	-3	-
1965	10,2	15	20	13	7	-	-	-	-	17	8	2	-
1966	15,1	22	30	19	11	-	-	-	-	17	10	-6	-
1967	47	66,8	38	25	13	-	-	-	-	20	12	-15	-
1968	93,7	132,9	40	30	10	-	-	-	-	23	13	-16	-
1969	105,9	150	31	17	14	-	-	-	-	20	11	-9	-
1970	105,5	149,4	28	11	17	-	-	-	-	20	12	-16	-
1971	104,5	148	28	17	11	-	-	-	-	20	11	-15	-
1972	66,6	94,4	33	23	10	-	-	-	-	20	13	-18	-
1973	68,9	97,6	44	42	2	-	-	-	-	27	17	-14	-
1974	38	54,1	37	32	5	-	-	-	-	30	20	-14	-
1975	34,5	49,2	34	31	3	1,1	-	-	-	23	14	-10	-
1976	15,5	22,5	30	28	2	1,1	-	-	-	23	13	-14	165,3
1977	12,6	18,4	31	26	5	1	-	-	-	20	12	-17	164,8
1978	27,5	39,3	45	27	18	1,2	238	-146	91	27	17	-22	244,8
1979	92,5	131	35	12	23	1,1	221	-130	90	23	14	-16	226,5
1980	155,4	220,1	35	20	15	0,9	180	-102	76	20	11	-11	222,9
1981	154,6	218,9	46	26	20	1,1	237	-138	98	27	16	-24	220,1
1982	140,5	198,9	73	59	14	1,4	299	-181	116	30	22	-24	216,8
1983	115,9	162,4	64	50	14	1,3	279	-173	105	27	19	-17	231,3
1984	66,6	91	56	51	5	1,3	279	-175	103	30	19	-17	222,9

Годы	SN	W	ГБ	ПН	ВН	РС	AE	AL	AU	Кр	Ар	Dst	**μ**
1985	45,9	60,5	37	33	4	1,1	215	-138	77	23	14	-16	242,2
1986	17,9	20,6	35	31	4	1	192	-125	65	23	12	-16	247,3
1987	13,4	14,8	35	32	3	0,9	184	-115	68	20	11	-12	248,2
1988	29,2	33,9	46	38	8	1,1	213	-131	81	23	13	-20	235,5
1989	100,2	123	67	37	30	1,4	401	-248	152	27	19	-30	214,8
1990	157,6	211,1	41	25	16	1,1	237	-140	96	27	16	-21	214,3
1991	142,6	191,8	53	38	15	1,3	295	-172	122	30	23	-31	208,7
1992	145,7	203,3	43	33	10	1,2	239	-145	93	27	16	-20	229,6
1993	94,3	133	47	39	8	1,2	223	-137	84	23	15	-18	238,2
1994	54,6	76,1	54	50	4	1,4	263	-173	89	27	18	-21	242,2
1995	29,9	44,9	52	48	4	1,2	202	-131	70	23	13	-17	248,3
1996	17,5	25,1	26	26	0	0,9	167	-107	60	20	9	-11	238,8
1997	8,6	11,6	30	21	9	0,9	161	-100	61	17	8	-14	250,9
1998	21,5	28,9	43	38	5	1,1	208	-127	81	20	12	-17	243,8
1999	64,3	88,3	59	43	16	1,1	219	-133	85	23	13	-13	235,8
2000	93,3	136,3	72	47	25	1,1	236	-140	96	23	15	-18	222,7
2001	119,6	173,9	58	37	21	1,1	203	-121	82	20	13	-18	223
2002	111	170,4	63	45	18	1	217	-130	87	23	13	-21	221,3
2003	104	163,6	109	93	16	1,3	328	-204	124	30	22	-22	217,1
2004	63,7	99,3	56	43	13	1,1	221	-140	81	23	13	-12	231,6
2005	40,4	65,3	63	53	10	1,2	225	-142	83	20	13	-16	231,2
2006	29,8	45,8	41	38	3	1	151	-97	54	17	8	-12	244,8
2007	15,2	24,7	33	30	3	0,9	130	-83	47	17	7	-8	253,3
2008	8	12,6	27	25	2	0,8	118	-79	39	13	7	-8	252,8
2009	3	4,2	7	7	0	0,5	70	-43	27	10	4	-3	257,8
2010	3,1	4,8	25	22	3	0,7	114	-71	43	13	6	-9	259,2
2011	16,5	24,9	28	20	8	0,8	139	-85	54	13	7	-11	262,7
2012	55,7	80,8	36	28	8	1	177	-108	69	17	9	-12	255,5
2013	57,7	84,5	34	29	5	0,9	154	-93	61	13	8	-10	255,5
2014	64,9	94	29	21	8	0,8	152	-91	61	17	8	-11	247
2015	78,9	113,3	60	53	7	1	216	-136	80	20	12	-21	251,8
2016	46,4	69,8	42	36	6	1	199	-127	72	20	10	-12	264,3

Годы	SN	W	ГБ	ПН	ВН	PC	AE	AL	AU	Kp	Ap	Dst	**μ**
2017	26,5	39,8	42	36	6	1	189	-123	66	20	10	-8	272,3
2018	14,4	21,7	26	22	4	0,8	136	-84	51	13	7	-6	267,5
2019	4,6	7	15	13	2	0,7	127	-76	50	13	6	-5	276,7

Примечание: SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа; ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; геомагнитные индексы PC (PC Thule), AE, AL, AU, ap, Dst (нТл, нанотесла) и Kp (баллы х 10); μ – космические лучи без корректировки /сек (нейтронный монитор, Москва).

2.3.3. Лесные пожары

2.3.3.1. Хабаровский край

Сведения о числе и площади лесных пожаров в Хабаровском крае в 1970 – 1991 гг. взяты из отчетов Дальневосточной базы авиационной охраны лесов, г. Хабаровск (Табл. 2.3.).

Таблица 2.3. Число и площадь лесных пожаров в Хабаровском крае в 1970–1991 гг.

Годы	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км	**Годы**	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км	**Годы**	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км
1970	842	882	**1978**	696	309	**1986**	1 130	548
1971	502	230	**1979**	693	268	**1987**	807	1 004
1972	525	431	**1980**	1 009	713	**1988**	1 224	3 908
1973	961	310	**1981**	600	268	**1989**	997	1 479
1974	859	315	**1982**	641	690	**1990**	953	2 218
1975	1 138	1 077	**1983**	678	776	**1991**	291	498
1976	1 250	5 507	**1984**	676	384			
1977	646	997	**1985**	514	244			

2.3.3.2. Дальневосточный Федеральный округ

Дальневосточный федеральный округ (ДВФО) — это малонаселенный округ с большой территорией (площадь 6,9 мл км^2), который имеет ряд особенностей климата, растительного покрова и рельефа. Большая часть населения ДВФО проживает в крупных городах на юге округа. В исследование включены семь административных единиц (АЕ) ДВФО (Рис.2.1).

Рисунок 2.1. Дальневосточный федеральный округ (ДВФО) Российской Федерации в границах до 2018 г. (желтый) и используемые в ходе исследования административные единицы: 1 – Приморский край; 2 – Хабаровский край; 3 – Амурская область; 4 – Камчатский край; 5 – Магаданская область; 6 – Сахалинская область, 7 – Республика Саха (Якутия). Хабаровск — крупнейший город ДВФО (население 613 тыс. человек) и столица ДВФО до 2018 г. (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

Для характеристики пожаров можно было использовать годовые значения либо числа пожаров в АЕ, либо сгоревших площадей в АЕ. Однако использовать общую годовую сгоревшую площадь в АЕ на территории ДВФО в качестве условного показателя воздействия дыма лесных пожаров на население ДВФО не представляется возможным из-за неравномерного размещения населенных пунктов в ДВФО (все крупнейшие населенные пункты расположены к югу от 55-й

параллели). И наоборот, годовое общее число пожаров на территории АЕ ДВФО является хорошим условным показателем риска долговременного воздействия канцерогенов от пожаров. Так, наблюдается сильная корреляция между этим показателем и площадью пожаров в пяти южных густонаселенных АЕ ДВФО (Приложение, Табл. П.1).Количественный анализ общего числа пожаров, числа антропогенных и вызванных молниями пожаров в административных единицах Дальнего востока России) показал, что число антропогенных пожаров (возникающих практически исключительно вблизи городов) близко к общему числу пожаров в этих пяти АЕ. В административных единицах с обширной малозаселенной территорией (Республика Саха и Магаданская область) общая площадь пожаров коррелировала с числом пожаров, вызванных молниями, которые были немногочисленными, в то время как число антропогенных пожаров (возникающих вблизи городов) коррелировало с общим числом пожаров в этих двух АЕ. Пожары в наиболее заселенных южных областях, и около поселений в северных областях, в основном представляют собой небольшие по длительности, но многочисленные низовые пожары, которые генерируют основные воздействующие на население выбросы (в том числе содержащие канцерогены). В то же время крупные по площади и продолжительные лесные пожары происходят в основном в труднодоступных областях на севере.

В связи с изложенным, при исследовании на территории АЕ ДВФО в качестве характеристики для анализа лесных пожаров использовано их годовое число. Необходимые показатели за 1992-2019 гг. получены на сайте Единой межведомственной информационно-статистической системы [43, 44].

2.3.3.3. Российская Федерация

Информация о площади лесных пожаров в Российской Федерации в 1990–1998 гг. взята из Третьего Национального сообщения Межведомственной комиссии Российской Федерации по проблемам изменения климата [98], сведения за 1999-2012 гг. – из отчета Росстата [107], за 2013-2019 гг. – с сайта Единой

межведомственной информационно-статистической системы [42]. Данные о числе лесных пожаров в России в 1990–1991 гг. взяты из отчета Межведомственной комиссии Российской Федерации по проблемам изменения климата [98], аналогичные показатели за 1992-2019 гг. получены на сайте Единой межведомственной информационно-статистической системы [43, 44]. Сводные данные представлены в Табл. 2.4.

Таблица 2.4. Число и площадь лесных пожаров в России в 1990–2019 гг.

Годы	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км	**Годы**	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км	**Годы**	Число лесных пожаров	Площадь лесных пожаров, кв. км
1990	11 700	9 650	**2000**	13 286	13 286	**2010**	34 812	20 269
1991	13 000	5 690	**2001**	8 968	8 968	**2011**	21 074	14 084
1992	25 777	5 220	**2002**	13 695	13 695	**2012**	20 238	21 012
1993	18 428	7 330	**2003**	23 528	23 528	**2013**	9 991	11 580
1994	20 287	5 200	**2004**	5 433	5 433	**2014**	16 865	31 907
1995	25 951	3 520	**2005**	8 453	8 453	**2015**	12 337	27 489
1996	32 834	18 260	**2006**	14 935	14 935	**2016**	11 025	25 083
1997	31 300	6 690	**2007**	10 361	10 361	**2017**	10 922	32 821
1998	26 663	24 580	**2008**	20 698	20 698	**2018**	12 125	74 084
1999	36 673	7 517	**2009**	21 116	21 116	**2019**	13 602	86 780

Данные о территориях, затронутых пожарами в США, предоставлены Национальным межведомственным пожарным центром [526], данные по Канаде взяты из Национальной базы данных лесного хозяйства [277], данные по Австралии взяты из Canadell et al., 2021 [230, 372]. Сводные таблицы представлены в Приложении (Табл. П.2).

2.3.4. Частота новообразований

2.3.4.1. Заболеваемость новообразованиями в когортах детей младшего возраста Хабаровского края

Для проведения первого этапа исследования использованы данные о заболеваемости новообразованиями в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1972-1988 гг. рождения Хабаровского края, поскольку этот регион характеризовался катастрофическими лесными пожарами в 1976 и 1988 гг. Также данный период ознаменован началом высокой солнечной активности в 21–22 циклах. При этом опухоли у детей младшего возраста в силу преимущественно пренатального происхождения [246] представляют собой высокочувствительный индикатор канцерогенного давления окружающей среды на популяцию.

Таблица 2.5. Число родов в Хабаровском крае в 1972-1988 гг. и количество злокачественных новообразований, возникших в когортах детей младшего возраста 0–4 лет, родившихся в этот период

Год рождения когорты	Число родов	Лейкоз	НХЛ	ЛХ	НФБ	НБ	РБ	СМТ	Прочие ЭО	Опухоли ЦНС	Всего:
1972	21 383	10	2	1	5	4	5	1	2	5	35
1973	21 998	13	0	2	1	3	1	0	0	6	26
1974	22 614	3	0	1	1	2	4	0	1	7	19
1975	23 230	8	2	4	2	2	2	1	1	7	29
1976	23 835	15	2	3	3	6	3	1	2	4	39
1977	24 440	18	3	2	1	4	3	1	0	5	37
1978	25 046	14	2	4	5	1	1	2	1	5	35
1979	25 651	11	2	1	4	5	0	2	0	3	28
1980	26 256	11	4	2	2	7	3	3	3	6	41
1981	26 699	7	3	2	1	1	1	4	0	4	23
1982	27 141	16	4	4	3	4	0	4	1	6	42
1983	27 584	13	7	1	1	2	3	2	2	7	38
1984	28 026	7	4	2	2	2	0	1	1	2	21
1985	28 469	15	3	2	1	7	2	1	0	6	37
1986	27 672	14	1	2	0	1	2	5	2	8	35
1987	26 874	18	5	0	5	4	2	0	0	9	43
1988	26 077	20	3	3	2	1	3	0	0	4	36
Всего:	432 995	213	47	36	39	56	35	28	16	94	**564**

Примечание: НХЛ – неходжкинские лимфомы, ЛХ – лимфома Ходжкина, НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ – ретинобластома, СМТ – саркомы мягких тканей; ЭО – эмбриональные опухоли, включая НФБ, НБ, РБ, СМТ и прочие ЭО; ЦНС – центральная нервная система.

Сбор данных о заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1972-1988 гг. рожд. Хабаровского края (Табл. 2.5.), и доброкачественными опухолями (ДО) в когортах 1976-1986 гг. рожд. г. Хабаровска (Табл. 2.6.) осуществлялся по данным медицинской документации путем анализа операционных и стационарных журналов, первичной медицинской документации детских отделений хирургического профиля, а также специализированных отделений, оказывающих хирургическую помощь пациентам всех возрастов.

Таблица 2.6. Число родов в г. Хабаровске в 1976-1986 гг. и количество доброкачественных опухолей, возникших в когортах детей младшего возраста 0–4 лет, родившихся в этот период

Год рождения когорты	Число родов	Геман-гиомы	Лимфан-гиомы	Опухоли мягких тканей	Германо-генные опухоли	Всего:
1976	8 610	25	0	1	1	27
1977	8 990	28	2	2	1	33
1978	8 905	26	3	4	4	37
1979	9 084	22	2	2	6	32
1980	9 342	24	1	1	3	29
1981	8 829	20	1	2	3	26
1982	8 975	27	1	3	4	35
1983	9 121	48	3	7	4	62
1984	9 267	45	3	9	4	61
1985	9 413	90	4	8	6	108
1986	9 149	65	7	2	5	79
Всего:	99 685	420	27	41	41	**529**

Также изучались записи журналов амбулаторного приема, операционных журналов, журналов диспансерного наблюдения детских (или ведущих смешанный прием) хирургических, стоматологических и ЛОР-кабинетов

поликлиник, краевого дерматологического диспансера и краевого консультативного детского онкологического кабинета. Анализировалась информация журналов биопсий, протоколов аутопсий четырех патологоанатомических отделений г. Хабаровска, журналов патогистологических и цитологических исследований морфологической лаборатории краевого онкологического диспансера, цитологических журналов краевой детской больницы. Дополнительно использовались данные врачебных свидетельств о смерти, и актовых записей о смерти бюро ЗАГС. Критерием для установления диагноза служила Международная гистологическая классификация опухолей ВОЗ/МАИР [522]. Сбор данных осуществлялся на основании существовавших в период его проведения (1990 – 1994 гг.) разрешительных документов.

Таблица 2.7. Число родов в г. Хабаровске в 1976-1988 гг. и количество злокачественных новообразований, возникших в когортах детей младшего возраста 0–4 лет, родившихся в этот период

Год рождения когорты	Число родов	Лейкоз	НХЛ	ЛХ	НФБ	НБ	РБ	СМТ	Прочие ЭО	Оп ЦНС	Всего:
1976	8 610	6	1	0	1	2	1	0	0	1	12
1977	8 990	3	1	1	1	0	1	0	0	1	8
1978	8 905	5	1	0	1	0	1	0	0	0	8
1979	9 084	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
1980	9 342	3	0	1	2	2	1	1	1	3	14
1981	8 829	1	0	0	0	1	1	1	0	1	5
1982	8 975	5	1	1	0	0	0	0	1	1	9
1983	9 121	2	0	0	1	1	1	1	0	2	8
1984	9 267	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1985	9 413	1	1	0	0	1	2	0	0	0	5
1986	9 149	2	0	1	0	0	0	2	1	4	10
Всего:	99 685	30	6	5	7	8	8	6	3	14	**87**

Примечание: НХЛ – неходжкинские лимфомы, ЛХ – лимфома Ходжкина, НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ – ретинобластома, СМТ – саркомы мягких тканей; ЭО – эмбриональные опухоли, включая НФБ, НБ, РБ, СМТ и прочие ЭО; ЦНС – центральная нервная система.

С целью изучения взаимозависимости между частотой доброкачественных и злокачественных новообразований сделана дополнительная выборка числа ЗН в г. Хабаровске (Табл. 2.7). Для последующего анализа рассчитывалась кумулятивная заболеваемость в когортах (грубый показатель на 100 000, оба пола) на основе числа живорождений в соответствующий год.

2.3.4.2. Частота системных новообразований в России

Объектом исследования явилась популяция Российской Федерации. Данные о частоте новообразований в 1990–2019 гг. у населения России, в целом, в регионах Дальневосточного Федерального округа и в г. Москве (грубые и стандартизованные показатели заболеваемости на 100 000 населения в год, оба пола) в трех возрастных срезах (0–4 года, 0–14 лет, 0–85+лет) подготовлены на базе МНИОИ им. П.А. Герцена с участием в.н.с. к.м.н. О.П. Грецовой при помощи информационно-аналитической системы базы данных по онкологии на основе государственной статистической отчетности «ПО ИАС базы данных федеральной статистической отчетности по онкологии» (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2011617155).

Для расчета показателей заболеваемости использованы данные Государственного статистического наблюдения по форме №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» таблица 2000 «Сведения о впервые выявленных злокачественных новообразованиях» и данные о среднегодовой численности населения, полученные из Федеральной службы государственной статистики за каждый год исследуемого периода (таблица № 2 РН «Численность населения по полу и возрасту»).

«Грубый» показатель заболеваемости на 100 000 населения (C) соответствующего возраста рассчитывался делением общего числа случаев (R) исследуемого возрастного периода на численность соответствующего населения (N) и умножением результата на 100 000 по формуле

$$C = R / N\ 100\ 000$$

(100(1-α))% (доверительный) интервал показателя (C) со стандартной ошибкой (s.e.C) рассчитывался как C ± Z x s.e.C. При 95% доверительном интервале Z = 1,96. Для числа случаев (R) ошибка "грубого" показателя (s.e.C) рассчитывалась по формуле

$$\mathrm{s.e.C} = \sqrt{\mathrm{C\ x\ (100000 - C)}/N}$$

Расчетные данные заболеваемости по нозологическим группам приведены в Приложении (Табл. П.3-П.6).

Для расчета повозрастной частоты злокачественных новообразований в России использованы данные Федерального ракового регистра РФ «Канцер-регистр 6FB» о случаях заболевания, зарегистрированных в 2010–2019 гг. (Приложение, Табл. П.7). Информация о повозрастной численности населения в соответствующие годы получена на сайте Федеральной службы государственной статистики [139].

Этическое рассмотрение и одобрение данного раздела исследования не проводилось, поскольку использованные материалы не содержит информации о каких-либо отдельных людях и оперирует только статистическими относительными и средними значениями. Заявление об информированном согласии не требуется, поскольку материалы не раскрывают ничьих личных данных.

2.3.4.3. Заболеваемость гемобластозами в популяциях Соединенных Штатов Америки, Канады и других стран

Сведения о частоте гемобластозов в США и Канаде (возраст 0–85+ лет; мировой стандарт, на 100 тыс. населения в год) получены на сайте Международного агентства по изучению рака в разделе онлайн-анализа [316] путём интерактивного формирования отчёта. В качестве источника данных по Канаде использованы доступные материалы о заболеваемости за 1983–2012 гг., представленные на сайте Международного агентства по изучению рака по строке регистра «Canada (excl. Nunavut, Quebec and Yukon)». Также были использованы

доступные материалы о заболеваемости в США за 1998 -2012 гг. по строке регистра «USA, NPCR», представляющего данные о 97% популяции этой страны [376].

Изучение связей трендов детского лейкоза с ФОС выполнено в сотрудничестве с в.н.с. ИЗМИРАН к.ф.-м.н. О.В. Хабаровой. Данные о заболеваемости всеми видами лейкоза детей в возрасте 0–14 лет в США взяты из Сети исследования статистики рака Национального института рака [198], по Канаде – с портала Национального института рака и Статистического управления Канады [475]. Данные по Австралии предоставлены Советом по раку Квинсленда и взяты из Австралийского регистра детского рака, финансируемого и управляемого Советом по раку Квинсленда [182]. Уровень заболеваемости детским лейкозом в Нью-Джерси взят из Ресурса данных общественного здравоохранения Нью-Джерси Департамента здравоохранения Нью-Джерси [378].

Ежегодное число детей с диагнозом лейкемия приведено для США и Австралии для всей когорты детей в возрасте 0–14 лет и для всех видов лейкемии, а для Канады соответствующие данные приведены для детей 0–4, 5–9 лет и 10–14 лет и систематизированы по типу лейкоза. Поэтому для получения сведений о частоте лейкоза в Канаде были собраны и обобщены данные о заболеваемости острым миелолейкозом, острым лимфоцитарным лейкозом, хроническим миелолейкозом, хроническим лимфоцитарным лейкозом и другими типами лейкоза для всех детей в возрасте 0–14 лет с соответствующего сайта [475].

Для анализа возможной связи между частотой детской лейкемии на глобальном уровне с факторами космической погоды использованы данные Международного агентства по исследованию рака [318] в сопоставлении с интенсивность общего магнитного поля Земли, рассчитанные для каждой страны с использованием Мировой магнитной модели NOAA (WMM) [345] (результаты представлены в Приложении, Табл. П.8). Все данные о заболеваемости лейкемией используются в виде стандартизованных показателей (ASR) для обоих полов и всех рас на 100 000 населения в год, т. е. число новых случаев заболевания делится на детское население и умножается на 100 000. Данные глобальной

переписи населения для всех стран взяты на портале Microtrends [414]. Историческое количество детей в возрасте от 0 до 14 лет в США, Канаде и Австралии взято в разделе «Мировые демографические перспективы» Отдела народонаселения ООН (Всемирный банк) [512].

2.4. Изучение возможности коррекции последствий хронической внутриутробной гипоксии регуляторными пептидами

Данный раздел выполнен в составе исследовательской группы сотрудников Центральной научно-исследовательской лаборатории и кафедры нормальной и патологической физиологии Дальневосточного государственного медицинского университета, г. Хабаровск (ЦНИЛ ДВГМУ). Проведено изучение влияния неонатального введения неопиатного аналога лей-энкефалина (пептида НАЛЭ) и синтетического аналога лей-энкефалина пептида даларгин на морфологические показатели печени и редокс-статус 60–суточных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии (АНГ).

При постановке опытов руководствовались приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. В экспериментах использовали 3-4 месячных самок белых крыс Вистар и их потомство. С целью моделирования АНГ, беременных самок с 14 по 19 сутки гестации помещали в гипобарическую камеру, в которой создавали давление 224 мм. рт. ст., что соответствует парциальному давлению кислорода 42 мм. рт. ст. Такое воздействие соответствует «подъему» на высоту 9000 м. над уровнем моря, гипоксия является тяжелой. Ежесуточная экспозиция составляла 4 часа; при этом, декомпрессия и повышение давления продолжались по одному часу, два часа составляла продолжительность стационарного гипобарического состояния. Контролем служило потомство беременных самок, не подвергавшихся гипоксическому воздействию.

Полученное потомство делили на 4 экспериментальные группы:

1 группа – «Контроль» – животные, не подвергавшиеся АНГ.

2 группа – «Антенатальная гипоксия» – животные, подвергавшиеся АНГ. Животным 1 и 2-ой групп вводили ежесуточно с 2 х по 6 сутки жизни внутрибрюшинно (в/бр) 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия.

3 группа – «Антенатальная гипоксия + НАЛЭ» – животные, подвергавшиеся АНГ и получавшие с 2 по 6 сутки жизни ежесуточное внутрибрюшинное введение 100 мкг/кг пептида неопиатного аналога лей-энкефалина (НАЛЭ) (ООО «Алмабион», РФ) в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Неопиатный аналог лей-энкефалина (НАЛЭ: Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) лишен аффиности к опиатным рецепторам из-за отсутствия в N-концевом положении аминокислоты Tyr [20].

4 группа – «Антенатальная гипоксия + даларгин» – животные, подвергавшиеся АНГ, которым с 2 по 6 сутки жизни ежесуточно внутрибрюшинно вводили 100 мкг/кг пептида даларгин (ООО «Алмабион», РФ) в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Синтетический аналог лей-энкефалина пептид даларгин (Tyr – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) является неселективным агонистом δ/μ-опиатных рецепторов с преимущественной d-опиоидной активностью [46, 531].

В 60–суточном возрасте самцов крыс экспериментальных групп взвешивали и осуществляли выведение их из эксперимента путем быстрой декапитации после 30–секундного рауш-наркоза парами хлороформа. После извлечения печени, оценивали ее абсолютную массу и рассчитывали относительную массу органа (доля массы печени в % по отношению к массе тела).

Цитологические препараты изолированных гепатоцитов готовили по собственной методике с помощью трипсинизации ткани (рац. предложение № 2780) и окрашивали азотнокислым серебром [65]. Компьютерную морфоцитометрию осуществляли на анализаторе изображения «Мекос–Ц»: определяли площадь гепатоцитов, площадь ядер и ядрышек гепатоцитов. Подсчитывали среднее количество ядрышек в ядрах гепатоцитов на основании просмотра не менее 200 ядер. Определяли долю двуядерных гепатоцитов с помощью микроскопа Биолам, ув. х 40.

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) в гомогенатах печени и сыворотке крови оценивали методом хемилюминисценции (ХМЛ) при консультативном участии в.н.с. ЦНИЛ ДВГМУ д.м.н. О.А. Лебедько. Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Сигнал стандартизировали с помощью встроенной программы "Finlab". ХМЛ-исследование свободнорадикального статуса включало определение ряда параметров интенсивности спонтанного и активированного свечения [7, 111]: Sсп – светосумма за 1 минуту спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с интенсивностью процессинга свободных радикалов; Н1 – максимум амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+}-индуцированного свечения, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; Sинд 1 – светосумма за 2 минуты Fe^{2+}-индуцированной ХМЛ, отражающую скорость образования перекисных радикалов; Н2 – максимум амплитуды H_2O_2-индуцированного люминол-зависимого свечения, величина которого обратно коррелирует с перекисной резистентностью субстрата; Sинд 2 – светосумма за 2 минуты H_2O_2 –индуцированной люминол-зависимой ХМЛ, величина которой обратно коррелирует с активностью антиоксидантной системы защиты. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтах, рассчитывали на 1 мг ткани и выражали в относительных единицах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы "Statistica 6.0" по критерию Стъюдента. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$. Общее количество животных, использованных в работе, составило 40 крыс.

2.5. Выявление дизадаптации

2.5.1. Программный комплекс «АДАПТАЦИЯ»

Выявления дизадаптации осуществлялось при помощи программного комплекса «АДАПТАЦИЯ», созданного в соавторстве с Л.В. Логиновым (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

№2022669925; Приложение). В основе комплекса лежат алгоритмы индивидуального определения типа и силы адаптационной реакции по данным общеклинического анализа крови и лейкоцитарной формулы, разработанные Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А., Кузьменко Т.С. [24, 25, 26].

После запуска программы открывается главная страница (Рис. 2.2) с основными пунктами меню (пиктограммы вверху, слева направо: «Создать новую карту»; «Перейти в базу данных пациентов»; «Таблица состояний «здоровье-болезнь»»; «Показать выбранный общий анализ крови»; «Заключение. Выбор режима активационной терапии»; «Помощь в работе с программой»).

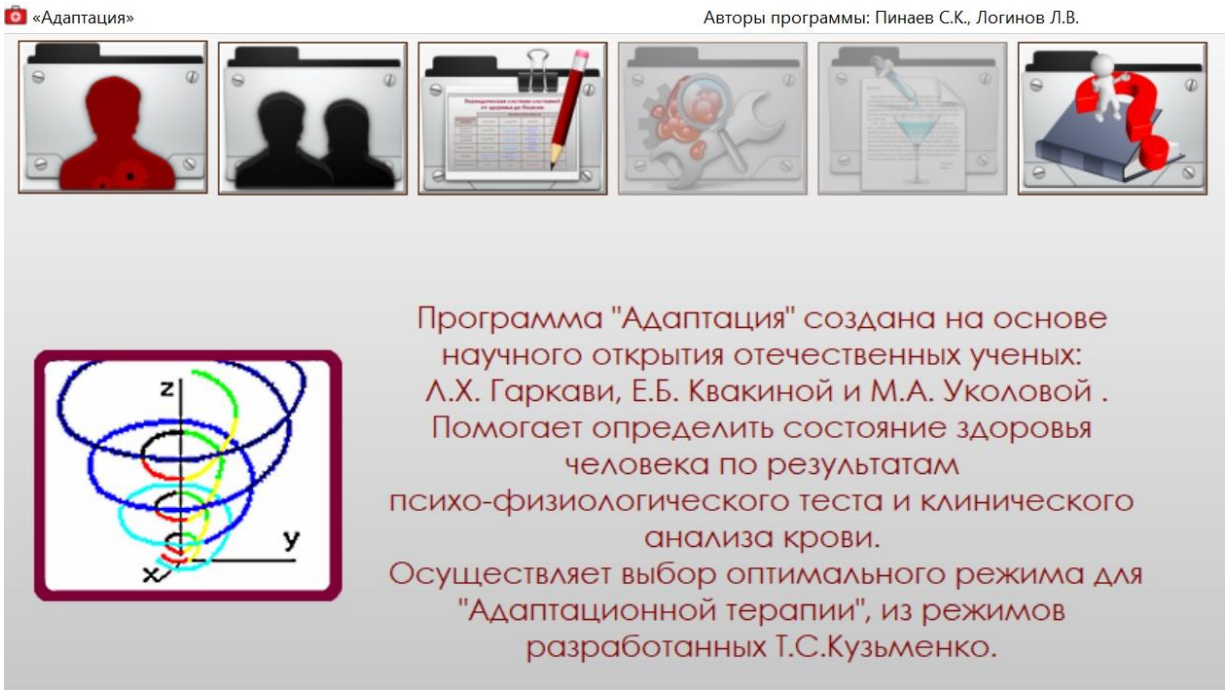


Рисунок 2.2. Главная страница программы «АДАПТАЦИЯ»

После создания карты и заполнения паспортной части (Рис. 2.3.) открывается экран для ввода данных общего анализа крови (СОЭ, лейкоциты на 10^9, компоненты формулы крови в процентах; Рис. 2.4). Расчеты осуществляются на основе критериев монографии Л.Х. Гаркави [25] (Табл.2.8, Табл. 2.9). Результаты расчета предоставляются в виде заключения о виде адаптационной реакции и уровне реактивности (Рис. 2.5), а также в формате таблицы с параметрами лейкоцитарных индексов (Рис. 2.6).

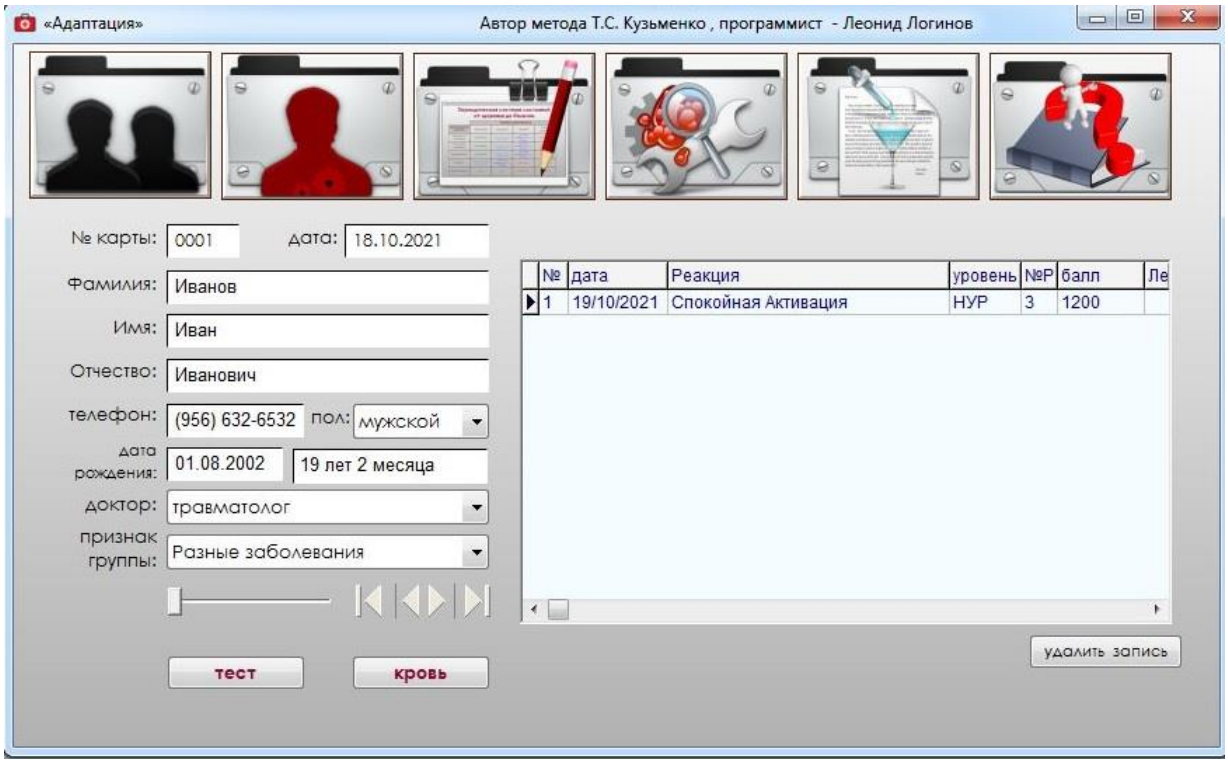


Рисунок 2.3. Карта пациента

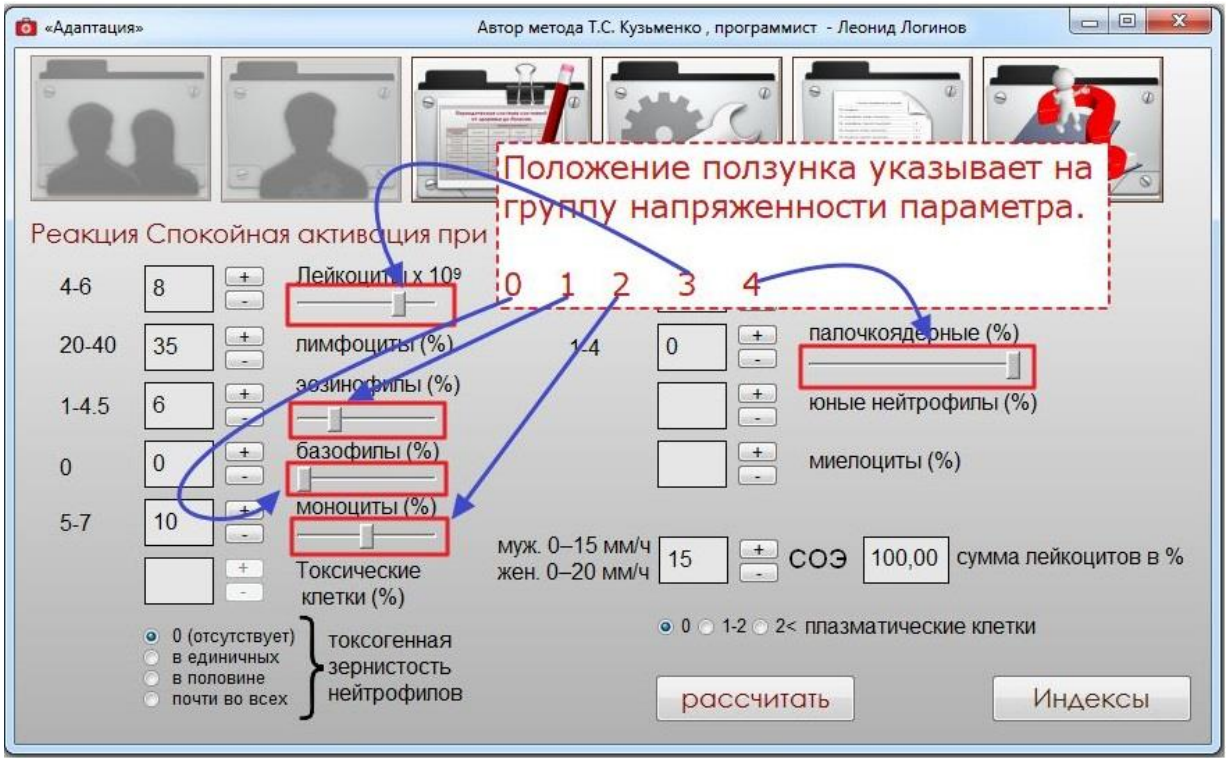


Рис. 2.4. Экран ввода данных общего анализа крови

Рис. 2.5. Результаты теста с указанием вида адаптационной реакции и уровня реактивности

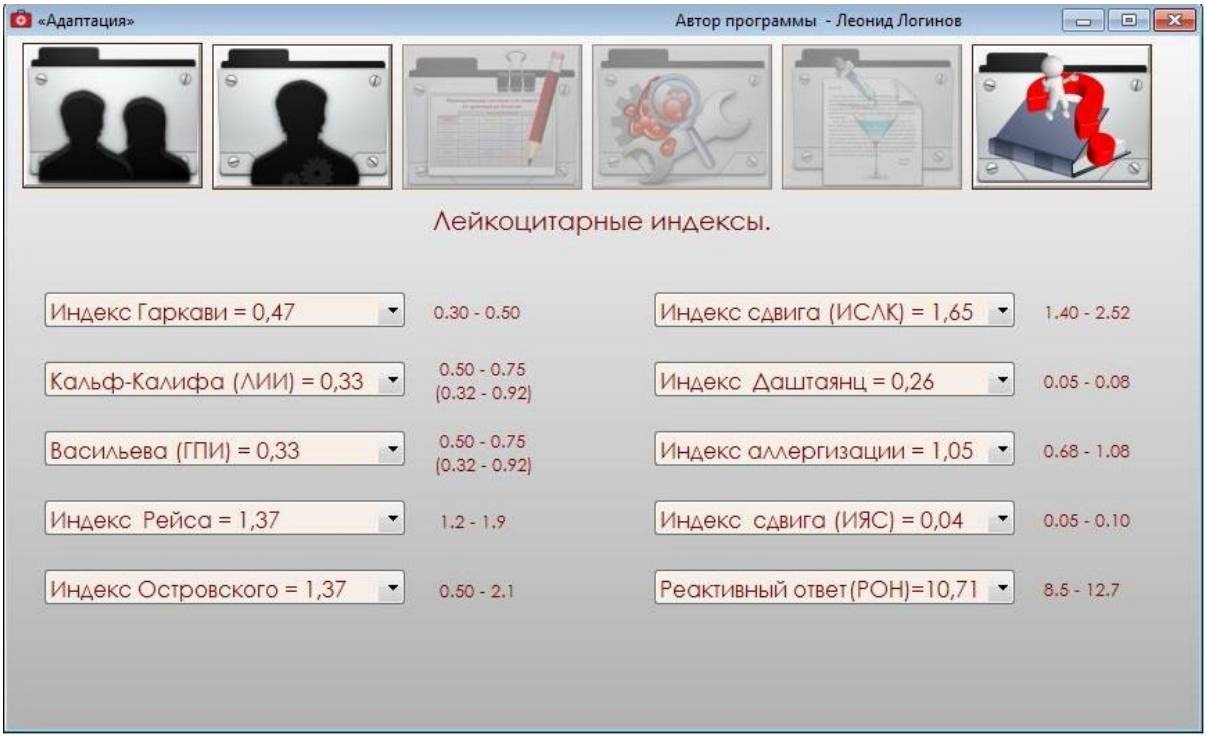


Рис. 2.6. Результаты теста с указанием значений лейкоцитарных индексов, а также их реферальных диапазонов

Таблица 2.8. Критерии адаптационных реакций по сигнальным показателям лейкоцитарной формулы (Л.Х. Гаркави, 2006)

Тип адаптационной реакции	Форменные элементы, %						Отношение лф/сегм	
	баз.	эоз.	пал.	сегм. нейтр.	лимф.	мон.	Гармон. реакция	напряж. реакция
Стресс	0-1	0-4	1-7	82-62	1-19,5	4-8	0,07-0,31	0,07-0,58
Тренировка	0-1	0-4	0-5	73-54	20-27	4-7	0,27=0,52	0,26-1,17
Активация	0-1	0-4	0-4	65-40	28-45	4-6,5	0,45-1,12	0,44-3,0
Спокойная	0-1	0-4	0-4	65-49	28-33,5	4-6,5	0,45-0,64	0,44-1,43
Повышенная	0-1	0-4	0-4	49-40	34-40 (45)	4-6	0,7- 1,12	0,57-3,0

Таблица 2.9. Оценка уровней реактивности по выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле (Л.Х. Гаркави, 2006)

Клеточные элементы	Степени напряжённости				
	0	I	II	III	IV
Моноциты	5-7	7,5-8,5 4-4,5	9,0-11,0 3,0-3,5	11,5-15,0 2,0-2,5	>15 <2
Эозинофилы	1-4,5	5,0-6,0 0,5	6,5-8,5 0,5	9,0-15,0 0	>15 0
Базофилы	0-0,5	1	1,5	2,0-3,0	>3
Палочкоядерные нейтрофилы	3-5,5	6,0-7,0 2,0-2,5	7,5-9,0 1,0-1,5	9,5-15,0 0,5	>15 0
Общее число лейкоцитов	4-6 $x10^9$	6,1-7,9 $x10^9$ 3,7-4,0 $x10^9$	6,6-7,9 $x10^9$ 3,2-3,6 $x10^9$	8,0-10,0 $x10^9$ 2,9-3,1 $x10^9$	>10$x10^9$ <2,9$x10^9$
Дополнительные сведения				1-2 плазматические клетки	более 2 плазмотических клеток или появление незрелых форм
Токсогенная зернистость нейтрофилов	нет	нет	в единичных клетках	в половине клеток	почти во всех клетках

Расчет лейкоцитарных индексов Гаркави, Рейса, индекса сдвига лейкоцитов крови проводится согласно формулам, приведенным Бурдаковой Е.А. с соавт., 2024 [94]. Индекс ядерного сдвига рассчитан по формуле из руководства Ишманова М.Ю. с соавт. [57]. Формулы индекса Кальф-Калифа, гематологического показателя интоксикации Васильева, лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) Островского, Даштаянца, реактивного ответа нейтрофилов

взяты из монографии Островского В.К. с соавт., 2018 [93]. Индекс аллергизации рассчитан согласно данным, приведенным Один В.И. с соавт., 2023 [52].

2.5.2. Организация процесса набора и обработки данных

Определение вида адаптационной реакции и уровня реактивности с помощью программного комплекса «АДАПТАЦИЯ» осуществлялось у пациентов со злокачественными новообразованиями, находящимися в процессе химиотерапии в КГБУЗ "Краевой клинический центр онкологии" (ККЦО) министерства здравоохранения Хабаровского края. Данный раздел научно-исследовательской работы выполнен на основе решения этического комитета ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ДВГМУ) (протокол №3 от 16.06.2020 г.), и договора о научном сотрудничестве между ДВГМУ и ККЦО.

Распределение участников опытной (№1) и контрольной (№2) групп осуществлялось методом случайной выборки из числа пациентов, поступающих в отделение химиотерапии Комсомольского-на-Амуре подразделения ККЦО. Пациенты опытной группы получали для ознакомления и подписания «Информационный листок и форму информированного согласия пациента». Всем пациентам обеих групп выполнялся общий анализ крови с формулой перед началом курса химиотерапии, и повторно через три месяца. В исследование включались пациенты при наличии первого и повторного анализа.

2.6. Алгоритм коррекции дизадаптации

Коррекция адаптационных реакций пациентов опытной группы (№1) проводилась курсом препарата «4Life Трансфер Фактор Плюс Трай-Фактор формула» производства компании Biomedical Research Laboratories LLC (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012794.12.14 от 26.12.2014 г.) в течение 90 дней (Табл. 2.10).

Таблица 2.10. Режим коррекции адаптационных реакций препаратом «4Life Трансфер Фактор Плюс Трай-Фактор формула»

Дни курса	**Дней**	**Капсул в сутки**	**ВСЕГО капсул:**
1-5	5	3	15
6-10	5	6	30
11-15	5	9	45
16-20	5	12	60
21–25	5	9	45
26-30	5	9	45
31-35	5	6	30
36-40	5	6	30
41-45	5	3	15
46-50	5	3	15
51-55	5	9	45
56-60	5	6	30
61-65	5	6	30
66-70	5	3	15
71-75	5	3	15
76-80	5	6	30
81-85	5	6	30
86-90	5	3	15
ВСЕГО:	**90**		**540**

Результаты анализов пациентов опытной и контрольной групп заносились в базу программы «АДАПТАЦИЯ» с последующим расчетом вида адаптационной реакции, уровня реактивности и десяти лейкоцитарных индексов (Рис. 2.5, 2.6).

Оценка НАРО проводилась по балльной системе: Переактивация – 1 балл, стресс – 2, тренировка -3, спокойная активация – 4, повышенная активация – 5. Для оценки динамики из показателя в баллах после химиотерапии вычитался

показатель до ее проведения. Исключение касалось изменения НАРО переактивация «1» на стресс «2», что расценивалась как отрицательная динамика.

Уровни реактивности также ранжировались в баллах: высокий уровень реактивности – 4, средний – 3, низкий – 2, очень низкий – 1. Динамика оценивалась путем вычитания из показателя в баллах после химиотерапии величины баллов до химиотерапии.

Оценка индексов осуществлялось как непосредственно по их значениям, так и путем расчета отклонения от медианы нормы. Для этого диапазон нормальных значений каждого индекса принимался за 1, а медиана диапазона – за ноль. Далее рассчитывалось отклонение индекса по формуле:

$$О_{абс.} = (П – ((Д_2 – Д_1)/2 + Д_1)/ (Д_2 – Д_1),$$

где $О_{абс.}$ – расчетное отклонение индекса от медианы диапазона нормы (абсолютная величина), П – показатель индекса, $Д_2$ – максимальное значение диапазона нормы, $Д_1$ – минимальное значение диапазона.

2.7. Методы анализа

2.7.1. Регрессионный анализ

Методы линейной и полиномиальной регрессии использованы для иллюстрации тенденций роста и расчета повозрастной заболеваемости новообразованиями. Методы следуют принципу: $y = A_0 + A_1 x^1 + A_2 x^2 + \ldots + A_н x^н$, где y представляет собой зависимую переменную, x — независимую переменную, а $_{0\ldots}$ а $_n$ — коэффициенты, а n обозначает порядок полинома. В случае линейной регрессии $n = 1$. Повозрастная заболеваемость рассчитана на 100000 населения соответствующей возрастной группы с шагом в один год, от 0 до 95 лет. В более старшем возрасте в связи с резким сокращением численности групп показатели имеют значительный разброс и расценены как выпадающие данные. Для уточнения положения пиков частоты использован регрессионный анализ полиномом 5 степени. После разделения эмпирического графика по точке

излома, проведена дополнительная оценка диаграмм рассеяния для каждого возрастного фрагмента.

Подробности результатов аппроксимации, включая коэффициент детерминации, доверительный интервал и остаточные значения, приведены на соответствующих рисунках и таблицах в Приложении. Линейное приближение дает общее представление о направлении тренда, тогда как поведение кривых демонстрирует некоторые нелинейные особенности. Для нелинейной аппроксимации кривых заболеваемости полиномами высокой степени использована полиномиальная регрессия, строящая полиномиальное уравнение для аппроксимации взаимосвязи между переменными в наборе данных. Для подбора кривой, т. е. для точной подгонки нелинейной модели к наблюдаемым данным, использован алгоритм Левенберга-Марквардта. Алгоритм итеративно корректирует параметры модели, чтобы минимизировать разницу между наблюдаемыми данными и предсказаниями модели, сочетая градиентный спуск и методы Ньютона. В дополнение к анализу тенденций в ряде разделов рассчитаны среднегодовые темпы роста в процентах как $(R_{год+1} - R_{год})\cdot 100/R_{год}$, где «год» — это какой-то год, а «год+1» — следующий год, в чтобы показать изменения параметра в течение периода, рассматриваемого в этом исследовании.

2.7.2. Корреляционный анализ

Для применения корреляции Пирсона учитывались следующие стандартные условия: количественный и непрерывный характер обеих переменных; близкое к нормальному распределение как минимум одного из изучаемых признаков; линейный характер зависимости зависимость между переменными, их гомоскедастичность; независимость наблюдений друг от друга; одновременная регистрация параметров у одного и того же объекта исследования [31]. При подготовке к парному корреляционному анализу по Пирсону проводилась оценка характера распределения в рядах данных с помощью критерия Смирнова-Крамера-Мизеса по стандартной процедуре [92]. Дополнительная графическая

оценка осуществлялась по графику QQ plot. Решение о возможности проведения корреляционного анализа принималось при нормальном характере распределения данных, либо при незначительной величине отклонений, учитывая достаточную робастность метода [274]. В случае необходимости выполнялась нормализация данных путем линейного регрессионного анализа с последующим уменьшением всех показателей на величину коэффициента регрессии, определяющего угол наклона тренда, с приведением его к нулевому уровню.

Изучение связи лесных пожаров с активностью Солнца проведено в два этапа. На первом этапе было изучена связь между активностью Солнца и лесными пожарами в Хабаровском крае за период с 1970 по 1991 гг. Сформированные динамические ряды были подвергнуты парному корреляционному анализу по Пирсону. При этом динамический ряд пожаров фиксировался, а ряд активности Солнца смещался относительно него в направлении более раннего периода в 11 итерациях с лагом от 0 до 10 лет. Для проведения раздельного исследования по солнечным циклам, напротив, закреплялся ряд с числами Вольфа, по отношении к которому смещались данные о лесных пожарах. На втором этапе аналогичным образом исследована связь солнечной активности с лесными пожарами в 1990–2019 гг. на территории России.

Корреляция расценивалась как достоверная при величине $p \leq 0{,}050$. В случае выявления связей в различных периодах солнечного цикла в качестве лага принимался год с максимальным значением коэффициента корреляции. Средние арифметические величины рассчитывалась способом моментов. Доверительные границы 95% диапазона средней арифметической в генеральной совокупности определяли стандартным образом по формуле:

$$M_{ген.} = M_{выб.} \pm tm_M$$

где $M_{ген.}$ – доверительные границы генеральных параметров, $M_{выб.}$ – средняя величина, t – доверительный критерий (равен 2 для 95% диапазона), m_M – средняя ошибка средней величины.

Корреляционный анализ по Пирсону между динамическими рядами индексов факторов внешней среды и заболеваемостью новообразованиями также

осуществлялся в формате кросс-корреляции, в 11 итерациях с временной задержкой (лагом) 0–10 лет с шагом в один год. Поскольку четные и нечетные циклы солнечной активности кардинально отличаются по своим параметрам [36, 56, 445], при изучении данных о заболеваемости за 1990–2019 гг. проводилось дополнительное исследование с разделением 30–летнего периода на отрезки по 10 лет, близкие к средней продолжительности цикла Швабе-Вольфа. При этом были реализованы два подхода: фиксация ряда заболеваемости и смещение в отношении него показателей экологических факторов, либо напротив, пошаговый сдвиг показателей частоты новообразований от неподвижного ряда индексов солнечной активности. Сопоставление результатов вычислений указанных методов показало близкие результаты. При фиксации показателей частоты неоплазий динамические ряды разделялись по 10–летним периодам (1990–1999, 2000–2009, 2010–2019 гг.). Связь заболеваемости в первой декаде (1990–1999 гг.) с показателями лесных пожаров не изучалась в связи с недостаточной длиной динамических рядов. В качестве критерия достоверности коэффициентов корреляции принята величина $p \leq 0{,}05$.

При изучении связи экологических с частотой лейкоза и эмбриональных опухолей в когортах детей младшего возраста в Хабаровском крае осуществлен многофакторный корреляционный анализ. Для подготовки к его проведению предварительной был проведен парный корреляционный анализ по Пирсону раздельно для разных видов факторов окружающей среды с определением величины лага при максимальном значении силы связи. Далее с учетом выявленных лагов сформированы смещенные на их величину динамические ряды, после чего выполнен многофакторный корреляционный анализ. Оценка достоверности полученных результатов проведена по критерию Фишера.

Помимо работы с грубыми и стандартизованными показателями, для проведения корреляционного анализа также использованы предварительно подготовленные усредненные данные. В таком подходе функционал $F_{J_g=j_s,j_u\ldots,j_z}(X_{J_g}(t);Y_{J_g ik}(t))$, будет максимальным коэффициентом корреляции

$\max_{J_g,i_h,k_e} R_{J_g=j_s,j_u..,j_z;i_h=i_a,i_b..,i_c;k_e=k_d,k_e..,k_f}(\bar{X}_{J_g}(t);\bar{Y}_{J_g i_h k_e}(t))$, между экологическим фактором $\bar{X}_{J_g}(t)$ для набора пространственных единиц J_g, усредненным за период времени [t_{year1},t_{year2}] и характеристикой заболевания $\bar{Y}_{J_g i_h k_e}(t)$ усредненной за период времени [t_{year1},t_{year2}] для набора пространственных единиц J_g для набора групп населения i_h и для набора заболеваний k_f. При анализе набора групп населения (т.е. всего населения в группах с номерами i_a, i_b.., i_c) и/или набора заболеваний (т.е. всего населения в группах с номерами $i_a, i_b.., i_c$) следует оценить среднюю для наборов корреляцию. Это можно сделать путем простого усреднения, где средняя пространственная корреляция для наборов i_h и k_f, объявленных как одна и та же выборка, $R_{J_g;i_h;k_f}(\bar{X}_{J_g}(t);\bar{Y}_{J_g i_h k_f}(t)$ вычисляется как $R_{J_g;i_h;k_e} = \sum_{i_a,i_b..,i_c}\sum_{k_d,k_e..,k_f} R_{J_g} * \frac{1}{n(i_h)*m(k_e)}$ – сумма пространственных корреляций для каждой конкретной группы населения в наборе i_h и каждого конкретного заболевания в наборе k_f , деленная на кратное общему количеству элементов в наборе групп населения $n(i_h)$ и множества заболеваний $m(k_e)$. Однако было показано, что такое простое усреднение корреляций потенциально может привести к смещению оценки усредненного коэффициента корреляции. Используя существующие рекомендации [224], мы используем альтернативный метод усреднения, когда каждый R_{J_g} сначала преобразуется в z Фишера: $Z_{J_g} = 0.5 * ln\frac{1+R_{J_g}}{1-R_{J_g}}$, после чего все преобразованные R_(J_g) можно усреднить и результат преобразовать обратно в $R_{J_g;i_h;k_e} = \frac{exp^{2*Z_{J_g;i_h;k_e}}+1}{exp^{2*Z_{J_g;i_h;k_e}}-1}$. Указанный подход обоснован тем, что z-преобразование значительно уменьшает погрешность при усреднении корреляций [224]. Задача поиска максимальной пространственной корреляции между экологическим фактором и характеристиками заболевания для всех пространственных единиц будет эквивалентна вычислению $R_{J_g;i_h;k_f}(\bar{X}_{J_g}(t);\bar{Y}_{J_g i_h k_f}(t))$ для каждого возможного набора J_g комбинаций пространственных единиц с дальнейшим выявлением набора, обеспечивающего максимальную пространственную корреляцию. Количество расчетов для

фиксированных наборов групп населения i_h и для набора заболеваний k_f будет равно $C^l_3 + C^l_4 + \ldots C^l_{(l-1)} + C^l_l$, где C^n_m — количество комбинаций m – пространственных единиц из l – всех пространственных единиц.

2.7.3. Критерий Крускала-Уоллиса

Анализ динамической статистической связи между заболеваемостью раком (ЗР) и числом лесных пожаров (ЧП) на территории Дальневосточного федерального округа России (ДВФО) в 1992-2019 гг. выполнен при консультативном участии в.н.с. Южного научного центра Российской академии наук к.б.н. Веневского С.В. Для подготовки к анализу значения частоты для каждого из пяти видов новообразований за год, и общее число пожаров за год были предварительно приведены к максимальным значениям за весь 28-летний период для всех семи административных единиц ДВФО (АЕ).

Пространственные районы, в которых исследовалась возможная связь между лесными пожарами и онкологическими заболеваниями, строились на основе семи АЕ ДВФО. Каждый пространственный район представляет собой комбинацию из одной, двух, трех и т.д., до семи АЕ.

Статистические связи «ЧП/ЗР» исследованы в двух возрастных группах (дети и подростки в возрасте 0–14 и население в целом) для 127 пространственных районов, включающих различные наборы комбинаций АЕ (($C^1_7 + C^2_7 + C^3_7 + C^4_7 + C^5_7 + C^6_7 + C^7_7 = 127$), см. Рис. 2.7). Временные ряды онкологической заболеваемости для каждого вида новообразований и временные ряды ЧП для всех АЕ в пределах одной комбинации объединены, чтобы получить пять временных рядов заболеваемости и один временной ряд ЧП для 28-летнего периода в пределах пространственного района, представленного этой комбинацией.

Сначала было проверено, существуют ли статистически значимые различия медиан нормированных значений [224] ЧП и заболеваемости в каждом из пяти типов новообразований и в каждой из двух возрастных групп во всех семи АЕ

ДВФО. Для этого применялся тест Крускала-Уоллиса с допустимым порогом значимости α=0.05 [336].

При возникновении задачи идентификации пространственно-временных закономерностей, отражающих связь характеристик заболевания с определенным экологическим фактором, необходимо с помощью статистического анализа минимизировать влияние различных региональных кофакторов заболеваний. Для этого использована нормировка на максимальное значение в каждой из пространственных единиц как для фактора среды $\check{X}_{J_g}(t) = \frac{X_{J_g}(t)}{\max X_{J_g}(t)}$, так и для характеристики заболевания $\check{Y}_{J_g ik}(t) = \frac{Y_{J_g ik}(t)}{\max Y_{J_g ik}(t)}$. Такая нормализация позволяет сравнивать амплитуды, тенденции, количество циклов и особенности авторегрессии временных рядов внутри пространственных единиц или внутри наборов из нескольких пространственных единиц. Идентификация пространственно-временных закономерностей в наборе из нескольких пространственных единиц предполагает, что необходимо проанализировать временные ряды экологических факторов и характеристик заболеваний, репрезентативных для набора. Эти временные ряды должны быть получены путем унификации временных рядов для пространственных единиц множества. Новые репрезентативные временные ряды рассчитаны двумя способами: 1) путем простого усреднения временных рядов за каждый год: $g_{set}(t) = \frac{\sum_i^{n_{set}} g_i(t)}{n_{set}}$, где g_{set} — временной ряд, представляющий либо экологический фактор, либо характеристику заболевания для всего набора, n_{set} — количество пространственных единиц в наборе, g_i — временной ряд в пространственной единице i; 2) путем усреднения с взвешиванием по численности населения в каждой пространственной единице: $g_{set}(t) = \frac{\sum_i^{n_{set}} p_i(t) * g_i(t)}{\sum_i^{n_{set}} p_i(t)}$, где $p_i(t)$ — численность населения, а g_i — либо характеристика заболевания в пространственной единице i, либо экологический фактор (если физический смысл позволяет такое усреднение для экологического фактора).

Такой подход дает возможность сравнения амплитуды, трендов, числа циклов, авторегрессионных свойств внутренней динамики между временными рядами заболеваемости и ЧП. Он не позволяет определить величину факторной зависимости частоты новообразований от ЧП, но при этом устраняет влияние множественных региональных кофакторов, влияющих на онкологические заболевания при статистическом анализе.

Это позволяет также увидеть, доминируют ли выборки, представляющие экологический фактор и/или характеристики заболевания от одной пространственной единицы, аналогичных выборки из другой пространственной единицы (в этом случае выборки являются зависимыми и одну из тестируемых пространственных единиц следует исключить из дальнейшего пространственно-временного анализа). Задачу идентификации пространственно-временных закономерностей в экологической эпидемиологии после определения правила расчета репрезентативных временных рядов экологических факторов и характеристик заболеваний для набора агрегированных пространственных единиц можно сформулировать следующим образом: найти все статистически значимые (с доверительным интервалом α = 0,05 или α = 0,1) корреляции для всех пространственных единиц и всех возможных агрегаций пространственных единиц между факторами окружающей среды (нормализованными) и характеристиками заболевания (нормализованными) и идентифицировать пространственные единицы в агрегациях, которые обеспечивают статистические ассоциации, т.е. найти все J_g с пространственными единицами $j_s, j_u .., j_z$, для которых абсолютное значение коэффициента корреляции для набора групп населения (т.е. все группы населения с номерами $i_a, i_b .., i_c$) или/и набора заболеваний (т.е. все заболевания с номерами $k_d, k_e .., k_f$) превышают фиксированный порог r_{min} (обычно >0,5) с определенной достоверностью α (0,05 или 0,1): $abs[r_{J_g=j_s,j_u..,j_z;i_h=i_a,i_b..,i_c;k_e=k_d,k_e..,k_f}(\check{X}_{J_g}(t);\check{Y}_{J_g i_h k_e}(t))] > r_{min}$ с p-value< α. Корреляционный анализ проведен для всех комбинаторных наборов пространственных единиц, общее количество которых равно $C^l_1 + C^l_2 + \ldots C^l_{(l-1)} + C^l_l$, где C^n_m – количество комбинаций m – пространственных единиц из l – общего числа пространственных

единиц и с двумя способами объединения временных рядов внутри пространственных единиц.

2.7.4. Модель Бокса — Дженкинса (ARIMA)

После обработки данных с помощью теста Крускала-Уоллиса для выявления пространственно-временных закономерностей связей дыма лесных пожаров с новообразованиями на территории регионов ДВФО проведено исследование с применением модели Бокса — Дженкинса (авторегрессионная интегрированная скользящая средняя, англ. Autoregressive Integrated Moving Average, ARIMA) с комбинаторными агрегациями [501] с участием PhD (Med) L. Tian из Университета Гонконга. Достоинством модели ARIMA для решения поставленной задачи является то, что она позволяет адекватно работать как с характеристиками пожаров [273], так и с онкологической заболеваемостью [276]

Модели ARIMA (h,d,q) для временных рядов λ представляют собой комбинации разностной авторегрессионной модели с моделью скользящего среднего [1175], которые выражаются как:

$$\Delta^d\gamma(t) = \alpha_0 + \alpha_1\Delta^d\gamma(t-1) + \alpha_2\Delta^d\gamma(t-2) + \cdots + \alpha_h\Delta^d\gamma(t-h) + \epsilon(t) + \theta_1\epsilon(t-1) + \theta_2\epsilon(t-2) + \cdots + \theta_q\epsilon(t-q)$$

,

где $\Delta^d\gamma(t)$ — анализируемая переменная в момент времени t, продифференцированная d раз, ϵ(l) — нормально распределенные остатки в момент времени l, α_1,..., α_h — коэффициенты авторегрессионной (AR) части модели, θ_1,…,θq — коэффициенты части скользящего среднего (MA), а α_0 — константа. В модели ARIMA(h,d,q) предиктор (продифференцированный d раз) смещен на h временных шагов авторегрессионной части, а остатки q рассматриваются для части скользящего среднего.

При использовании моделей ARIMA для выявления пространственно-временных закономерностей зависимостей характеристик заболеваний от экологических факторов (т.е. наборов пространственных единиц в

фиксированном интервале времени со значимыми статистическими корреляциями) экологический фактор в наборе пространственных единиц сначала аппроксимируется моделью ARIMA, возможно, с обратными временными задержками, отображающей память в развитии заболеваний. Характеристики заболевания в наборе также аппроксимируются с помощью ARIMA, после чего предиктор и переменная ответа взаимно коррелируются. К остаткам в моделях ARIMA применен Q-тест Люнга-Бокса [366], чтобы гарантировать, что ряды остатков представляют собой белый шум, который указывает на качество полученного соответствия. Для контроля накапливающейся ошибки I рода (принятие ложноположительной гипотезы о наличии значимой корреляции) при многократных расчетах моделей ARIMA использован метод Холма-Бонферрони с порогом значения α=0.1 и α=0.05. [300] с коррекцией (увеличением) значения p. Окончательные наборы с обнаруженными взаимными корреляциями между описанными ARIMA факторами окружающей среды и характеристиками заболевания ранжированы по значению коэффициентов взаимной корреляции, чтобы увидеть пространственно-временные закономерности с наиболее сильными связями между предиктором и функцией ответа.

На первом этапе модель ARIMA применили для статистической аппроксимации ЧП с временным лагом 0–6 лет. Затем моделью ARIMA аппроксимировали онкологическую заболеваемость (по всем видам новообразований). Для полученных аппроксимированных временных рядов ЧП и заболеваемости раком (ЗР) были вычислены перекрестные регрессии с целью выявить статистические связи. Статистически значимой связи между ЧП с лагом 0–6 лет и частотой по видам опухолей должно было соответствовать *p*- значение ниже 0,05, а маргинально значимой связи должно было соответствовать *p*-значение между 0,1 и 0,05. Сто двадцать семь пространственных районов были поделены на семь классов (от одной до семи комбинированных АЕ в каждом классе).

Для каждого класса был определен перечень корреляционных связей «ЧП/ЗР» в контексте модели ARIMA с соответствующими коэффициентами регрессии, значениями *p* и временными лагами (Рис. 2.7)

Анализ временных зависимостей ЗР (нормированной) от ЧП (нормированного) был обобщен построением распределения числа всех найденных ассоциаций ЗР/ЧП для двух возрастных групп в ДВФО при пороге статистической значимости α=0.1 и α=0.05.

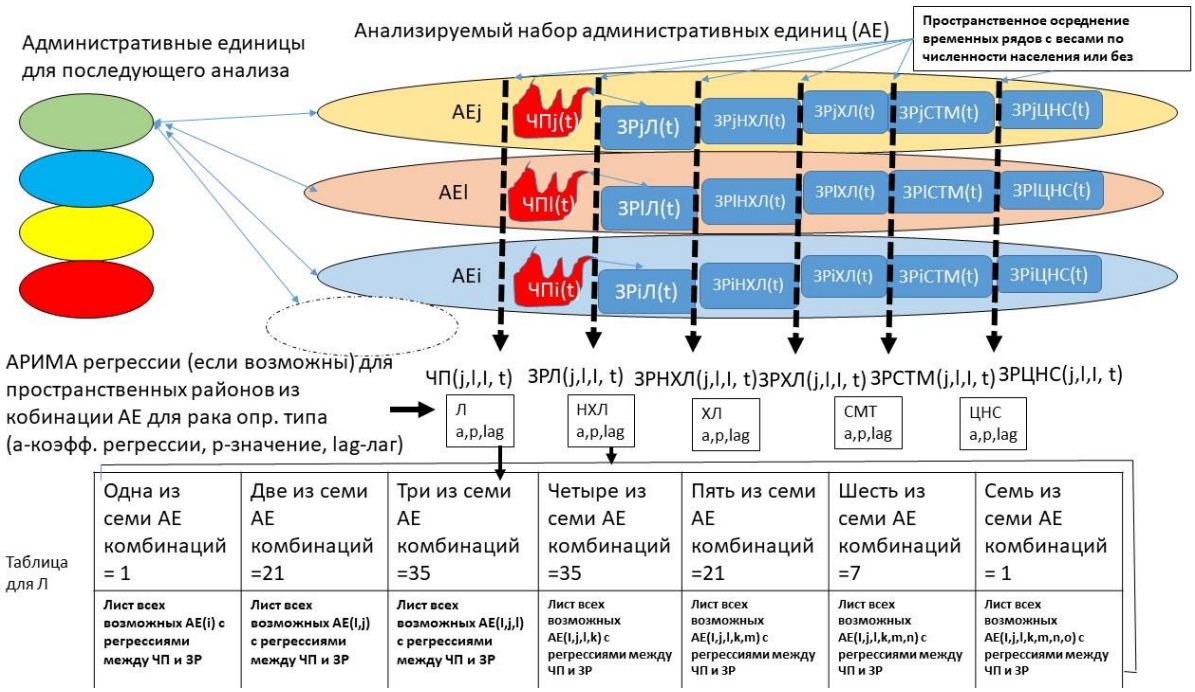


Рис. 2.7. Схема анализа временных рядов для одной из двух возрастных групп, где ЧП*i* (t) – временной ряд нормированного показателя общего числа пожаров на территории административной единицы *i* за 28 лет, ЗР*i*Л(t) – временной ряд нормированного показателя заболеваемости лейкозом на территории административной единицы *i* за 28 лет (аналогичные сокращения использованы для остальных четырех видов рака), ЧП*jli* (t) – временной ряд нормированного показателя общего числа пожаров на территории объединенных административных единиц *j,l,i* за 28 лет, ЗР*jli*Л (t) – временной ряд нормированного показателя заболеваемости лейкозом на территории административных единиц *j,l,i*, объединенных с применением одного из двух алгоритмов объединения, за 28 лет. Аналогичные сокращения использованы для остальных четырех видов новообразований: НХЛ – неходжкинские лимфомы, ХЛ – Ходжкинские лимфомы. СМТ – саркомы мягких тканей, ЦНС – опухоли центральной нервной системы (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

После приведения абсолютных значений числа найденных ассоциаций ЗР/ЧП, рассчитанных моделью ARIMA, как описано выше, к максимальному из всех пяти видов рака значению, получена относительная сила связей между числом пожаров и заболеваемостью пятью видами новообразований в двух возрастных группах при двух значениях α (Рис. 2.7.).

2.7.5. U-критерий Манна-Уитни

U-критерий Манна-Уитни использован для статистической обработки данных, полученных в результате применения программного комплекса «АДАПТАЦИЯ» (Глава 2, разделы 2.5-2.6), для оценки различий средних показателей возраста участников и величины лейкоцитарных индексов в группах «опыт / контроль». Использование данного метода определено малой величиной выборок (опыт – 9 человек, контроль – 13), и отсутствием для его применения требования нормального распределения сравниваемых совокупностей. Вычисление критерия Манна-Уитни производилось стандартным образом [13, 223]. Исходя из численности групп сравнения, критическое значение U-критерия составляет 33 согласно таблице [223]. Нулевая гипотеза отвергалась, и различие показателей расценивалось как достоверное при $U_{расчетное} \leq 33$ ($p \leq 0,05$).

2.7.6. Критерий согласия Пирсона χ2

Критерий согласия Пирсона χ2 применен по стандартной методике [223] для сравнительной оценки динамики нормализации лейкоцитарных индексов до- и после химиотерапии в группах «опыт-контроль». Оценка осуществлялась по параметру отклонения показателей лейкоцитарных индексов на 2 и более единицы от медианы диапазона нормы после химиотерапии.

Также с помощью критерия согласия Пирсона χ2 осуществлена оценка достоверности различия в группах «опыт-контроль» динамики после прохождения химиотерапии средних показателей типа НАРО и уровня адаптационных реакций по параметру улучшения на 1 балл и более.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Взаимозависимость факторов окружающей среды

3.1.1. Модель экосистемы

Для проведения исследования создана системно-детерминированная функциональная балансовая динамическая модель блочного типа. Выбор параметров системы обусловлен тем, что балансовые динамические модели оценивают явления в их развитии как совокупность процессов переноса вещества и энергии, а функциональный характер модели даёт возможность экстраполировать выявленные закономерности и осуществлять на их основе прогнозирование будущих состояний объектов системы [82].

Рисунок 3.1. Функциональная балансовая динамическая модель экосистемы «Солнечная радиация – дым лесных пожаров – новообразования человека» (ДО – доброкачественные опухоли, ЗН – злокачественные новообразования)

Согласно разработанной модели, исследуемая экосистема состоит из следующих подсистем (Рис. 3.1): Солнечная радиация как комплексная основа факторов космической погоды; геомагнитное поле; биогеоценозы болот, полей и лесов; атмосфера и происходящие в ней лесные пожары, приводящие к перераспределению и перемещению продуктов горения биомассы; человеческая популяция как субъект воздействия на окружающую среду; клетки-мишени родительских гонад, организма эмбриона, плода, новорожденного, детей и взрослых как объект прямого и косвенного воздействия факторов окружающей среды. Отраженная в модели экосистема имеет высокий уровень сложности вследствие многоуровневой структуры, огромного числа связей между объектами на различных уровнях, нелинейного характера их взаимодействия и обусловленных этим задержек реакции и петель обратных связей.

Исходя из задач исследования, при последующем анализе использована модель макросистемы, упрощенная до трех объединенных подсистем:

1. Солнце в качестве источника разнообразных видов излучения;
2. Дым вследствие обусловленной пожарами деградации органического вещества биогеоценозов болот, полей и лесов;
3. Различные возрастные субпопуляции человека (0–4 г, 0–14 лет, 0–85+ лет).

Согласно авторской модели, воздействие Солнца и формируемой им космической погоды на человеческую популяцию реализуется как непосредственно, так и опосредованно через магнитное поле Земли и атмосферу. Атмосфера, помимо этого, транслирует на популяцию людей различного рода химические загрязнения как природного, так и антропогенного характера, в частности, дым лесных пожаров. Человечество, в свою очередь, также оказывает значительное влияние на электромагнитную обстановку на Земле и воздушный океан. Совокупность естественных и обусловленных деятельностью человека онкогенных факторов реализуется возникновением доброкачественных и злокачественных новообразований в популяции человека на всех этапах онтогенеза.

Антропотехногенные факторы окружающей среды обычно характеризуются монотонными трендами, тогда как природным факторам чаще свойственны значительные годовые колебания интенсивности. В связи с этим представляется перспективным первоначальное изучение естественных потенциально онкогенных воздействий. Полученные выводы могут стать основой для выявления сходных экологических факторов, обусловленных деятельностью человека.

В своем подходе к изучению критических периодов адаптации мы исходим из того, что так называемые «спонтанные» колебания заболеваемости новообразованиями могут быть обусловлены факторами внешней среды. При этом изучение частоты новообразований в когортах детей младшего возраста 0–4 лет является весьма чувствительным индикатором экологических воздействий в силу пренатального происхождения большей части этой патологии и короткого периода между онкогенным воздействием и возникновением опухоли. Особенностью нашего подхода является одновременное изучение в когортах детей младшего возраста частоты доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований, позволяющее уточнить критические периоды адаптации для конкретных тканей.

Согласно нашей концепции, критические периоды адаптации для определенных тканей и систем возникают при наложении критического периода онтогенеза на экологически обусловленный критический период, характеризующийся превышением фактором внешней среды порога резистентности для этих тканей (Рис. 3.2). Определение лага между пиковыми значениями экологических факторов и повышением частоты новообразований в популяции детей, прежде всего младшего возраста, а также в полновозрастной популяции, позволяет выявить критические периоды адаптации на всех этапах онтогенеза, от преконцептивного и антенатального до постнатального на всем его протяжении.

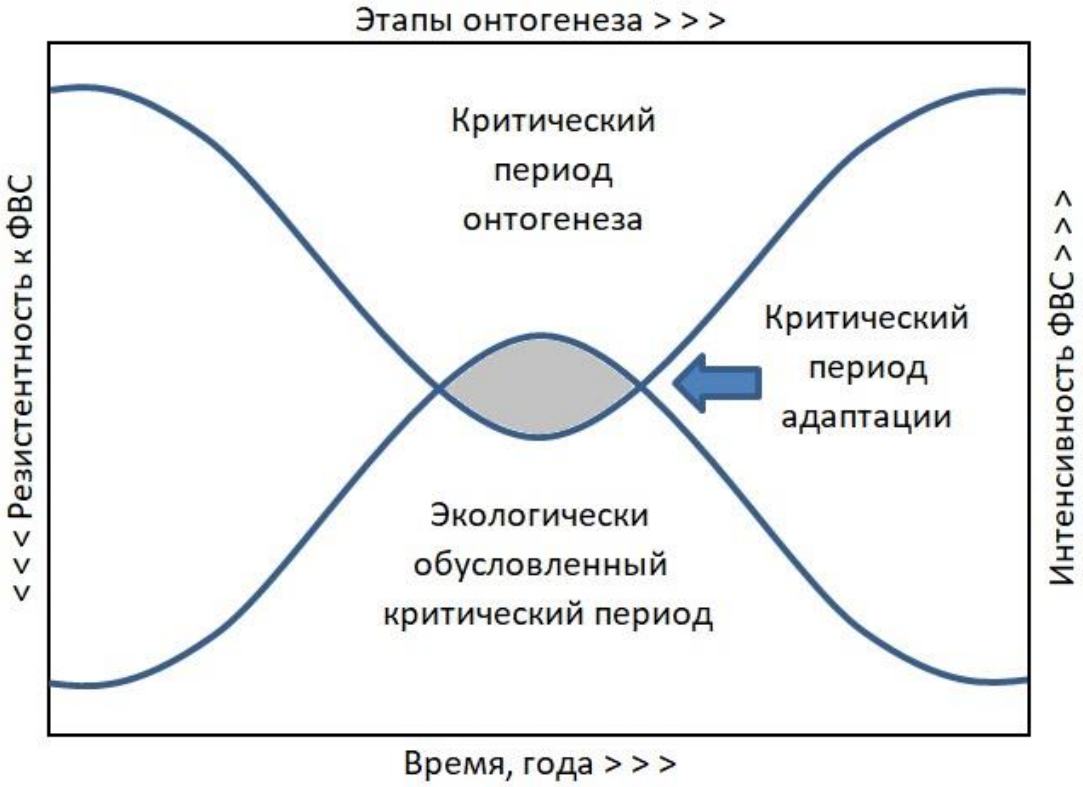


Рисунок 3.2. Схема возникновения критического периода адаптации при наложении критического периода онтогенеза на экологически обусловленный критический период (ФВС – факторы внешней среды)

3.1.2. Взаимосвязь между факторами космической погоды

На изученный период времени приходится пять циклов солнечной активности, с 20 по 24 включительно. После достижения максимума в 21 цикле активность Солнца далее вплоть до 24 цикла снижается. Оценка динамических рядов геомагнитных индексов и космических лучей показала нормальный характер распределения, ряды числа солнечных пятен и чисел Вольфа имели некоторое отклонение от нормального распределения. Для выявления связей между факторами космической погоды выполнен перекрестный корреляционный анализ по Пирсону. Результаты представлены в Табл. 3.1.

Таблица 3.1. Взаимная корреляция между факторами космической погоды в 1978-2019 гг.

	SN	**W**	**ГБ**	**ПН**	**ВН**	**PC**	**AE**	**AL**	**AU**	**Kp**	**Ap**	**Dst**	**μ**
SN	1	**0,996**	0,530	0,301	0,695	0,555	0,628	-0,558	0,716	0,660	0,687	-0,655	**-0,800**
W	**0,996**	1	0,554	0,332	0,691	0,543	0,609	-0,540	0,697	0,645	0,674	-0,631	-0,791
ГБ	0,530	0,554	1	**0,920**	0,579	0,785	**0,812**	**-0,814**	0,792	0,726	0,784	-0,681	-0,650
ПН	0,301	0,332	**0,920**	1	0,213	0,694	0,656	-0,690	0,592	0,609	0,657	-0,507	-0,436
ВН	0,695	0,691	0,579	0,213	1	0,512	0,660	-0,596	0,744	0,543	0,586	-0,642	-0,714
PC	0,555	0,543	0,785	0,694	0,512	1	**0,918**	**-0,927**	**0,878**	**0,900**	**0,920**	**-0,824**	-0,679
AE	0,628	0,609	**0,812**	0,656	0,660	**0,918**	1	**-0,993**	**0,984**	**0,897**	**0,934**	**-0,870**	-0,741
AL	-0,558	-0,540	**-0,814**	-0,690	-0,596	**-0,927**	**-0,993**	1	**-0,956**	**-0,887**	**-0,918**	**0,844**	0,691
AU	0,716	0,697	0,792	0,592	0,744	**0,878**	**0,984**	**-0,956**	1	**0,884**	**0,931**	**-0,886**	**-0,799**
Kp	0,660	0,645	0,726	0,609	0,543	**0,900**	**0,897**	**-0,887**	**0,884**	1	**0,957**	**-0,841**	-0,775
Ap	0,687	0,674	0,784	0,657	0,586	**0,920**	**0,934**	**-0,918**	**0,931**	**0,957**	1	**-0,874**	-0,791
Dst	-0,655	-0,631	-0,681	-0,507	-0,642	**-0,824**	**-0,870**	**0,844**	**-0,886**	**-0,841**	**-0,874**	1	0,771
μ	**-0,800**	-0,791	-0,650	-0,436	-0,714	-0,679	-0,741	0,691	**-0,799**	-0,775	-0,791	0,771	1

Примечание: SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа; ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC (PC Thule), AE, AL, AU, Ap, Dst – геомагнитные индексы, нТл; Kp – баллы x 10; μ – космические лучи без корректировки /сек (нейтронный монитор, Москва). При значениях коэффициента корреляции ≥ 0,500 величина p составляет ≤ 0,001.

Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы:

1. Число солнечных пятен является несколько более чувствительным параметром для выявления связей с индексами геомагнитной активности и космическими лучами, в сравнении с числами Вольфа, однако различия между ними незначительны.

2. Общее число магнитных бурь имеет очень сильную связь с бурями, имеющими постепенное начало, а также с индексами AE и AL (с последним – в противофазе).
3. Индекс PC Thule, характеризующий магнитные колебания в области Северного полюса, очень сильно положительно коррелирует с индексами AE, Kp и Ap. Также очень сильная, но при этом отрицательная связь PC Thule отмечена с индексом AL.
4. Имеется очень сильная связь суммарного индекса авроральных электроджетов AE с индексами AU и Ap, и такая же связь, но с отрицательным знаком – с индексом AL. В свою очередь, имеет место выраженная корреляция Ap с индексами AU и Kp.
5. Индекс Dst отрицательно коррелирует со всеми факторами космической погоды, кроме индекса AL и космических лучей, связь с которыми положительна.
6. В целом, индексы геомагнитной активности приполярной области (PC Thule), авроральных овала (AE, AU) и средних широт (Kp, Ap) Северного полушария положительно связаны между собой и числом солнечных пятен, но отрицательно коррелируют с Dst (низкие широты) и AL.
7. Космические лучи сильно коррелируют в противофазе с числом солнечных пятен, а также с индексами Kp, Ap (Рис. 3.3.) и AU (Рис. 3.4.).

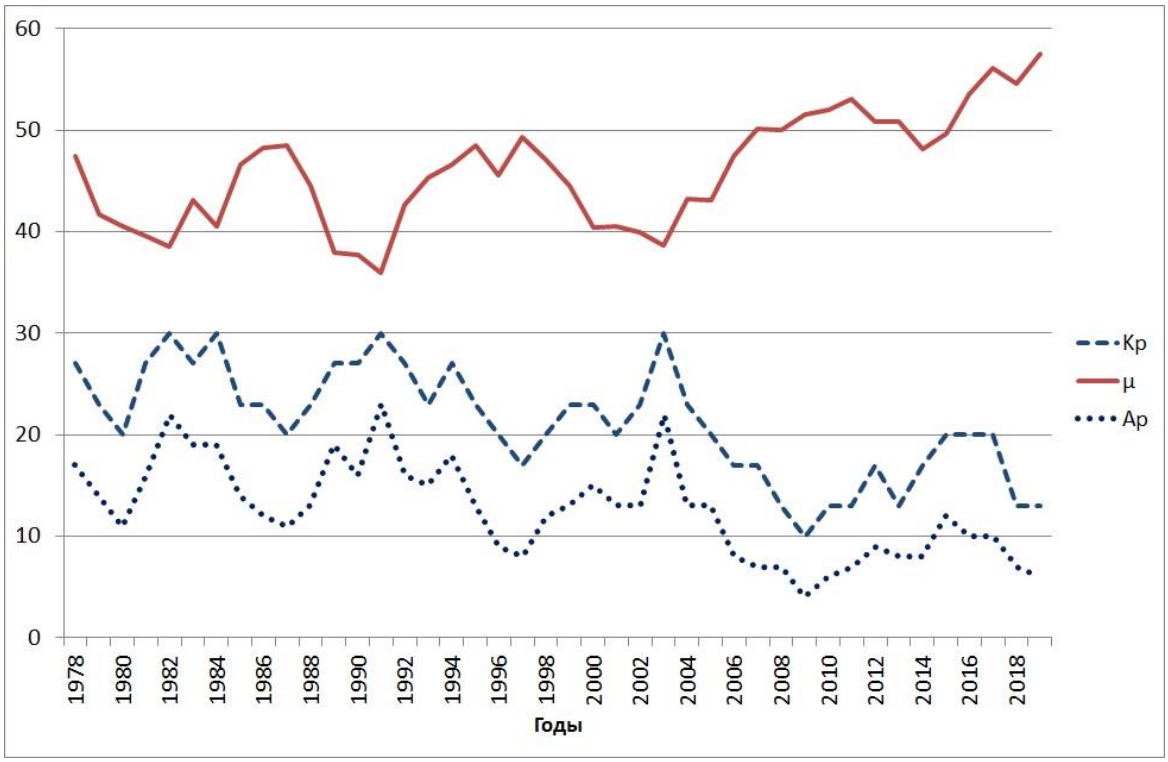


Рисунок 3.3. Динамика геомагнитных индексов Kp (баллы x 10), Ap (нТл) и космических лучей (μ = космические лучи без корректировки/с x10^{-5} – 30)

На представленном рисунке 3.3. хорошо видны регулярные совпадения в противофазе экстремумов геомагнитных индексов и космических лучей.

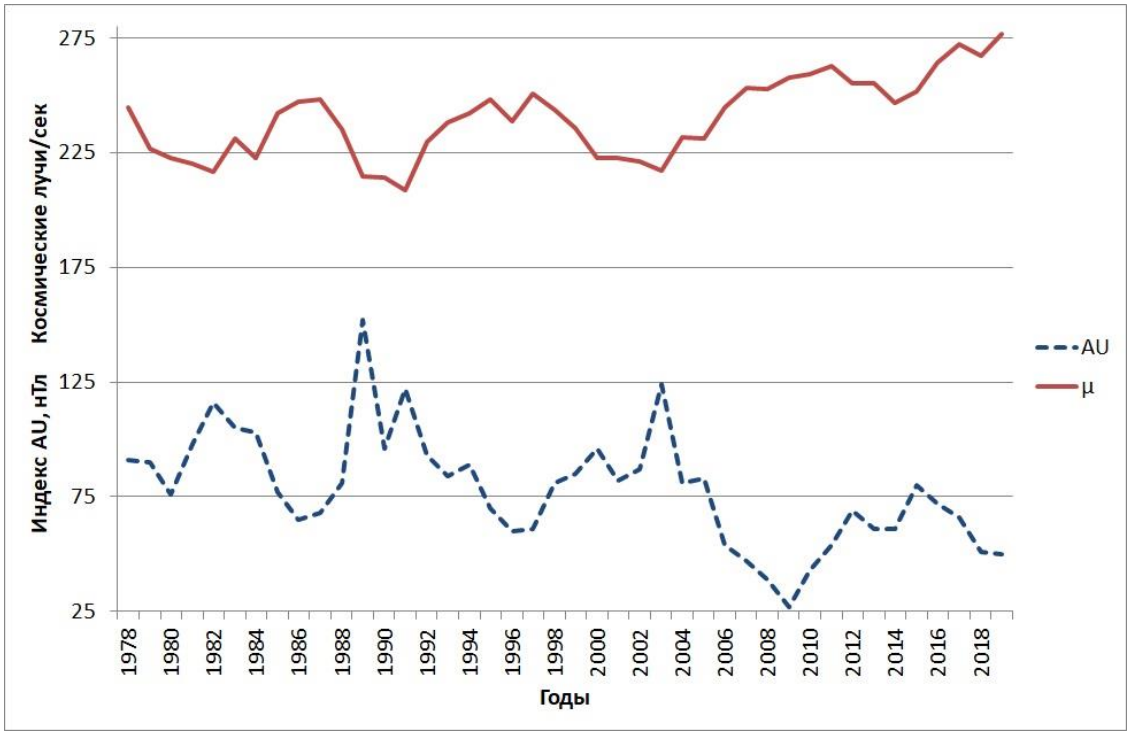


Рисунок 3.4. Динамика индекса аврорального электроджета восточного направления AU (нТл) и космических лучей (μ – космические лучи /с)

При зрительной оценка графика (Рис. 3.4) хорошо видны колебания в противофазе индекса авроральных электроджета восточного направления и космических лучей, подтверждающие сильную отрицательную корреляцию ($r = -0,799$; $p < 0,001$) между этими параметрами космической погоды, и позволяя предположить их взаимосвязь.

3.1.3. Сравнительная динамика числа и площади лесных пожаров

Согласно данным Дальневосточной базы авиационной охраны лесов, в 1970–1991 гг. в Хабаровском крае возникло 17 632 лесных пожара. Общая площадь лесов, пройденная пожарами за этот период, составила 23 056 кв. км. Между показателями числа и площади пожаров имела место сильная корреляция ($r = 0,642$; $p = 0,001$; Рис. 3.5.). Как видно из рисунка 3.5, пики числа катастрофических пожаров в 1976 и 1988 гг. совпадают с максимальными площадями выгоревших лесов. На эти же года указывают экстремумы полиномиального тренда числа пожаров.

Анализ лесных пожаров на территории административных единиц Дальнего востока России по причинным факторам (антропотехногенные/вызванные молниями) и соотнесению числа/площади выполнен на основании данных статистического справочника для периода 1986-2004 гг. [74]. Было найдено, что для пяти южных административных единиц (Приморский край, Хабаровский край, Камчатский край, Сахалинская область и Амурская область) годовое число пожаров имеет хорошие статистически значимые корреляции с годовыми сгоревшими площадями ($0.78<R^2<0.85$).

Общее число пожаров хорошо коррелирует с пожарами вызванными людьми ($0.82<R^2<0.87$), которые, как правило, случаются возле поселений.

В малонаселенных административных единицах Дальнего Востока России (Магаданская область, Республика Саха (Якутия)) годовые площади пожаров коррелируют с годовым числом пожаров, вызванных молниями ($R^2=0.58$ и $R^2=0.59$), т.е. основные сгоревшие площади находятся в труднодоступных районах,

где население мало подвержено риску задымления. Между тем, годовое общее число пожаров хорошо коррелирует с годовым общим числом пожаров вызванных людьми (R^2 =0.85 и R^2 =0.89). В тоже время, годовое общее число пожаров, вызванных людьми, слабо коррелирует с годовыми сгоревшими площадями в этих административных единицах (R^2 =0.13 и R^2 =0.39)

Пожары, происходящие на Дальнем востоке России, большей частью являются низовыми (80–99% от годового общего числа пожаров для периода 1990–2004).

На территории России в 1990–2019 гг. было зарегистрировано 674 479 лесных пожаров (Рис. 3.6). Динамический ряд их чисел имел нормальный характер распределения. Площадь лесов в России, пройденная пожарами, за 30 лет составила 585 596 кв. км. Распределение этих данных несколько отклонялось от нормального. Между динамическими рядами площади и числа лесных пожаров установлена слабая отрицательная корреляция с тенденцией достоверности ($r = -0{,}331$; $p = 0{,}074$). Сравнительная динамика числа и площади лесных пожаров в России представлена на Рис. 3.6.

Как видно из Рисунка 3.6., в период с 1990 по 2011 гг. оба ряда имели сходную динамику с периодическим совпадением экстремумов, однако в последующем их тренды стали развиваться во взаимно противоположном направлении. А с 2014 г. и далее отмечен бурный рост площадей лесных пожаров с многократным превышением показателей предыдущих лет.

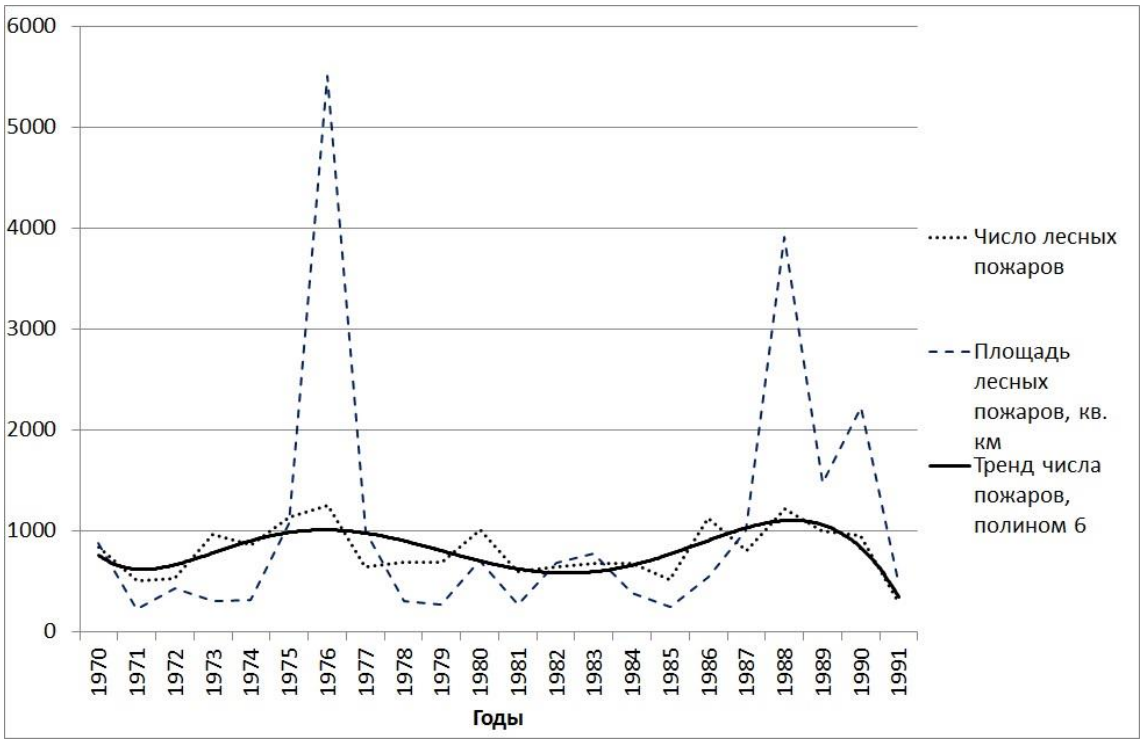


Рисунок 3.5. Сравнительная динамика числа лесных пожаров в Хабаровском крае и пройденной ими площади в 1970–1991 гг.

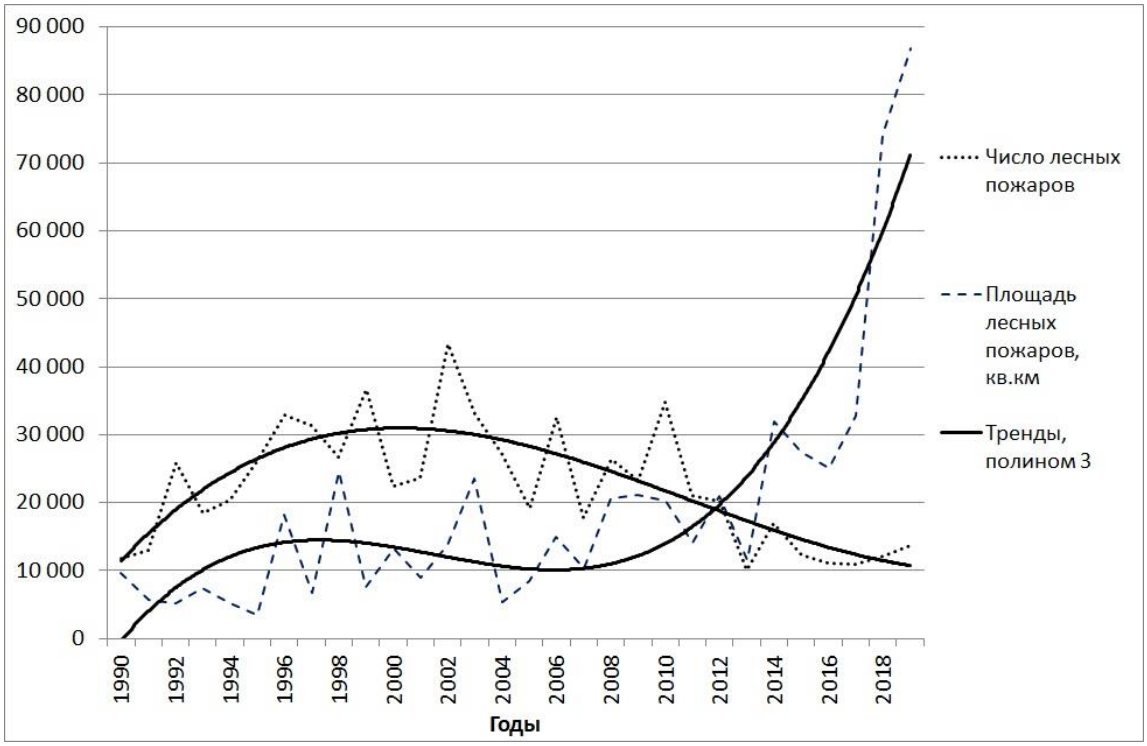


Рисунок 3.6. Сравнительная динамика числа лесных пожаров в России и пройденной ими площади в 1990–2019 гг.

С точки зрения воздействия на популяцию, число пожаров отражает прежде всего длительность сезона горимости, и соответственно продолжительность экспозиции дыма. Что касается площади сгоревших лесов, этот параметр в большей степени определяет интенсивность выброса дыма и концентрацию попавших в атмосферу канцерогенов. Таким образом, число лесных пожаров можно рассматривать как количественную характеристику продолжительности задымления, тогда как их площадь является качественным показателем интенсивности воздействия, запускающего при достижении им пороговых величин процесс канцерогенеза.

3.1.4. Зависимость лесных пожаров от факторов космической погоды

Таблица 3.2. Коэффициент корреляции и лаг между факторами космической погоды и лесными пожарами в Хабаровском крае в 1970–1991 гг.

Факторы космической погоды	Лесные пожары					
	Число			Площадь		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг
Число солнечных пятен	0,578	0,005	6	0,550	0,008	7
Числа Вольфа	0,582	0,004	6	0,551	0,008	7
Общее число магнитных бурь	-			-		
Бури с постепенным началом	0,463	0,030	7	-		
Бури с внезапным началом	-			-		
PC Thule	0,629	0,021	4	0,766	0,006	6
Kp	-			-		
Ap	-			-		
Dst	-			-		
μ	0,395	*0,069	2	0,416	*0,054	3

Примечание: PC Thule, Kp, Ap, Dst – геомагнитные индексы; μ – космические лучи без корректировки /сек (нейтронный монитор, Москва); r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак «*» перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Изучения влияния факторов космической погоды на лесные пожары в Хабаровском крае в 1970–1991 гг. выявило значительную корреляцию числа солнечных пятен и чисел Вольфа с числом пожаров при лаге 6 лет (Рис.3.7), а также с их площадью (лаг 7 лет; Табл. 3.2.). Кроме того, отмечена связь индекса PC Thule с числом пожаров (лаг 4 года), и еще более сильная – с площадью выгорания. Умеренная корреляция космических лучей как с числом, так и с площадью пожаров имела тенденцию достоверности, при коротком лаге в 2–3 года.

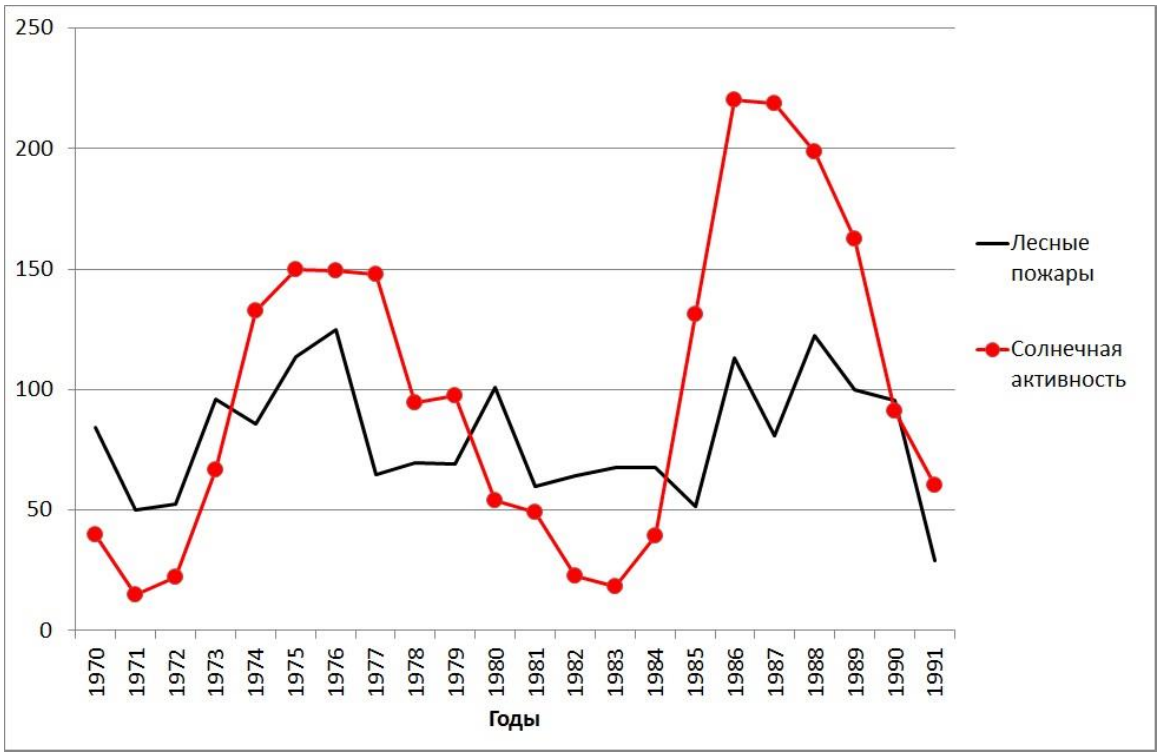


Рис. 3.7. Сравнительная динамика активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) и лесных пожаров (число пожаров х 10^{-1}; лаг 6 лет) на территории Хабаровского края в 1970–1991 гг.

На территории России в 1990–2019 гг. также обнаружена умеренная связь числа солнечных пятен и магнитных бурь с числом лесных пожаров (лаг 7 лет, Рис. 3.8.), и отсутствие таковой с площадью выгорания (Табл. 3.3.).

Также выявлена корреляция от умеренной до значительной числа пожаров с геомагнитными индексами высоких и средних широт. При этом лаг авроральных

электроджетов и Кр оказался равен лагу с числом солнечных пятен, а индекс PC Thule, как и в Хабаровском крае, имел лаг 4 года.

Динамика площади пожаров не продемонстрировала связи с числом солнечных пятен и магнитных бурь, а корреляция со всеми геомагнитными индексами, по сравнению с числом пожаров, претерпела инверсию с изменением знака на противоположный.

Таблица 3.3. Коэффициент корреляции и лаг между факторами космической погоды и лесными пожарами в России в 1990–2019 гг.

Факторы космической погоды	Лесные пожары					
	Число			Площадь		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг
Число солнечных пятен	0,392	0,032	7	-		
Числа Вольфа	0,380	0,038	7	-		
Общее число магнитных бурь	0,378	0,040	7	-		
Бури с постепенным началом	-			-		
Бури с внезапным началом	-			-		
PC Thule	0,475	0,008	4	-0,555	0,001	8
AE	0,472	0,008	7	-0,525	0,003	8
AL	-0,469	0,009	7	0,539	0,002	8
AU	0,466	0,009	7	-0,488	0,006	8
Kp	0,530	0,003	7	-0,611	0,000	8
Ap	0,448	0,013	5	-0,535	0,002	8
Dst	-0,602	0,000	8	0,495	0,005	0
μ	-			**0,633**	0,000	1

Примечание: PC Thule, Kp, Ap, Dst – геомагнитные индексы; μ – космические лучи без корректировки /сек (нейтронный монитор, Москва); r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, лаг – временная задержка (лет).

И самое важное – появилась значительная достоверная связь площади пожаров с космическими лучами. При этом обнаружено последовательное

усиление данной связи по декадам с одновременным сокращением лага: в 1990–1999 гг. лаг был равен 3 годам (r = 0,540; p = 0,107), в 2000–2009 гг. он уменьшился до 2 (r = 0,467; p = 0,173), и в 2010–2019 гг. сократился до 1 года (r = 0,678; p = 0,031).

Таким образом, установлено сходство в виде прямой связи между активностью Солнца и числом лесных пожаров в Хабаровском крае в 1970–1991 гг. и на территории Российской Федерации в 1990–2019 гг.

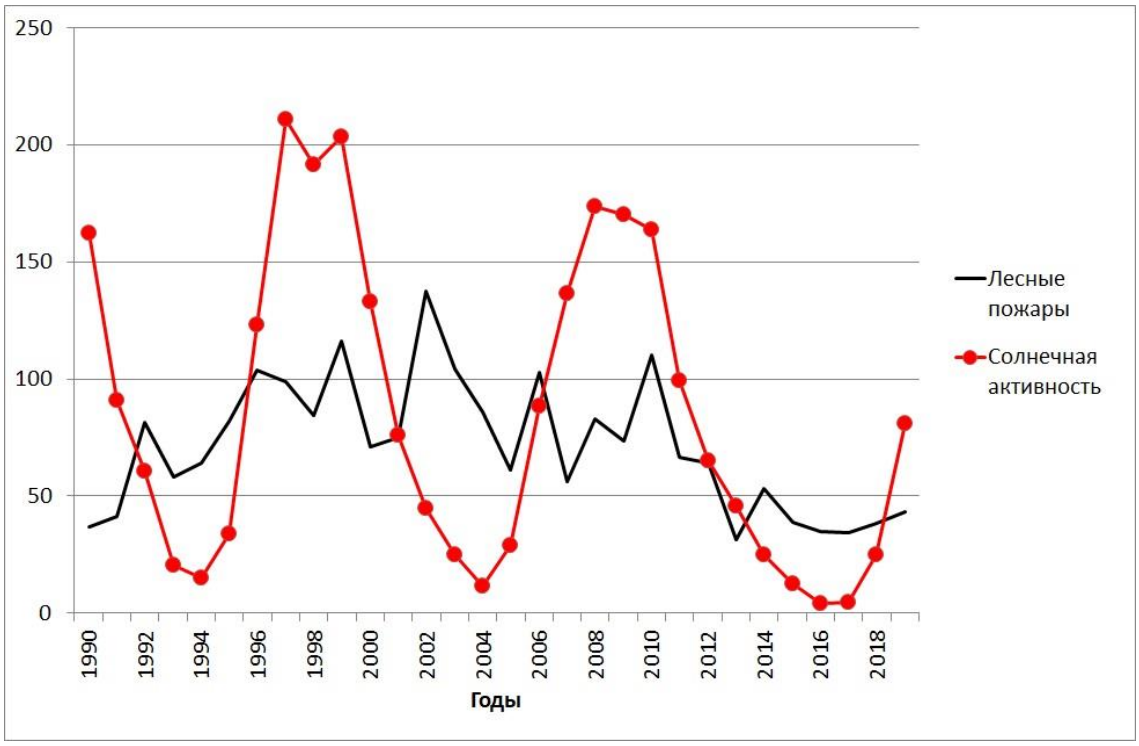


Рис. 3.8. Сравнительная динамика активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) и лесных пожаров (число пожаров x $10^{-2,5}$; лаг 7 лет) на территории России в 1990–2019 гг.

Наличие достоверной связи при её умеренной силе вполне согласуется, с одной стороны, с ведущей ролью Солнца, а с другой – с большим числом задействованных процессов, оказывающих как прямое, так и многократно опосредованное влияние на конечный результат в виде лесных пожаров. Поскольку в среднем каждые 11 лет происходит смена магнитных полюсов Солнца, это приводит к кардинальному изменению параметров космической погоды и климата [37].

Непосредственные механизмы связи циклических процессов Солнца и лесных пожаров разнообразны. Колебания солнечной активности, изменяя радиационный баланс климатической системы, температуру и давление в тропосфере, приводят к синхронным изменениям приземной температуры. Понижение солнечной активности приводит к уменьшению зимней и годовой суммы осадков, повышая напряженность пожароопасного сезона [132]. Обнаружена тесная связь между числами Вольфа и усыханием насаждений, вызванных повреждением насекомыми. Повышенная гибель лесов от вредителей отмечается, как правило, через 3-4 года после максимума солнечной активности [127]. Помимо этого, отмечены и более длительные циклы со вспышками массового размножения насекомых и возникновением очагов болезней каждые 15-25 лет [73]. Существуют также предрасполагающие к пожарам процессы, имеющие циклический характер, и весьма вероятно обусловленные солнечной активностью. Например, у ели в спелых и перестойных насаждениях зоны смешанных и таёжных лесов европейской части России отмечена 4-летняя периодичность усыхания ельников [127]. Изучение динамики лесных пожаров на Дальнем Востоке России показало наличие пиков горимости с таким же ритмом периодичности в 3–4 года [81].

Помимо сходства обнаружено различие, заключающееся в рассогласовании динамики числа пожаров и размеров пройденных ими территорий в России, в отличие от установленной ранее в Хабаровском крае положительной корреляции между данными параметрами. Причина заключается в значительном увеличении площади лесных пожаров в последней декаде, совпадающая по времени с усилением их связи с космическими лучами.

В качестве объяснения опережающего роста площадей лесных пожаров в сравнении с их числом в России и в мире [220] можно предположить следующее. После достижения максимума в 21 цикле активность Солнца вплоть до 24 цикла постепенно снижается (Рис. 3.9.). Это закономерно сопровождается нарастанием интенсивности космических лучей [281] и подтверждается приведенными нами данными (Рис. 3.2, Рис. 3.3.).

Таким образом, возникновение лесных пожаров обусловлено сложным комплексом природных и антропогенных причин, сопряженных в той или иной степени с циклами активности Солнца. Длительный семилетний лаг между колебаниями чисел Вольфа и количеством ландшафтных возгораний определяется многокомпонентной поэтапной реализацией этой связи, завершающим этапом которой является усиление грозовой активности под влиянием космических лучей.

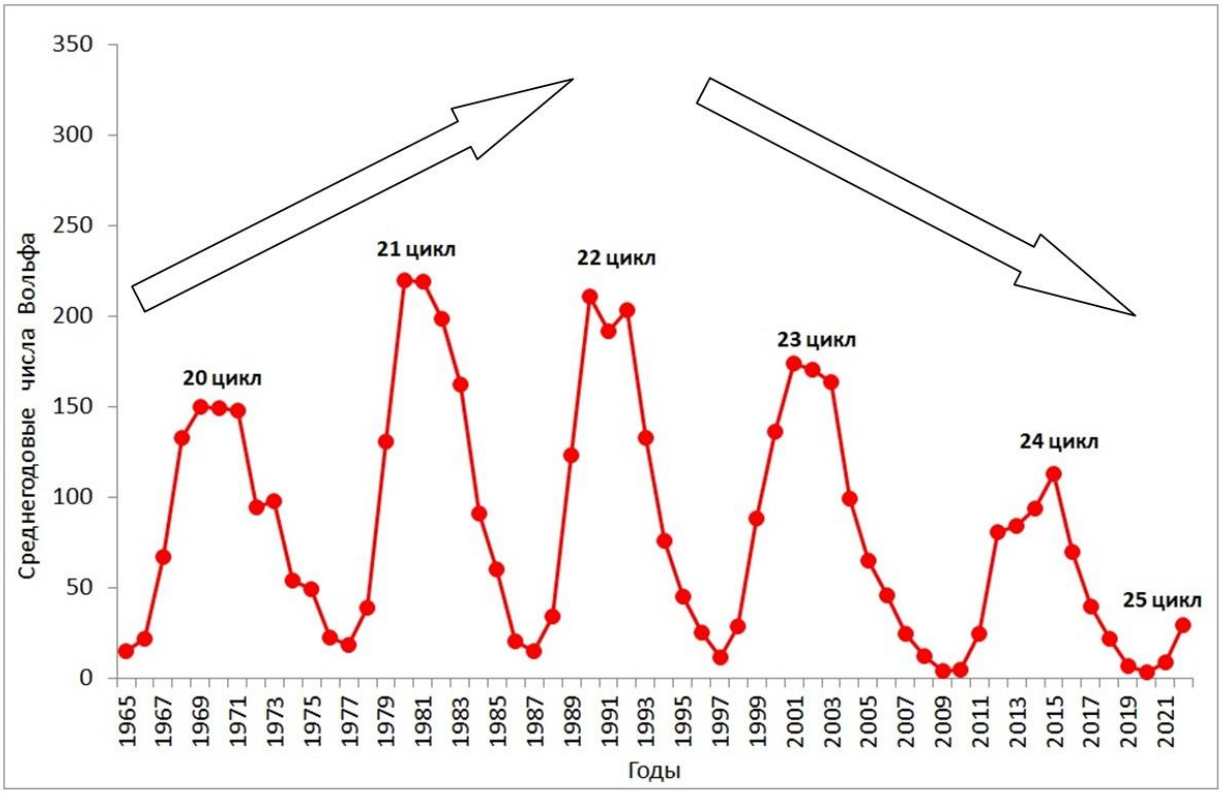


Рисунок 3.9. Среднегодовые числа Вольфа в 1965–2019 гг.

Солнечная активность имеет отношение и к непосредственным причинам возгорания. Хотя в большинстве случаев прямо или косвенно причиной лесных пожаров является человек, однако число возгораний от молний также значительно и составляет 10–12% случаев [73, 81]. При этом средняя площадь пожаров, вызванных грозовыми разрядами, примерно в три раза выше, чем антропогенных, а доля пожаров, вызванных грозовыми разрядами в зоне охраны лесов, составляет около 40% [73]. Как установлено, 25% пожаров от гроз возникают на расстоянии до 6 км от осевой линии активных разломов земной коры, а 75% не далее 25 км

[37]. Над разломами земной коры фиксируются проникающие высоко в атмосферу потоки ионизированных частиц, электромагнитные низкочастотные излучения, газовые эманации.

Космические лучи являются главным источником ионизации атмосферы от 100 км и до поверхности земли [156], создавая при движении через нее ионизированные пути для прохождения молний [141]. Нарастание ионизации атмосферы повышает частоту гроз и вызванных ими лесных пожаров, в том числе в отдаленных безлюдных местах [37]. В случаях повышения солнечной активности и значительного роста энергетического потенциала ионосферы возможно возникновение пробоя в виде молнии между полем, генерируемым зоной разлома коры, и ионосферой. Результатом этого может являться воспламенение молнией сухостоя, деревьев, почвы, а также природных горючих газов, поднимающихся из глубин земной коры по оперяющим разломы трещинам [37]. Такие пожары, вследствие отсутствия тушения, беспрепятственно распространяются на огромные территории.

Обнаружение внутренней связи цикличности лесных пожаров и солнечной активности дает возможность лучше понять сложную картину колебаний частоты новообразований, вызванных как прямым, так и сочетанным действием этих факторов внешней среды. Очевидно, могут иметь место как их прямое наложение, так и последовательное влияние, а также проявления следовых эффектов предшествующих циклов солнечной активности. Понять, какая именно комбинация реализовалась в конкретный период времени и привела к возникновению определенной нозологической формы, представляется весьма затруднительным.

В целом можно прийти к заключению, что ежегодные колебания заболеваемости чувствительных к факторам внешней среды новообразований в значительной степени связаны с дымом лесных пожаров, тогда как многолетние полиномиальные тренды отражают плавные изменения активности Солнца. Длительный семилетний лаг между колебаниями чисел Вольфа и количеством ландшафтных возгораний определяется многокомпонентной поэтапной

реализацией этой связи. Связь между радиацией Солнца и лесными пожарами существенно дополняет представление о сути экологически обусловленного онкогенеза.

3.2. Связь заболеваемости новообразованиями в когортах детей младшего возраста Хабаровского края с факторами космической погоды и дымом лесных пожаров

Исследование начато с изучения частоты неоплазий в когортах детей младшего возраста 0–4 лет, поскольку опухолевая патология в этом возрасте имеет преимущественно пренатальное происхождение [246] и может рассматриваться в качестве чувствительного индикатора канцерогенного воздействия на популяцию в целом. При этом особый интерес представляет одновременное изучение доброкачественных и злокачественных новообразований в единой популяции, поскольку, как заметил основатель отечественной онкологии Н.Н. Петров, «попытки обосновать широкие этиологические и патогенетические построения об опухолевом росте на свойствах одних только злокачественных опухолей... обречены на неудачу» [96].

3.2.1. Доброкачественные опухоли

Среди системных доброкачественных опухолей, выявленных в когортах детей младшего возраста г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения, 79% составили гемангиомы, 5% лимфангиомы, и по 8% пришлось на опухоли мягких тканей и герминогенные опухоли. Интенсивные показатели частоты в когортах детей младшего возраста 0–4 лет представлены в Табл. 3.4.

Изучение связей заболеваемости детей младшего возраста с факторами окружающей среды обнаружило их наличие, наиболее выраженное при самых частых опухолях – гемангиомах. Результаты отражены в Табл. 3.5. Для заболеваемости гемангиомами оказалось характерным наличие связей как с

лесными пожарами (лаг +3 означает возраст детей 3 года), так и с солнечной активностью за 4 года до рождения детей в когортах (Рис. 3.10). На указанном рисунке хорошо видны совпадения экстремумов числа лесных пожаров и частоты гемангиом в когортах, при этом полиномиальный тренд заболеваемости повторяет ход чисел Вольфа.

Таблица 3.4. Заболеваемость доброкачественными опухолями в когортах детей младшего возраста 0–4 лет г. Хабаровска (интенсивные показатели на 100 000 родов, оба пола)

Год рождения когорты	Гемангиомы	Лимфангиомы	Опухоли мягких тканей	Герминогенные опухоли
1976	290,4	0,0	11,6	11,6
1977	311,5	22,2	22,2	11,1
1978	292,0	33,7	44,9	44,9
1979	242,2	22,0	22,0	66,1
1980	256,9	10,7	10,7	32,1
1981	226,5	11,3	22,7	34,0
1982	300,8	11,1	33,4	44,6
1983	526,3	32,9	76,7	43,9
1984	485,6	32,4	97,1	43,2
1985	956,1	42,5	85,0	63,7
1986	710,5	76,5	21,9	54,7

Из опосредованных активностью Солнца факторов наиболее значимыми явились общее число магнитных бурь, а также интенсивность космических лучей в возрасте 2 года. Динамика заболеваемости лимфангиомами характеризовалась сходным с гемангиомами спектром связей с факторами окружающей среды (Рис. 3.11). Отличие заключалось в несколько меньшей силе корреляций и в более коротких лагах с лесными пожарами и космическими лучами. Также была обнаружена зависимость частоты данных опухолей со среднеширотными геомагнитными индексами Kp и Ap при величине лага, совпадающей с индексами солнечной активности (4 года).

Таблица 3.5. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой доброкачественных опухолей в когортах детей младшего возраста г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения

ФОС	Гемангиомы			Лимфангиомы			Опухоли мягких тканей			Герминогенные опухоли		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	**0,807**	0,003	+3	0,695	0,018	+2	-			0,654	0,029	+1
ПП	**0,885**	0,000	+3	**0,817**	0,002	+2	-			-		
SN	**0,859**	0,001	4	0,692	0,018	4	0,796	0,003	3	-		
W	**0,860**	0,001	4	0,692	0,018	4	0,799	0,003	3	-		
ГБ	**0,871**	0,000	3	**0,816**	0,002	4	**0,836**	0,001	1	-		
ПН	0,721	0,012	2	-			**0,862**	0,001	1	-		
ВН	0,702	0,016	6	-			0,687	0,019	4	-		
РС	-			-			0,722	0,012	1	-		
Кр	-			0,611	0,046	4	0,654	0,029	1	-		
Ар	-			0,655	0,029	4	0,746	0,008	1	-		
Dst	-0,619	0,042	7	-		7	-0,704	0,016	6	-		
μ	0,657	0,028	+2	0,664	0,026	+1	0,706	0,015	+3	**0,857**	0,001	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; РС, Кр, Ар, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – среднегодовое число космических лучей/сек без корректировки, нейтронный монитор г. Москва; r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, лаг – временная задержка (лет); положительный лаг со знаком "+" перед ним означает возраст детей в когорте.

Как видно на Рис. 3.11, полиномиальный тренд заболеваемости лимфангиомами имеет значительное подобие тренду числа лесных пожаров, и в меньшей степени – динамике солнечной активности.

Между рядами частоты доброкачественных опухолей мягких тканей и параметрами лесных пожаров достоверной корреляции обнаружено не было. Сила связи с числом солнечных пятен имела средний показатель при сопоставлении с гемангиомами и лимфангиомами, и более короткий лаг (Рис. 3.12).

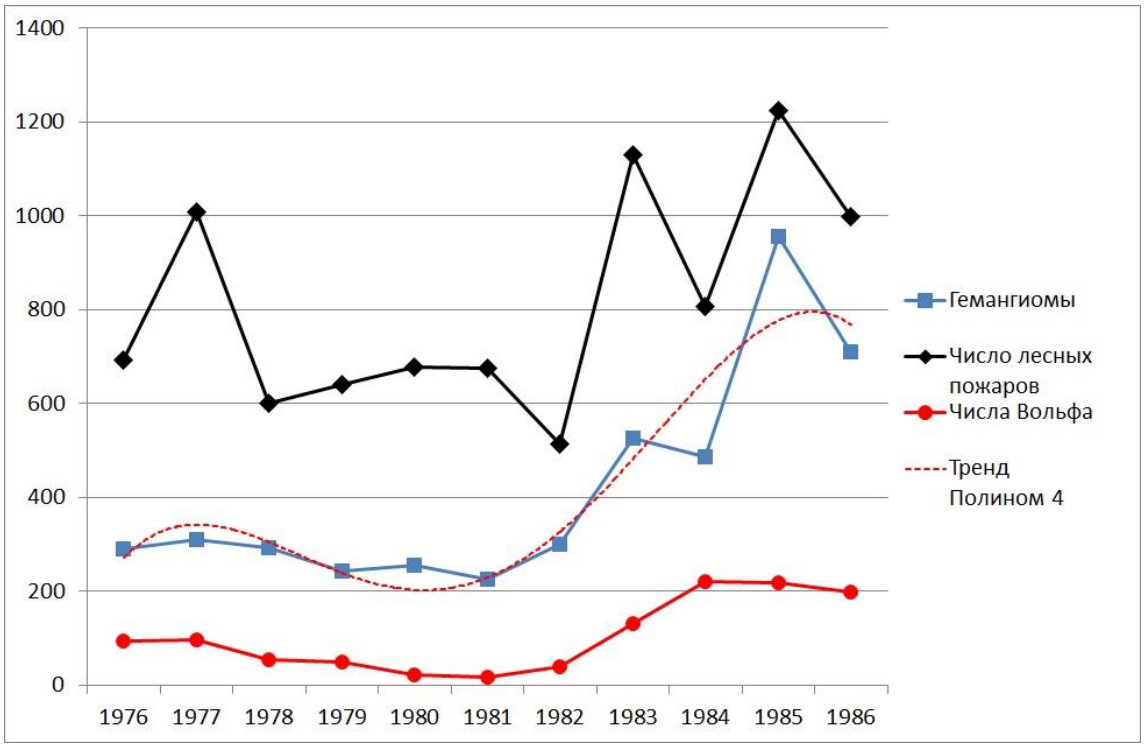


Рисунок 3.10. Сравнительная динамика частоты гемангиом в когортах детей 0–4 лет г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения (интенсивные показатели на 100 000 родов, оба пола), числа лесных пожаров (лаг +3) и солнечной активности (среднегодовые числа Вольфа, лаг 4 года)

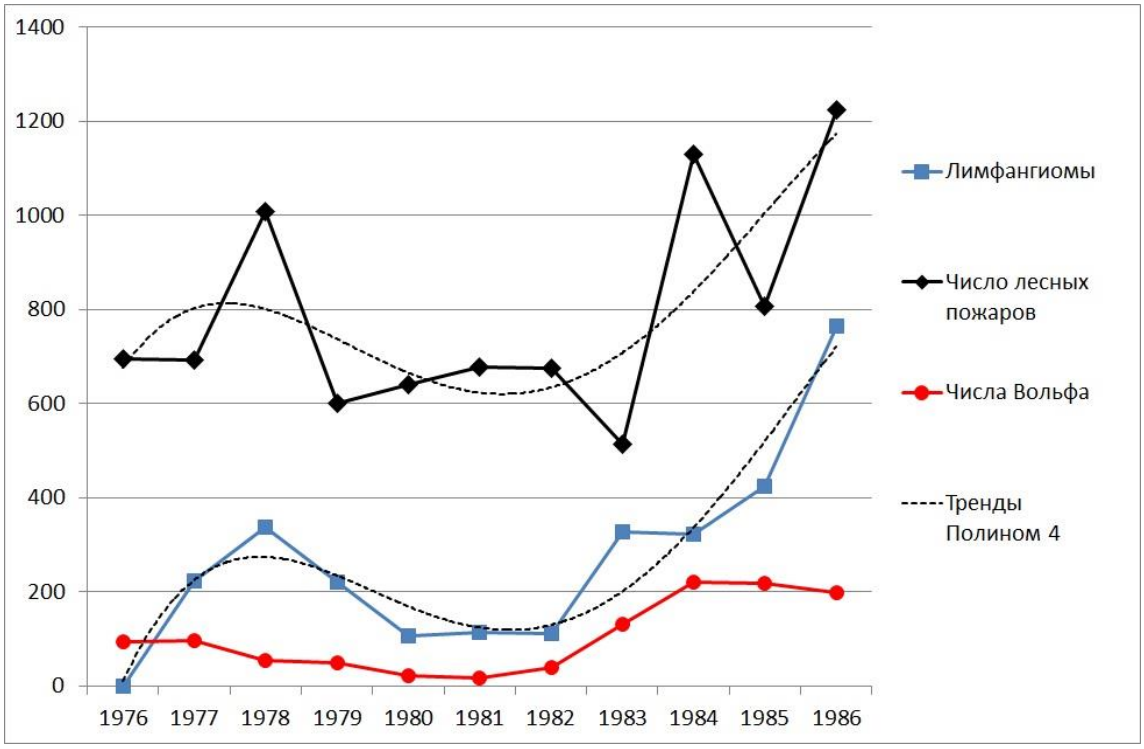


Рисунок 3.11. Сравнительная динамика частоты лимфангиом в когортах детей 0–4 лет г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения (интенсивные показатели на 1 млн родов, оба пола), числа лесных пожаров (лаг +2) и солнечной активности (среднегодовые числа Вольфа, лаг 4 года)

При этом зависимость от числа магнитных бурь (преимущественно за счет бурь с постепенным началом, обусловленных корональными дырами) имела еще более короткий минимальный лаг (1 год). Корреляция с космическими лучами показала более высокий уровень по сравнению с сосудистыми опухолями и более продолжительный лаг.

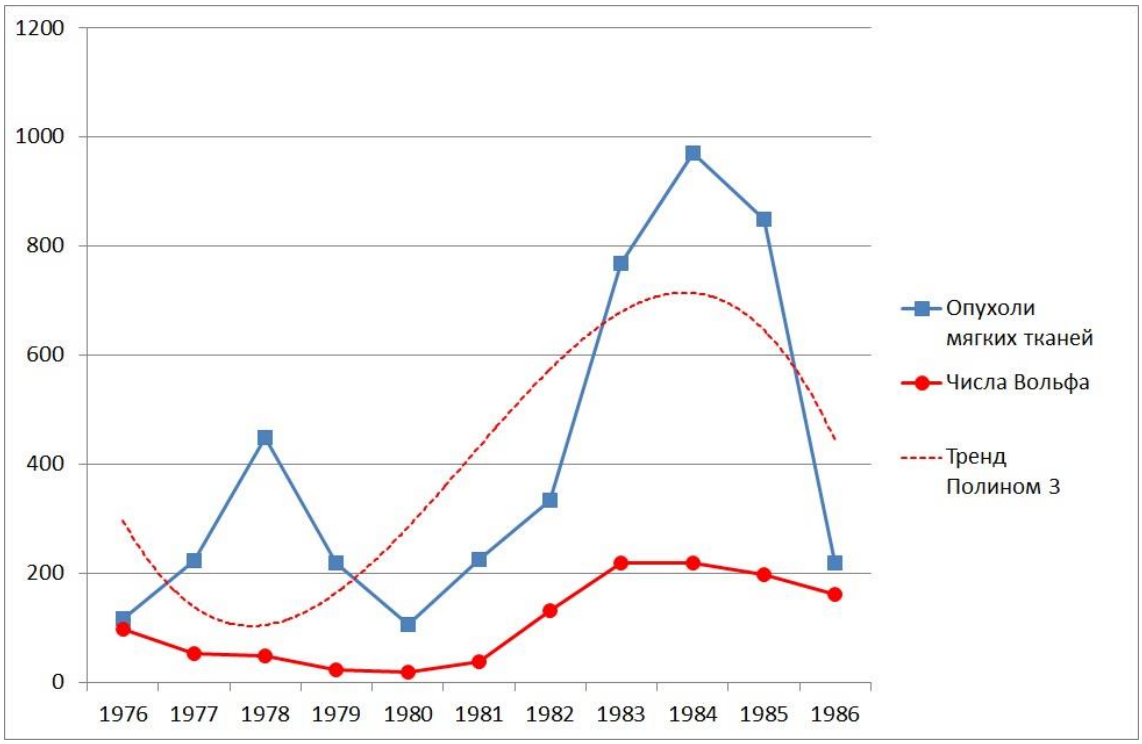


Рисунок 3.12. Сравнительная динамика частоты доброкачественных опухолей мягких тканей в когортах детей 0–4 лет г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения (интенсивные показатели на 1 млн родов, оба пола) и солнечной активности (среднегодовые числа Вольфа, лаг 3 года)

Частота доброкачественных герминогенных опухолей, представленных тератомами и дермоидными кистами, продемонстрировала значительную корреляцию с числом лесных пожаров, и очень сильную связь с космическими лучами при нулевом лаге (Рис. 3.13). Как видно из Рис. 3.12, для герминогенных опухолей, также как и для гемангиом, характерно совпадение пиков заболеваемости с экстремумами лесных пожаров, при этом полиномиальный тренд близок к динамическому ряду космических лучей.

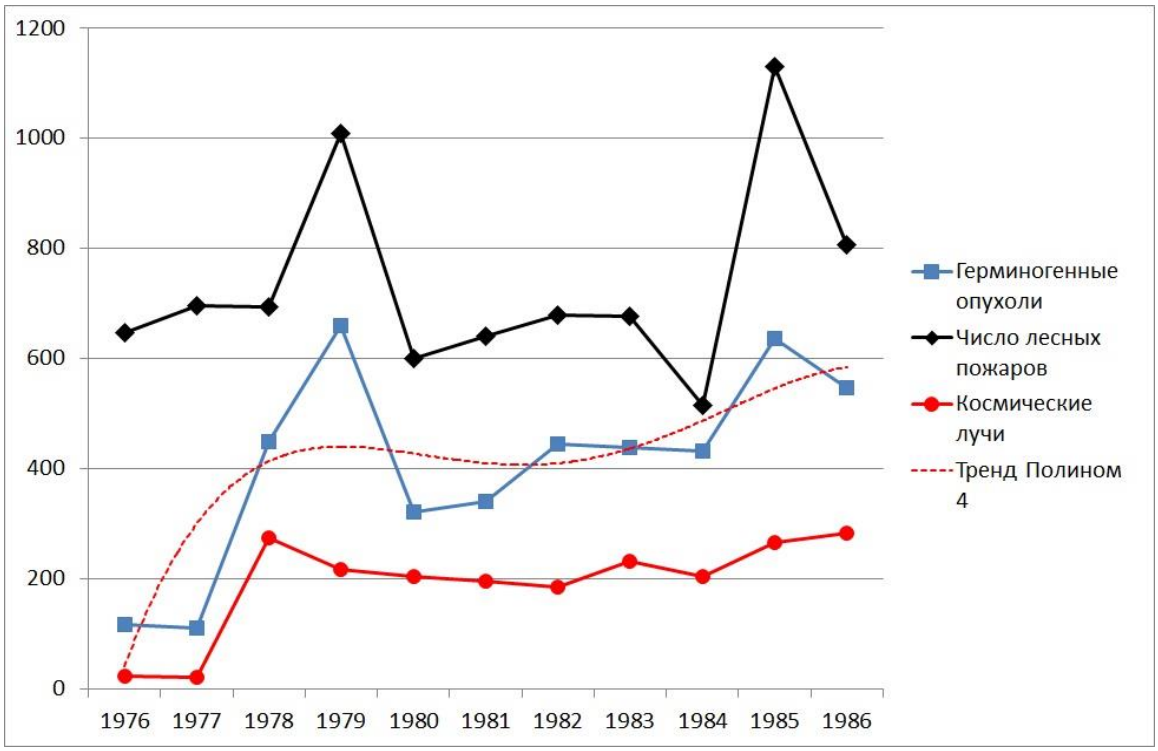


Рисунок 3.13. Сравнительная динамика частоты герминогенных опухолей в когортах детей 0–4 лет г. Хабаровска 1976–1986 гг. рождения (интенсивные показатели на 1 млн родов, оба пола), числа лесных пожаров (лаг +1 год) и космических лучей (среднегодовое число космических лучей/сек без корректировки, нейтронный монитор г. Москва; лаг 0)

Представленное в Табл. 3.6. распределение доброкачественных опухолей в когортах по возрасту в различных нозологических группах позволяет сделать вывод о том, что наибольшее число случаев сосудистых и герминогенных опухолей возникают в возрасте от ноля до 1 года, тогда как опухоли мягких тканей чаще диагностируются на пятом году жизни. Сопоставление возраста наиболее частой заболеваемости с величиной лага позволяет высказать предположение о критическом этапе онтогенеза к воздействию определенных факторов окружающей среды. Поскольку величина лага заболеваемости доброкачественными опухолями в когортах детей младшего возраста к числу и площади лесных пожаров составляет от +1 до +3, это позволяет предположить, что ранний детский возраст является критическим этапом онтогенеза к их воздействию.

Лаги к магнитным бурям (1-6 лет) и геомагнитным индексам (1-4 года) указывают на возможные пренатальные эффекты их воздействия. А лаг к

космическим лучам прямо указывает на возраст преимущественного возникновения тех или иных доброкачественных опухолей, что предполагает короткий период между их воздействием и возникновением обусловленных форм новообразований.

Таблица 3.6. Повозрастная структура заболеваемости доброкачественными опухолями в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1976–1986 гг. рождения, г. Хабаровск

Возраст, полных лет	Гемангиомы			Лимфангиомы			Опухоли мягких тканей			Герминогенные опухоли		
	Абс. число	P%	± 2m%	Абс. число	P%	± 2m%	Абс. число	P%	± 2m%	Абс. число	P%	± 2m%
0	252	60,0	4,8	10	37,0	18,6	3	7,3	8,1	12	29,3	14,2
1	74	17,6	3,7	6	22,2	16,0	9	22,0	12,9	8	19,5	12,4
2	24	5,7	2,3	0	0,0	0,0	6	14,6	11,0	6	14,6	11,0
3	31	7,4	2,6	5	18,5	15,0	4	9,8	9,3	9	22,0	12,9
4	39	9,3	2,8	6	22,2	16,0	19	46,3	15,6	6	14,6	11,0
Всего:	420	100		27	100		41	100		41	100	

Примечание: Абс. – абсолютное; P% – доля в структуре, m% – средняя ошибка относительной величины (%).

Таким образом, заболеваемость доброкачественными опухолями в когортах детей младшего возраста 0–4 лет связана как с лесными пожарами, так и с факторами космической погоды. При этом наибольший лаг к году рождения детей имеют число солнечных пятен и магнитных бурь, и наименьший – космические лучи.

3.2.2. Солидные злокачественные новообразования

В исследование включены 268 солидных злокачественных новообразований, выявленных в когортах детей младшего возраста 1972–1988 гг. рождения Хабаровского края. Из них 39 случаев составила нефробластома, 56 – нейробластома, 35 – ретинобластома, 28 – саркомы мягких тканей, 16 – прочие

формы эмбриональных опухолей (тератобластомы, гепатобластомы, опухоль желточного мешка, семинома, эмбриональный рак), и 94 – опухоли центральной нервной системы. Заболеваемость в интенсивных показателях представлена в Табл. 3.7.

Таблица 3.7. Заболеваемость солидными злокачественными опухолями в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края (грубые показатели на 100 000 родов, оба пола)

Год рождения когорты	НФБ	НБ	РБ	СМТ	Прочие ЭО	Все ЭО	Опухоли ЦНС
1972	23,4	18,7	23,4	4,7	9,4	79,5	23,4
1973	4,5	13,6	4,5	0,0	0,0	22,7	27,3
1974	4,4	8,8	17,7	0,0	4,4	35,4	31,0
1975	8,6	8,6	8,6	4,3	4,3	34,4	30,1
1976	12,6	25,2	12,6	4,2	8,4	62,9	16,8
1977	4,1	16,4	12,3	4,1	0,0	36,8	20,5
1978	20,0	4,0	4,0	8,0	4,0	39,9	20,0
1979	15,6	19,5	0,0	7,8	0,0	42,9	11,7
1980	7,6	26,7	11,4	11,4	11,4	68,6	22,9
1981	3,7	3,7	3,7	15,0	0,0	26,2	15,0
1982	11,1	14,7	0,0	14,7	3,7	44,2	22,1
1983	3,6	7,3	10,9	7,3	7,3	36,3	25,4
1984	7,1	7,1	0,0	3,6	3,6	21,4	7,1
1985	3,5	24,6	7,0	3,5	0,0	38,6	21,1
1986	0,0	3,6	7,2	18,1	7,2	36,1	28,9
1987	18,6	14,9	7,4	0,0	0,0	40,9	33,5
1988	7,7	3,8	11,5	0,0	0,0	23,0	15,3

Примечание: НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ – ретинобластома, СМТ – саркомы мягких тканей; ЭО – эмбриональные опухоли, включая НФБ, НБ, РБ, СМТ и прочие ЭО; ЦНС – центральная нервная система.

Регрессионно-корреляционный анализ связи числа лесных пожаров с частотой нефробластомы не обнаружил зависимости ни в одной из итераций. Для данной формы эмбриональных опухолей значимой оказалась солнечная активность через 3 года после рождения детей (Рис. 3.14). Было выявлено наличие прямой линейной зависимости следующего вида:

$$Y = 39{,}667 + 0{,}394\ X$$

где Y – частота нефробластомы в когортах на 1 млн родов, X – солнечная активность через 3 года после рождения детей. Корреляционный анализ по Пирсону установил значительную связь между этими переменными (r=0,552; p=0,027). Изучение связей частоты нефробластомы со всей панелью факторов окружающей среды выявило достоверную корреляцию с индексом низкоширотной геомагнитный активности Dst, а также умеренную корреляцию с числом и площадью лесных пожаров с тенденцией достоверности (Рис. 3.15). На рисунке хорошо заметна конгруэнтность многолетних полиномиальных трендов заболеваемости и низкоширотной геомагнитной активности.

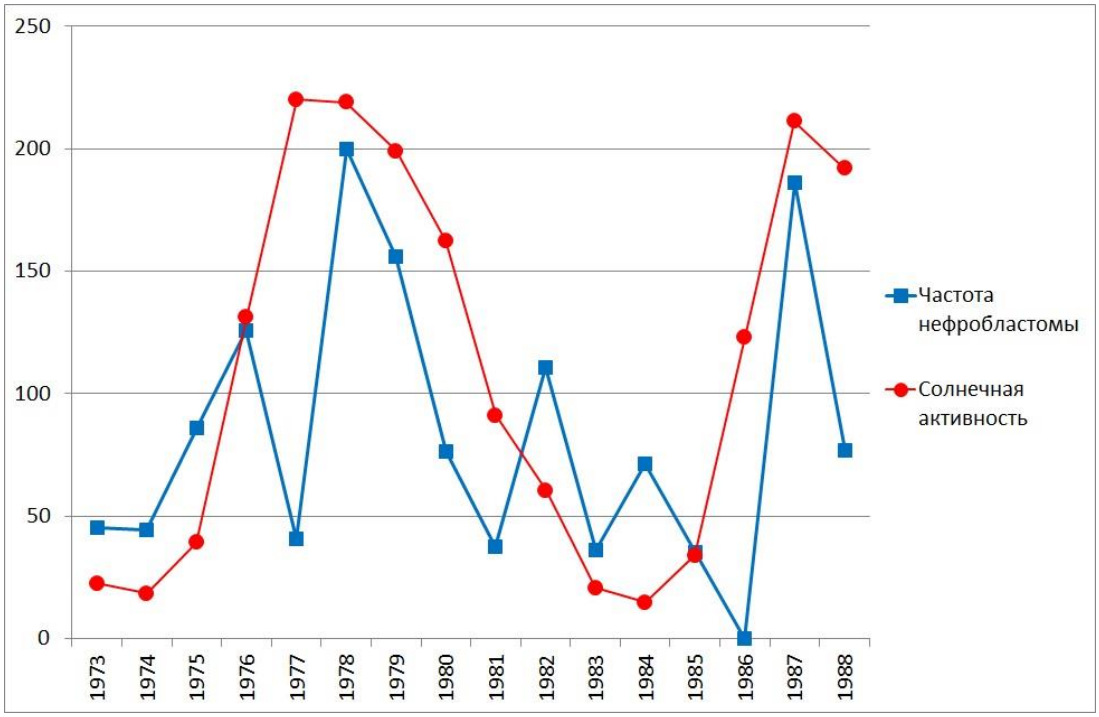


Рисунок 3.14. Динамика частоты нефробластомы в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1973-1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола) и активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) через 3 года после их рождения

Заболеваемость нейробластомой характеризовалась отсутствием связи данной патологии с активностью Солнца во все временные периоды. Число пожаров также не влияло на частоту нейробластомы в когортах 1972–1988 гг. рождения. Далее было проведено более детальное исследование, варьируя протяжённостью динамических рядов.

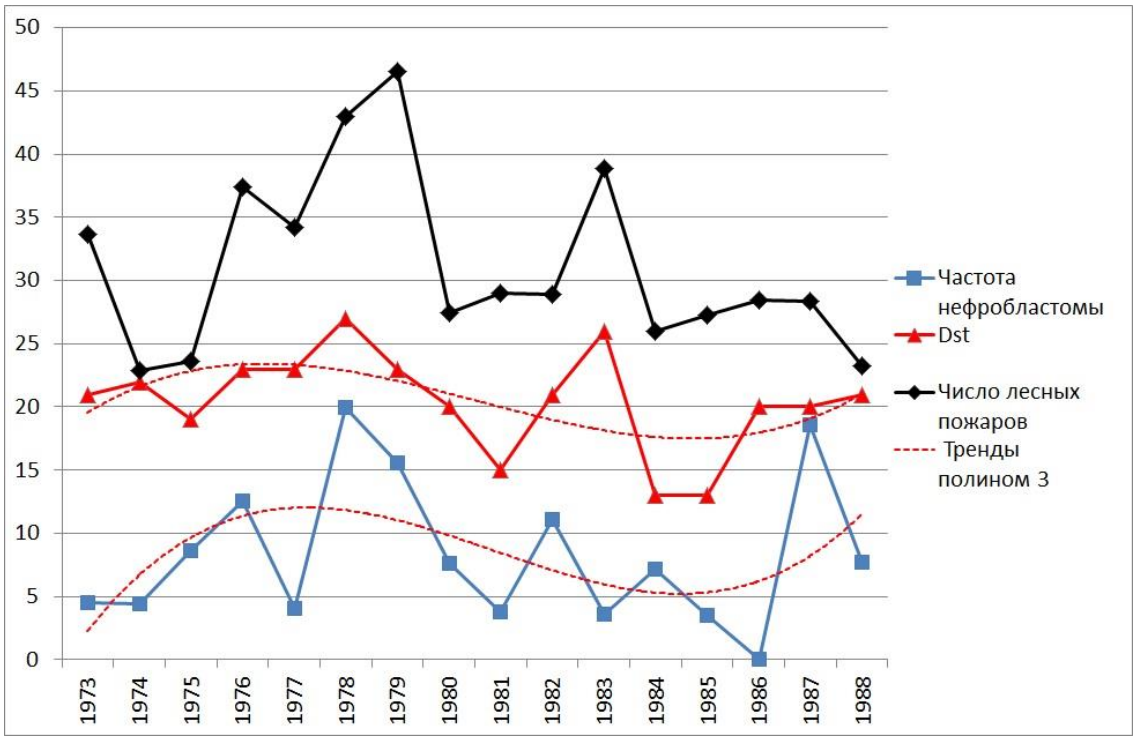


Рисунок 3.15. Динамика частоты нефробластомы в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1973-1988 гг. рожд. (грубый показатель на 100 00 родов, оба пола), индекса низкоширотной геомагнитной активности Dst (нТл + 37; лаг 3) и лесных пожаров (число пожаров x $10^{-1,5}$ + 7; лаг 3)

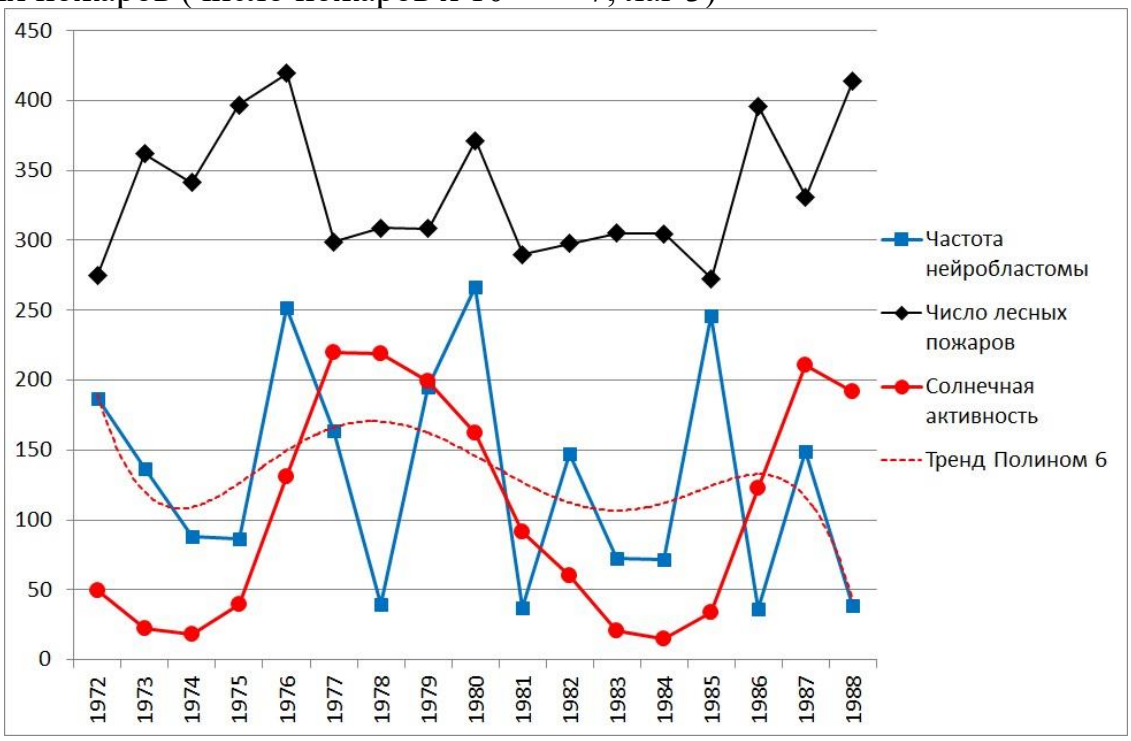


Рисунок 3.16. Динамика частоты нейробластомы в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола), лесных пожаров (число пожаров x $10^{-0,7}$ + 170, лаг 0) и солнечной активности (среднегодовые числа Вольфа, лаг +3)

В результате регрессионно-корреляционного анализа для когорт 1974-1984 гг. рождения была обнаружена тенденция положительной связи между числом лесных пожаров в год рождения детей и частотой нейробластомы (r=0,511; p=0,108; Рис. 3.16), которая в период 1976-1983 гг. увеличилась до сильной (r=0,736; p=0,037). Зависимость между изучаемыми переменными на указанном этапе носила линейный характер и имела следующий вид:

$$Y = -77{,}929 + 0{,}289\ X$$

где Y – частота нейробластомы в когортах на 1 млн родов, X – число лесных пожаров.

Зависимость заболеваемости ретинобластомой от факторов внешней среды имела значительное сходство с нейробластомой, а именно – полностью отсутствовали признаки какого-либо влияния активности Солнца на частоту этой патологии. В то же время регрессионно-корреляционный анализ установил прямую линейную зависимость между числом лесных пожаров в 1975-1988 гг. и частотой ретинобластомы у детей младшего возраста, родившихся в эти годы (r=0,541; p=0,046; Рис. 3.17).

Зависимость имела следующий вид:

$$Y = -13{,}273 + 0{,}099\ X$$

где Y – частота ретинобластомы в когортах на 1 млн родов, X – число лесных пожаров в год рождения детей.

Регрессионно-корреляционный анализ влияния активности Солнца на частоту сарком мягких тканей в когортах детей младшего возраста за 1–2–3 года до их рождения и через 1–2–3 года после рождения связи не выявил. Связи заболеваемости этой патологией с числом лесных пожаров во всех итерациях также обнаружено не было. В то же время солнечная активность в год рождения детей оказалась связанной с частотой сарком мягких тканей прямой линейной зависимостью следующего вида:

$$Y = 25{,}575 + 0{,}413\ X$$

(Y – частота сарком мягких тканей в когортах на 1 млн родов, X – солнечная активность). Корреляционный анализ по Пирсону показал наличие между этими переменными значительной связи (r=0,526; p=0,030; Рис. 3.18).

Обращает на себя внимание выбивающийся из графика всплеск частоты сарком мягких тканей в 1986 г. на фоне низкой активности Солнца. Возможно, он обусловлен высокоинтенсивным задымлением в этот период вследствие аномально большого числа лесных пожаров, превышающего в 2 раза средние уровни предшествующих лет.

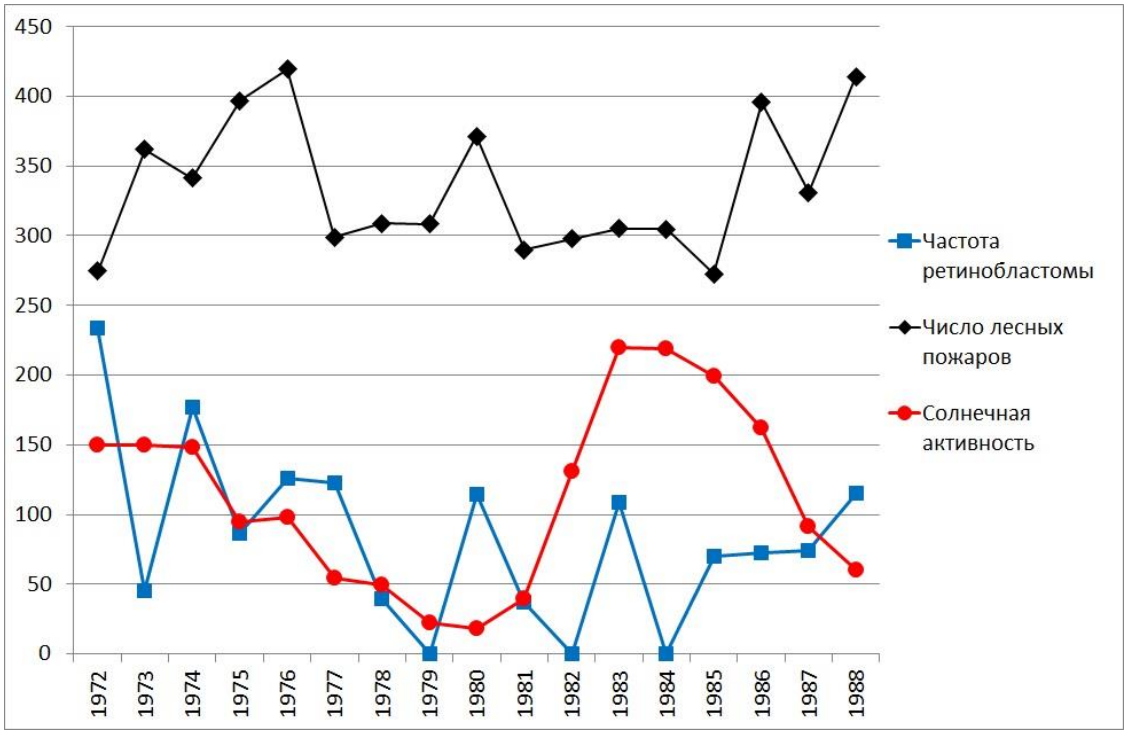


Рисунок 3.17. Сравнительная динамика частоты ретинобластомы в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола), лесных пожаров (число пожаров x $10^{-0,7}$ + 170) и солнечной активности (числа Вольфа) в год их рождения

Изучение связи между лесными пожарами и суммарной заболеваемостью детей младшего возраста всеми формами эмбриональных опухолей не выявило таковой.

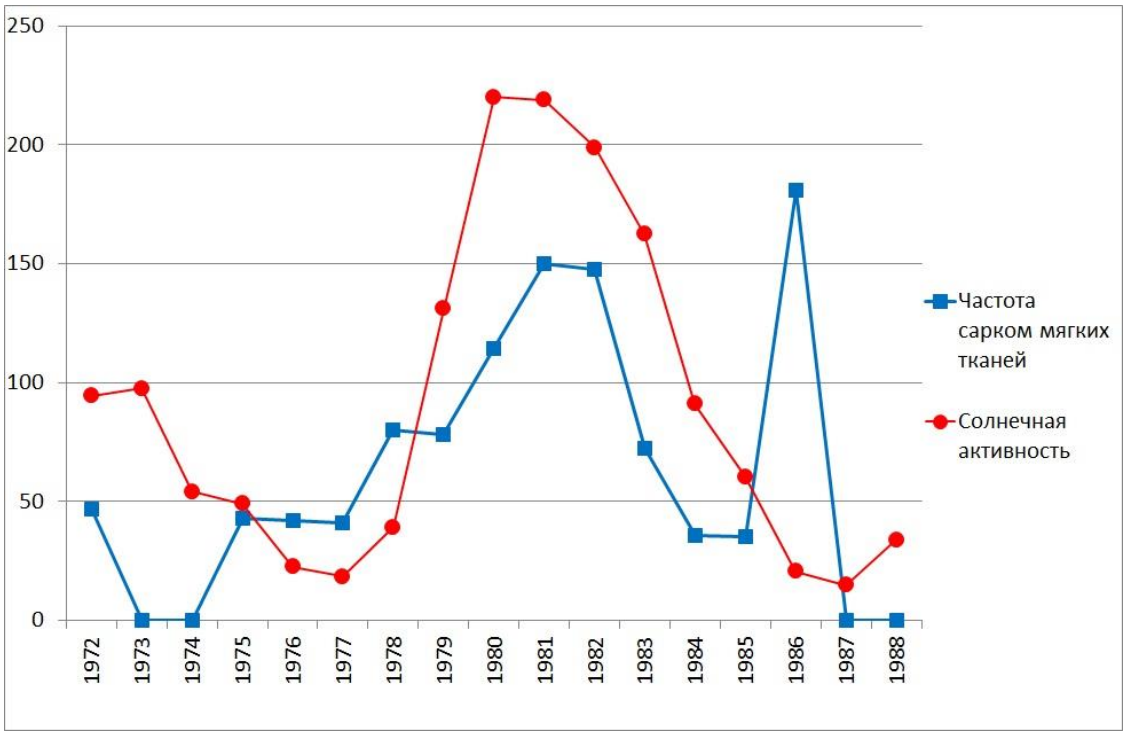


Рисунок 3.18. Динамика частоты сарком мягких тканей в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола) и активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) в год их рождения

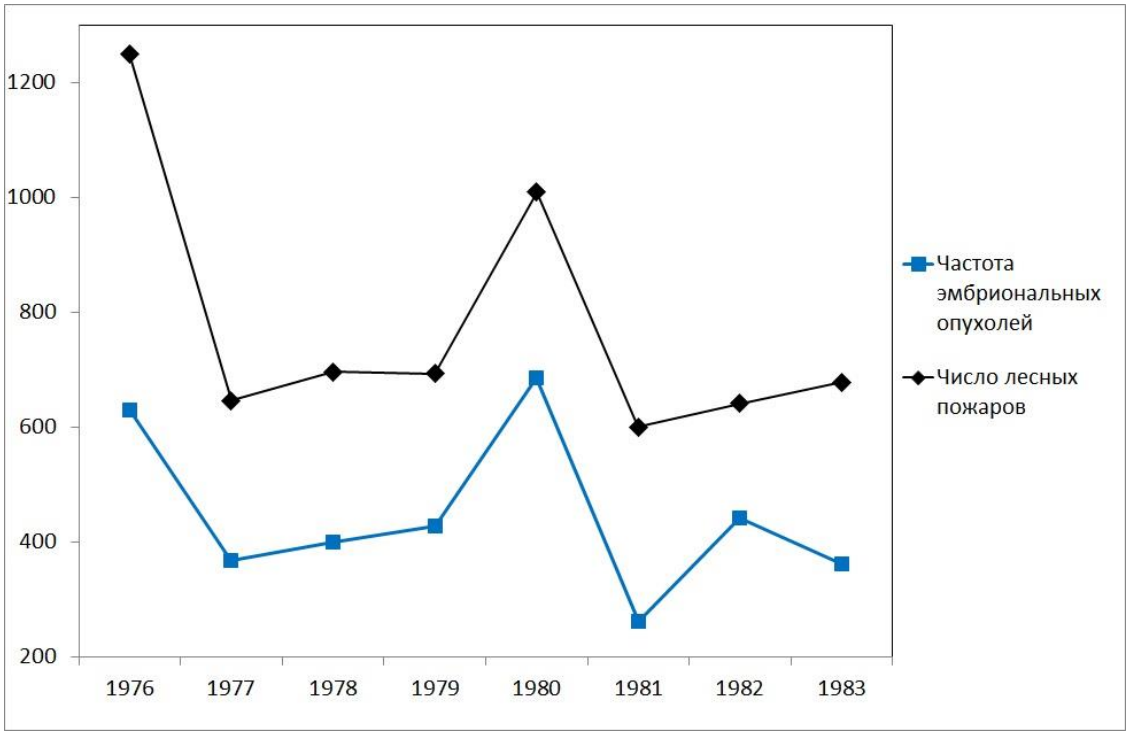


Рисунок 3.19. Сравнительная динамика частоты эмбриональных опухолей в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1976-1983 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола) и числа лесных пожаров в год их рождения

Однако дополнительное исследование периода катастрофических пожаров 1976-1983 гг. установило сильную высоко достоверную прямую линейную зависимость частоты данной патологии от числа лесных пожаров в год рождения детей (r=0,876; p=0,004; Рис. 3.19) следующего вида:

Y = 27,179 + 0,541 X

где Y – частота эмбриональных опухолей в когортах на 1 млн родов, X – число лесных пожаров в год рождения детей.

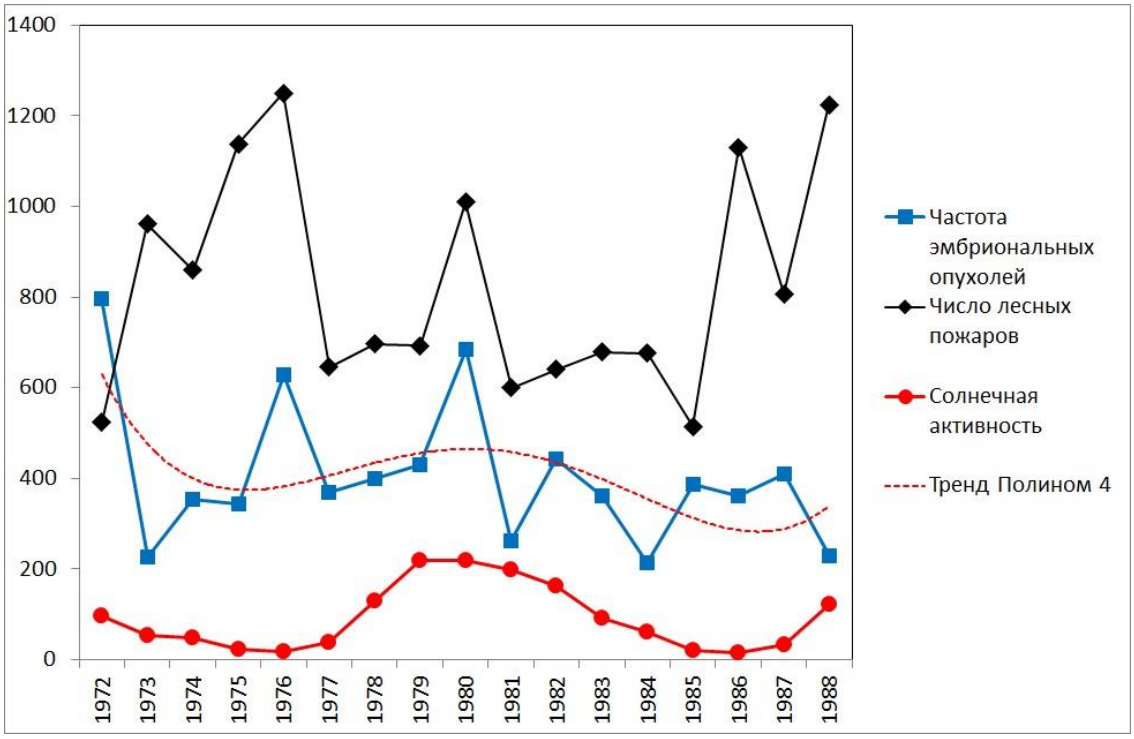


Рисунок 3.20. Динамика частоты эмбриональных опухолей в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола), числа лесных пожаров в год рождения, и активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) через 1 год после их рождения

Многофакторный анализ связи эмбриональных опухолей с активностью Солнца и дымом лесных пожаров был проведён по изложенной ранее процедуре путём варьирования длины динамических рядов. В результате удалось выявить очень сильную высоко достоверную множественную корреляцию между числом лесных пожаров в год рождения детей, солнечной активностью через год после этого, и частотой эмбриональных опухолей в когортах 1976-1983 гг. рождения (R=0,912; F(2,5)=12,281; p<0,012; Рис. 3.20).

Как видно из рисунка 3.20, пики заболеваемости эмбриональными опухолями в этот период отражают высокие уровни числа пожаров, а полиномиальный тренд частоты новообразований имеет значительную степень подобия кривой изменения активности Солнца (R^2 =0,5096).

Изучение связей частоты эмбриональных опухолей со всей панелью факторов окружающей среды выявило значительную корреляцию с индексами среднеширотной геомагнитной активности Ар и Кр, а также с площадью лесных пожаров (Табл. 3.8, Рис. 3.21).

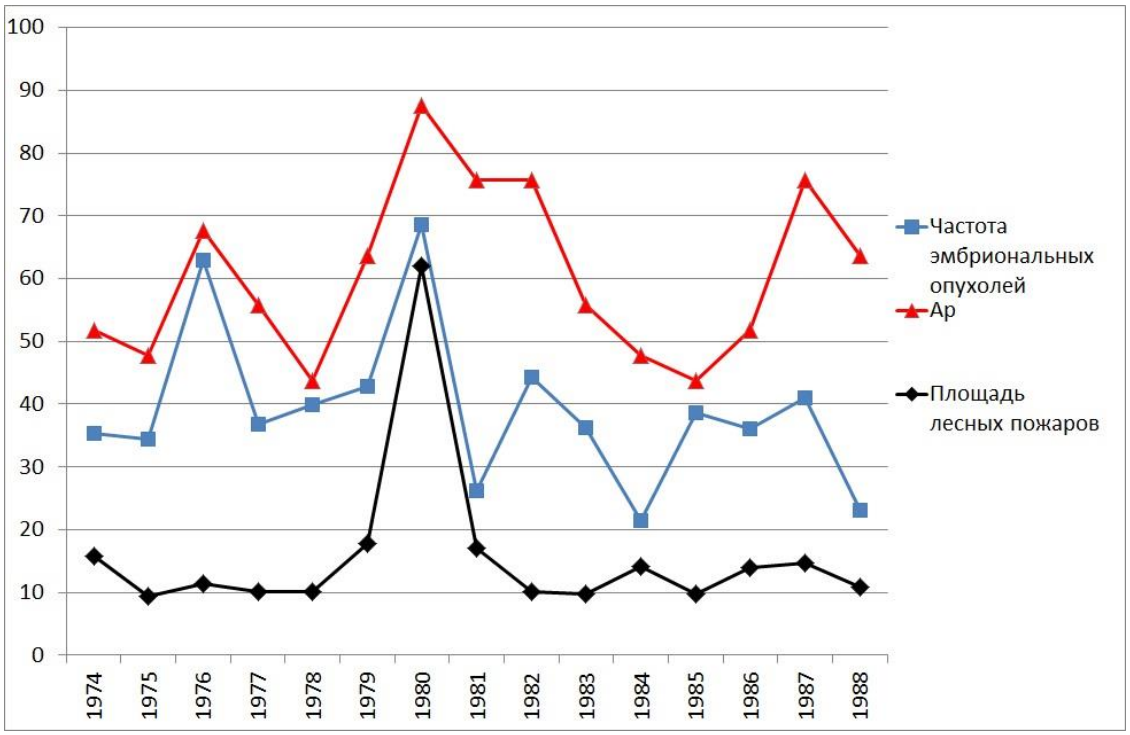


Рисунок 3.21. Сравнительная динамика частоты эмбриональных опухолей в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1974-1988 гг. рожд. (грубый показатель на 100 000 родов, оба пола), площади лесных пожаров (кв. км х 10^{-2} +7; лаг 4) и среднеширотного индекса геомагнитной активности Ар (нТл х $10^{0,6}$; лаг +2)

При анализе возможной связи заболеваемости опухолями ЦНС в когортах детей младшего возраста с числом лесных пожаров, возникших в календарный год рождения детей, достоверных тенденций выявлено не было. Учитывая, что период задымления в Хабаровском крае длится, как правило, с мая по октябрь, результаты этого анализа расценены главным образом как отсутствие связи между воздействием дыма во 2-3 триместрах беременности и/или первые шесть

месяца после родов, и частотой опухолей ЦНС. При оценке возможных ранних эффектов воздействия дыма (в период до момента образования зиготы включительно) было установлено, что интенсивность лесных пожаров в сезоне за 1–2 года до рождения детей также не влияла на частоту развития у них опухолей ЦНС.

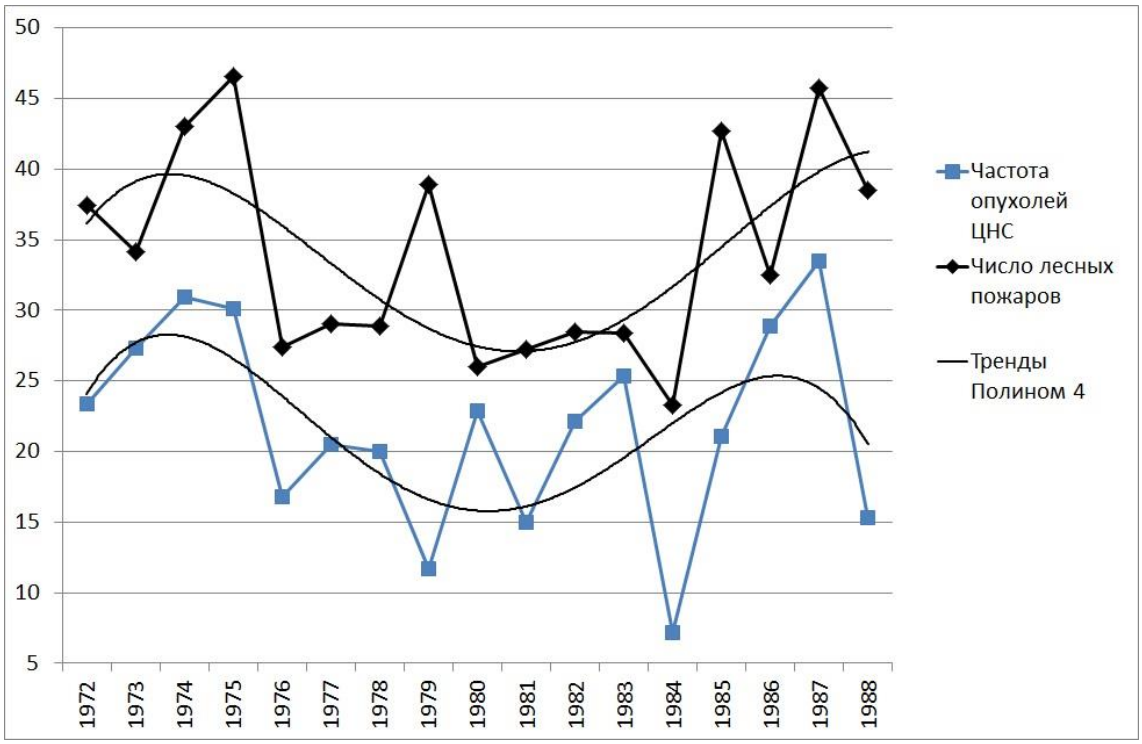


Рисунок 3.22. Сравнительная динамика частоты опухолей ЦНС в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола) и лесных пожаров (число пожаров x $10^{-1,5}$ +7;лаг +1)

Далее были исследованы возможные ассоциации между влиянием дыма лесных пожаров на детей через 1 год после рождения, и возникновением у них опухолей ЦНС. В результате регрессионно-корреляционного анализа выявлена достоверная зависимость (p=0.028) между числом пожаров в этот период и частотой опухолей ЦНС, имеющая вид парной линейной регрессии:

$$Y = 80,466 + 0,162\ X$$

где Y – частота опухолей ЦНС в когортах на 1 млн. человеко-лет, X – число пожаров.

При этом частота возникновения опухолей ЦНС достоверно коррелировала (r=0.533; p=0.028) с числом пожаров (Рис. 3.22). Анализ влияния дыма пожаров на

детей в более старшем возрасте не выявил связи между указанным экологическим фактором и частотой развития неоплазий ЦНС в возрасте до 4 лет включительно.

Таблица 3.8. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой солидных злокачественных новообразований в когортах детей младшего возраста Хабаровского края 1972–1988 гг. рождения

ФОС	Нефробластома			Эмбриональные опухоли			Опухоли центральной нервной системы		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,449	*0,081	3	-			0,533	0,028	+1
ПП	0,456	*0,066	2	0,594	0,020	4	0,487	0,047	+1
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	-			-			-		
ПН	-			-			-		
ВН	-			-			-		
PC	-			-			0,692	0,027	4
Kp	-			0,549	0,022	+2	-		
Ap	-			0,581	0,014	+2	-		
Dst	0,517	0,033	3	-			-		
μ	-			-			0,476	*0,062	+2

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – среднегодовое число космических лучей/сек без корректировки, нейтронный монитор, г. Москва; r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак «*» перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет); положительный лаг со знаком "+" перед ним означает возраст детей в когорте.

Обобщающие данные о корреляции факторов внешней среды с частотой солидных злокачественных новообразований в когортах детей младшего возраста приведены в Табл. 3.8. В целом, проведенный системный анализ связей

космической погоды и дыма природных пожаров с заболеваемостью детей солидными злокачественными новообразованиями позволяет говорить о значительной этиопатогенетической гетерогенности этой группы. Полученные данные указывают на значение пренатального воздействия химических факторов (дыма) для возникновения ретинобластомы и нейробластомы, при отсутствии признаков связи частоты данных новообразований с физическими факторами космической погоды. Экспозиция к дыму лесных пожаров в раннем детском возрасте оказалась связанной с опухолями ЦНС.

При этом не обнаружено влияния дыма лесных пожаров на частоту нефробластомы и сарком мягких тканей, в то время как связь этих новообразований с физическими факторами, а именно с солнечной радиацией, была сильной. Также следует отметить, что в генезе сарком мягких тканей наиболее уязвимыми для этого вида онкогенного воздействия оказались внутриутробный и младенческий периоды, тогда как вероятность возникновения нефробластомы зависела от активности Солнца в раннем детском возрасте (3-4 года).

Высокий уровень коэффициента множественной корреляции факторов внешней среды с суммарной частотой изучаемых нами эмбриональных опухолей в когортах 1976-1983 гг. может быть обусловлен потенцированием онкогенного потенциала химических канцерогенов дыма интенсивной солнечной радиацией, имевшей место в этот же период времени.

Полученные данные позволяют говорить об определённой роли экологических факторов в генезе солидных злокачественных новообразований у детей. Достоверная связь с радиацией Солнца и обусловленными ею изменениями космической погоды установлена для заболеваемости детей саркомами мягких тканей и нефробластомой, а сопряжённость с загрязнением воздушной среды дымом отмечена для опухолей нейрогенного происхождения – нейробластомы, ретинобластомы и опухолей ЦНС. При этом, по-видимому, воздействие дыма имеет дозозависимый характер и проявляется после достижения некоего

порогового уровня, величина которого может варьировать в зависимости от уровня активности Солнца.

Таблица 3.9. Повозрастная структура заболеваемости солидными злокачественными опухолями в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1972–1988 гг. рождения, Хабаровский край

Возраст, полных лет	Нефробластома			Нейробластома			Ретинобластома			Саркомы мягких тканей			Опухоли ЦНС		
	Абс. число	P%	± $2m_{\%}$	Абс. число	P%	± $2m_{\%}$	Абс. число	P%	± $2m_{\%}$	Абс. число	P%	± $2m_{\%}$	Абс. число	P%	± $2m_{\%}$
0	3	7,7	8,5	18	32,1	12,5	3	8,6	9,5	8	28,6	17,1	11	11,7	6,6
1	10	25,6	14,0	11	19,6	10,6	7	20,0	13,5	5	17,9	14,5	15	16,0	7,6
2	10	25,6	14,0	6	10,7	8,3	5	14,3	11,8	2	7,1	9,7	11	11,7	6,6
3	5	12,8	10,7	9	16,1	9,8	8	22,9	14,2	6	21,4	15,5	21	22,3	8,6
4	11	28,2	14,4	12	21,4	11,0	12	34,3	16,0	7	25,0	16,4	36	38,3	10,0
Всего:	39	100		56	100		35	100		28	100		94	100	

Примечание: Абс. – абсолютное; P% – доля в структуре, m% – средняя ошибка относительной величины (%); ЦНС – центральная нервная система.

Представленное в Табл. 3.9. распределение солидных злокачественных новообразований в когортах по возрасту в различных нозологических группах позволяет сделать вывод о том, что наибольшее число случаев нейробластомы и сарком мягких тканей возникают в возрасте от ноля до 1 года, тогда как нефробластома, ретинобластома и опухоли ЦНС чаще диагностируются на пятом году жизни. Сопоставление возраста наиболее частой заболеваемости с величиной лага позволяет высказать предположение о критическом этапе онтогенеза к воздействию определенных факторов окружающей среды.

Поскольку величина лага заболеваемости эмбриональными опухолями в когортах детей младшего возраста к числу и площади лесных пожаров составляет 2-4 года, это указывает на то, что критическим к их воздействию является преконцептивный этап онтогенеза. В то же время лаг +1 для этих факторов при опухолях ЦНС говорит о критичности при данной патологии раннего детского возраста.

Корреляция с индексом Dst, отражающим геомагнитную активность в низких широтах, вероятно косвенно связано с иными процессами, которые в настоящем исследовании выявлены не были. При этом положительные лаги к геомагнитным индексам средних широт (+2) при эмбриональных опухолях указывают на ранний постнатальный эффекты их воздействия. А лаг +2 к космическим лучам при опухолях ЦНС достаточно близок к возрасту их преимущественного возникновения.

3.2.3. Гемобластозы

Таблица 3.10. Заболеваемость гемобластозами в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края (интенсивные показатели на 100 000 родов, оба пола)

Год рождения когорты	Лейкоз	Неходжкинские лимфомы	Лимфома Ходжкина
1972	46,8	9,4	4,7
1973	59,1	0,0	9,1
1974	13,3	0,0	4,4
1975	34,4	8,6	17,2
1976	62,9	8,4	12,6
1977	73,6	12,3	8,2
1978	55,9	8,0	16,0
1979	42,9	7,8	3,9
1980	41,9	15,2	7,6
1981	26,2	11,2	7,5
1982	59,0	14,7	14,7
1983	47,1	25,4	3,6
1984	25,0	14,3	7,1
1985	52,7	10,5	7,0
1986	50,6	3,6	7,2
1987	67,0	18,6	0,0
1988	76,7	11,5	11,5

В течение изученного периода в когортах детей младшего возраста Хабаровского края было выявлено 296 случаев заболевания гемобластозами, из которых 213 пришлось на лейкоз, 47 составили неходжкинские лимфомы (НХЛ), и 36 – лимфома Ходжкина (ЛХ). Интенсивные показатели заболеваемости в

когортах приведены в Табл. 3.10, а связь частоты гемобластозов с экологическими факторами – в Табл. 3.11.

Регрессионно-корреляционный анализ динамических интервальных рядов чисел Вольфа и частоты лейкоза в когортах детей младшего возраста, как при совпадении года солнечной активности и года рождения детей, так и для активности Солнца за 1–2–3 года до рождения детей и через 1–2 года после него, связи с заболеваемостью не выявил. При этом между солнечной активностью через 3 года после рождения детей и частотой возникновения лейкоза была установлена прямая линейная зависимость следующего вида:

$$Y = 360{,}060 + 1{,}234\ X$$

где Y – частота лейкоза в когортах на 1 млн человеко-лет, X – Солнечная активность. Корреляционный анализ по Пирсону показал наличие значительной достоверной связи ($r=0{,}567$; $p=0{,}018$) между этими переменными.

Анализ возможного влияния на заболеваемость лейкозом в когортах детей младшего возраста числа лесных пожаров в год их рождения достоверных тенденций не выявил. Поскольку период задымления в Хабаровском крае обычно продолжается с мая по октябрь, этот результат можно расценить как отсутствие влияния дыма в последний триместр беременности и/или первые три месяца после родов. Далее мы изучили возможные эффекты воздействия дыма в сезоне за 1 и 3 года до рождения детей, а также через 1–2-3 года после их рождения, и не обнаружили такого влияния. Критическим оказался сезон пожаров за 2 года до рождения детей. Между числом лесных пожаров в этот период и заболеваемостью лейкозом в когортах ДМВ регрессионный анализ выявил прямую линейную зависимость:

$$Y = 221{,}131 + 0{,}344X$$

где Y – частота лейкоза в когортах на 1 млн человеко-лет, X – число пожаров. Корреляционный анализ по Пирсону установил наличие между этими параметрами умеренной тенденции достоверной связи ($r=0{,}465$; $p=0{,}060$). При

уменьшении числа когорт до 15 (1974-1988 гг.) корреляция возросла до значительной (r = 0,545; p = 0,036).

Таким образом, парный регрессионно-корреляционный анализ выявил связи между экологическими факторами, критическими периодами онтогенеза и заболеваемостью лейкозом ДМВ, что позволило перейти к следующему этапу изучения экосистемы.

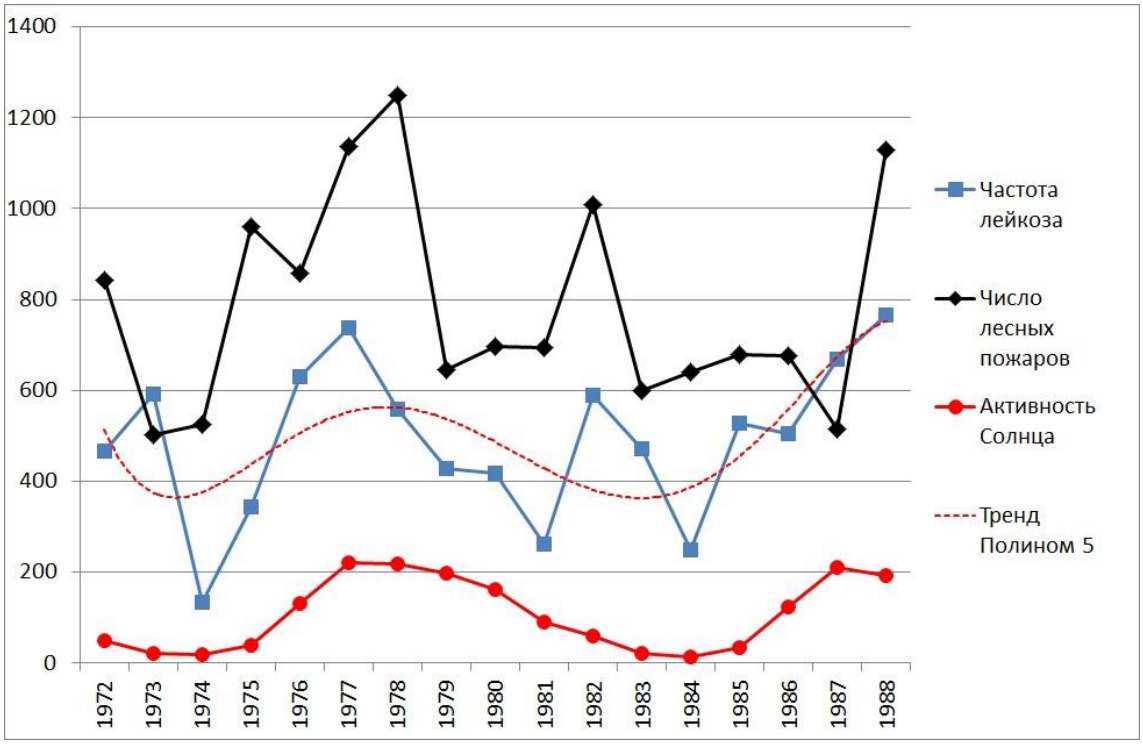


Рисунок 3.23. Динамика частоты лейкоза в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола), числа лесных пожаров (лаг 2 года) и активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) через 3 года после их рождения

Далее был проведен многофакторный анализ связи факторов внешней среды с частотой лейкоза (Рис. 3.23). Установлено наличие значительной достоверной множественной корреляции (R=0,614; F(2,14)=4,236; p<0,036) между числом пожаров за 2 года до рождения детей, активностью Солнца через 3 года после их рождения и частотой лейкоза в когортах в возрасте 0–4 года. А в когортах 1974-1988 гг. рождения множественная корреляция увеличилась до сильной (R=0,714; F(2,12)=6,240; p<0,014).

Проведенный далее анализ связей лейкоза со всей панелью факторов окружающей среды обнаружил максимальный уровень корреляции со

среднеширотным индексом Kp (Табл. 3.11). При этом лаг (4 года) совпадал с таковым индекса Ap и с числом магнитных бурь, (преимущественно с постепенным началом).

Как видно из Рис. 3.23, динамическая кривая частоты лейкоза явно отражает ежегодные колебания числа пожаров, тогда как полиномиальный тренд этой частоты имеет высокую степень подобия длительным многолетним изменениям Солнечной активности. Можно предположить, что значительная часть случаев лейкоза у детей возникает вследствие загрязнения воздуха дымом лесных пожаров, оказавшим воздействие на родительские гонады за 1–2 года до зачатия, а геомагнитные колебания в этот период и высокая активность Солнца в период бурного развития организма в возрасте 3 лет способствует появлению дополнительных случаев заболевания.

Выявленная связь между активностью Солнца и частотой лейкоза в популяции детей младшего возраста на первый взгляд противоречит сведениям о профилактическом эффекте ультрафиолетового излучения при данной патологии. Однако в действительности такой результат вполне объясним в связи с общеукрепляющим действием ультрафиолетового излучения путем стимуляции выработки витамина D, тогда как для лейкозогенеза более существенным является влияние активности Солнца на интенсивность магнитных полей, являющихся фактором риска для этой патологии [353].

Дым лесных пожаров также оказывает влияние на магнитное поле Земли, изменяя напряжённость электрического поля в приземном слое атмосферы [17]. Помимо этого, лесные пожары приводят к значительной эмиссии природных радионуклидов из почвы в атмосферу [150], что позволяет говорить о комплексном характере их онкогенного воздействия и наличия элемента синергии с солнечной радиацией.

Таблица 3.11. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой гемобластозов в когортах детей младшего возраста Хабаровского края 1972–1988 гг. рождения

ФОС	Лейкоз			Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,465	*0,060	2	0,797	0,002	7	0,726	0,001	2
ПП	0,471	*0,056	0	0,776	0,003	7	-		
SN	0,578	0,015	+3	-			-		
W	0,567	0,018	+3	-			-		
ГБ	0,536	0,026	4	0,623	0,008	9	-		
ПН	0,590	0,013	4	-			-		
ВН	0,510	0,037	+2	-			-		
PC	-			-			-		
Kp	0,640	0,006	4	0,817	0,000	9	-		
Ap	0,607	0,010	4	0,866	0,000	9	-		
Dst	0,504	0,039	2	-0,586	0,017	9	-		
μ	-			0,576	0,016	+3	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – среднегодовое число космических лучей/сек без корректировки, нейтронный монитор г. Москва; r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет); положительный лаг со знаком "+" перед ним означает возраст детей в когорте.

Корреляция заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) с числом и площадью лесных пожаров была максимальной при лаге 7 лет. Исследование влияния активности Солнца на частоту НХЛ выявило тенденцию слабой положительной связи с максимальным уровнем влияния за 1 год до рождения детей (r = 0,339; p = 0.193). Для когорт 1972-1986 гг. рождения сила связи увеличилась до значительной (r = 0,523; p = 0,046), а в период с 1975 по 1986 гг. достигла еще более высокого уровня (r = 0,657; p = 0,020; Рис. 3.24).

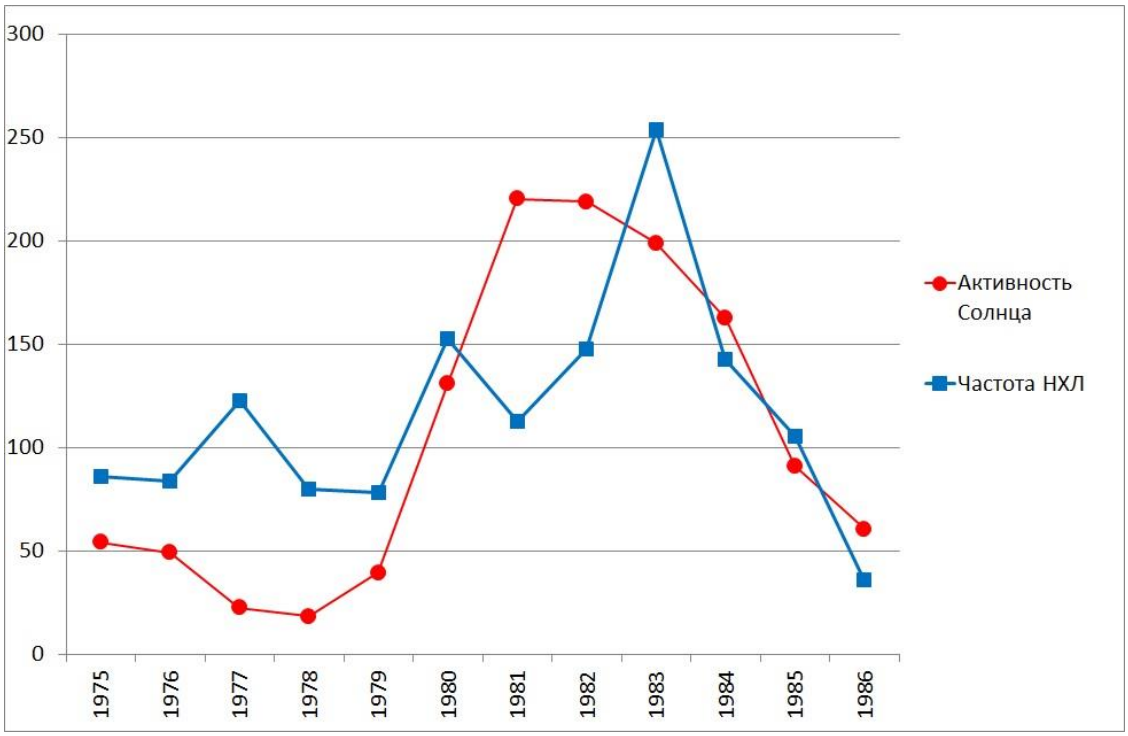


Рисунок 3.24. Сравнительная динамика частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 1 млн родов, оба пола) и активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа, лаг 1 год)

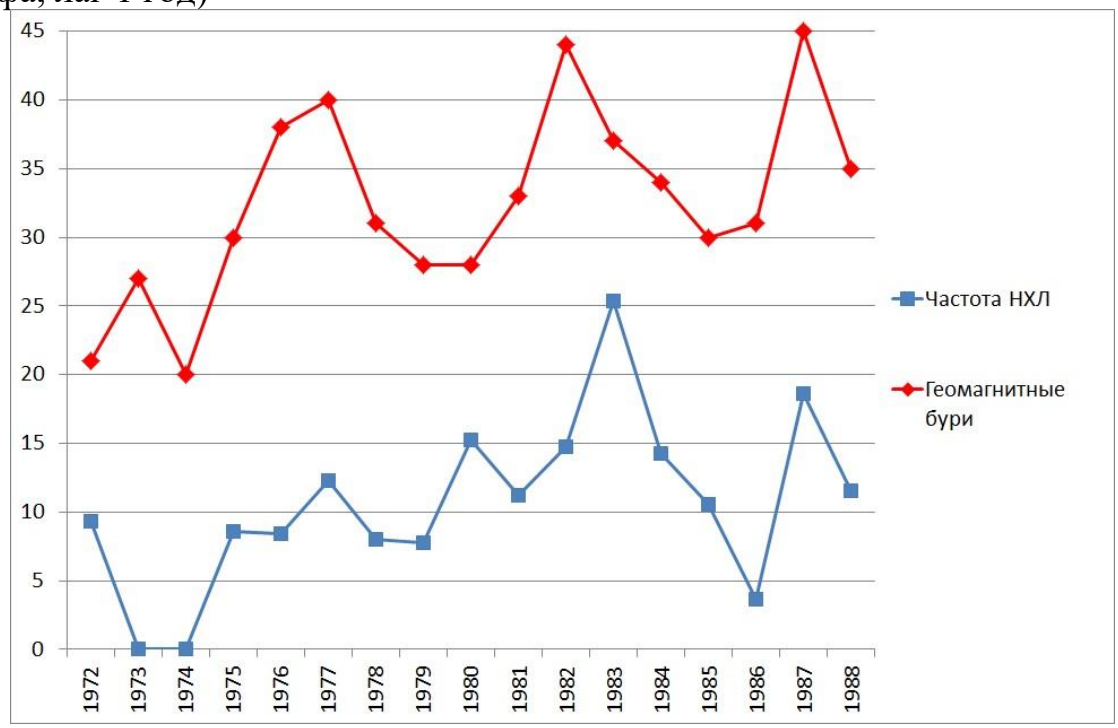


Рисунок 3.25. Сравнительная динамика частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 100 000 родов, оба пола) и общего числа магнитных бурь (лаг 9 лет)

Комплексное исследование установило существенную связь НХЛ с индексами Кр, Ар и геомагнитными бурями при лаге в 9 лет (Рис. 3.25). Этиологическим агентом для этих лимфом, вероятно, являются воздействующие на детей в возрасте 3 года космические лучи, находящиеся в противофазе с максимумами солнечной активности и магнитных бурь со смещением относительно них на 11-12 лет. Именно эту цифру дает сумма лагов (9+3=12 лет).

Таким образом, установлено наличие сильной корреляции частоты НХЛ у детей младшего возраста с числом и площадью лесных пожаров, а также её значительной достоверной связи с активностью Солнца. Это расходится с данными о защитном эффекте инсоляции, но совпадает со сведениями о положительной связи признаков повышенной чувствительности к солнечному излучению и частотой НХЛ [410]. Причина может заключаться в том, что обусловленные Солнцем изменения магнитного поля Земли приводят к сбоям гелиогеомагнитных ритмов, вызывая реакцию адаптивного стресса у биологических объектов в моменты их неустойчивости, в том числе у детей младшего возраста с несформировавшейся адаптационной системой [14]. Данная гипотеза подтверждается данными о том, что профессиональная экспозиция к воздействию низкочастотных электромагнитных полей является предиктором канцерогенеза и существенно повышает риск возникновения НХЛ [389]. Можно предположить, что именно многолетние колебания магнитного поля Земли, обусловленные изменением активности Солнца, являются причиной роста частоты НХЛ во всех возрастных группах в мировом масштабе [312].

Изучение связей лимфомы Ходжкина с факторами окружающей среды установило сильную корреляцию лишь с одним из них, а именно – с числом лесных пожаров за два года до рождения детей в когорте (Рис. 3.26). Другие экологические воздействия достоверного воздействия на частоту данной лимфомы не оказали.

На рисунке 3.26 хорошо видны регулярные совпадения экстремумов динамических рядов лесных пожаров и заболеваемости лимфомой Ходжкина. Также обращает на себя внимание полная конгруэнтность полиномиальных

трендов, отражающая описанную в предыдущем разделе этой главы (3. 1.4) циклическую связь пожаров и активности Солнца.

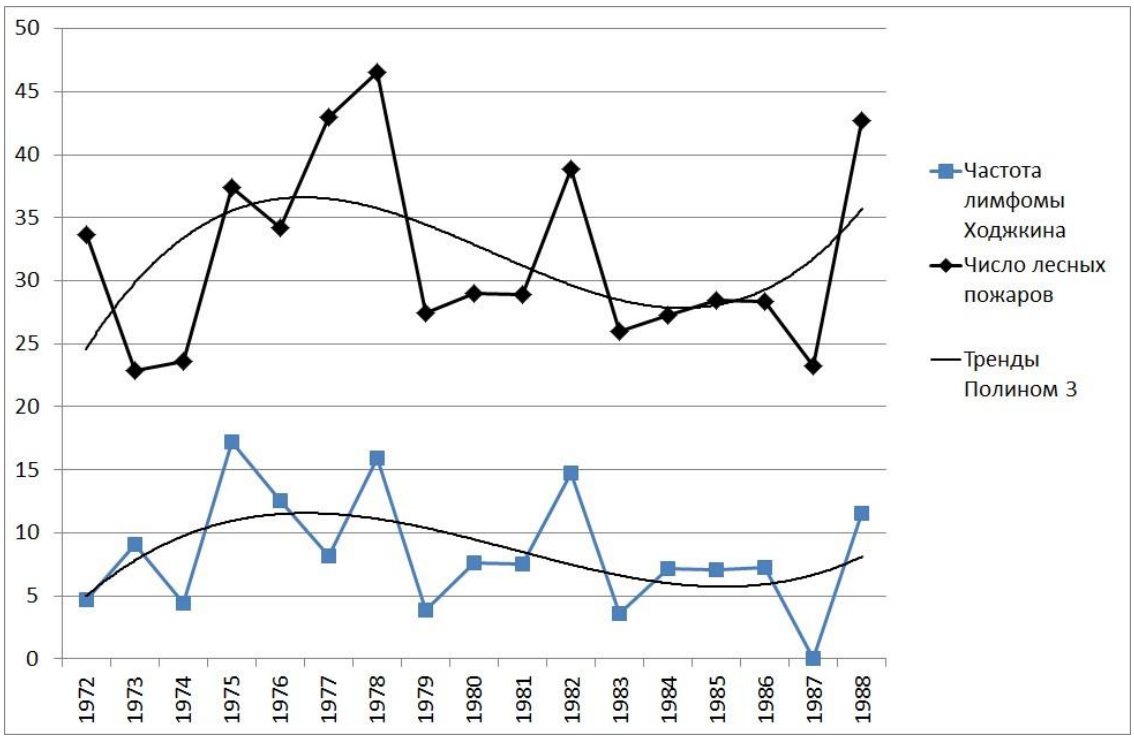


Рисунок 3.26. Сравнительная динамика частоты лимфомы Ходжкина в когортах детей 0–4 лет Хабаровского края 1972–1988 гг. рожд. (грубый показатель на 100 000 родов, оба пола) и лесных пожаров (число пожаров х $10^{-1,5}$ +7; лаг 2 года)

В Табл. 3.12. представлена повозрастная структура заболеваемости детей младшего возраста гемобластозами, позволяющая соотнести периоды их максимальной частоты с лагами факторов окружающей среды для определения критических периодов адаптации к этим факторам.

Как видно из таблицы, максимальное количество всех форм гемобластозов было диагностировано в возрасте 4-х лет. Воздействие дыма лесных пожаров при лаге от 2 до 7 лет приходилось на преконцептивный этап онтогенеза. В этот же период реализовывалось влияние геомагнитных колебаний. Наиболее короткий временной интервал установлен между воздействием космических лучей (лаг +3) и возникновением неходжкинских лимфом.

Таблица 3.12. Повозрастная структура заболеваемости гемобластозами в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1972–1988 гг. рождения, Хабаровский край

Возраст, полных лет	Лейкоз			Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	Абс. число	P%	± 2m%	Абс. число	P%	± 2m%	Абс. число	P%	± 2m%
0	25	11,7	4,4	3	6,4	7,1	0	0,0	0,0
1	25	11,7	4,4	3	6,4	7,1	0	0,0	0,0
2	43	20,2	5,5	2	4,3	5,9	3	8,3	9,2
3	34	16,0	5,0	14	29,8	13,3	5	13,9	11,5
4	86	40,4	6,7	25	53,2	14,6	28	77,8	13,9
Всего:	213	100		47	100		36	100	

Примечание: Абс. – абсолютное; P% – доля в структуре, m% – средняя ошибка относительной величины (%).

3.2.4. Взаимосвязь доброкачественных и злокачественных новообразований

Взаимосвязь процессов возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований до настоящего времени остается малоизученной, в связи с чем сравнительная эпидемиология этих патологических процессов в рамках единой популяции представляет значительный интерес.

Было проведено исследование динамики частоты злокачественных неоплазий в когортах детей младшего возраста 1976–1986 гг. рождения г. Хабаровска в сопоставлении с заболеваемостью доброкачественными опухолями в этих же когортах. Структура выявленных в этот период злокачественных новообразований представлена в Табл. 3.13. Сведения об абсолютных и относительных показателях заболеваемости доброкачественными опухолями в когортах находятся в разделе 3.2.1., Табл. 3.4.

Таблица 3.13. Число случаев злокачественных новообразований в когортах детей 0–4 лет г. Хабаровска

Год рождения когорты	Число родов	Лей-коз	НХЛ	ЛХ	НФБ	НБ	РБ	СМТ	Прочие ЭО	Опу-холи ЦНС	Всего:
1976	8 610	6	1	0	1	2	1	0	0	1	12
1977	8 990	3	1	1	1	0	1	0	0	1	8
1978	8 905	5	1	0	1	0	1	0	0	0	8
1979	9 084	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
1980	9 342	3	0	1	2	2	1	1	1	3	14
1981	8 829	1	0	0	0	1	1	1	0	1	5
1982	8 975	5	1	1	0	0	0	0	1	1	9
1983	9 121	2	0	0	1	1	1	1	0	2	8
1984	9 267	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1985	9 413	1	1	0	0	1	2	0	0	0	5
1986	9 149	2	0	1	0	0	0	2	1	4	10
Всего:	99 685	30	6	5	7	8	8	6	3	14	**87**

Примечание: НХЛ – неходжкинские лимфомы, ЛХ – лимфома Ходжкина, НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ –ретинобластома, СМТ –саркомы мягких тканей, ЭО – эмбриональные опухоли, ЦНС – центральная нервная система.

Анализ сравнительной динамики доброкачественных и злокачественных процессов обнаружил колебания их частоты в противофазе, с наличием умеренной отрицательной корреляции без признаков достоверности (r = -0,384; Рис. 3.27).

Поскольку лаг к факторам внешней среды при доброкачественных новообразованиях, как правило, является более продолжительным по сравнению со злокачественными, далее была исследована корреляция между заболеваемостью злокачественными новообразованиями в когортах 1976-1985 гг. рождения, и смещенными по отношению к ним с лагом 1 год когорт с доброкачественными опухолями 1977-1986 гг. (Рис. 3.28). На рисунке 3.28 зеркальная симметрия трендов доброкачественных и злокачественных неоплазий стала еще более очевидной, а связь между ними увеличилась до сильной (r = -0,711; p = 0,021).

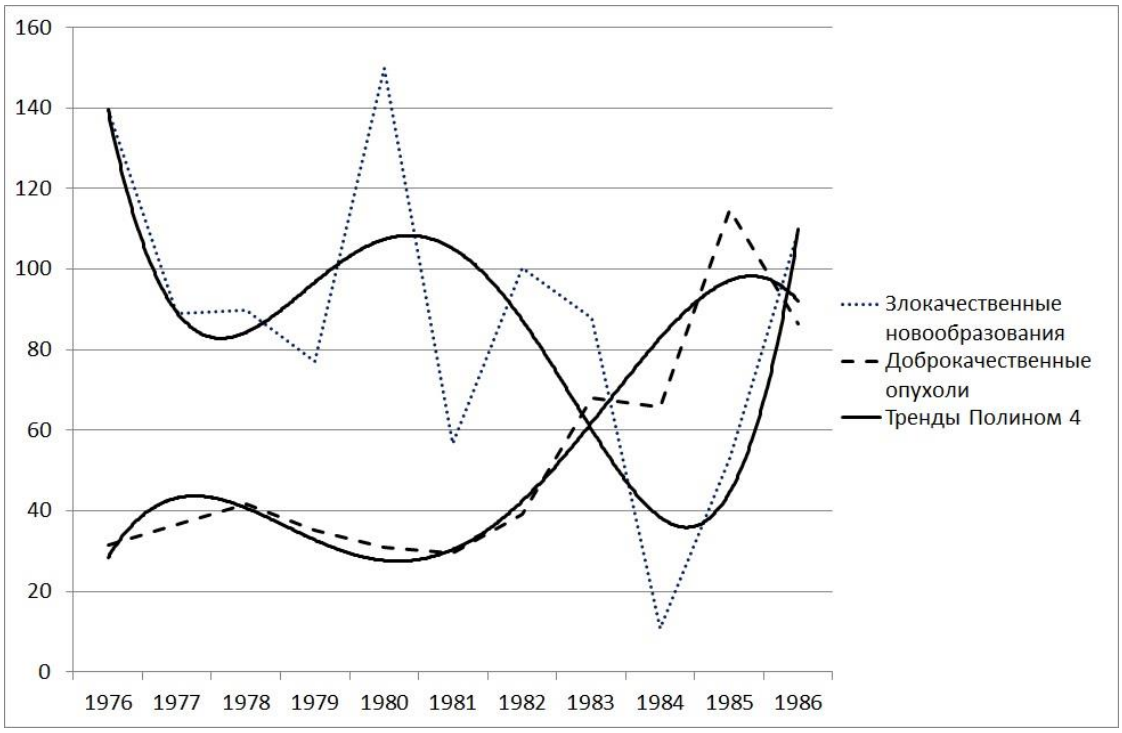


Рисунок 3.27. Сравнительная динамика частоты злокачественных и доброкачественных новообразований в когортах детей младшего возраста 1976–1986 гг. рожд. г. Хабаровска

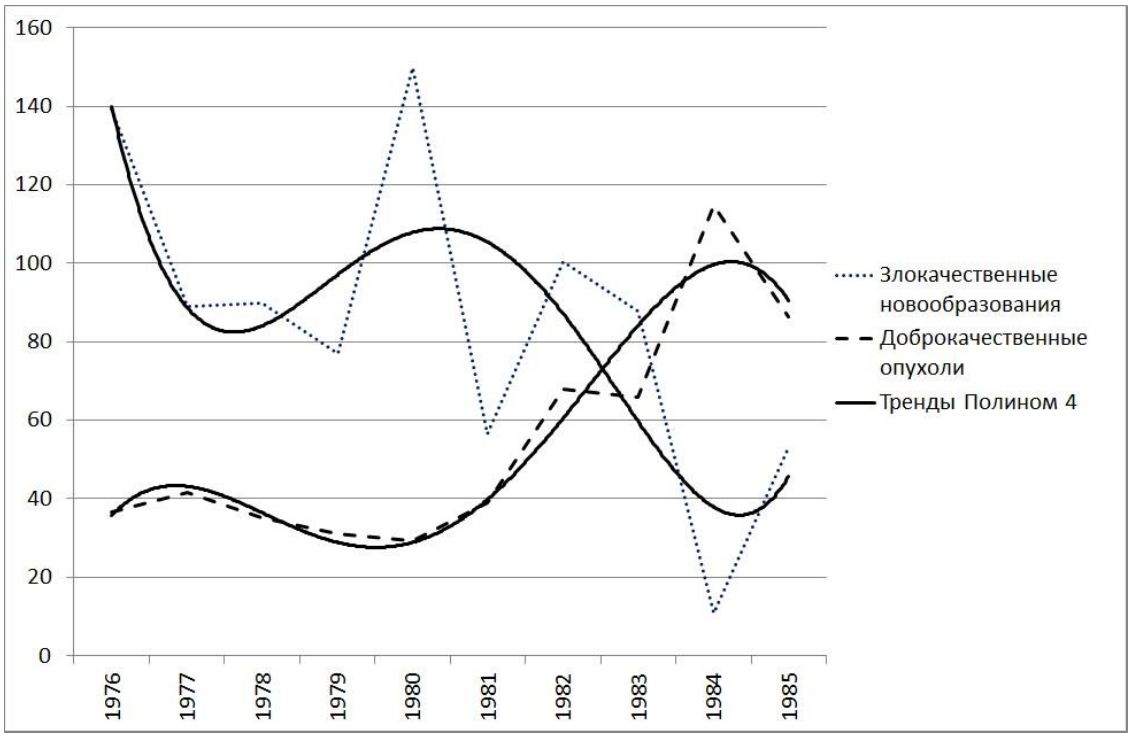


Рисунок 3.28. Сравнительная динамика частоты в когортах детей младшего возраста г. Хабаровска злокачественных (1976-1985 гг. рожд.) и доброкачественных (1977-1986 гг. рожд.) новообразований

Таким образом, можно констатировать, что колебания заболеваемости доброкачественными опухолями в когортах детей младшего возраста в целом значительно сильнее связаны с дымом лесных пожаров и космической погодой, нежели частота злокачественных новообразований, имея при этом более продолжительную величину лага. Указанные особенности предопределяют изменения трендов доброкачественных и злокачественных неоплазий в противофазе.

3.3. Зависимость частоты неоплазий в различных возрастных субпопуляциях России от факторов окружающей среды

3.3.1. Повозрастная структура популяции России

Для изучения повозрастной заболеваемости новообразованиями в популяции России, с целью последующей оценки роли критических периодов адаптации к факторам окружающей среды в их возникновении, на основании данных Федеральной службы государственной статистики [139] рассчитана суммарная численность населения по возрастным группам с шагом в один год от 0 до 100+ лет за 2010–2019 гг. (Табл. 3.14, Рис. 3.29).

Таблица 3.14. Суммарная численность населения России в 2010–2019 гг. по возрастным группам

Возраст, полных лет	Численность группы	Возраст, полных лет	Численность группы	Возраст, полных лет	Численность группы
0	17717952	34	23238858	68	11227802
1	17945680	35	22848109	69	10614209
2	18057472	36	22438084	70	10099474
3	17995469	37	21918031	71	9700489
4	17611866	38	21559093	72	9548897
5	17183601	39	21240867	73	9417177
6	16760239	40	20850724	74	9118789
7	16340286	41	20450937	75	9033923
8	15857464	42	20045163	76	8861757
9	15387423	43	19679443	77	8648096
10	15071775	44	19356005	78	8338171
11	14657491	45	19114334	79	7693742

Возраст, полных лет	Численность группы	Возраст, полных лет	Численность группы	Возраст, полных лет	Численность группы
12	14305023	46	18998030	80	7072732
13	14004261	47	19080863	81	6337241
14	13900897	48	19237390	82	5643276
15	13874090	49	19567755	83	4905851
16	13906955	50	19981619	84	4313302
17	13990661	51	20423690	85	3757619
18	14341247	52	20867727	86	3282298
19	15037959	53	21272693	87	2815840
20	15990465	54	21531405	88	2298602
21	17076309	55	21687842	89	1833854
22	18204525	56	21768571	90	1382991
23	19490946	57	21488967	91	1036055
24	20682101	58	21146672	92	758073
25	21825985	59	20625390	93	534868
26	22756574	60	19912235	94	370998
27	23716829	61	19372372	95	255958
28	24280072	62	18511169	96	175823
29	24518431	63	17676672	97	120678
30	24595451	64	16758558	98	84840
31	24438144	65	15341899	99	58673
32	24152955	66	13769798	100+	142671
33	23679502	67	12360460		

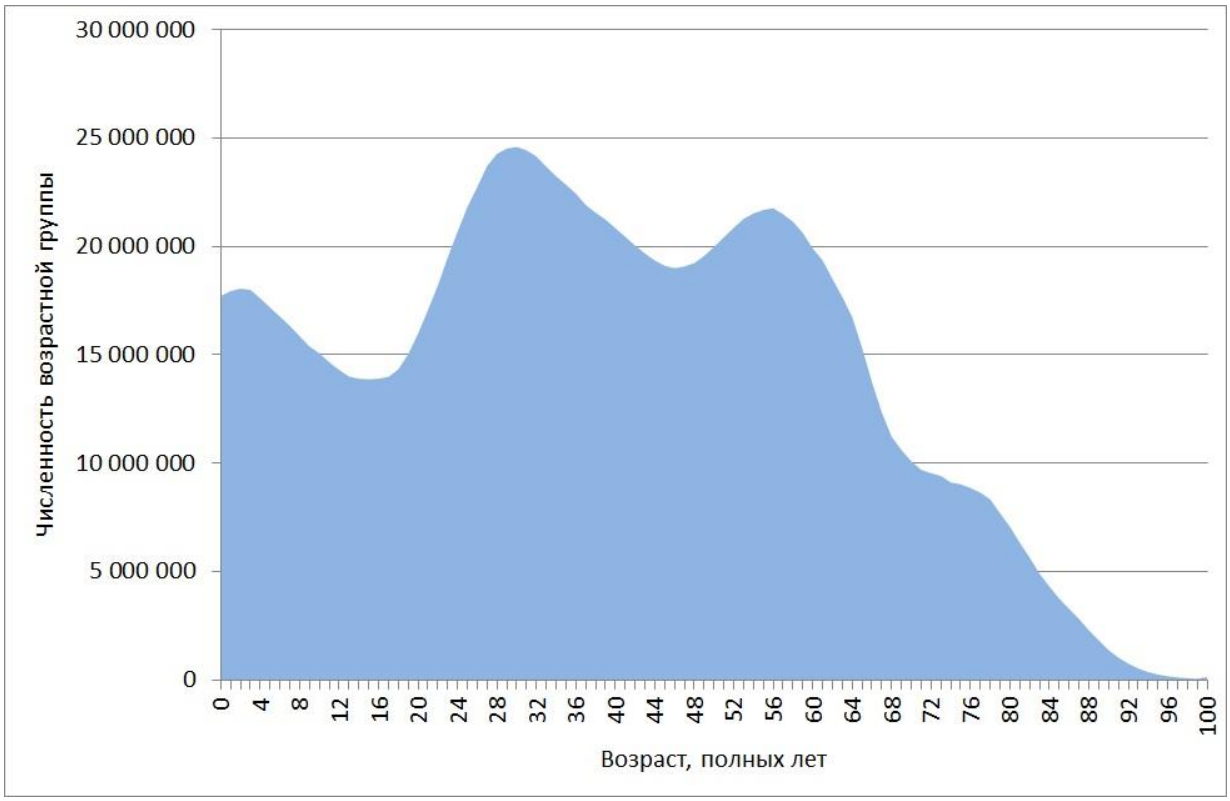


Рисунок 3.29. Суммарная численность населения России по возрастным группам за 2010–2019 гг.

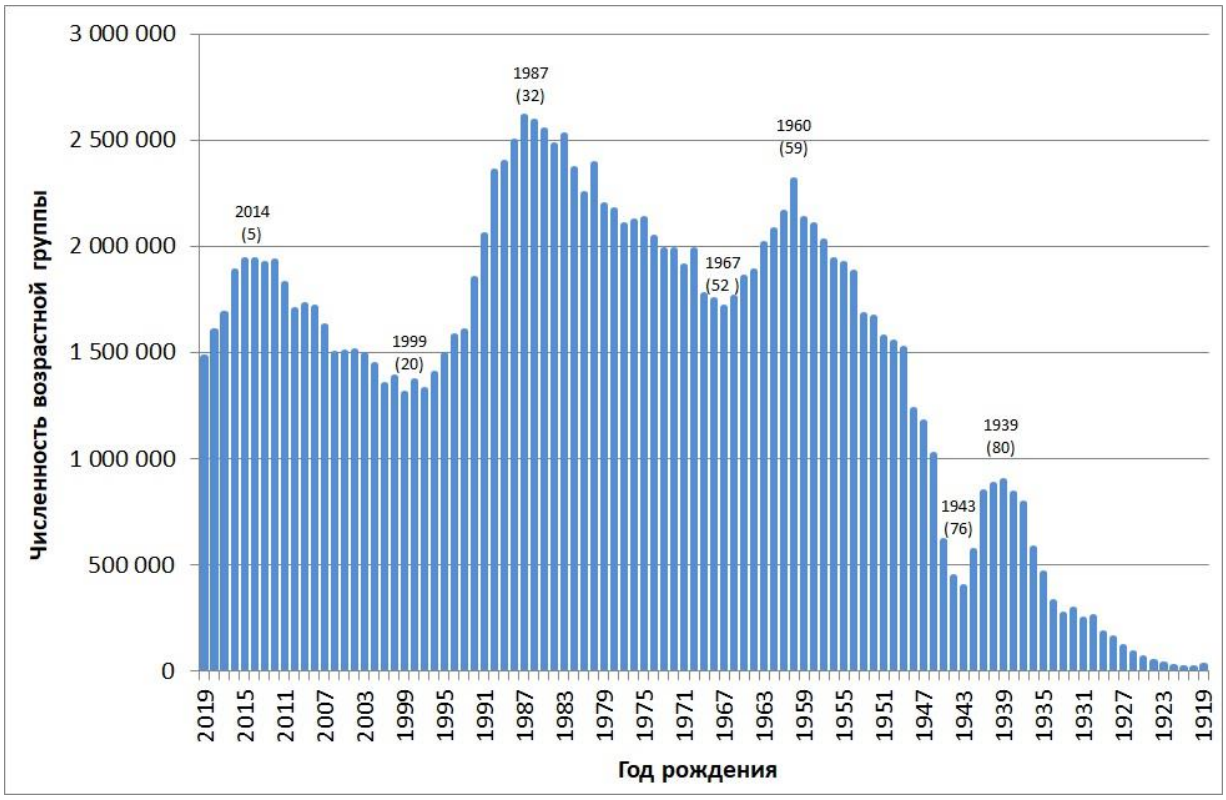


Рисунок 3.30. Численность возрастных групп населения России в 2019 г. в зависимости от года рождения

Дополнительно был сделан график повозрастного распределения населения России в 2019 г. в виде столбчатой диаграммы, позволяющей сопоставить численность групп с годом их рождения (Рис. 3.30): когорта 2019 г. рождения – возраст ноль полных лет, 2018 г. – возраст 1 год, и т.д. Над пиками и провалами численности указаны годы рождения, в скобках под ними – возраст когорты по состоянию на 2019 г. Диаграмма наглядно отражает все перипетии, пережитые нашей страной за последние 100 лет, демонстрируя подъемы рождаемости в благополучные годы и спады во времена лихолетья.

3.3.2. Связь заболеваемости новообразованиями в возрастных подгруппах России с факторами космической погоды и дымом лесных пожаров

3.3.2.1. Эмбриональные опухоли

За период 2010–2019 гг. в России по данным Федерального ракового регистра РФ «Канцер-регистр 6FB» зарегистрировано 364 случая нефробластомы (опухоль Вильмса), 592 – нейробластомы, и 152 – ретинобластомы. Заболеваемость в возрастных субпопуляциях представлена в Табл. 3.15.

Таблица 3.15. Заболеваемость эмбриональными опухолями в возрастных субпопуляциях России по данным Федерального ракового регистра РФ «Канцер-регистр 6FB» (грубый показатель на 100 000, оба пола)

Нозологическая группа	0–4 года	0–14 лет	0–85+ лет
Нефробластома	0,29	0,13	0,03
Нейробластома	0,41	0,18	0,04
Ретинобластома	0,15	0,06	0,01

Рисунок 3.31. Повозрастная заболеваемость нефробластомой в России в 2010–2019 гг. (грубый показатель на 100 000, оба пола)

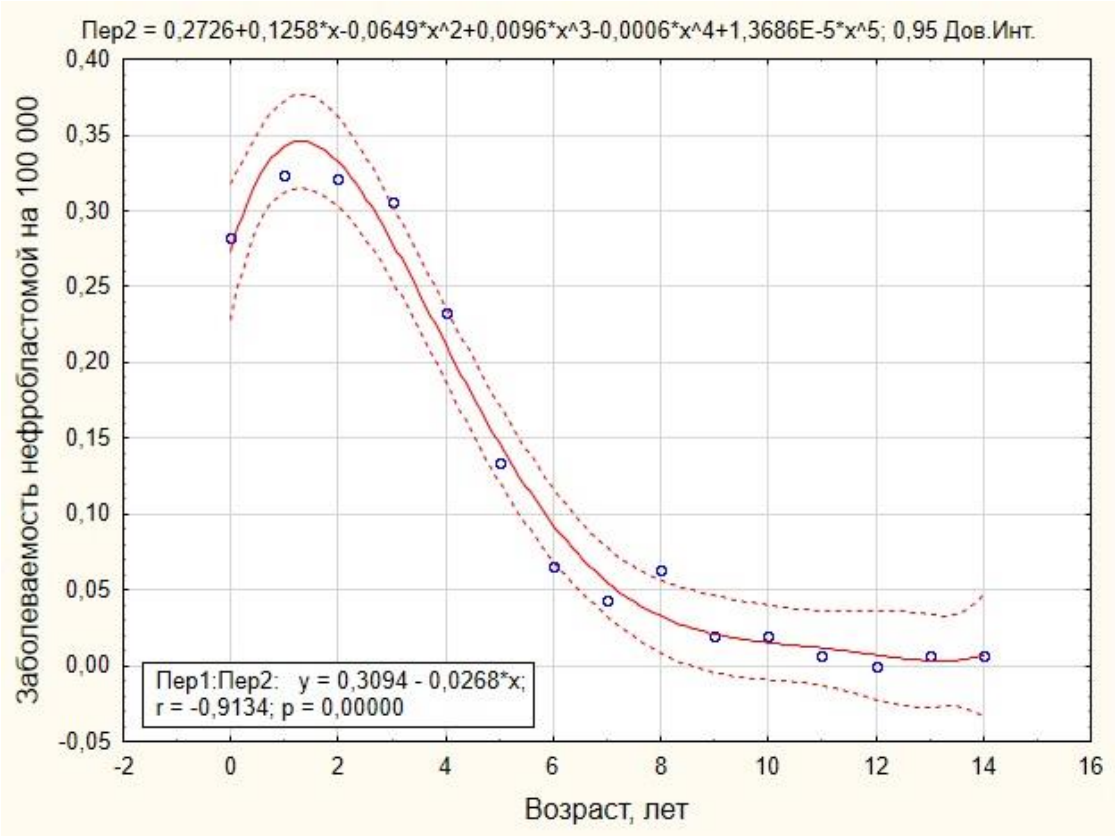


Рисунок 3.32. Диаграмма рассеяния повозрастной заболеваемости нефробластомой в возрасте 0–14 лет (грубый показатель на 100 000, оба пола)

Повозрастная заболеваемость нефробластомой представлена на Рис. 3.31. В детском возрасте возникает 88% случаев данной опухоли, в т. ч. 72% – до 5 лет. Пик частоты нефробластомы, согласно полиномиальному регрессионном анализу, приходится на возраст 1 год (Рис. 3.32).

Для нейробластомы и ретинобластомы характерным является преимущественное возникновение в возрасте до 1 года (Рис. 3.33, Рис. 3.34). В первом пятилетии жизни диагностируется соответственно 62% и 90% этих опухолей, а в детском возрасте до 15 лет обнаруживают 73% нейробластом и 93% ретинобластом.

Исходя из возраста преимущественного возникновения эмбриональных опухолей, дальнейший анализ проводился для субпопуляции 0–4 года.

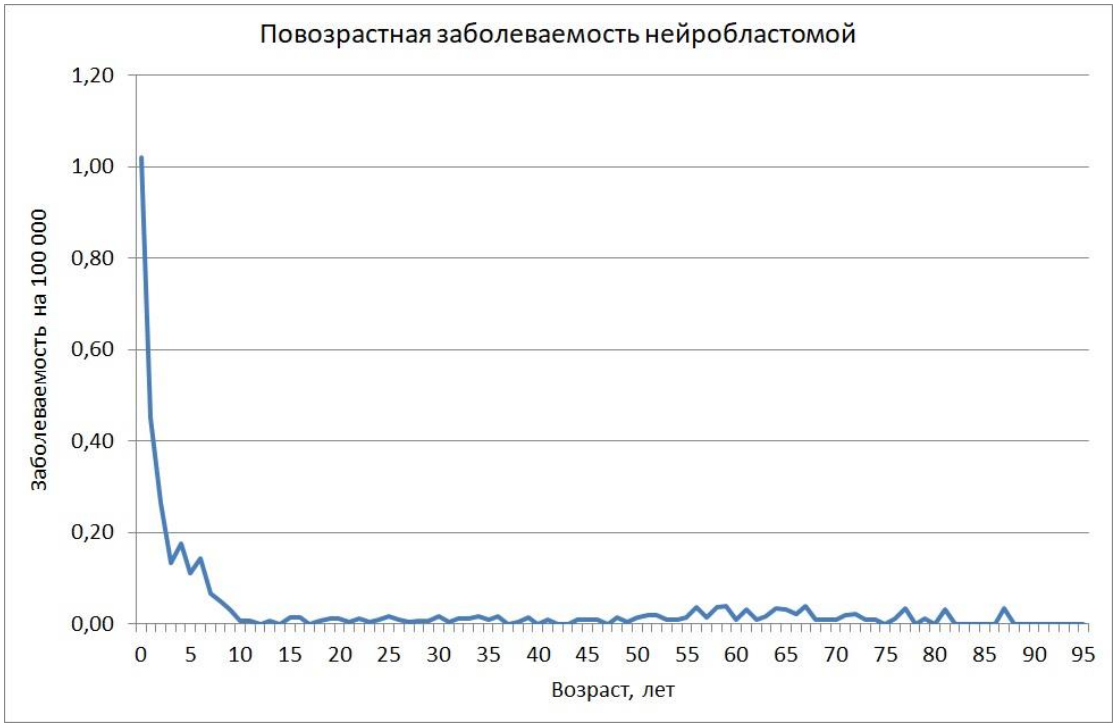


Рисунок 3.33. Повозрастная заболеваемость нейробластомой в России в 2010–2019 гг. (грубый показатель на 100 000, оба пола)

Рисунок 3.34. Повозрастная заболеваемость ретинобластомой в России в 2010–2019 гг. (грубый показатель на 100 000, оба пола)

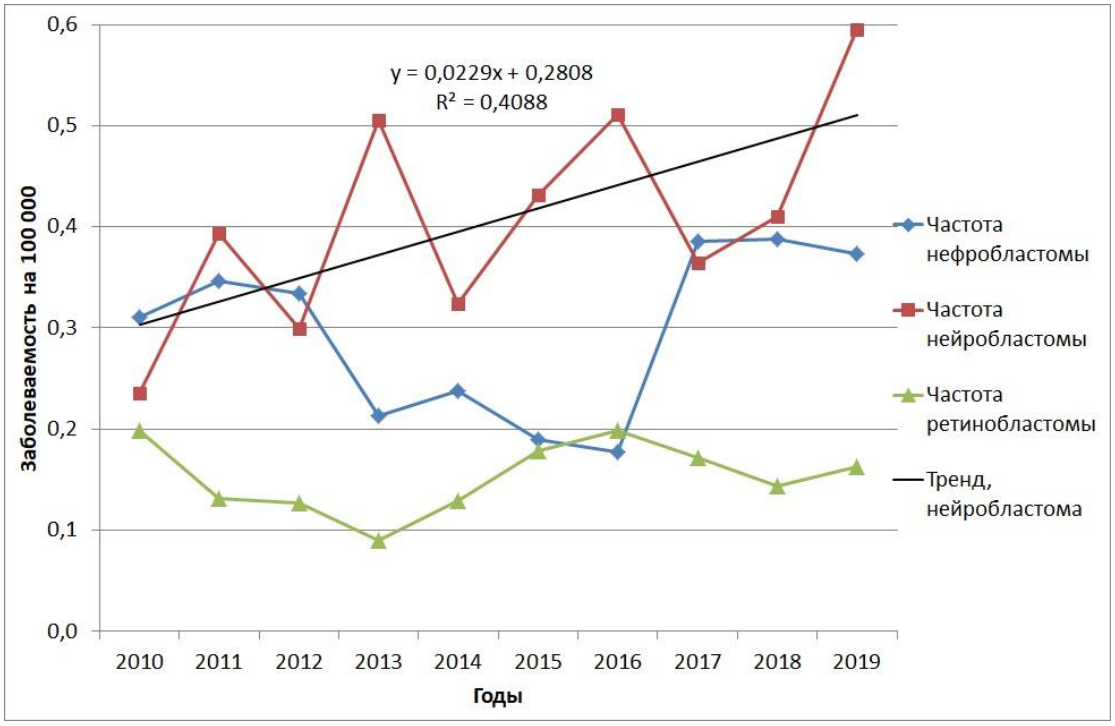


Рисунок 3.35. Сравнительная динамика частоты эмбриональных опухолей у детей младшего возраста 0–4 лет в России (грубый показатель на 100 000, оба пола)

Сравнительная динамика частоты эмбриональных опухолей приведена на Рис. 3.35. Для нейробластомы был обнаружен тренд роста (p = 0,047), при этом динамика нефробластомы и ретинобластомы не имела достоверных тенденций.

При изучении зависимости частоты опухоли Вильмса от факторов окружающей среды выявлена очень сильная корреляция с космическими лучами при коротком лаге в пределах 1 года, а также с числом солнечных пятен при более продолжительном лаге. Также имела место сильная связь с площадью лесных пожаров (Рис. 3.36). На рисунке хорошо видна конгруэнтность полиномиальных трендов заболеваемости и экологических факторов.

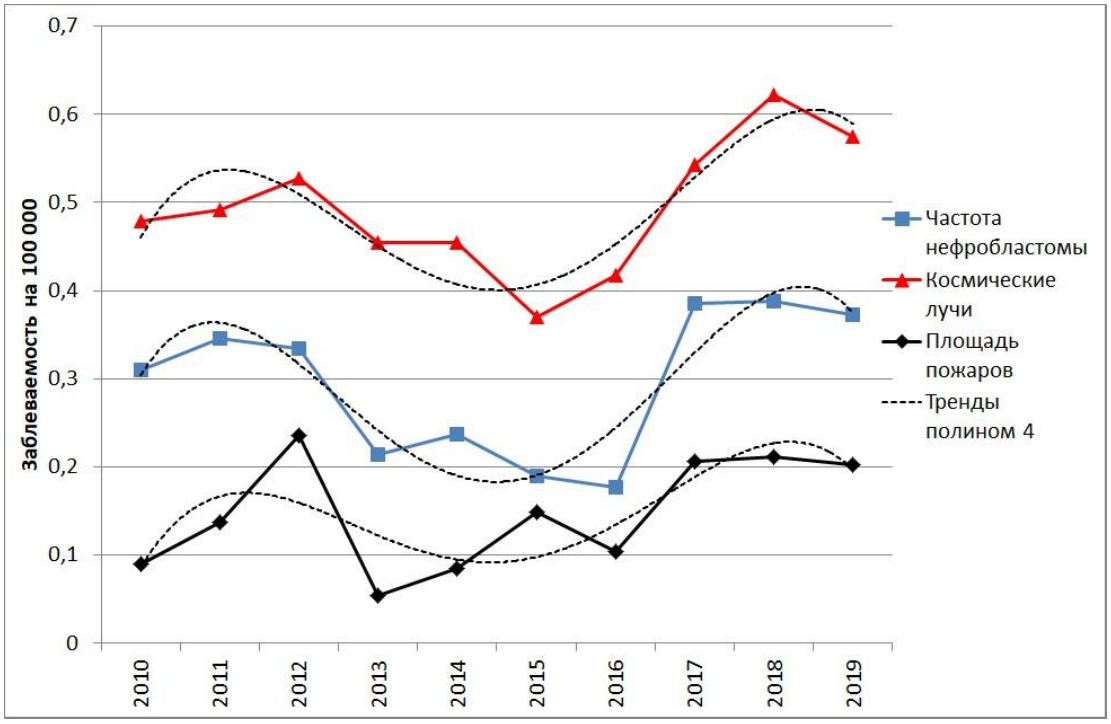


Рисунок 3.36. Сравнительная динамика частоты нефробластомы у детей младшего возраста 0–4 лет в России (грубый показатель на 100 000, оба пола), космических лучей (нейтронный монитор г. Москва, нескорректированное число/сек x 10^{-2} -2,1; лаг 1) и площади лесных пожаров (кв. км x 10^{-5}; лаг 9)

Частота нейробластомы также оказалась связанной с космическими лучами, но со значительно более продолжительным лагом. И напротив, более сильная, по сравнению с космическими лучами, корреляция с площадью лесных пожаров была отмечена при коротком лаге в 1 год (Рис. 3.37).

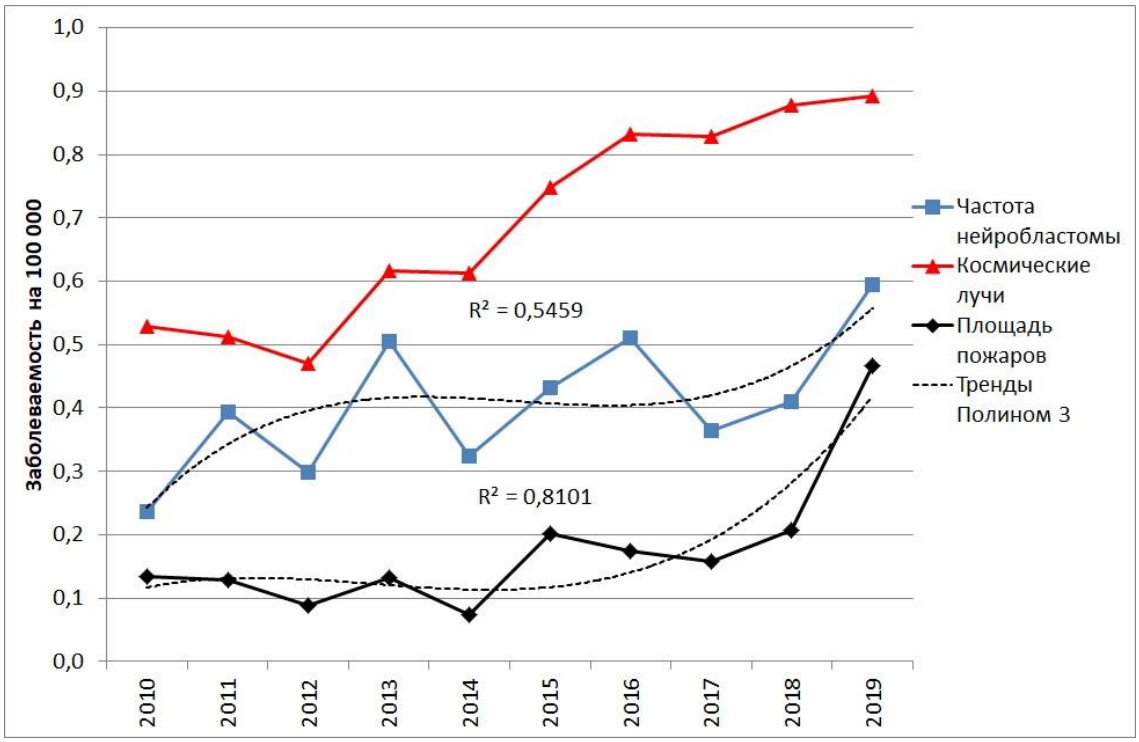


Рисунок 3.36. Сравнительная динамика частоты нейробластомы у детей младшего возраста 0–4 лет в России (грубый показатель на 100 000, оба пола), космических лучей (нейтронный монитор г. Москва, нескорректированное число/сек х 10^{-2} -1,7; лаг 9) и площади лесных пожаров (кв. км х $10^{-5,2}$; лаг 1)

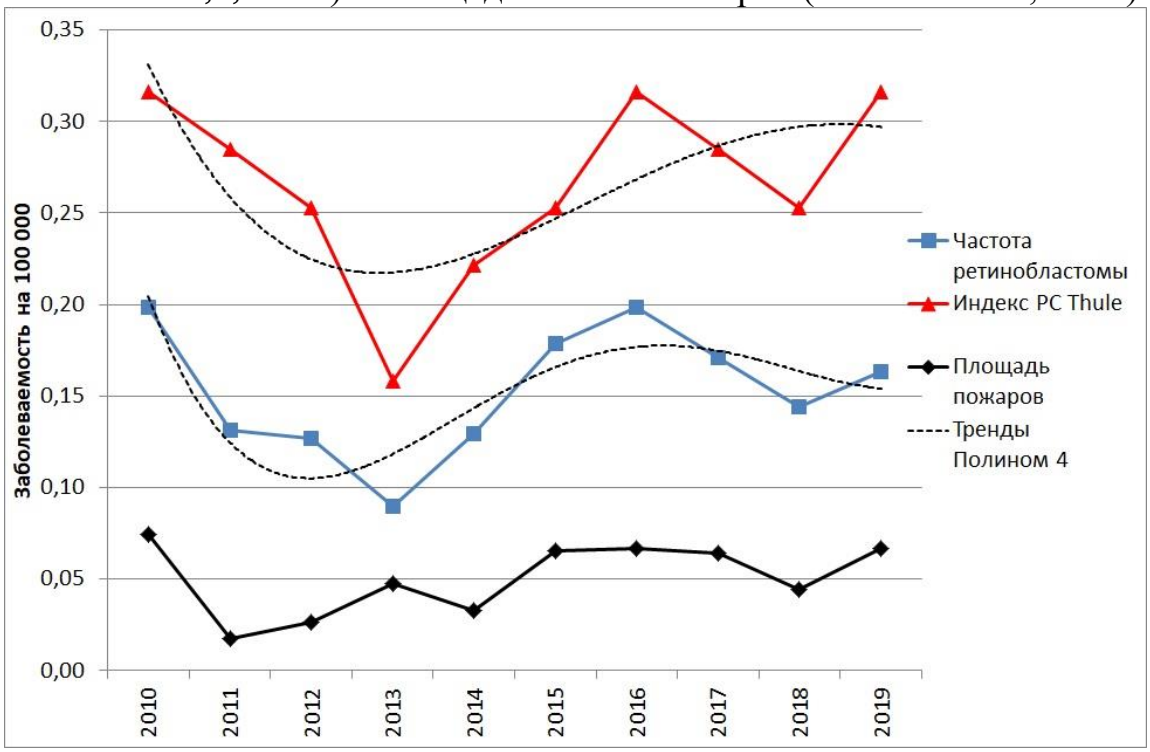


Рисунок 3.37. Сравнительная динамика частоты ретинобластомы у детей младшего возраста 0–4 лет в России (грубый показатель на 100 000, оба пола), индекса полярной геомагнитной активности (PC Thule (нТл) х $10^{-0,5}$; лаг 4) и площади лесных пожаров (кв. км х $10^{-5,5}$; лаг 7)

Для заболеваемости ретинобластомой наиболее значимой оказалась связь с геомагнитной активностью в области Северного Полюса, и в несколько меньшей степени – с площадью лесных пожаров (Рис. 3.37). Сводные показатели зависимости частоты эмбриональных опухолей у детей младшего возраста в России от интенсивности экологических факторов представлены в Табл. 3. 16.

Таблица 3.16. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой эмбриональных опухолей у детей младшего возраста 0–4 лет в России в 2010–2019 гг.

ФОС	Нефробластома			Нейробластома			Ретинобластома		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	0,709	0,022	9	0,713	0,021	1	0,745	0,013	7
SN	**0,842**	0,002	5	-			-		
W	**0,845**	0,002	5	-			-		
ГБ	-			-			0,639	0,047	4
ПН	-			-			-		
ВН	0,637	0,048	6	-			0,655	0,040	4
PC	0,622	*0,055	6	-			0,827	0,003	4
AE	0,641	0,046	6	-			0,723	0,018	4
AL	-			-			-0,707	0,022	4
AU	0,697	0,025	6	-			0,728	0,017	4
Kp	-			-			-		
Ap	-			-			0,628	*0,052	4
Dst	-0,709	0,022	6	-			-		
μ	**0,907**	0,000	1	0,640	0,046	9	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таким образом, информация о связи колебаний частоты эмбриональных опухолей с факторами космической погоды и дымом лесных пожаров, полученная в масштабе детской популяции 0–4 лет в Российской Федерации за период 2010–2019 гг., согласуется с результатами аналогичного исследования, проведенного в когортах детей младшего возраста 1972–1988 гг. рождения Хабаровского края.

3.3.2.2. Саркомы скелета

В 1990–2019 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано 61 752 случая заболевания саркомами скелета, из них 4588 были диагностированы у детей, в том числе 699 в возрасте до 5 лет. Расчетные интенсивные показатели заболеваемости приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5).

Повозрастная заболеваемость имела выраженный бимодальный характер распределения (Рис. 3.38).

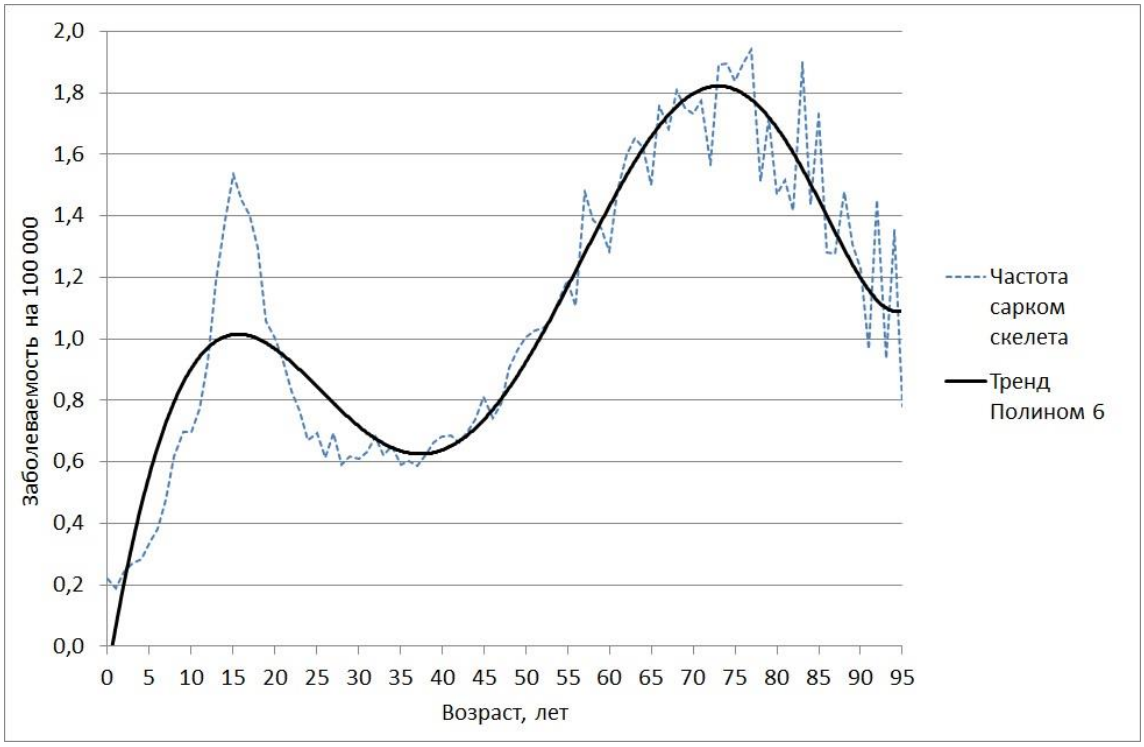


Рисунок 3.38. Повозрастная заболеваемость саркомами скелета в России в 2010–2019 гг. (оба пола, грубый показатель на 100 000)

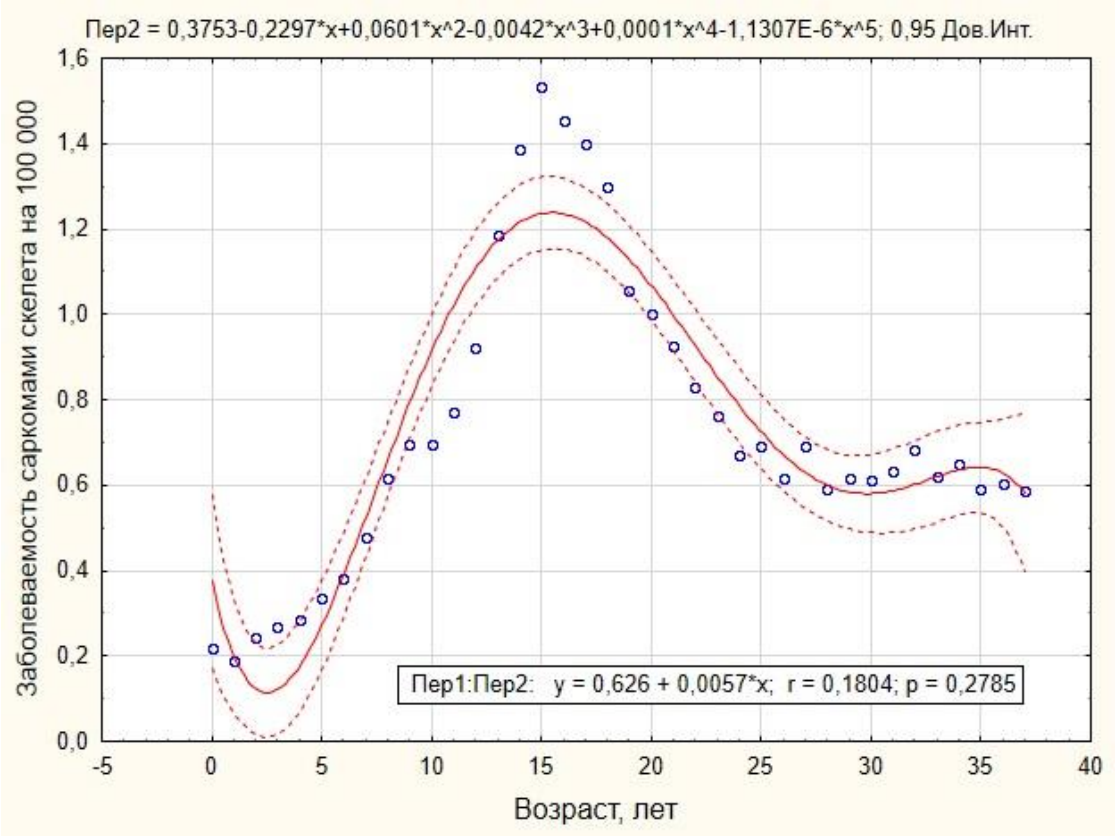


Рисунок 3.39. Диаграмма рассеяния повозрастной заболеваемости саркомами скелета в России, 0–37 лет (грубый показатель на 100 000, оба пола)

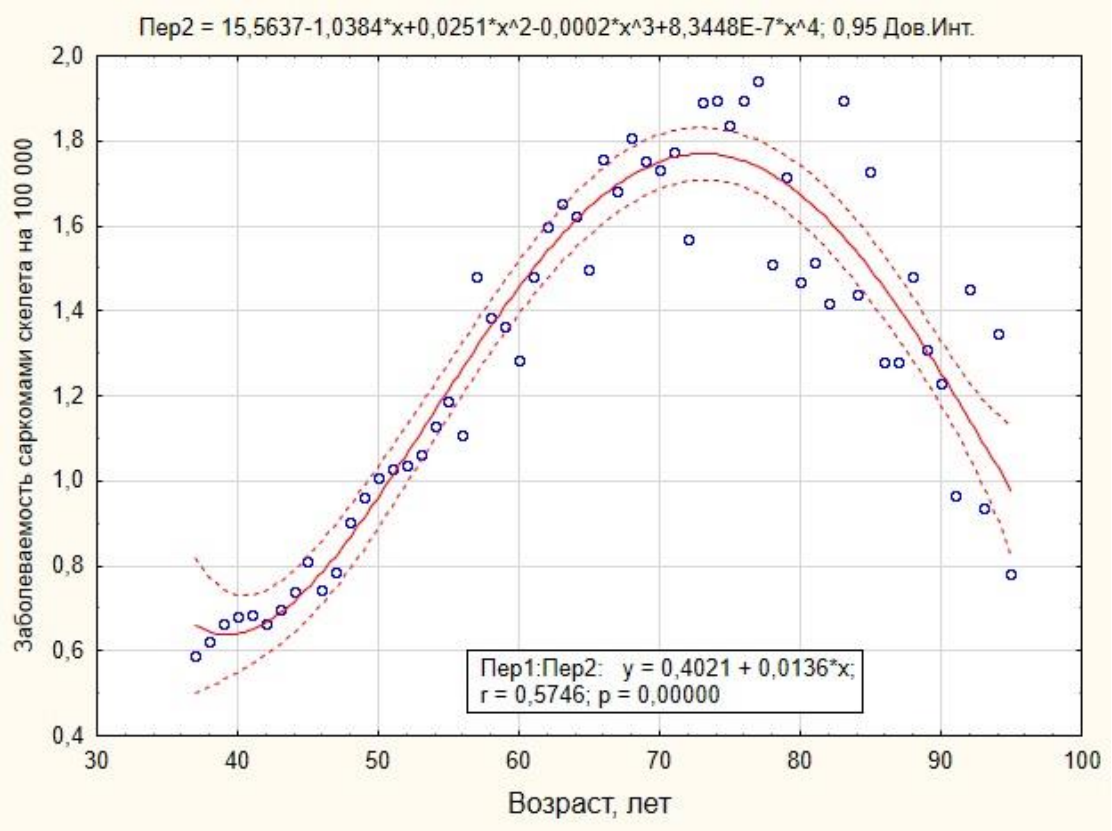


Рисунок 3.40. Диаграмма рассеяния повозрастной заболеваемости саркомами скелета в России, 37–95 лет (грубый показатель на 100 000, оба пола)

Согласно полиномиальному регрессионному анализу, пики частоты приходятся на возраст 16 лет и 73 года (Рис. 3.39, Рис. 3.40). В динамике заболеваемости у детей младшего возраста, как и в детской популяции в целом, достоверные тенденции к изменению уровней заболеваемости не обнаружены. В то же время в полновозрастной популяции 0–85+ лет имеет место достоверное снижение (p <0,001) частоты сарком скелета (Рис. 3.41).

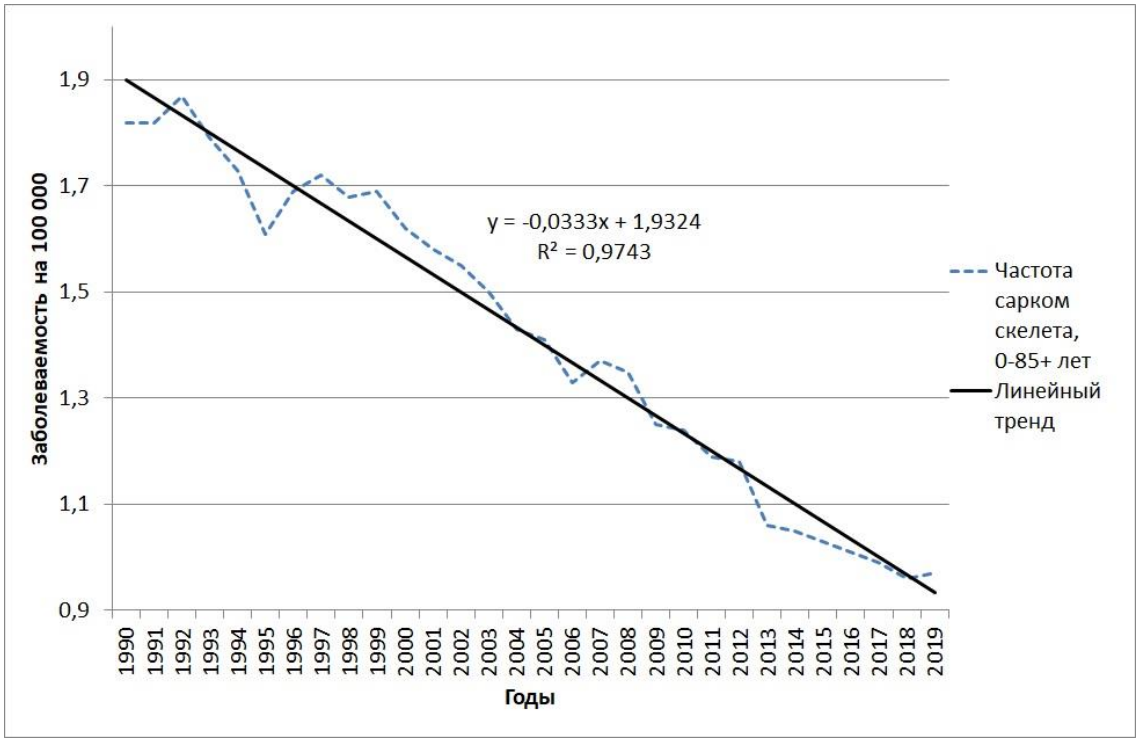


Рисунок 3.41. Динамика частоты сарком скелета в России (оба пола, 0–85+ лет, грубый показатель на 100 000)

Исследование связей частоты сарком скелета с экологическими факторами установило, что у детей 0–14 лет наиболее сильной является корреляция с числом лесных пожаров (Рис. 3.42), а в полновозрастной популяции – со среднеширотным геомагнитным индексом Кр (Рис. 3.43; показатели частоты опухолей на этом графике для наглядности преобразованы путем элиминации коэффициента роста линейной регрессии и приведения тренда к нолю).

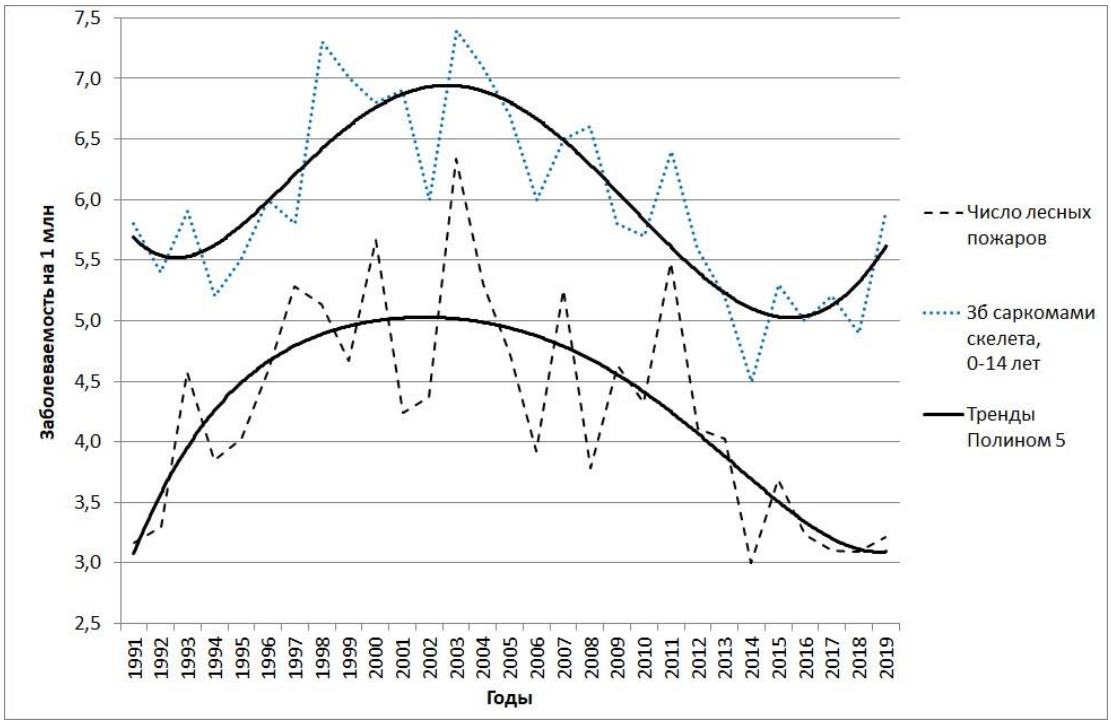


Рисунок 3.42. Сравнительная динамика частоты сарком скелета в детской популяции России (грубый показатель на 1 млн, оба пола) и лесных пожаров (число пожаров x 10^{-4}+2; лаг 1)

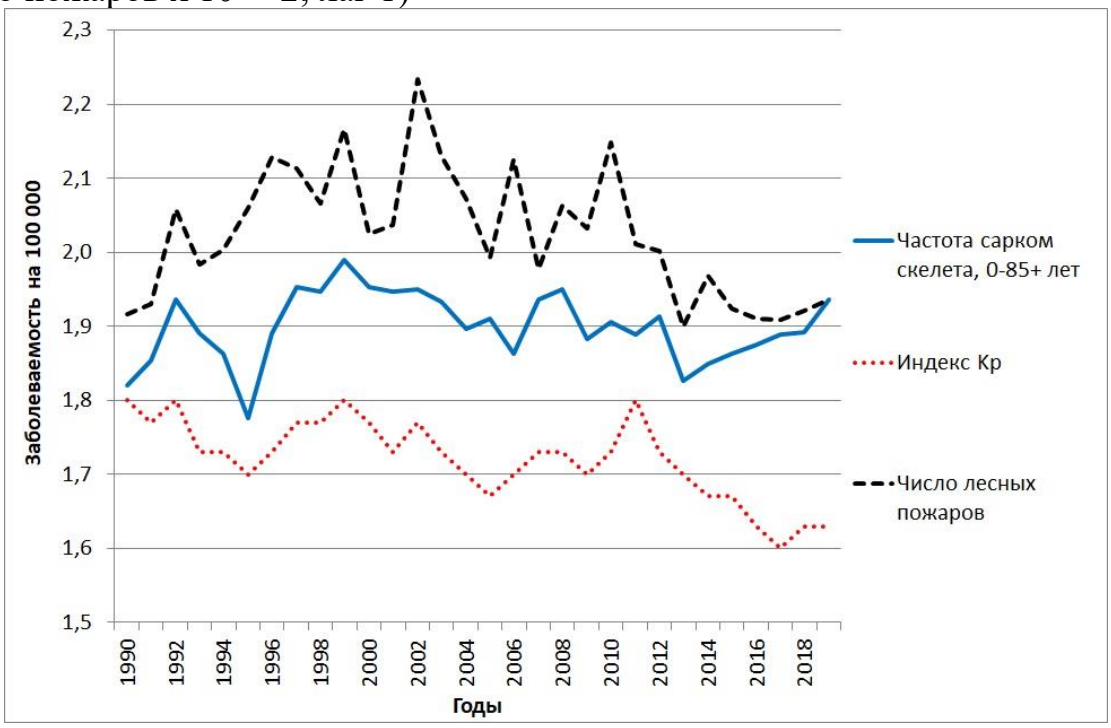


Рисунок 3.43. Сравнительная динамика частоты сарком скелета в России (0–85+ лет, грубый показатель на 100 000, оба пола), лесных пожаров (число пожаров x 10^{-5}+1,8; лаг 0) и геомагнитного среднеширотного индекса (Кр x 10^{-2} + 1,5; лаг 8)

Сводные данные о связи частоты сарком скелета в России с факторами окружающей среды приведены в таблице 3.17.

Таблица 3.17. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком скелета в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,608	0,001	2	0,766	0,000	1	0,427	0,019	0
ПП	-			-			-		
SN	-			-			0,512	0,004	0
W	-			-			0,491	0,006	0
ГБ	-			0,468	0,009	4	-		
ПН	-			0,519	0,003	5	-		
ВН	-			-			-		
PC	0,397	0,030	10	0,476	0,008	5	0,645	0,000	8
AE	-			0,393	0,032	9	0,637	0,000	8
AL	-			-0,393	0,031	9	-0,637	0,000	8
AU	-			0,379	0,039	9	0,611	0,000	8
Kp	0,376	0,040	10	0,384	0,036	7	0,762	0,000	8
Ap	0,389	0,034	10	0,376	0,041	5	0,686	0,000	8
Dst	-0,467	0,009	10	-0,482	0,007	10	-0,656	0,000	0
μ	-			-			-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица 3.18. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком скелета в возрасте 0–4 года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,700	0,024	2	0,639	0,047	8
ПП	-			-			-		
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	-			0,662	0,037	1	0,746	0,013	6
ПН	-			-			0,679	0,031	6
ВН	-			-			0,763	0,010	6
PC	-			0,742	0,014	10	0,634	0,049	6
AE	-0,671	0,034	1	0,695	0,026	10	0,720	0,019	6
AL	0,642	0,045	1	-0,740	0,014	10	-0,743	0,014	6
AU	-0,690	0,027	1	0,650	0,042	1	0,670	0,034	6
Kp	-			0,696	0,025	1	0,671	0,034	6
Ap	0,645	0,044	4	0,650	0,042	1	0,764	0,010	6
Dst	-			-0,813	0,004	10	-0,660	0,038	6
μ	0,657	0,039	1	0,687	0,028	6	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

В группе детей младшего возраста при исследовании по декадам связей с числом солнечных пятен и площадью пожаров не выявлено (Табл. 3.18). В первой декаде (1990–1999 гг.) отмечено отсутствие корреляции с числом пожаров и геомагнитными бурями, инверсия показателей всех геомагнитных индексов, и появление связи с космическими лучами, которая сохранилась и во второй декаде.

Также во второй декаде появилась зависимость от магнитных бурь и индексов геомагнитный активности, которая значительно усилилась в третьей декаде, при этом связь с космическими лучами исчезла.

Таблица 3.19. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком скелета в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,628	*0,052	1	0,779	0,008	1
ПП	-			-			-		
SN	-			-			0,690	0,027	7
W	-			-			0,680	0,030	7
ГБ	-			0,711	0,021	0	0,646	0,044	6
ПН	0,841	0,002	4	0,694	0,026	0	0,648	0,043	6
ВН	-			-			0,733	0,016	8
PC	-0,700	0,024	1	0,733	0,016	0	-0,648	0,043	1
AE	-0,732	0,016	1	0,735	0,015	0	0,662	0,037	8
AL	0,742	0,014	1	-0,755	0,012	0	-0,637	0,048	8
AU	-0,681	0,030	1	0,694	0,026	0	0,696	0,025	8
Kp	-0,727	0,017	1	0,707	0,022	1	0,769	0,009	5
Ap	-0,707	0,022	1	0,754	0,012	0	0,686	0,029	8
Dst	-			-			0,637	0,047	2
μ	0,616	*0,058	1	0,751	0,012	6	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

В полной детской популяции 0–14 лет общая картина связей сарком скелета с факторами окружающей среды в целом была аналогична той, что описана для группы детей младшего возраста. Отличия заключались в большей силе связи с числом лесных пожаров, при уменьшении корреляции с геомагнитными бурями и индексами.

Таблица 3.20. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком скелета в возрасте 0–85+ лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			0,857	0,002	0
ПП	-			-			-		
SN	0,869	0,001	0	**0,921**	0,000	0	-		
SN	0,799	0,006	10	0,845	0,002	10	**0,986**	0,000	9
W	0,869	0,001	0	**0,910**	0,000	0	**0,980**	0,000	9
ГБ	-			0,728	0,017	0	0,859	0,001	7
ПН	0,742	0,014	8	-			0,859	0,001	7
ВН	0,699	0,025	1	**0,976**	0,000	0	**0,956**	0,000	9
PC	-			0,667	0,035	0	0,785	0,007	7
AE	-			0,724	0,018	0	0,831	0,003	7
AL	-			-0,673	0,033	0	-0,848	0,002	7
AU	0,672	0,033	1	0,792	0,006	0	0,816	0,004	8
Kp	-			0,731	0,016	0	0,884	0,001	8
Ap	0,647	0,043	9	0,734	0,016	0	0,862	0,001	7
Dst	-0,663	0,037	1	-0,854	0,002	0	-0,895	0,000	9
μ	0,675	0,032	5	0,841	0,002	6	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Частота сарком скелета в полновозрастной популяции 0–85+ лет характеризовалась значительным усилением связей со всеми исследованными факторами окружающей среды (Табл. 3.20). Корреляция с числом солнечных пятен и числами Вольфа увеличилась в третьей декаде до уровня очень сильной, с укорочением лага с 10 до 9 лет. При этом близкая по силе связь в 1-й и 2-й декадах отмечена одновременно при нулевом и 10–летнем лаге, т. е. с интервалом между пиками в 11 лет. Таким образом, в 1990–2009 гг. одновременно зафиксирована корреляция с текущим и предыдущим циклами Швабе-Вольфа.

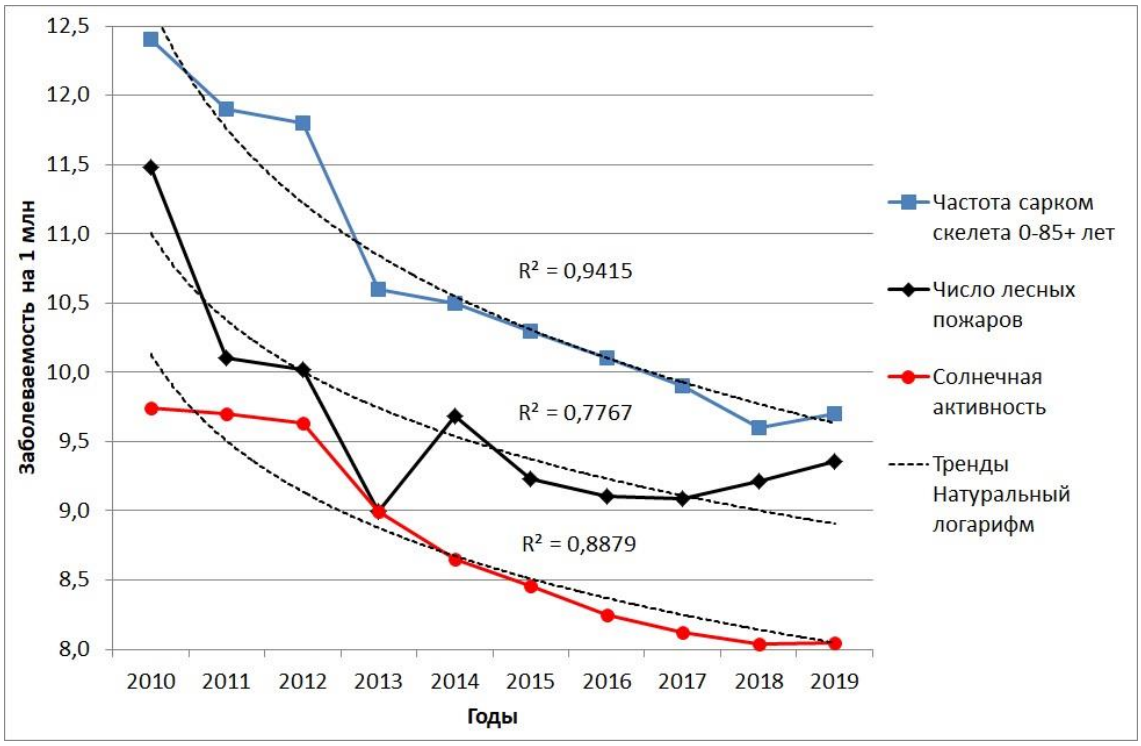


Рисунок 3.44. Сравнительная динамика частоты сарком скелета в России в 2010–2019 гг. (0–85+ лет, грубый показатель на 1 млн, оба пола), лесных пожаров (число пожаров x 10^{-4}+8; лаг 0) и солнечной активности (Числа Вольфа x 10^{-2} + 8; лаг 9)

Как видно из Рис. 3.44, тренды заболеваемости саркомами скелета, числа лесных пожаров и чисел Вольфа имеют высокую степень аппроксимации с регрессией натурального логарифма.

В целом, колебания частоты сарком скелета в России во всех возрастных группах имеют тесную корреляцию с солнечной активностью, а также с обусловленными ею факторами космической погоды и дымом лесных пожаров, с

тенденцией к увеличению связи до уровня очень сильной. При этом можно предположить ведущую роль в этиологии данных опухолей космических лучей и канцерогенов дыма лесных пожаров, взаимное наложение которых обусловливает в итоге сложный рисунок колебаний заболеваемости.

3.3.2.3. Саркомы мягких тканей

На протяжении 30 лет с 1990 по 2019 гг. в России диагностировано 95203 случая сарком мягких тканей, из них 4210 у детей, в том числе 2085 опухолей в возрасте до 5 лет. Интенсивные показатели частоты в возрастных подгруппах приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5).

Повозрастная заболеваемость сарком мягких тканей характеризовалась бимодальным распределением (Рис. 3.45). Максимальные уровни частоты, согласно полиномиальному регрессионному анализу, приходятся на возраст до 1 года, и 81 год (Рис. 3.46, Рис. 3.47).

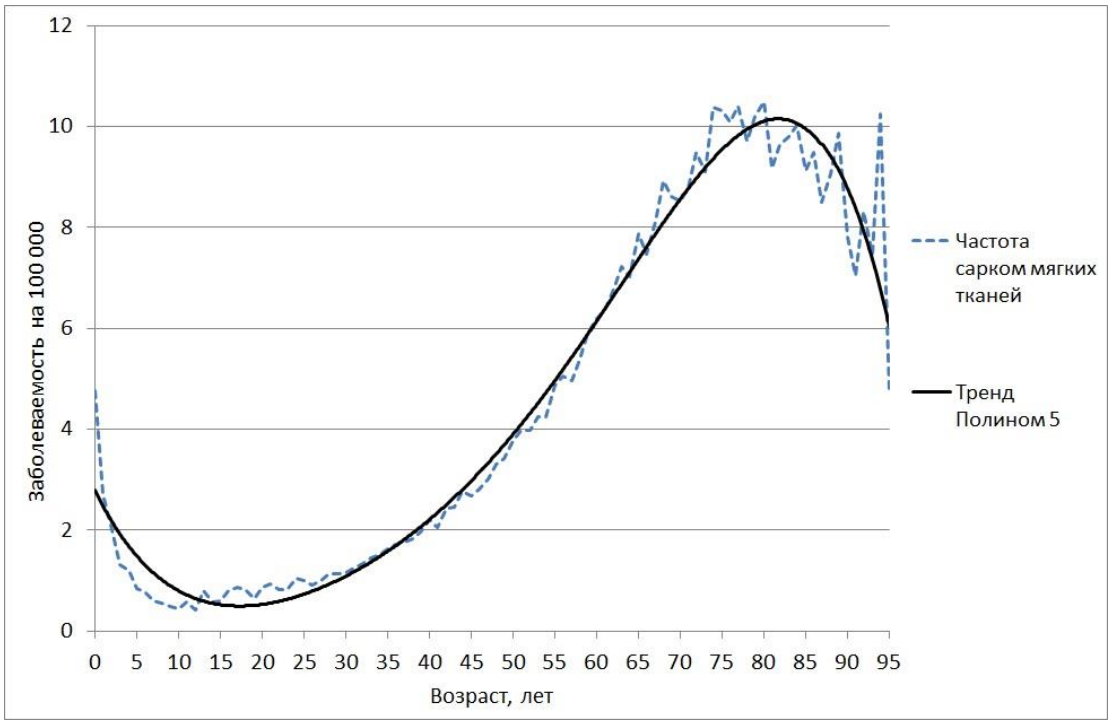


Рисунок 3.45. Повозрастная заболеваемость саркомами мягких тканей России в 2010–2019 гг. (оба пола, грубый показатель на 100 000)

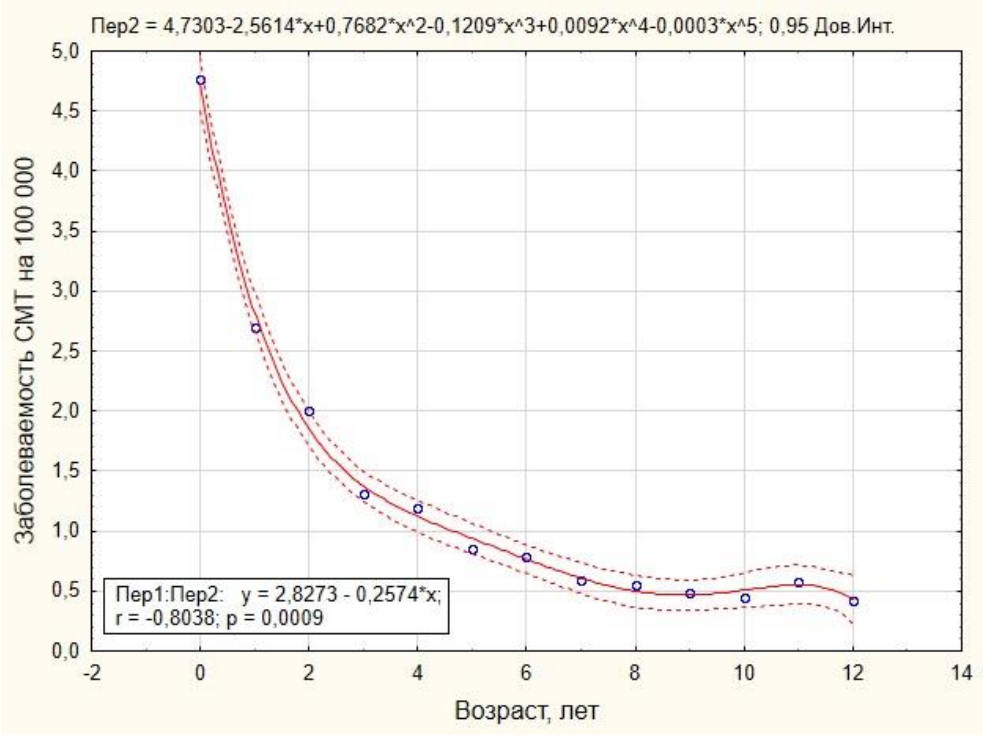


Рисунок 3.46. Диаграмма рассеяния повозрастной частоты сарком мягких тканей (СМТ) в России, 0–12 лет (грубый показатель на 100 000, оба пола)

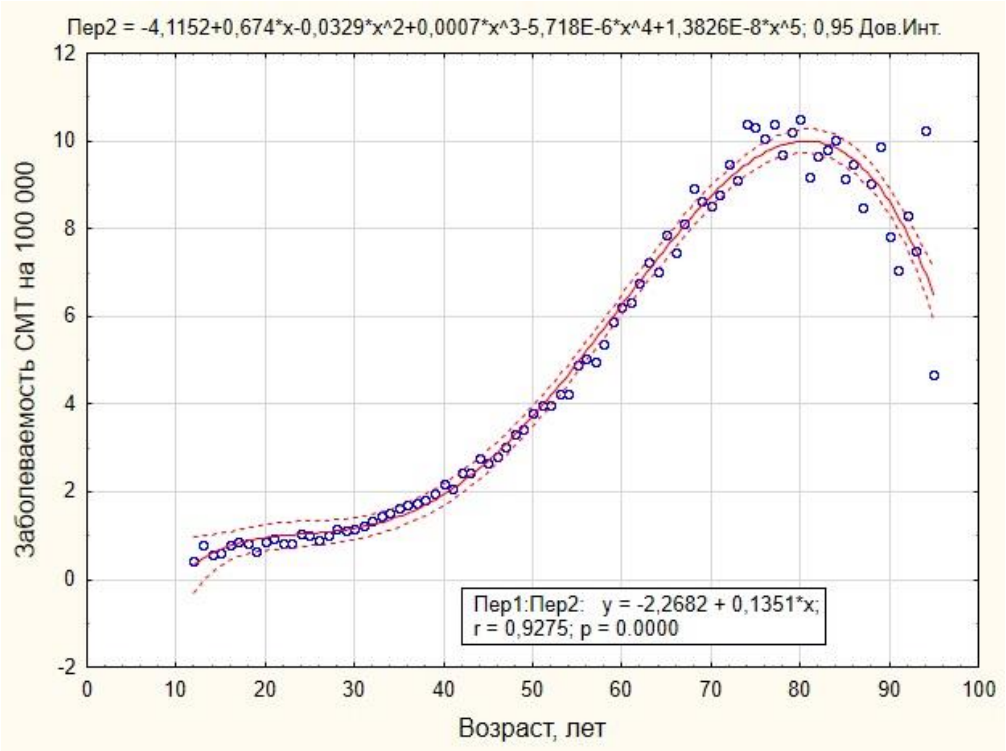


Рисунок 3.47. Диаграмма рассеяния повозрастной частоты сарком мягких тканей (СМТ) в России, 12–95 лет (грубый показатель на 100 000, оба пола)

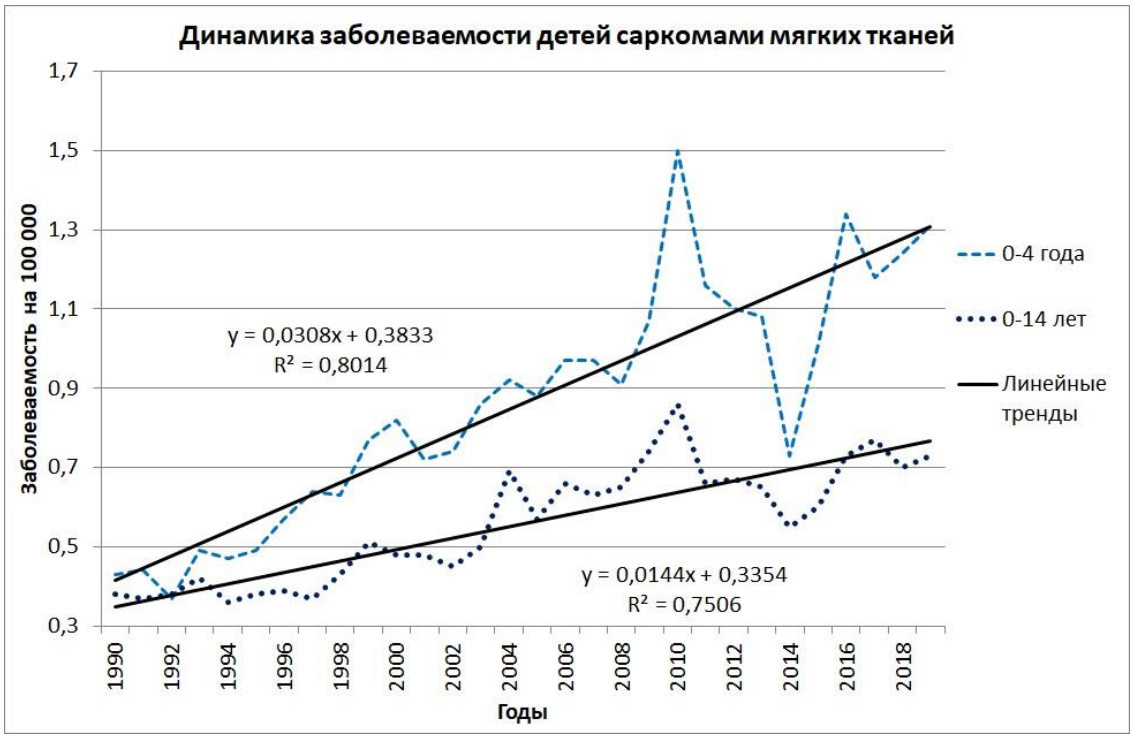


Рисунок 3.48. Динамика частоты сарком мягких тканей в России (оба пола, 0–14 лет, грубый показатель на 100 000)

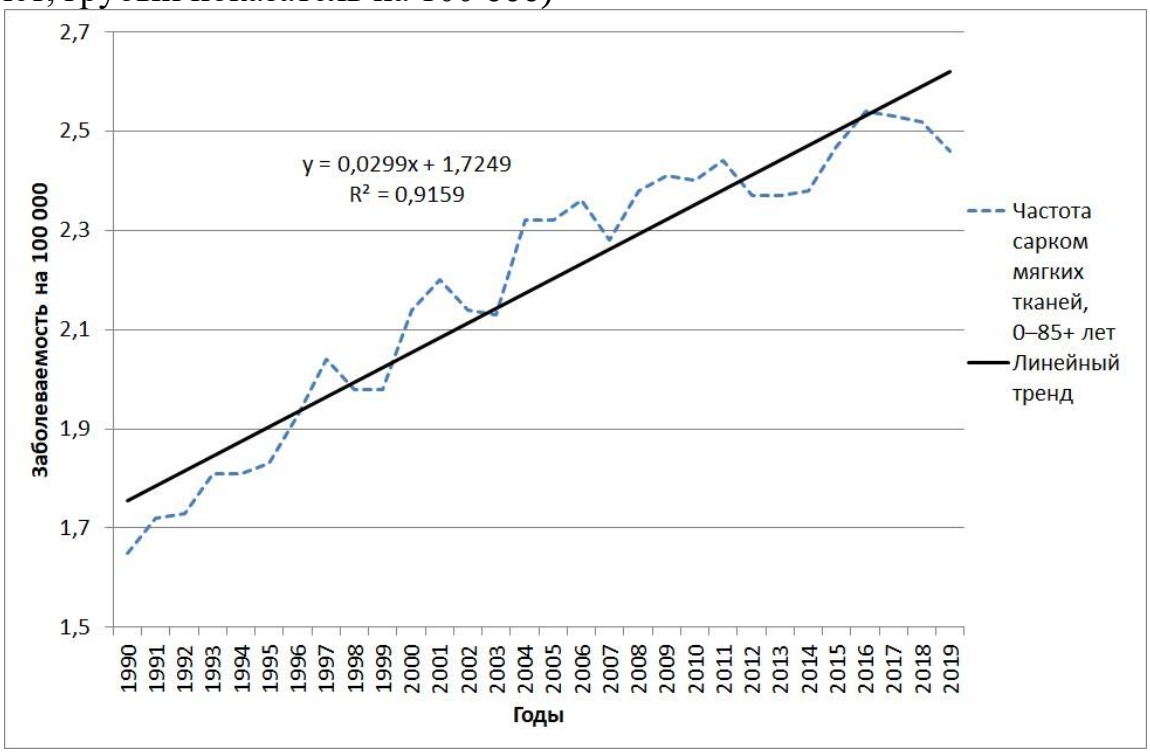


Рисунок 3.49. Динамика частоты сарком мягких тканей в России (оба пола, 0–85+ лет, грубый показатель на 100 000)

Достоверный тренд роста в изученный период обнаружен во всех возрастных подгруппах ($p < 0{,}001$; Рис. 3.48, Рис. 3.49).

Анализ зависимости заболеваемости саркомами мягких тканей от факторов окружающей среды показал наличие во всех возрастных подгруппах корреляции с числом лесных пожаров, и еще более сильной, при значительно меньшем лаге – с их площадью (Табл. 3.21).

Таблица 3.21. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком мягких тканей в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,489	0,029	8	0,566	0,005	7	0,508	0,019	9
ПП	0,676	0,000	2	0,605	0,001	2	0,652	0,000	2
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	0,557	0,001	7	-			-		
ПН	0,516	0,004	7	-			-		
ВН	-			-			-		
PC	-0,708	0,000	1	-0,659	0,000	0	-0,647	0,000	0
AE	-0,607	0,000	1	-0,620	0,000	0	-0,600	0,000	1
AL	0,585	0,001	1	0,600	0,000	0	0,577	0,001	1
AU	-0,621	0,000	1	-0,628	0,000	0	-0,613	0,000	1
Kp	-0,697	0,000	0	-0,701	0,000	0	-0,733	0,000	0
Ap	-0,668	0,000	1	-0,663	0,000	0	-0,685	0,000	0
Dst	0,691	0,000	1	0,741	0,000	0	0,714	0,000	1
μ	0,711	0,000	0	0,693	0,000	0	0,686	0,000	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Во всех субпопуляциях обнаружена связь с полным спектром геомагнитных индексов при минимальных лагах. Также выявлена сильная корреляция с космическими лучами, наиболее выраженная у детей младшего возраста (Рис. 3.50).

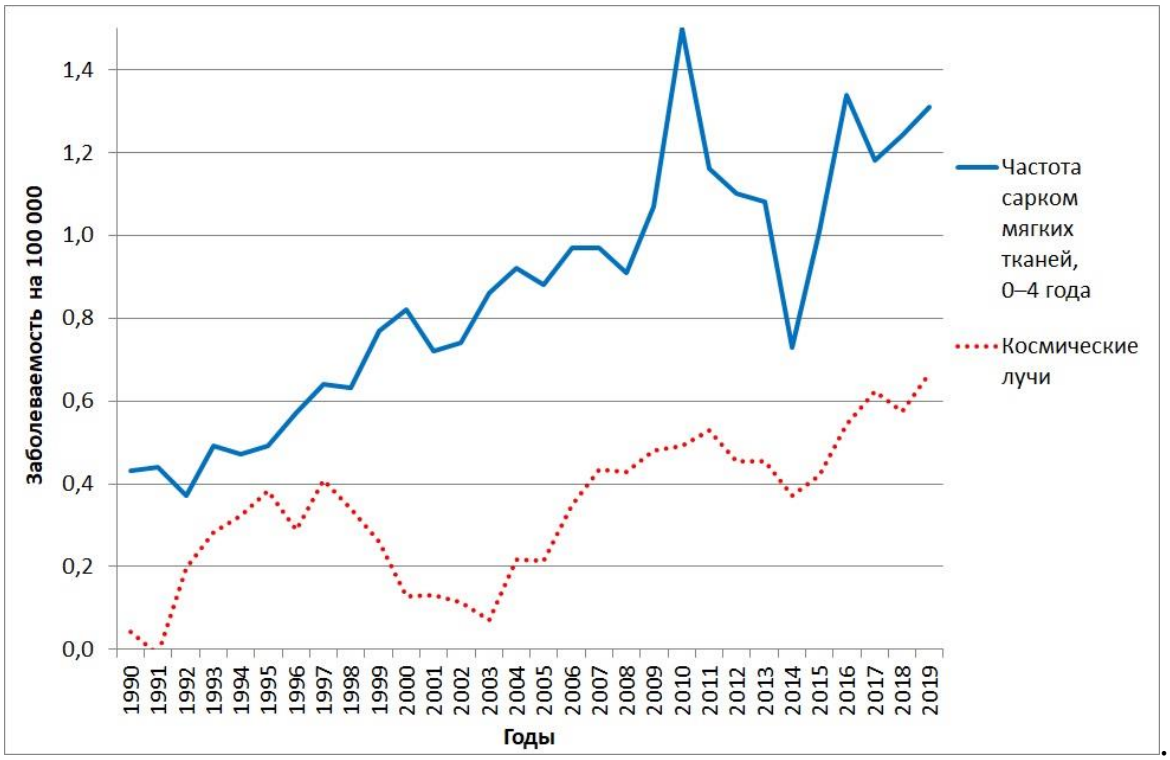


Рисунок 3.50. Сравнительная динамика частоты сарком мягких тканей в России у детей младшего возраста (грубые показатели на 100 000, оба пола) и космических лучей ((нескорректированное число/сек x 10^{-2} -2,1; лаг 0)

В детской популяции 0–14 лет наиболее выраженная связь из всего спектра геомагнитных индексов отмечена для Dst (Рис. 3.51), при сохранении сильной корреляции с космическими лучами, и нулевом лаге обоих показателей. Для полновозрастной популяции 0–85+ лет также оказались характерными аналогичные связи с факторами окружающей среды, в том числе с космическими лучами (Рис. 3.52.).

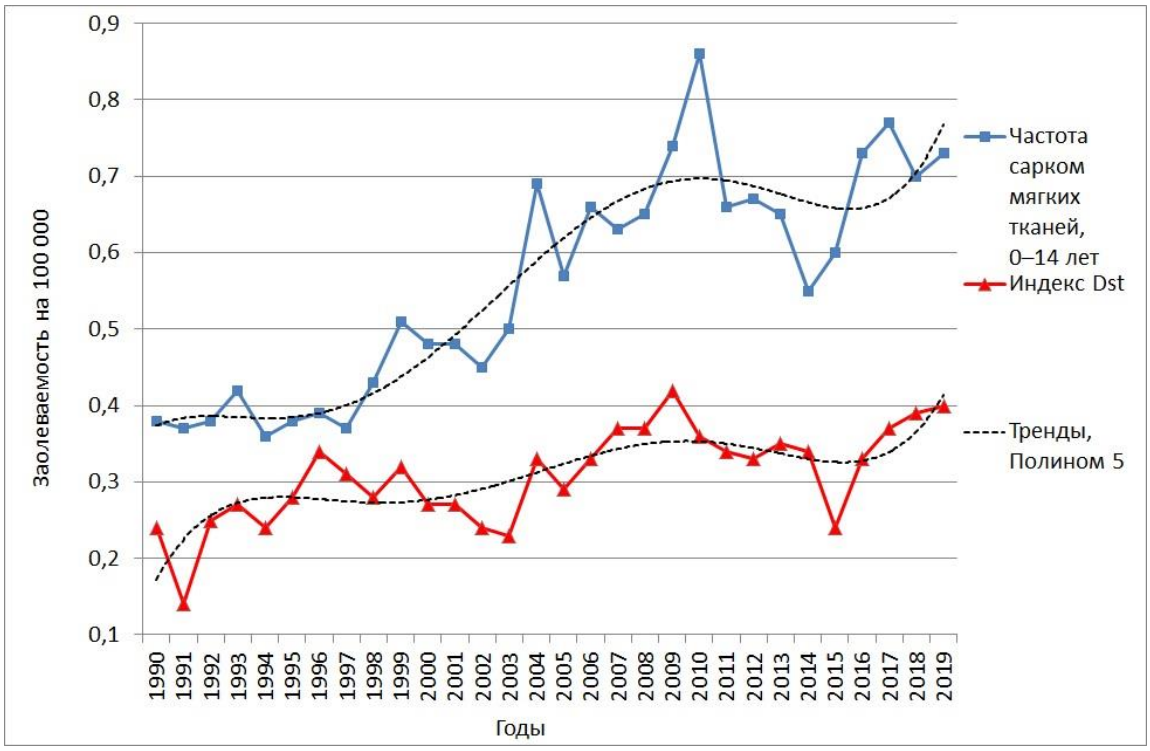


Рисунок 3.51. Сравнительная динамика частоты сарком мягких тканей в детской популяции России (0–14 лет, грубые показатели на 100 000, оба пола) и индекса Dst (индекс Dst (нТл) x 10^{-2} +2,45; лаг 0)

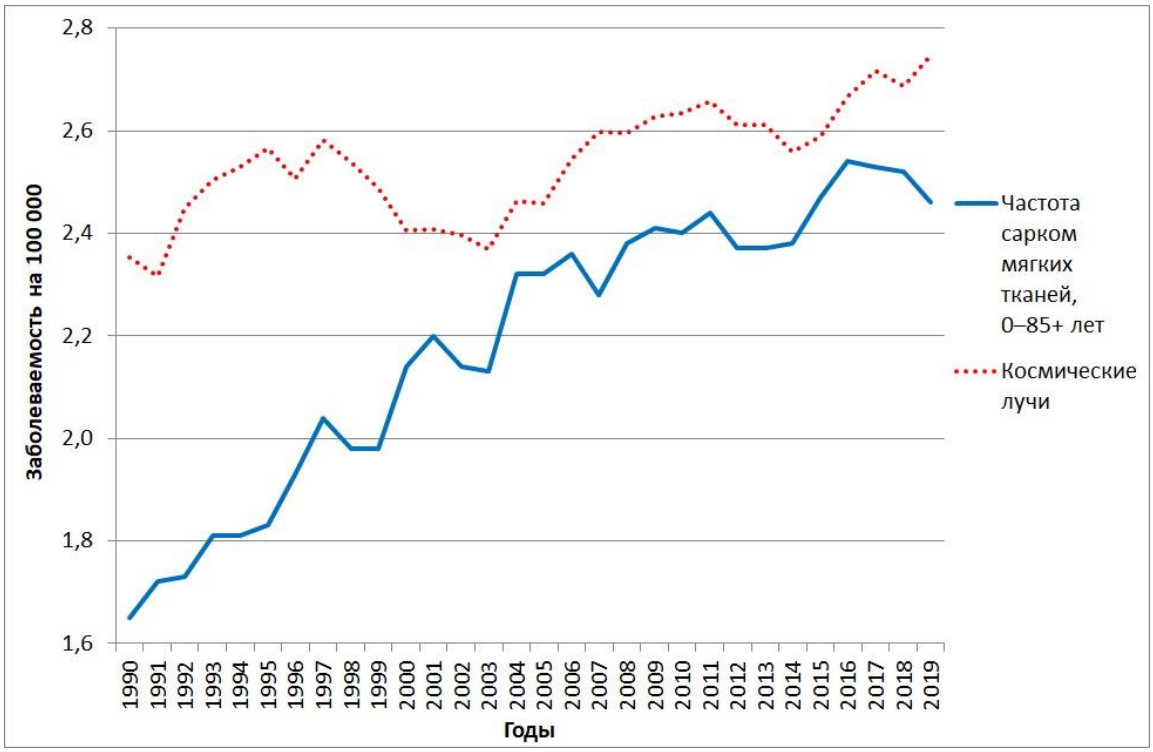


Рисунок 3.52. Сравнительная динамика частоты сарком мягких тканей в России (0–85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола) и космических лучей (нескорректированное число/сек x $10^{-2,2}$ +1; лаг 0)

Таблица 3.22. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком мягких тканей в возрасте 0–4 года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,686	0,028	7	-		
ПП	-			-			-		
SN	0,707	0,022	7	0,704	0,023	6	-		
W	0,697	0,025	7	0,711	0,021	6	0,643	0,045	5
ГБ	-			0,747	0,013	6	0,819	0,004	5
ПН	0,709	0,022	5	-			0,708	0,022	5
ВН	-			0,751	0,012	6	0,894	0,000	5
PC	0,696	0,025	5	-			0,792	0,006	5
AE	-0,653	0,041	1	-			0,888	0,001	5
AL	0,616	0,058	1	-			-0,873	0,001	5
AU	-0,675	0,032	1	0,797	0,006	6	0,888	0,001	5
Kp	-0,852	0,002	1	-			0,705	0,023	5
Ap	-0,820	0,004	1	-			0,853	0,002	5
Dst	0,753	0,012	1	0,844	0,002	0	-		
μ	0,759	0,011	2	0,826	0,003	0	0,643	0,045	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Изучение влияния экологических факторов на частоту сарком мягких тканей в популяции детей младшего возраста раздельно по декадам показало усиление связи с космическими лучами в 2000–2009 гг., и значительное удлинение лагов корреляции с геомагнитными индексами в 2010–2019 гг. (Табл.

3.22). Для детской популяции в целом установлено увеличение в третьей декаде до уровня очень сильных связей частоты СМТ с внезапно начинающимися геомагнитными бурями, а также с индексами AE, AL, AU и Ap (Табл. 3.23).

Таблица 3.23. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком мягких тканей в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,630	*0,051	7	-		
ПП	-			0,643	0,045	6	-		
SN	-			0,720	0,019	5	0,658	0,038	5
W	-			0,719	0,019	5	0,691	0,027	5
ГБ	-			0,718	0,019	6	0,843	0,002	5
ПН	0,828	0,003	5	-			0,725	0,018	5
ВН	0,670	0,034	10	0,714	0,020	7	**0,933**	0,000	5
PC	-			-0,642	0,045	0	0,847	0,002	5
AE	0,686	0,028	10	-0,701	0,024	0	**0,953**	0,000	5
AL	-0,692	0,027	10	0,654	0,040	0	**-0,936**	0,000	5
AU	0,658	0,039	10	-0,763	0,010	0	**0,954**	0,000	5
Kp	-			-0,688	0,028	0	0,777	0,008	5
Ap	-0,648	0,043	3	-0,714	0,020	0	**0,930**	0,000	5
Dst	-			**0,907**	0,000	0	-0,891	0,001	5
μ	-			0,844	0,002	0	0,613	*0,060	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица 3.24. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой сарком мягких тканей в возрасте 0–85+ лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			0,702	0,024	8
SN	0,741	0,014	6	0,792	0,006	5	**0,911**	0,000	3
W	0,748	0,013	6	0,796	0,006	5	**0,912**	0,000	3
ГБ	-			0,768	0,010	6	-		
ПН	-			-			0,661	0,037	1
ВН	-			0,723	0,018	6	0,832	0,003	4
PC	-0,740	0,014	1	-0,643	0,045	0	-		
AE	-0,854	0,002	1	-0,778	0,008	0	0,676	0,032	3
AL	0,809	0,005	1	0,731	0,016	0	0,835	0,003	9
AU	-0,884	0,001	1	-0,837	0,003	0	0,742	0,014	4
Kp	-0,874	0,001	0	-0,821	0,004	0	0,747	0,013	1
Ap	-0,859	0,001	1	-0,799	0,006	0	0,700	0,024	3
Dst	0,880	0,001	1	0,878	0,001	0	0,748	0,013	9
μ	0,829	0,003	1	0,857	0,002	0	0,639	0,047	0
μ	-			-			0,812	0,004	9

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Необычная динамика взаимосвязей выявлена при подекадном исследовании влияния ФОС на частоту СМТ в полновозрастной популяции 0–85+ лет (Табл.

3.24). В отличие от детской популяции, обнаружено нарастающее от декады к декаде усиление корреляции с индексами солнечной активности с достижением уровня очень сильной, при одновременном уменьшении величины лага в два раза (Табл. 3.24, Рис. 3.53). Представленная диаграмма наглядно отражает высокую степень конгруэнтности между этими процессами.

Особо следует отметить высокое сходство этого рисунка с динамикой частоты доброкачественных опухолей мягких тканей в когортах детей младшего возраста (Рис. 3.12). Оно заключается в наличии на обоих графиках двух всплесков заболеваемости: меньшего, совпадающего (с учетом лагов) с увеличением потока солнечных космических лучей на пике солнечной активности, и значительно большего по величине через 6 лет, соответствующего нарастанию галактических космических лучей во время минимума активности Солнца.

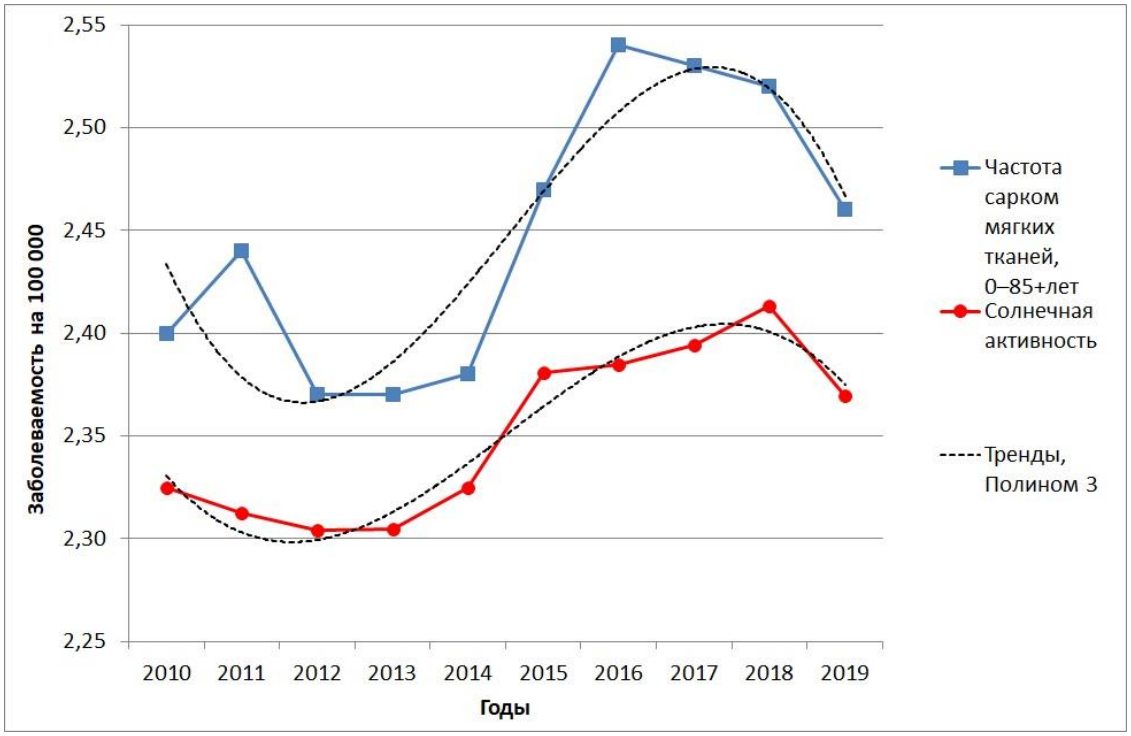


Рисунок 3.53. Сравнительная динамика частоты сарком мягких тканей в России в 2010–2019 гг. (0–85+ лет, грубый показатель на 100 000, оба пола) и солнечной активности (числа Вольфа x 10^{-3} + 2,3; лаг 3)

Таким образом, для СМТ всех возрастных групп выявлена связь заболеваемости с числом лесных пожаров (лаг 7–9 лет), их площадью (лаг 2 года)

и космическими лучами (лаг 0). При этом сильная отрицательная связь с индексами Северного полушария (PC, AE, AU, Kp, Ap) и положительная с таковыми Южного полушария и экваториальной зоны (AL, Dst) отражают ослабление геомагнитного поля над территорией нашей страны, следствием чего является усиление потока космических лучей.

3.3.2.4. Опухоли центральной нервной системы

В 1990–2019 гг. в России зарегистрировано 184869 случаев заболевания опухолями центральной нервной системы (ЦНС), из них 14545 у детей, в том числе 4607 в возрасте до 5 лет. Грубые показатели заболеваемости в динамике по возрастным подгруппам приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5).

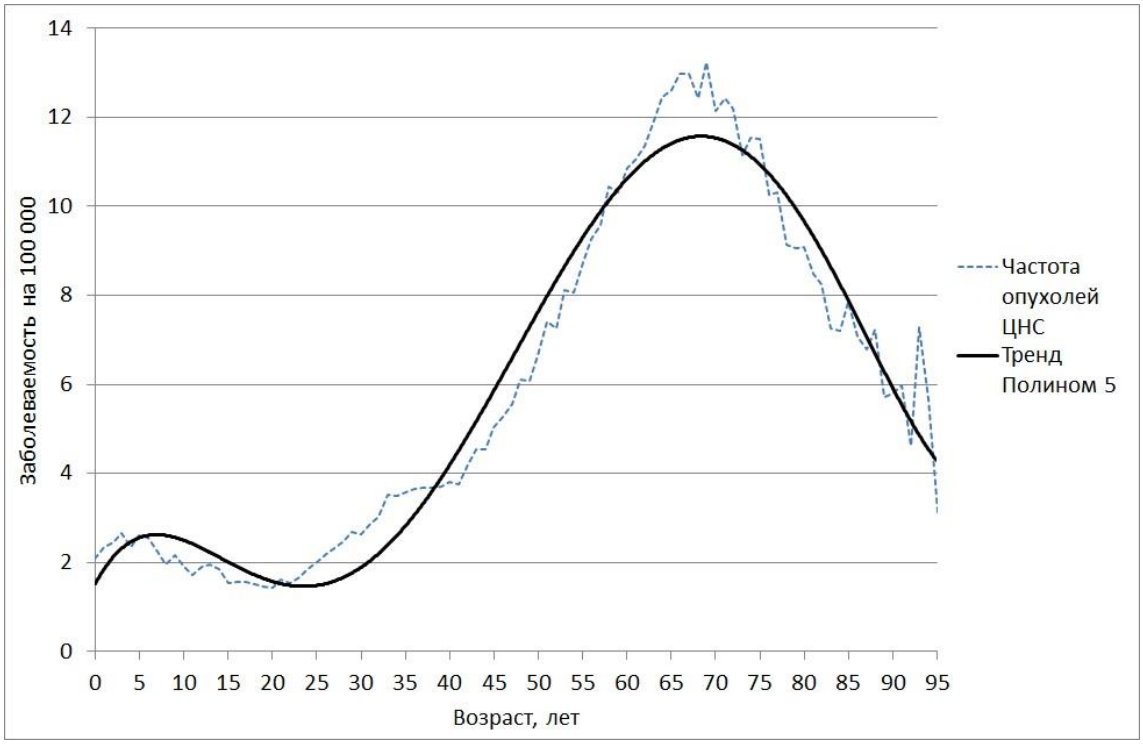


Рисунок 3.54. Повозрастная заболеваемость опухолями центральной нервной системы (ЦНС) в России в 2010–2019 гг. (грубые показатели на 100 000, оба пола)

После разделения эмпирических показателей повозрастной заболеваемости по точкам излома (20 лет, и 41 год) проведен полиномиальный регрессионный

анализ раздельно для возрастных диапазонов 0–20, 20–41, 41–95 лет. Установлено наличие трех пиков заболеваемости: в возрасте 3 года, 40 лет и 67 лет (Рис. 3.54, 3.55, 3.56, 3.57). При этом подъемы заболеваемости в детском и пожилом возрасте имеют отчетливую дефиницию, тогда как средний пик частоты в 40 лет выражен в значительно меньшей степени. Подъем заболеваемости в этом возрастном отрезке имеет достаточно плавный характер, занимая период с 20 до 40 лет. После достижения максимальных значений частоты в 40 лет имеет место кратковременный период снижения показателей, и далее уже с 42 лет начинается следующий всплеск заболеваемости (Рис. 3.56) с достижением пиковых значений вплоть до 13 случаев на 100 000 соответствующей возрастной группы (Рис. 3.54. 3.57).

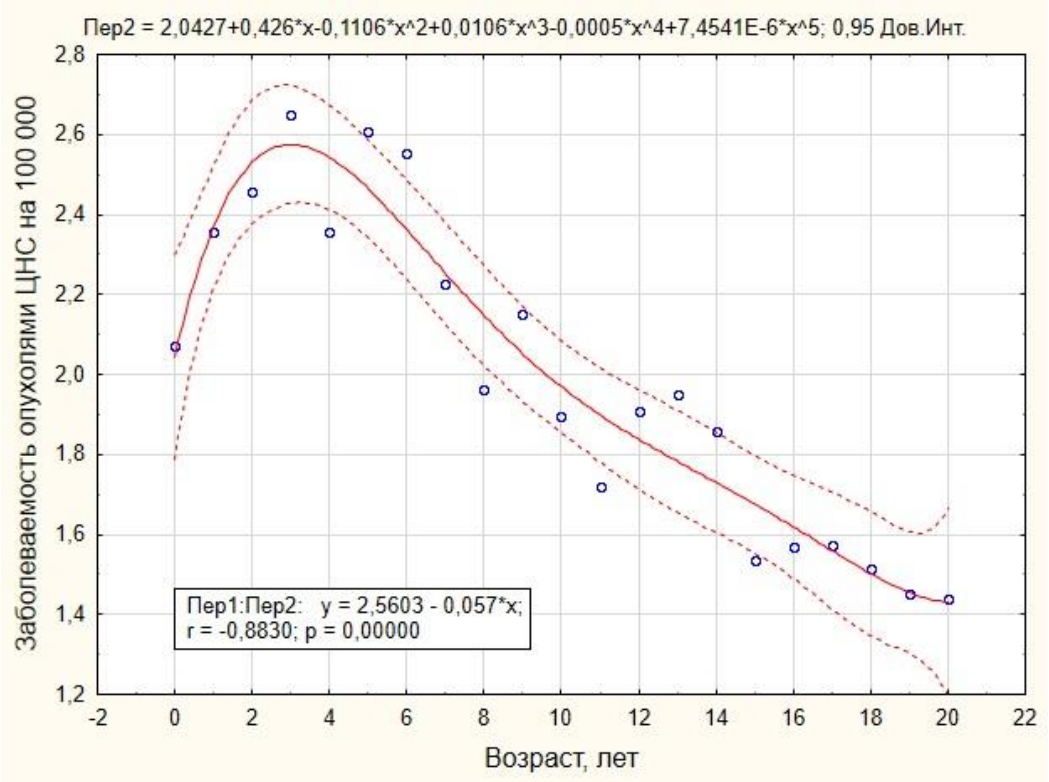


Рисунок 3.55. Диаграмма рассеяния повозрастной частоты опухолей ЦНС в России, 0–20 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

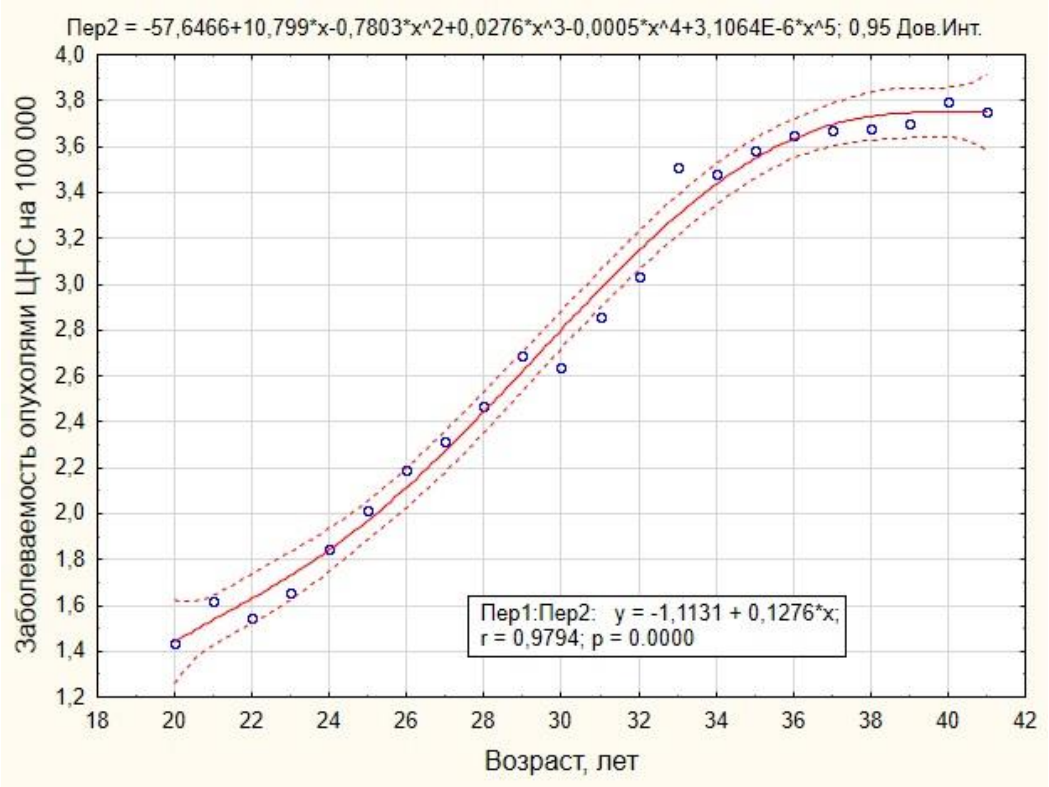


Рисунок 3.56. Диаграмма рассеяния частоты опухолей ЦНС в России в возрасте от, 20 лет до 41 года (грубые показатели на 100 000, оба пола)

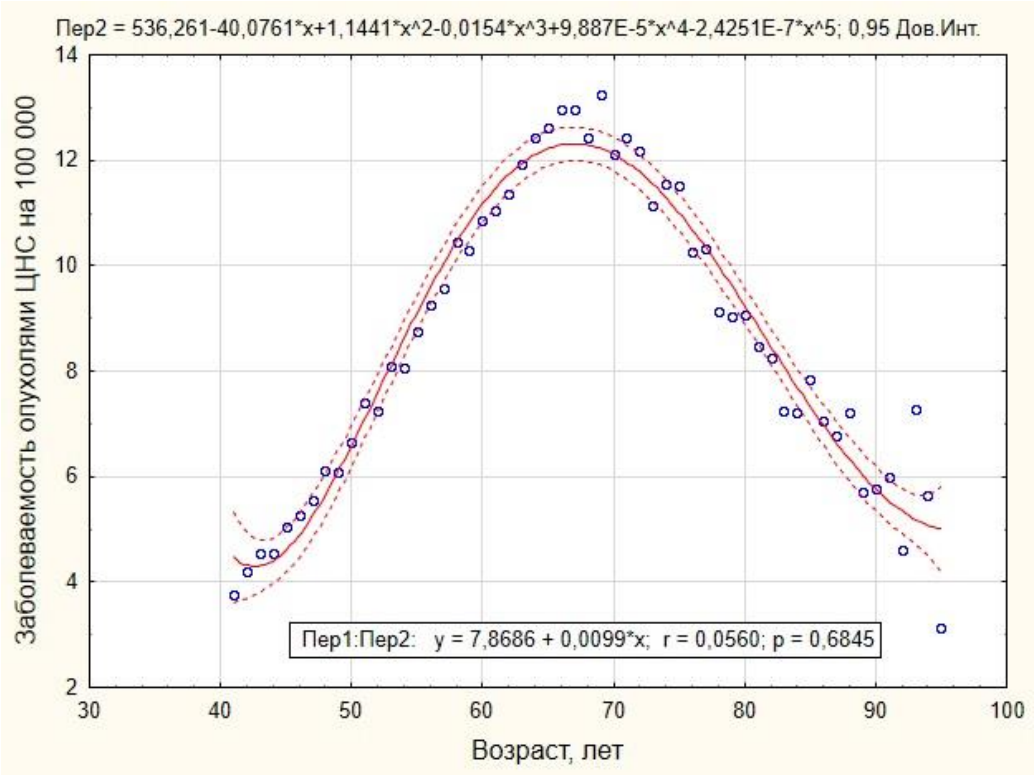


Рисунок 3.57. Диаграмма рассеяния частоты опухолей ЦНС в России в возрасте от 41 года до 95 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Динамика частоты опухолей ЦНС за 30 лет имела достоверную тенденцию к росту во всех возрастных подгруппах (p <0,001), особенно в полновозрастной популяции 0–85+ лет (Рис. 3.58). Уровни заболеваемости данной патологией за изученный период увеличились в 2,3 раза.

Эмпирические ряды частоты опухолей у детей младшего возраста, и в детской популяции в целом, демонстрируют отсутствие явного линейного тренда, имея при этом высокую степень аппроксимации с полиномом 3 степени (Рис. 3.59, 3.60), подобно динамическому ряду числа лесных пожаров в России (Рис. 3.6). Отмеченное сходство имеет подтверждение в виде связи опухолей ЦНС у детей как с числом, так и с площадью лесных пожаров, тогда как в полновозрастной популяции отмечена корреляция только с их площадью (Табл. 3.25).

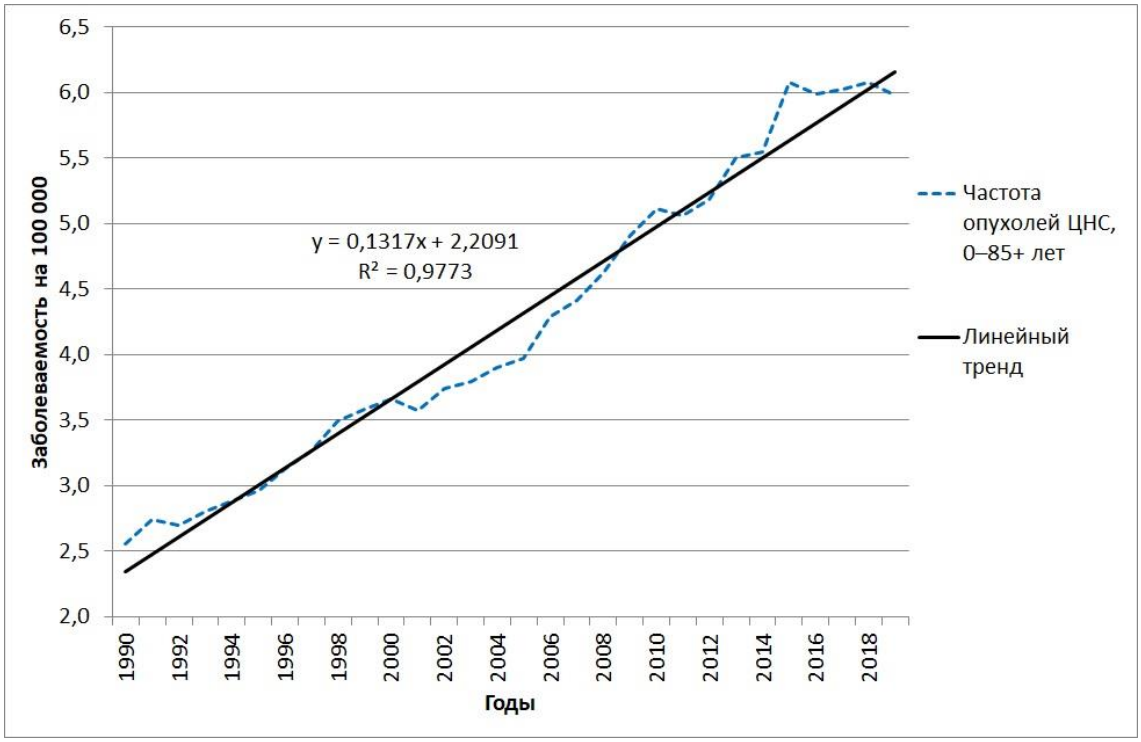


Рисунок 3.58. Динамика частоты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в России (0–85+ лет, грубый показатель на 100 000, оба пола)

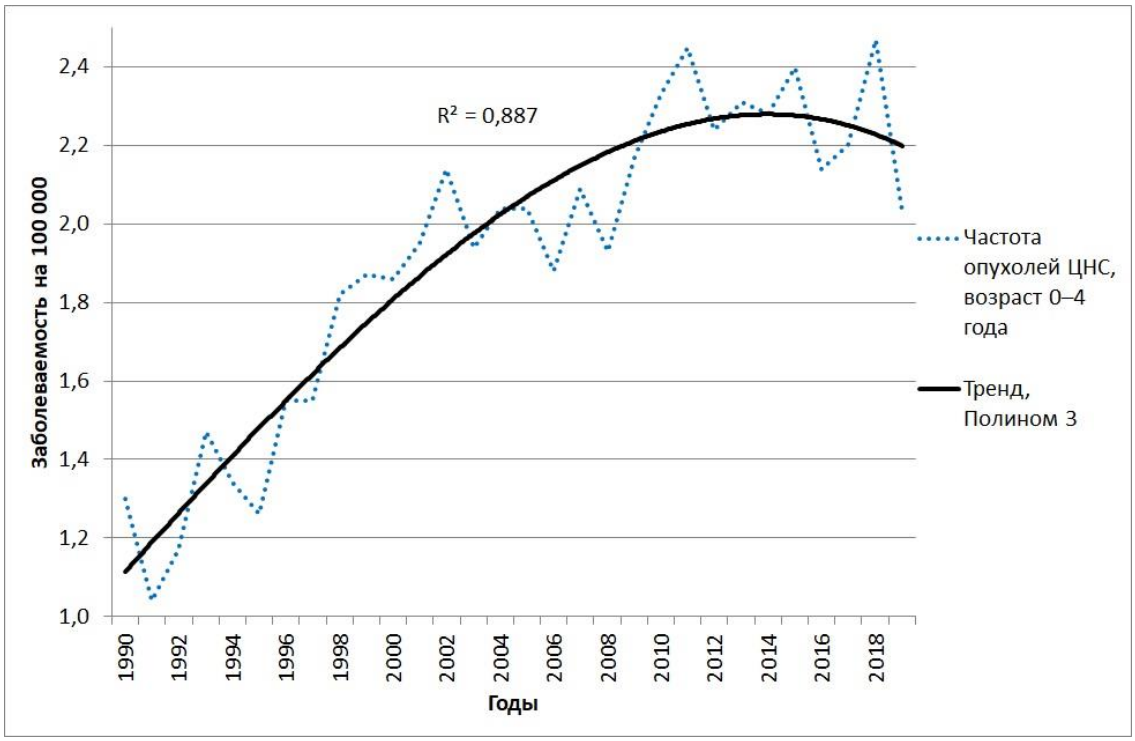


Рисунок 3.59. Динамика частоты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в России (дети 0–4 года, грубый показатель на 100 000, оба пола)

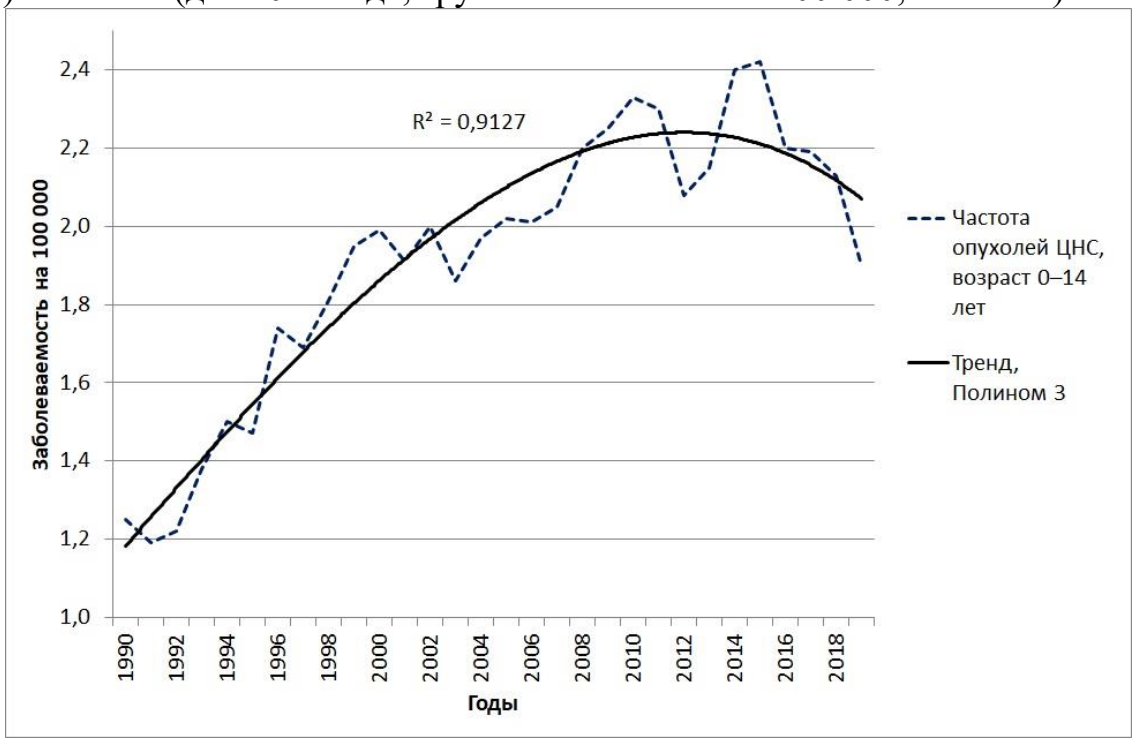


Рисунок 3.60. Динамика частоты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в России (дети 0–14 лет, грубый показатель на 100 000, оба пола)

Отличия между возрастными подгруппами заключаются также в наличии зависимости заболеваемости в полной популяции 0–85+ лет от магнитных бурь, особенно с внезапным началом, что не характерно для детей (Табл. 3.25).

Таблица 3.25. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой опухолей центральной нервной системы в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,450	0,046	8	0,796	0,000	12	-		
ПП	0,568	0,002	3	0,495	0,007	2	0,699	0,000	2
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	-			-			0,628	0,000	3
ПН	-			-			0,563	0,001	2
ВН	-			-			0,735	0,000	4
PC	-0,687	0,000	2	-0,693	0,000	1	-0,663	0,000	1
AE	-0,642	0,000	2	-0,679	0,000	1	-0,596	0,001	1
AL	0,632	0,000	2	0,661	0,000	1	0,580	0,001	1
AU	-0,632	0,000	2	-0,682	0,000	1	-0,603	0,000	1
Kp	-0,725	0,000	2	-0,756	0,000	1	-0,707	0,000	1
Ap	-0,686	0,000	1	-0,731	0,000	1	-0,679	0,000	1
Dst	0,703	0,000	2	0,745	0,000	1	0,676	0,000	1
μ	0,639	0,000	1	0,653	0,000	1	0,772	0,000	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Общими для всех возрастных субпопуляций являются сильные отрицательные связи частоты опухолей ЦНС с индексами геомагнитной активности Северного полушария при минимальных лагах, и положительные – с

космическими лучами, с наибольшей выраженностью в группе 0–85+ лет (Рис. 3.61).

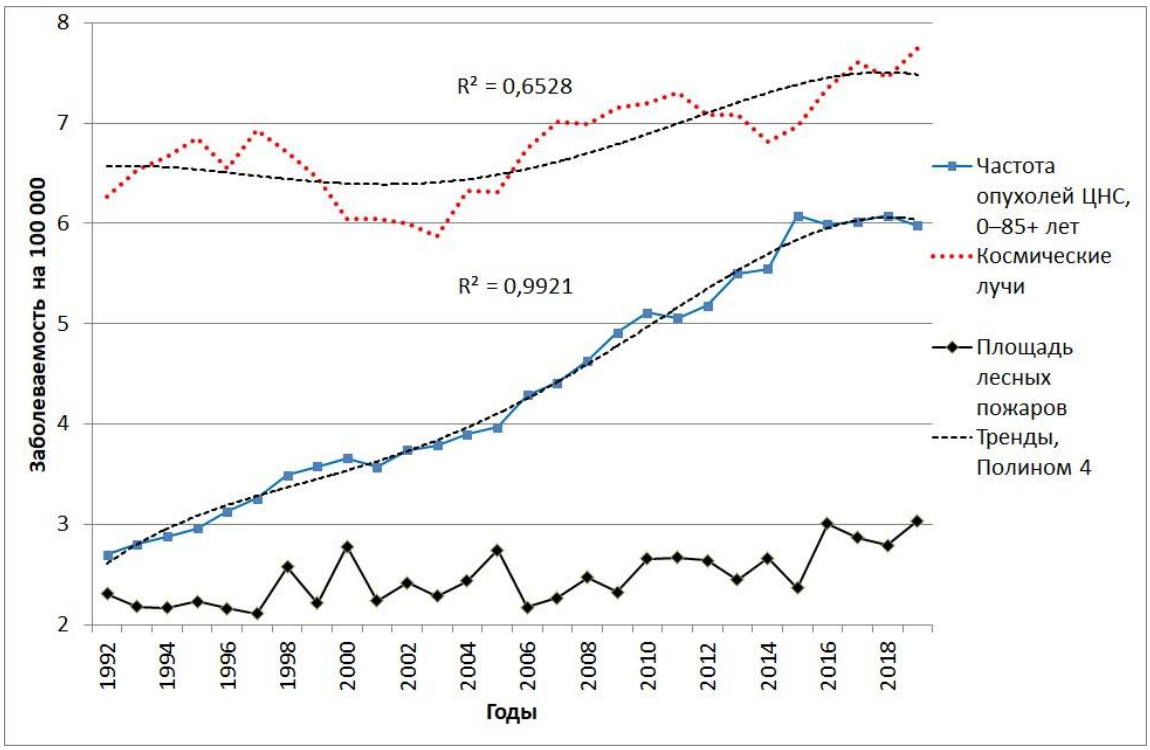


Рисунок 3.61. Сравнительная динамика частоты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в России (0–85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола), космических лучей (число лучей/сек. без корректировки х $10^{-1,5}$-1; лаг 0) и площади лесных пожаров (кв. км х $10^{-4,5}$ +2; лаг 2)

При изучении раздельно по декадам заболеваемости у детей младшего возраста значимые корреляции с большинством факторов космической погоды, включая космические лучи, отмечены в первой декаде, с индексом PC – во второй. В третьей декаде связи с экологическими факторами отсутствовали (Табл. 3.26).

В детской популяции 0–14 лет корреляции с факторами космической погоды обнаружены в двух первых декадах, с достижением в 2000–2009 гг. для индексов PC и Kp значения очень сильных, а в третьей декаде сохранилась корреляция лишь с индексом PC (Табл. 3.27).

В полновозрастной популяции 0–85+ лет связь с площадью лесных пожаров обнаружена только в 2010–2019 гг. (Табл. 3.28). При этом корреляция частоты

опухолей ЦНС с факторами космической погоды присутствовала во всех трех декадах, со значительным увеличением в динамике.

Таблица 3.26. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой опухолей центральной нервной системы в возрасте 0–4 года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			-		
SN	0,640	0,046	7	-			-		
W	0,629	0,051	7	-			-		
ГБ	-			-			-		
ПН	0,782	0,008	5	-			-		
ВН	-			-			-		
PC	0,673	0,033	5	0,719	0,019	4	-		
AE	-			-			-		
AL	0,666	0,036	2	-			-		
AU	-0,727	0,017	2	-			-		
Kp	-0,849	0,002	1	-			-		
Ap	-0,764	0,010	1	-			-		
Dst	0,740	0,014	0	-			-		
μ	0,760	0,011	1	-			-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Особо следует отметить рост связи с космическими лучами с достижением уровня очень сильной в 2000–2009 гг. и 2010–2019 гг. (Табл. 3.28).

Таблица 3.27. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой опухолей центральной нервной системы в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			-		
SN	0,727	0,017	6	0,776	0,008	6	-		
W	0,743	0,014	6	0,806	0,151	6	-		
ГБ	-			0,770	0,009	6	-		
ПН	0,677	0,032	5	0,715	0,020	6	-		
ВН	-			0,840	0,002	8	-		
PC	0,779	0,008	5	**-0,913**	0,000	0	0,735	0,016	10
AE	-0,699	0,025	1	-0,873	0,001	0	-		
AL	0,648	0,043	1	0,862	0,001	0	-		
AU	-0,743	0,014	1	-0,876	0,001	0	-		
Kp	-0,883	0,001	1	**-0,900**	0,000	0	-		
Ap	-0,807	0,005	1	-0,847	0,002	0	-		
Dst	0,759	0,011	1	0,861	0,001	1	-		
μ	0,885	0,001	1	0,888	0,001	1	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Также представляет значительный интерес зависимость заболеваемости от индексов солнечной активности, значительно увеличивающаяся от декады к декаде при одновременном сокращении лага (Табл. 3.28).

Таблица 3.28. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой опухолей центральной нервной системы в возрасте 0–85+ лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			0,666	0,036	6
SN	0,699	0,025	6	0,845	0,002	6	**0,900**	0,000	3
W	0,719	0,019	6	0,871	0,001	6	**0,899**	0,000	3
ГБ	-			0,788	0,007	6	0,691	0,027	3
ПН	0,757	0,011	4	-			0,682	0,030	2
ВН	-			0,832	0,003	7	0,668	0,035	4
PC	-0,694	0,026	1	-0,849	0,002	0	-0,820	0,004	7
AE	-0,770	0,009	1	-0,842	0,002	0	-0,882	0,001	8
AL	0,738	0,015	1	0,808	0,005	0	0,873	0,001	8
AU	-0,780	0,008	1	-0,882	0,001	0	-0,889	0,001	8
Kp	-0,889	0,001	1	-0,843	0,002	0	**-0,904**	0,000	8
Ap	-0,825	0,003	1	-0,818	0,004	0	-0,867	0,001	8
Dst	0,772	0,009	1	**0,914**	0,000	0	**0,901**	0,000	9
μ	0,810	0,004	1	**0,954**	0,000	0	**0,954**	0,000	8

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Наиболее показательно связь солнечной активности и частоты опухолей ЦНС в 2010–2019 гг. представлена на Рис. 3.62, где видна высокая степень

конгруэнтности как между эмпирическими рядами данных, так и между их полиномиальными трендами.

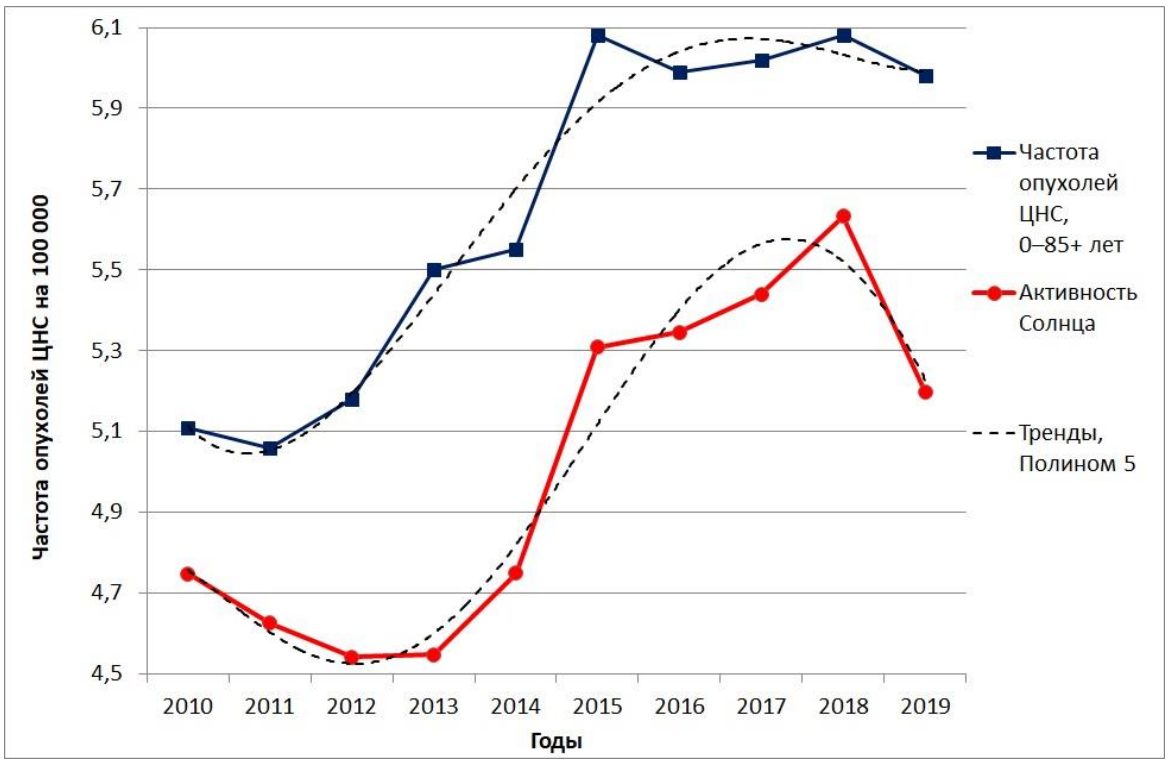


Рисунок 3.62. Сравнительная динамика частоты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в России в 2010–2019 гг. (0–85+лет, грубые показатели на 100 000, оба пола) и солнечной активности (числа Вольфа x 10^{-2} + 4,4; лаг 3)

Таким образом, установлена корреляция заболеваемости новообразованиями ЦНС во всех возрастных подгруппах России с площадью лесных пожаров при коротком лаге в 2–3 года, сильная отрицательная связь с индексами геомагнитной активности Северного полушария, и положительная такого же порядка – с индексами Южного полушария и экваториальной зоны (лаг 1–2 года). Также отмечена зависимость частоты опухолей ЦНС от интенсивности космических лучей (лаг 0–1 год). В целом картина связей данной патологии с экологическими факторами напоминает таковую, описанную выше в отношении сарком мягких тканей.

3.3.2.5. Лимфома Ходжкина

Число случаев лимфомы Ходжкина, выявленных в России в 1990–2019 гг., составило 96864, из них 5199 у детей, в том числе 662 в возрасте до 5 лет. Грубые показатели заболеваемости приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5). Повозрастная заболеваемость этой патологией демонстрирует наличие трех пиков (колебания показателей в группах 85 лет и старше связаны с резким снижением численности контингентов и расценены как выпадающие данные). Как видно из эмпирической кривой (Рис. 3.63), первый из пиков, наименьший, приходится на возраст 4 года. Положение пика подтверждается отсутствием перекрытия планок 5% относительной ошибки с показателями прилежащих лет. С возраста 8-ми лет начинается быстрый рост частоты лимфомы Ходжкина с формированием второго, самого большого пика, а после его завершения с достижением минимальных показателей в 48 лет вновь возникает подъем заболеваемости, но уже значительно менее интенсивный. Полиномиальный регрессионный анализ, проведенный раздельно для возрастных периодов 8–48 и 48–95 лет, установил, что второй пик частоты приходится на 24 года, а третий – на 69 лет (Рис. 3.64, 3.65).

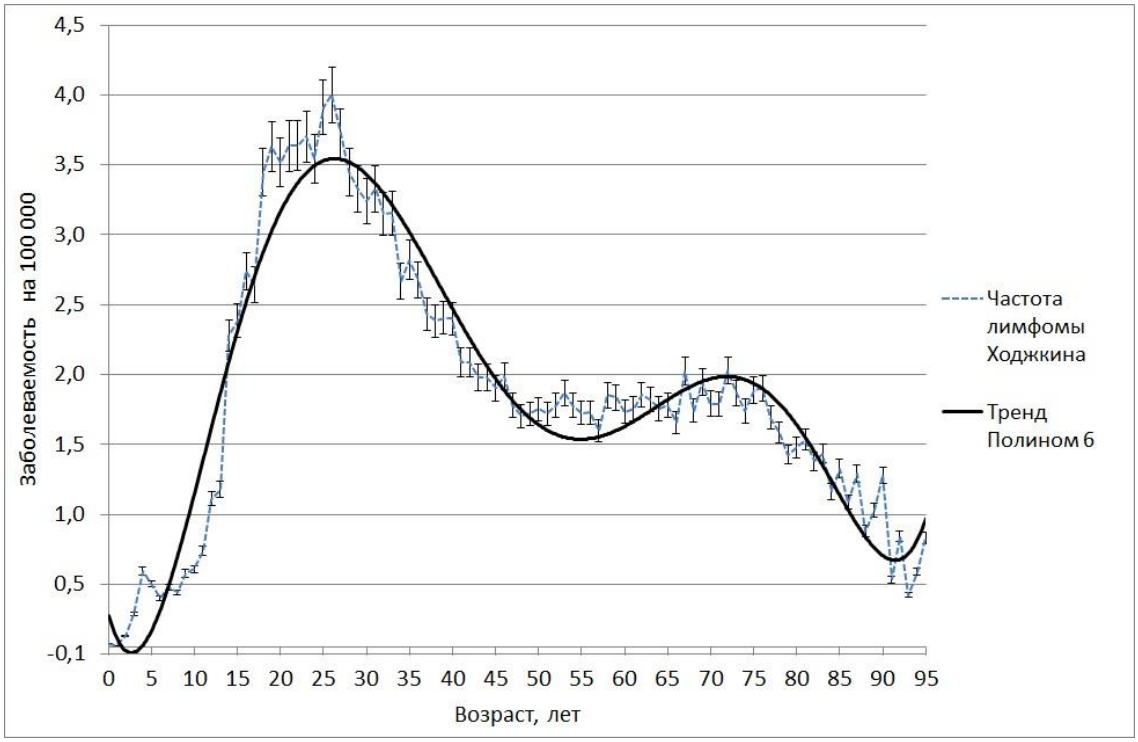


Рисунок 3.63. Повозрастная заболеваемость лимфомой Ходжкина в России в 2010–2019 гг. (грубые показатели на 100 000, оба пола)

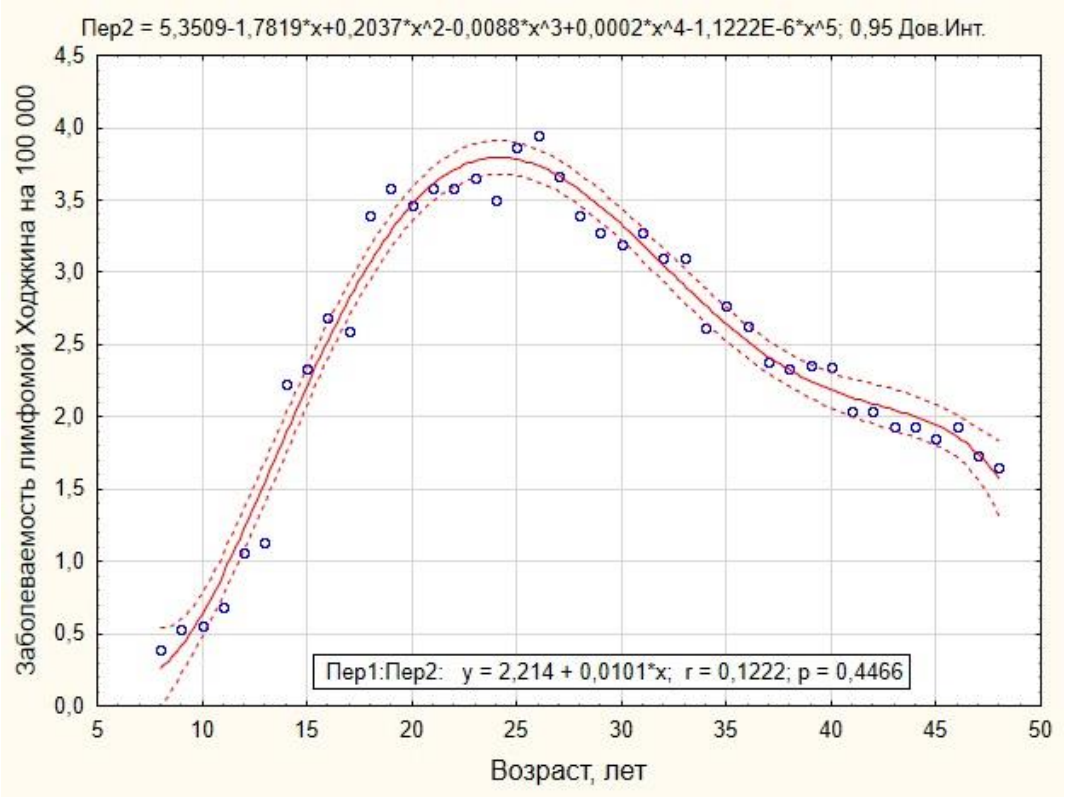


Рисунок 3.64. Диаграмма рассеяния частоты лимфомы Ходжкина в России в 2010–2019 гг., возраст 8–48 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

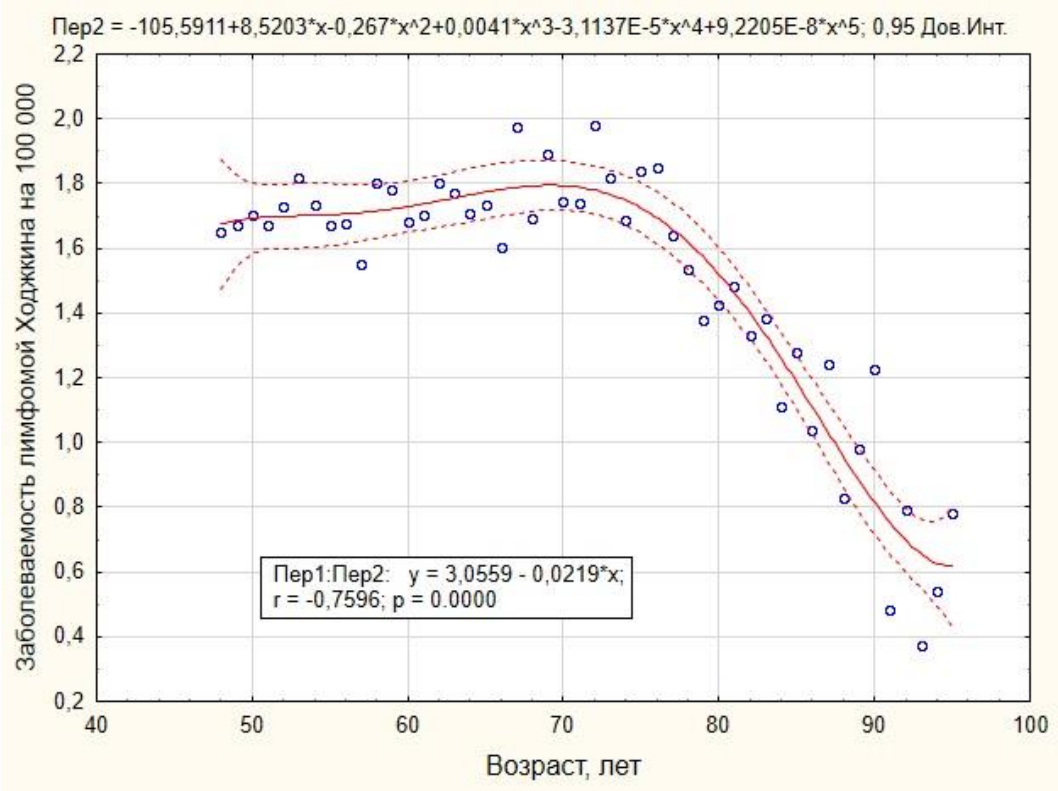


Рисунок 3.65. Диаграмма рассеяния частоты лимфомы Ходжкина в России в 2010–2019 гг., возраст 48–95 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

На протяжении изученного периода обнаружен достоверный тренд (p <0,001) снижения частоты лимфомы Ходжкина у детей, в том числе младшего возраста (Рис. 3.66). В полновозрастной популяции аналогичная тенденция была менее выражена (p = 0,002).

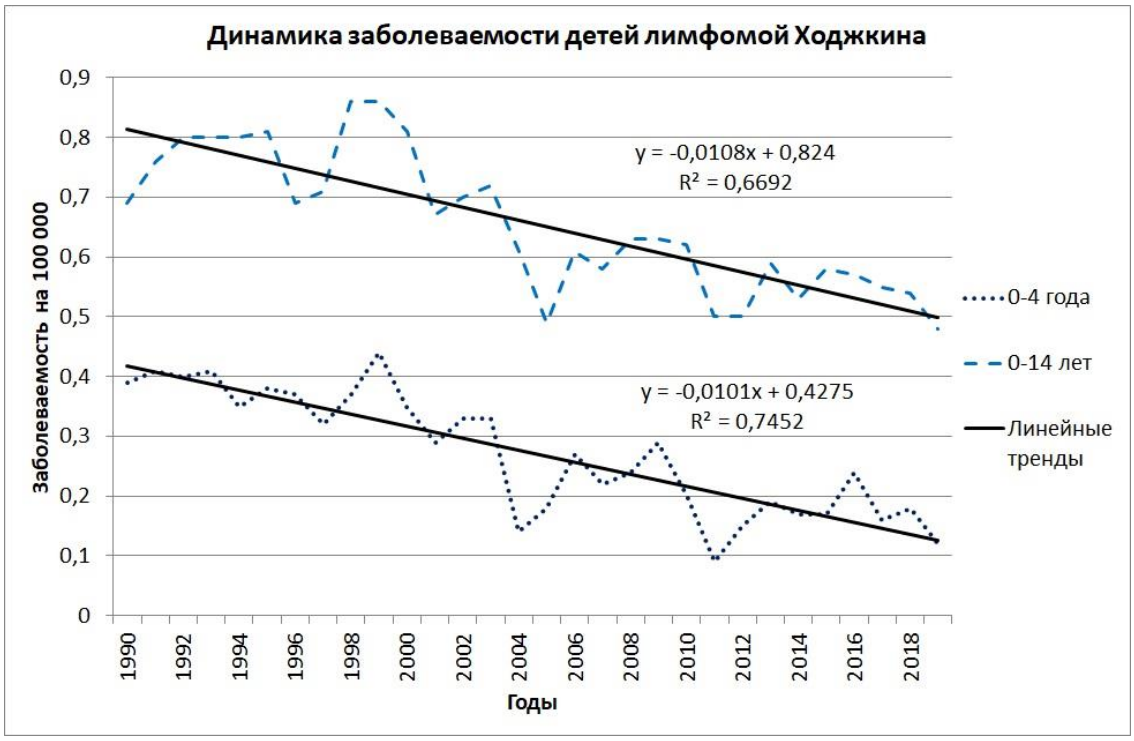


Рисунок 3.66. Сравнительная динамика частоты лимфомы Ходжкина в России у детей младшего возраста и в детской популяции в целом (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Анализ по Пирсону установил корреляцию заболеваемости детей лимфомой Ходжкина с числом лесных пожаров при нулевом лаге (Табл. 3.29). Также обнаружена зависимость колебаний частоты данной формы лимфом от числа солнечных пятен, причем лаг для показателей детской популяции в целом значительно превышал таковой для возрастной группы 0–4 года. Аналогичным соотношением лагов характеризовались связи заболеваемости детей лимфомой Ходжкина с индексами геомагнитной активности.

В полновозрастной популяции 0–85+ лет выявлена сильная корреляции частоты лимфомы Ходжкина с числом лесных пожаров, магнитных бурь и всеми видами геомагнитных индексов, при отсутствии зависимости от числа солнечных пятен (Табл. 3.29, Рис. 3.67). При этом на Рис. 3.67 можно отметить высокое

подобие полиномиальных трендов заболеваемости лимфомой и числа лесных пожаров.

Таблица 3.29. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лимфомы Ходжкина в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,364	*0,057	0	0,416	0,022	0	0,623	0,000	0
ПП	-			-			-		
SN	0,480	0,007	0	0,460	0,011	8	-		
W	0,455	0,011	0	0,401	0,028	8	-		
ГБ	-			-			0,361	0,050	0
ПН	-			-			-		
ВН	-			-			-		
PC	0,569	0,001	1	0,552	0,002	9	0,471	0,009	8
AE	0,507	0,004	0	0,572	0,001	9	0,454	0,012	8
AL	-0,508	0,004	4	-0,566	0,001	9	-0,474	0,008	8
AU	0,518	0,003	0	0,557	0,001	9	0,419	0,021	6
Kp	0,643	0,000	0	0,621	0,000	9	0,580	0,001	6
Ap	0,595	0,001	0	0,596	0,001	9	0,471	0,009	6
Dst	-0,626	0,000	1	-0,572	0,001	9	-0,496	0,005	6
μ	-			-			-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

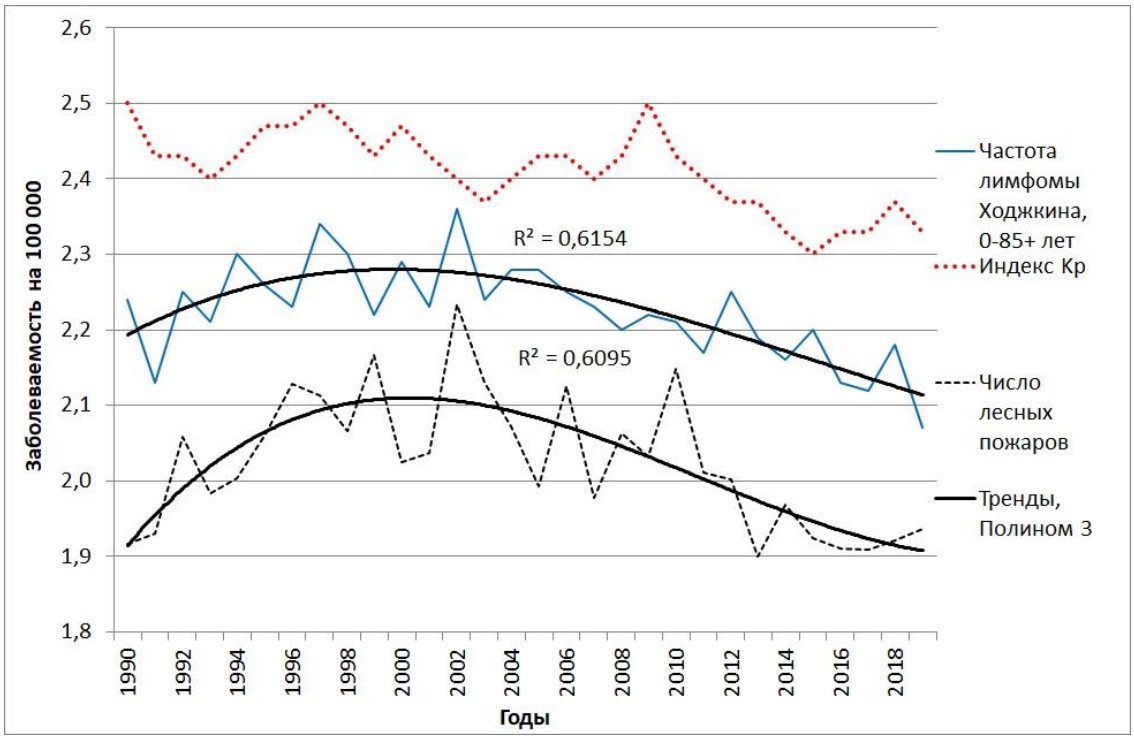


Рисунок 3.67. Сравнительная динамика заболеваемости лимфомой Ходжкина (0–85+ лет, грубый показатель на 100 000, оба пола), геомагнитного среднеширотного индекса (Кр x 10^{-2} + 2,2; лаг 6) и лесных пожаров (число пожаров x 10^{-5} + 1,8; лаг 0)

Анализ связей частоты лимфомы Ходжкина с факторами окружающей среды по декадам обнаружил значительные отличия в зависимости от возраста подгрупп. Для детей, в том числе младшего возраста, первые две декады характеризовались сильными корреляциями с показателями активности Солнца и геомагнитными индексами, а также космическими лучами, при многолетних лагах значительной протяженности. В третьей декаде (2010–2019 гг.) отмечена зависимость от числа лесных пожаров, отсутствовавшая в предыдущие годы, при полном отсутствии взаимосвязи с факторами космической погоды (Табл. 3.30, 3.31).

В полновозрастной популяции 0–85+ лет, напротив, наиболее выраженные связи со всем спектром экологических факторов, включая лесные пожары, зафиксированы в третьей декаде, при незначительной выраженности в 1990–2009 гг. (Табл. 3.32.). Имелось лишь одно, но важное сходство с заболеваемостью у детей в виде корреляции с космическими лучами в первых двух декадах.

Таблица 3.30. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лимфомы Ходжкина в возрасте 0–4 года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			0,587	*0,074	6
ПП	-			-			-		
SN	0,686	0,029	10	0,694	0,026	10	-		
W	0,648	0,043	10	0,692	0,026	10	-		
ГБ	-			-			-		
ПН	-			-			-		
ВН	0,876	0,001	10	-			-		
PC	-0,679	0,031	3	0,868	0,001	8	-		
AE	0,664	0,036	10	0,722	0,018	8	-		
AL	-			-0,725	0,018	8	-		
AU	0,723	0,018	10	0,697	0,025	9	-		
Kp	0,654	0,040	9	0,710	0,021	8	-		
Ap	-			0,797	0,006	8	-		
Dst	-0,713	0,021	10	-0,891	0,001	8	-		
μ	0,670	0,034	6	0,684	0,029	4	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица 3.31. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лимфомы Ходжкина в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			0,634	0,049	7
ПП	-			-			-		
SN	-			0,793	0,006	10	-		
W	-			0,785	0,007	10	-		
ГБ	0,713	0,021	0	-			-		
ПН	0,762	0,010	0	-			-		
ВН	-			0,652	0,041	0	-		
PC	0,736	0,015	10	0,874	0,001	9	-		
AE	0,678	0,031	10	0,874	0,001	9	-		
AL	-0,689	0,028	10	-0,841	0,002	9	-		
AU	0,651	0,042	10	0,834	0,003	9	-		
Kp	-			0,836	0,003	8	-		
Ap	-			0,897	0,000	9	-		
Dst	-0,674	0,033	10	-0,887	0,001	9	-		
μ	-			0,779	0,008	5	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица 3.32. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лимфомы Ходжкина в возрасте 0–85+ лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			0,661	0,037	2
ПП	-			-			-		
SN	-			0,649	0,043	1	0,684	0,029	10
W	-			-			0,697	0,025	10
ГБ	-			-			0,680	0,031	10
ПН	-			-			0,623	0,054	9
ВН	-			0,619	*0,057	2	0,712	0,021	10
PC	-			-			0,653	0,041	10
AE	-0,730	0,016	2	-			0,687	0,028	10
AL	0,710	0,021	2	-			-0,670	0,034	10
AU	-0,739	0,015	2	-			0,704	0,023	10
Kp	-			-			0,666	0,036	9
Ap	-			-			0,688	0,028	9
Dst	0,675	0,032	2	0,645	0,044	6	-0,828	0,003	10
μ	0,755	0,012	0	0,735	0,015	7	-		

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Сопоставление полученных в популяции России результатов с аналогичным исследованием, проведенным в Хабаровском крае в когортах детей младшего возраста 0–4 лет 1972–1988 гг. рождения, позволяет установить элементы

сходства и некоторые различия. Подобие заключается в том, что как в более раннем периоде в Хабаровском крае (Рис. 3.26), так и в масштабе России, обнаружена корреляция между числом лесных пожаров и заболеваемостью лимфомой Ходжкина. Однако сила связи в когортах детей младшего возраста была значительно выше, а лаг составлял 2 года к году рождения. Суммирование данной продолжительности лага с возрастом первого пика заболеваемости (4 года) позволяет оценить величину популяционного лага в размере 6 лет. Это превышает показатели лага, полученные для всех возрастных групп в России, которые не выходили за пределы одного года.

Также сходство заключается в том, что при сравнении графиков динамики числа лесных пожаров и частоты лимфомы Ходжкина в России, как и в более раннем периоде в Хабаровском крае, имеет место совпадение экстремумов показателей, и значительное подобие полиномиальных трендов динамических рядов пожаров и заболеваемости.

Наличие трех возрастных пиков заболеваемости лимфомой Ходжкина свидетельствует о различных путях возникновения этой опухоли на этапах онтогенеза. Пик в раннем детском возрасте отражает пренатальный и ранний постнатальный генез заболевания. Увеличение заболеваемости в пожилом периоде жизни объяснимо кумуляцией канцерогенных эффектов и развитием инволютивной иммуносупрессии. Наибольший интерес вызывает то обстоятельство, что основная масса случаев лимфомы Ходжкина приходится на возраст максимальной репродуктивной активности. Это может быть свидетельством важной роли половых гормонов в патогенезе опухоли на данном этапе жизни. Указанное предположение подтверждается тем, что клетки Березовского-Рида-Штернберга содержат преимущественно β-рецепторы эстрогенов [423], стимуляция которых, согласно экспериментальным данным, способна снизить рост опухолевых клеток за счет индукции в них аутофагии [257]. В пользу этого говорит также регрессия лимфомы Ходжкина на фоне высоких доз диэтилстильбестрола [457].

Таким образом, ежегодные колебания частоты лимфомы Ходжкина не являются спорадическими. В определенной степени они обусловлены изменениями интенсивности лесных пожаров и факторов космической погоды. При этом указанные корреляции носят сложный характер, отражая, наряду с влиянием экологических факторов, роль иных этиопатогенетических параметров (иммунный и гормональный статус, вид адаптационной реакции, уровень реактивности, и другие).

3.3.2.6. Неходжкинские лимфомы

В период с 1990 по 2019 гг. в России диагностировано 195008 случаев заболевания неходжкинскими лимфомами (НХЛ), из них 7512 у детей, в том числе 2126 до возраста 5 лет. Грубые показатели заболеваемости приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5). Анализ повозрастной заболеваемости НХЛ установил бимодальный характер распределения, с возникновением новообразований преимущественно в зрелом возрасте (Рис. 3.68, 3.69, 3.70).

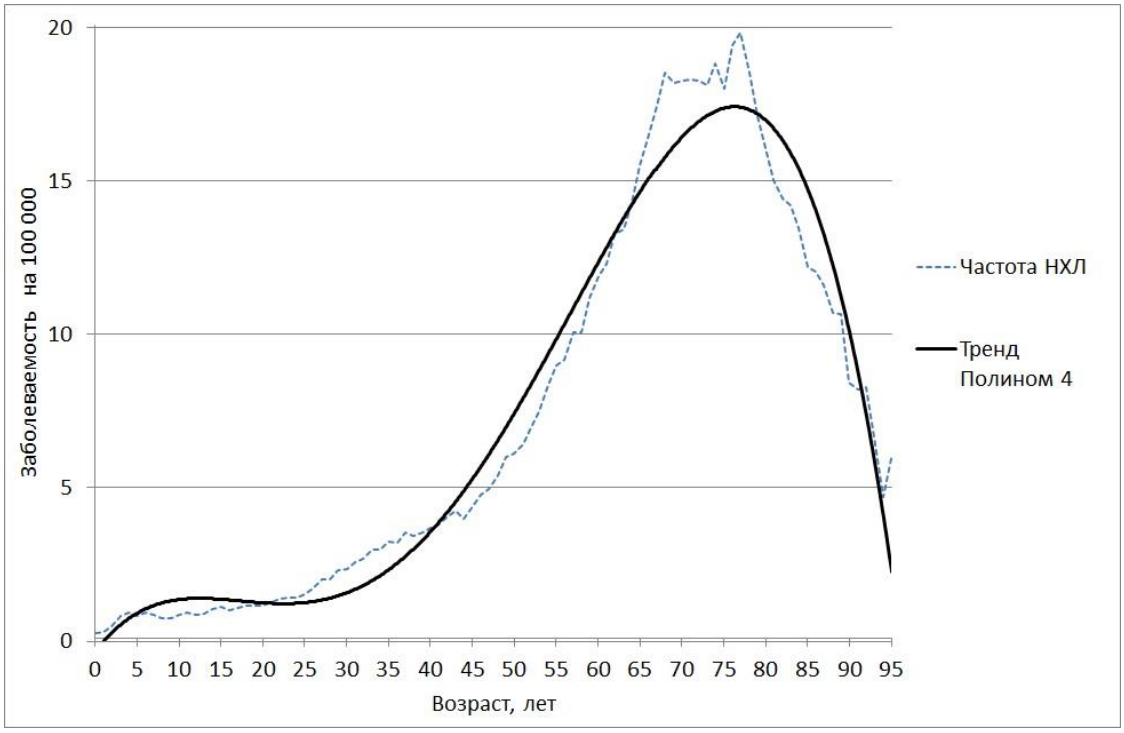


Рисунок 3.68. Повозрастная частота НХЛ в России в 2010–2019 гг. (грубый показатель на 100 000, оба пола)

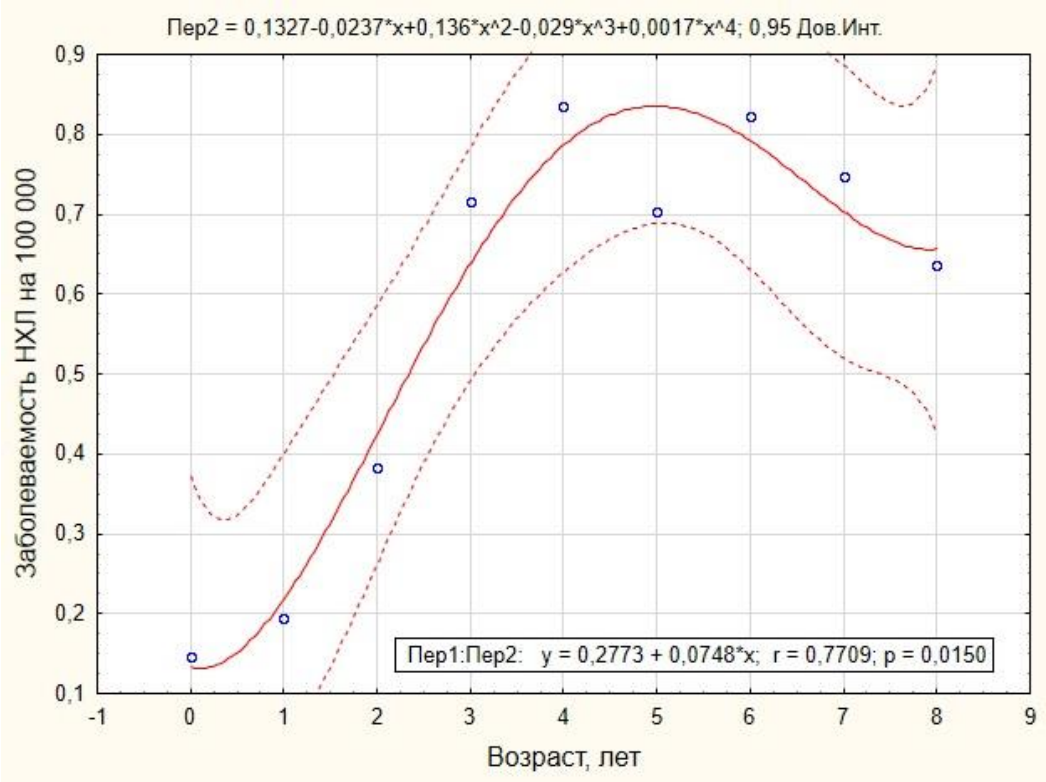


Рисунок 3.69. Диаграмма рассеяния заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в России в 2010–2019 гг., возраст 0–8 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

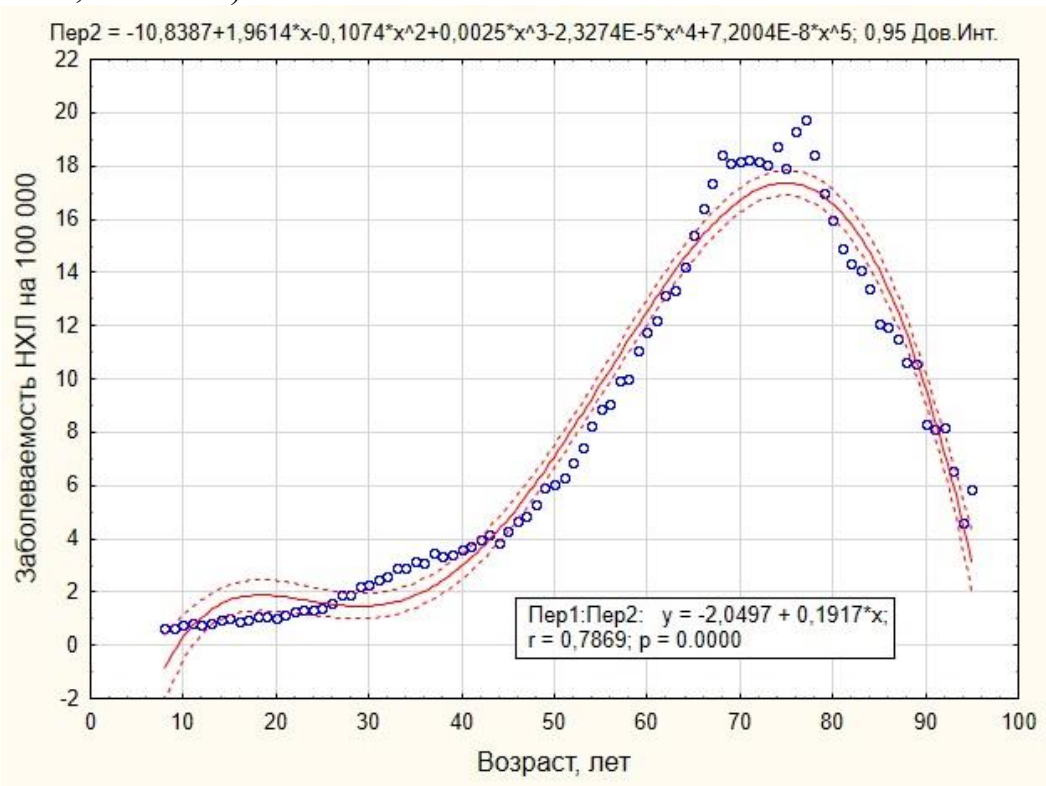


Рисунок 3.70. Диаграмма рассеяния заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в России в 2010–2019 гг., возраст 8–95 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

После разделения эмпирического графика по точке излома (8 лет) путем последующего полиномиального регрессионного анализа фрагментов уточнено положение пиков заболеваемости, которые приходятся на возраст 5 и 75 лет (Рис. 3.69, 3.70).

Динамические ряды частоты НХЛ в возрастных группах 0–4 года и 0–85+лет, имели нормальный характер распределения, тогда как в возрасте 0–14 лет незначительно отличались от него. Связи ФОС с нормализованными показателями частоты НХЛ в группе 0–14 лет приведены в Приложении (Табл. П.9).

Динамика заболеваемости НХЛ имела противоположные тенденции у детей и в полновозрастной популяции 0–85+ лет (Рис. 3.71, 3.72). В то время как заболеваемость у детей в возрасте 0–4 г. и 0–14 лет снижалась (p = 0,018 и 0,001 соответственно), в целом в популяции отмечен ее достоверный рост (p <0,001).

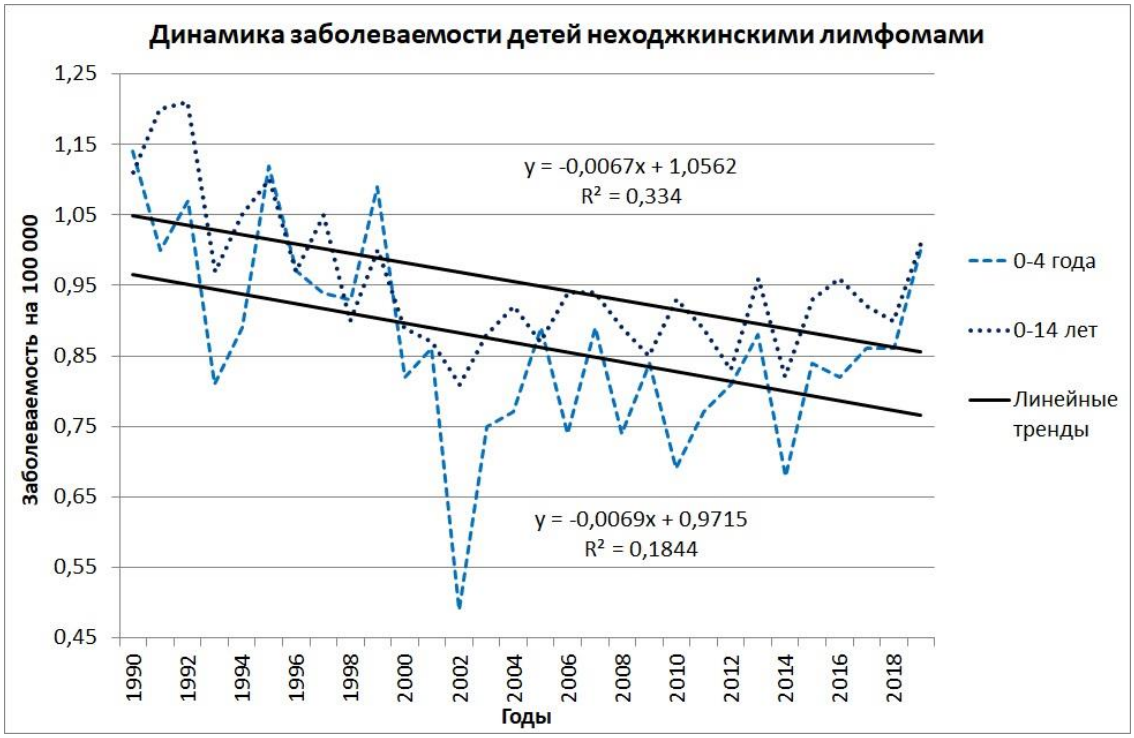


Рисунок 3.71. Сравнительная динамика частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей в России в возрасте 0–4 г. и 0–14 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

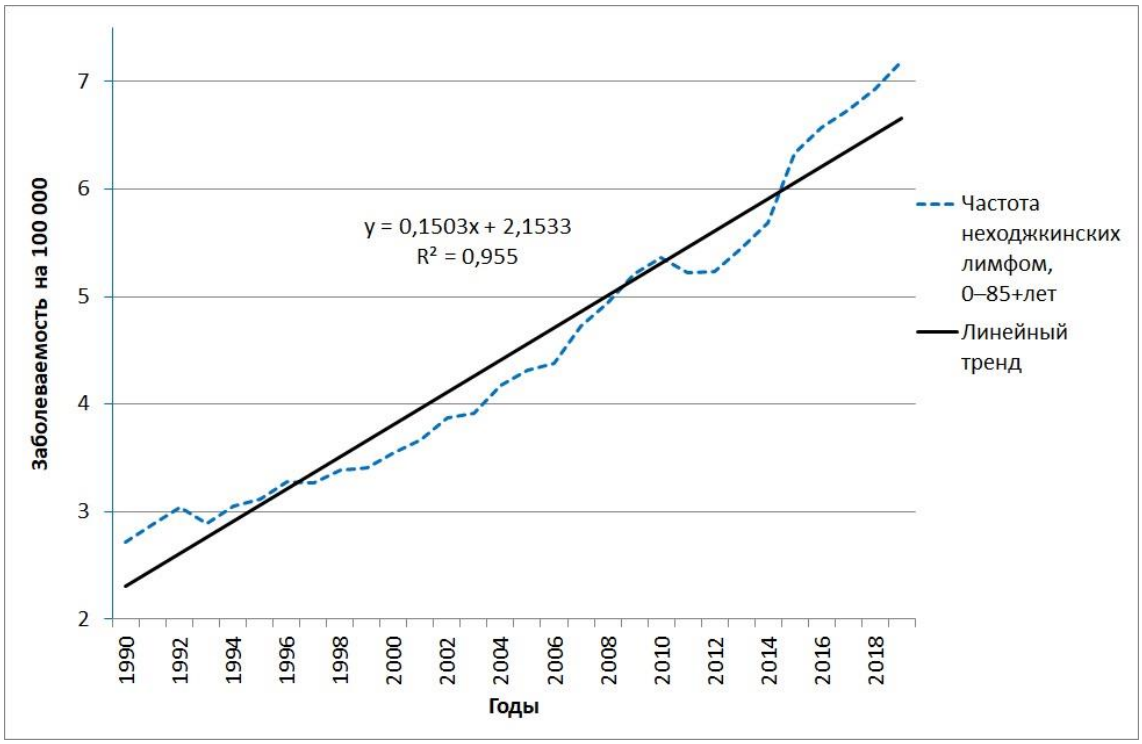


Рисунок 3.72. Динамика частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) в России (0–85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола)

При изучении динамических рядов солнечных пятен, чисел Вольфа и числа магнитных бурь ни в одной из возрастных групп связи с частотой НХЛ в 1990–2019 гг. обнаружено не было. Однако исследование геомагнитных индексов позволило установить наличие корреляции заболеваемости в группе детей младшего возраста 0–4 лет в этом периоде с индексами PC, AE, Kp (лаг 1 год), и AU, Ap при лаге 6 лет (Табл. 3.33). В детской популяции в целом (0–14 лет) корреляция с этими же индексами отмечена при лаге 1 год. В полновозрастной популяции 0–85+ лет, напротив, подобной зависимости не наблюдалось, однако была выявлена связь с индексом AL (лаг 8 лет), Dst (лаг 0), и космическими лучами. Последняя достигла уровня сильной, также с нулевым лагом.

Помимо этого, установлено наличие корреляции заболеваемости НХЛ в детской и полновозрастной популяции с площадью лесных пожаров, достигшей в группе 0–85+ лет уровня сильной при нулевом лаге (Рис. 3.73).

Таблица 3.33. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой неходжкинских лимфом в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			0,579	0,001	15
ПП	-			0,522	0,018	10	0,745	0,000	0
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	-			-			-		
ПН	-			-			-		
ВН	-			-			-		
PC	0,425	0,019	1	0,472	0,008	1	-0,633	0,000	0
AE	0,426	0,019	1	0,493	0,006	1	-0,546	0,002	0
AL	-0,445	0,014	1	-0,482	0,007	1	0,528	0,003	0
AU	0,397	0,030	6	0,491	0,006	1	-0,556	0,001	1
Kp	0,402	0,028	1	0,557	0,001	1	-0,660	0,000	0
Ap	0,395	0,031	6	0,548	0,002	1	-0,681	0,000	8
Dst	-0,397	0,030	1	-0,569	0,001	1	0,654	0,000	0
μ	-			-			0,789	0,000	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

Изучение заболеваемости детей младшего возраста 0–4 лет раздельно по декадам связей с числом солнечных пятен и числами Вольфа не обнаружило. Исследование геомагнитных индексов установило корреляцию частоты НХЛ в этой возрастной подгруппе только во второй декаде (2000–2009 гг.) с единственным из индексов, AL (r = 0,692; p = 0,027; лаг 8), в третьей декаде – с космическими лучами (r = 0,664; p = 0,036; лаг 0) и площадью лесных пожаров (r = 0,616; p = 0,058 ; лаг 5).

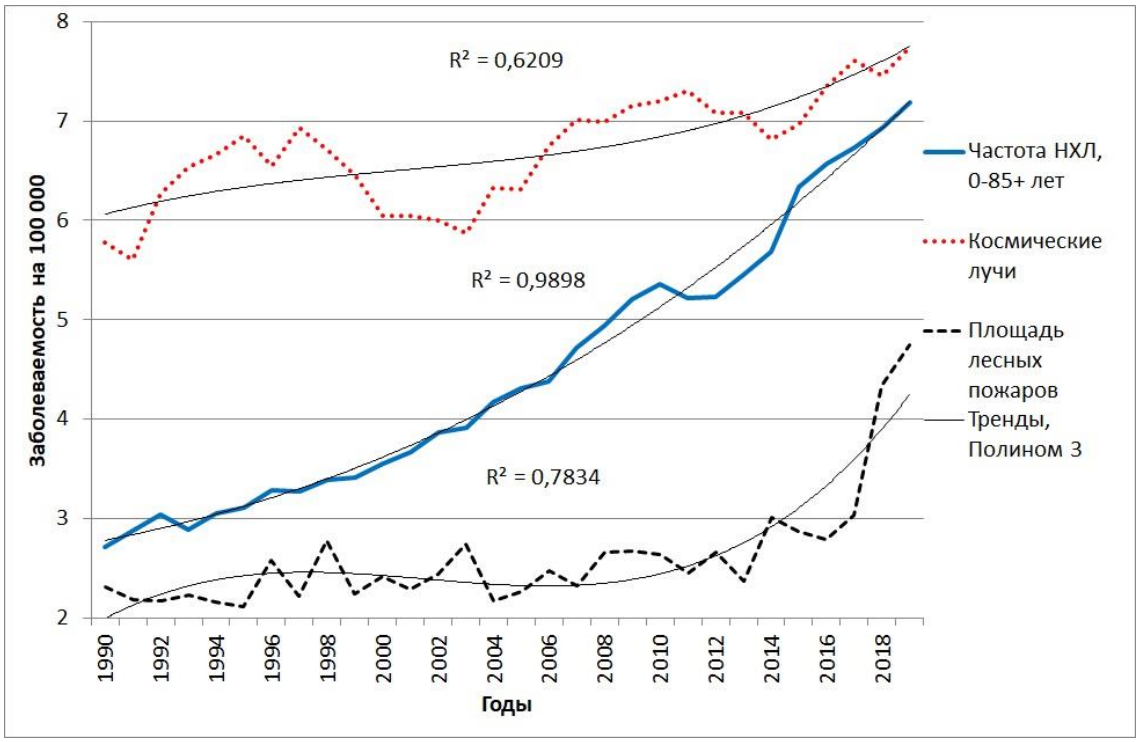


Рисунок 3.73. Сравнительная динамика частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) в России (0–85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола), космических лучей (число лучей/сек. без корректировки x $10^{-1,5}$– 1; лаг 0) и площади лесных пожаров (кв. км x $10^{-4,5}$ + 2; лаг 0)

В масштабе всей детской популяции России (0–14 лет) в первой декаде (1990–1999 гг.) обнаружена положительная корреляция с индексами солнечной активности, магнитными бурями с постепенным началом и геомагнитными индексами Северного полушария. Во второй декаде появилась связь с числом лесных пожаров и солнечных пятен. В третьей декаде (2010–2019 гг.) возникла корреляция с площадью лесных пожаров, и с космическими лучами, имеющая тенденцию достоверности (Табл. 3.34).

В полновозрастной популяции 0–85+ лет в третьей декаде также отмечена сильная связь с площадью лесных пожаров при нулевом лаге. Помимо этого, во всех трех декадах установлено наличие сильных связей со всеми факторами космической погоды, усиливающихся в динамике вплоть до уровня очень сильных. Особое внимание обращают на себя приблизившаяся к единице сила связи с космическими лучами, и значительное усиление корреляции с числами Вольфа в сочетании с одновременным укорочением лага в 2 раза (Табл. 3.35, Рис. 3.74).

Таблица 3.34. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой неходжкинских лимфом в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,665	0,036	8	-		
ПП	-			-			0,740	0,014	1
SN	0,685	0,029	0	0,676	0,032	5	-		
W	0,688	0,028	0	0,664	0,036	4	-		
ГБ	-			-			-		
ПН	0,737	0,015	8	-			-		
ВН	-			-			-		
PC	-0,767	0,010	4	-			-		
AE	-			-			-		
AL	-			-			-		
AU	-			-			-		
Kp	0,750	0,013	1	-			-		
Ap	0,747	0,013	1	-			-		
Dst	-0,668	0,035	1	-			-		
μ	-			-			0,604	*0,065	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица 3.35. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой неходжкинских лимфом в возрасте 0–85+ лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам.

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			0,800	0,005	0
SN	0,704	0,023	6	0,801	0,005	6	**0,906**	0,000	3
W	0,713	0,021	6	0,825	0,003	6	**0,911**	0,000	3
ГБ	-			0,726	0,018	6	0,729	0,017	2
ПН	0,676	0,032	4	-			0,704	0,023	2
ВН	-			0,796	0,006	7	0,835	0,003	4
PC	-			0,719	0,019	4	0,723	0,018	2
AE	-0,791	0,006	1	-0,809	0,005	0	0,874	0,001	3
AL	0,760	0,011	1	0,766	0,010	0	0,865	0,001	9
AU	-0,803	0,005	1	-0,861	0,001	0	0,905	0,000	3
Kp	-0,787	0,007	1	-0,815	0,004	0	0,858	0,002	2
Ap	-0,703	0,023	1	-0,795	0,006	0	0,829	0,003	3
Dst	0,705	0,023	1	**0,905**	0,000	0	0,895	0,000	10
μ	0,792	0,006	1	**0,938**	0,000	0	0,676	0,032	0
μ	-			**-**			**0,984**	0,000	9

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

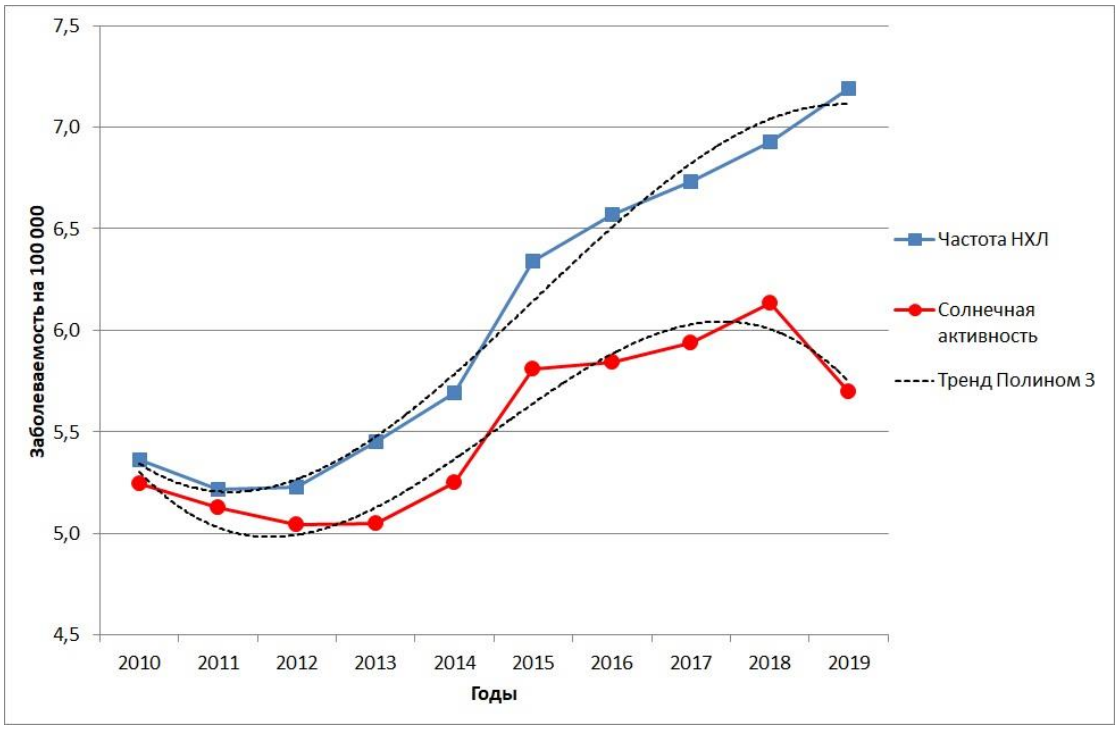


Рисунок 3.74. Сравнительная динамика солнечной активности (числа Вольфа x 10^{-2} + 5; лаг 3) и частоты неходжкинских лимфом (НХЛ) в полновозрастной популяции России (0–85+ лет) в 2010–2019 гг. (оба пола, грубые показатели на 100 000)

На представленном рис. 3.74 хорошо видна высокая степень сопряженности динамических рядов активности Солнца и показателя заболеваемости НХЛ в России.

Таким образом, выявление связи между активностью Солнца и заболеваемостью НХЛ детей и взрослых в России подтверждает данные, полученные в популяции детей младшего возраста Хабаровского края. Тот факт, что во всех трех декадах в детских и полновозрастной субпопуляциях сила связи заболеваемости с числом солнечных пятен и с числами Вольфа, а также величина лага были идентичными при незначительных отличиях, позволяет рассматривать эти индексы солнечной активности при проведении экологических исследований в качестве равноценных.

Два пика повозрастной заболеваемости НХЛ свидетельствуют о сходстве этиопатогенеза входящих в данную группу лимфом и обоснованности их объединения, а также о значительном различии причин и механизмов возникновения этих новообразований у детей и взрослых.

Представляет значительный интерес выявленная корреляция индексов геомагнитной активности с частотой НХЛ. Согласно заключению Международного агентства по изучению рака, низкочастотные магнитные поля являются возможным канцерогеном для человека [303]. В свете этого связь заболеваемости детей в России с индексами PC Tule, AE, AU, Kp и Ap, отражающими геомагнитную активность на ее территории в высоких и средних широтах, позволяет предположить этиологическую роль указанного фактора внешней среды в генезе данных новообразований.

Иначе обстоит ситуация с заболеваемостью НХЛ взрослых, показавшая связь с индексами AL и Dst. Дело в том, что AL индекс (auroral low) отражает магнитную активность в высоких широтах Северного полушария только местной зимой, а летом, напротив, он демонстрирует связь с противоположной полярной шапкой [343]. Что касается Dst, этот индекс характеризует геомагнитную активность в низких широтах [87]. Представляется наиболее вероятным, что обнаруженная связь с индексами AL и Dst, находящимися в противофазе с индексами Северного полушария, является косвенным отражением значительного ослабления последних, и возникающего вследствие этого усиления воздействия космических лучей.

3.3.2.7. Лейкоз

За период с 1990 по 2019 гг. в России было зарегистрировано 303 931 случай заболевания лейкозом, из них 27303 у детей, в том числе 11948 в возрасте до 5 лет. Грубые показатели заболеваемости приведены в Приложении (Табл. П.3-П.5). Проведенный анализ повозрастной частоты лейкоза в России на основании базы данных Канцер-регистра РФ выявил наличие двух пиков. Первый подъём заболеваемости лейкозом возникает у детей младшего возраста (Рис. 3.75).

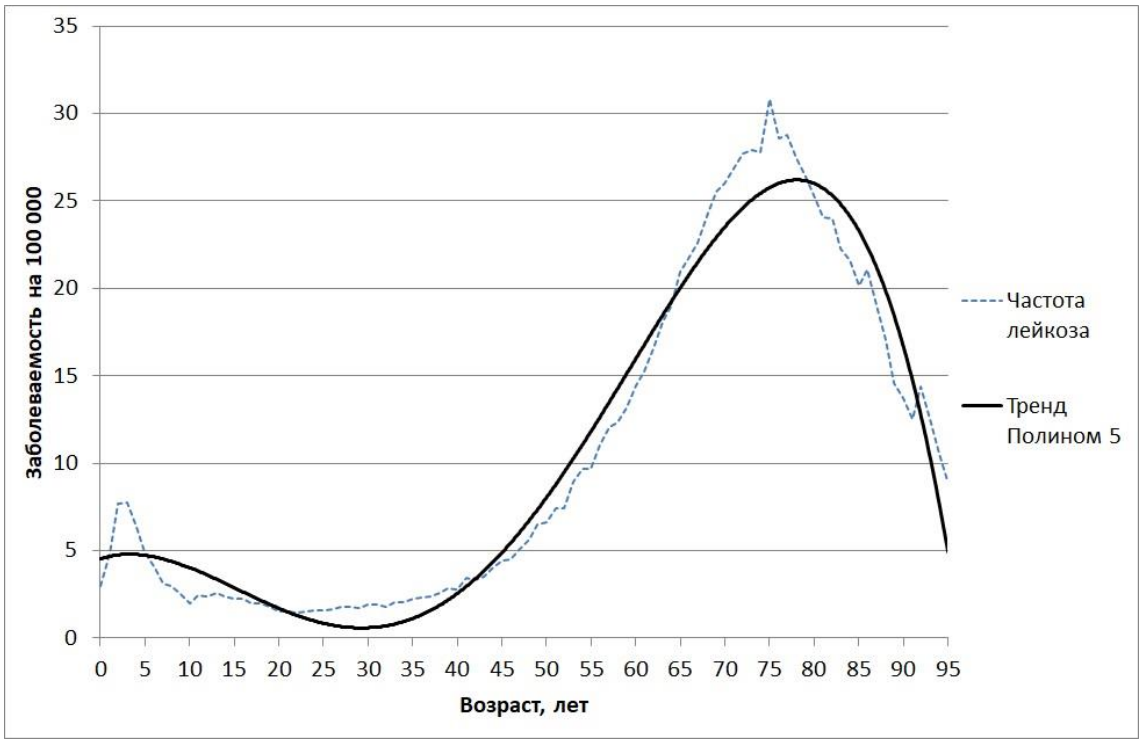


Рисунок 3.75. Повозрастная заболеваемость лейкозом в России в 2010–2019 гг. (грубые показатели на 100 000, оба пола)

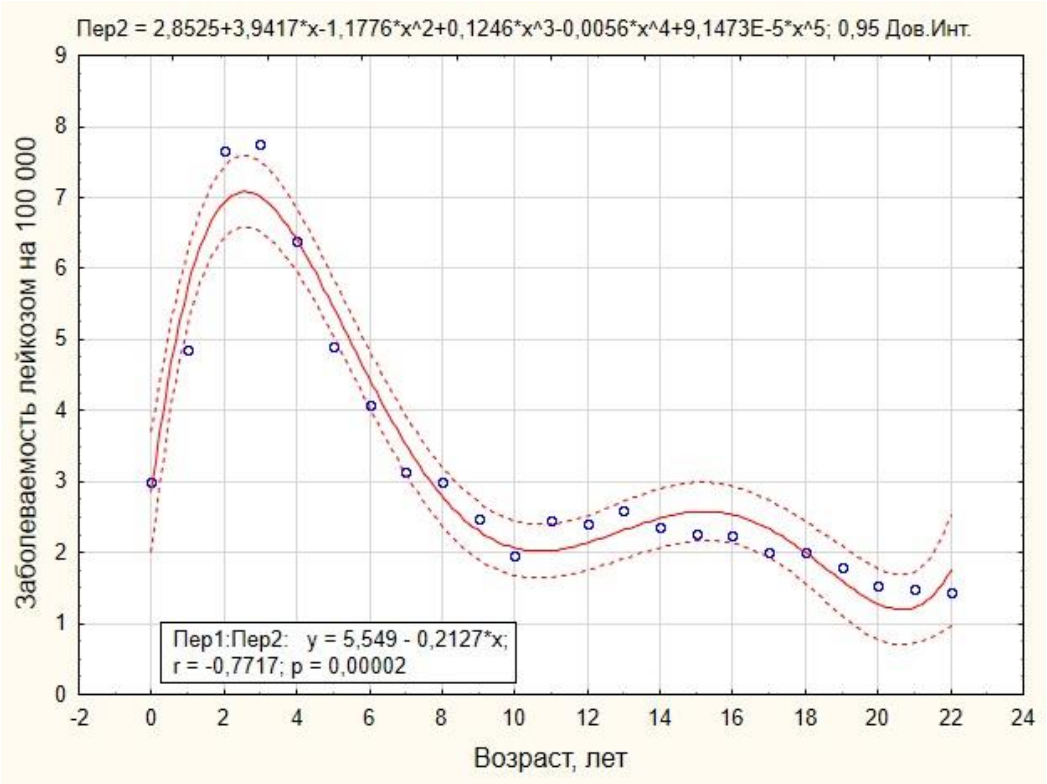


Рисунок 3.76. Диаграмма рассеяния частоты лейкоза в России, возраст от 0 до 22 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

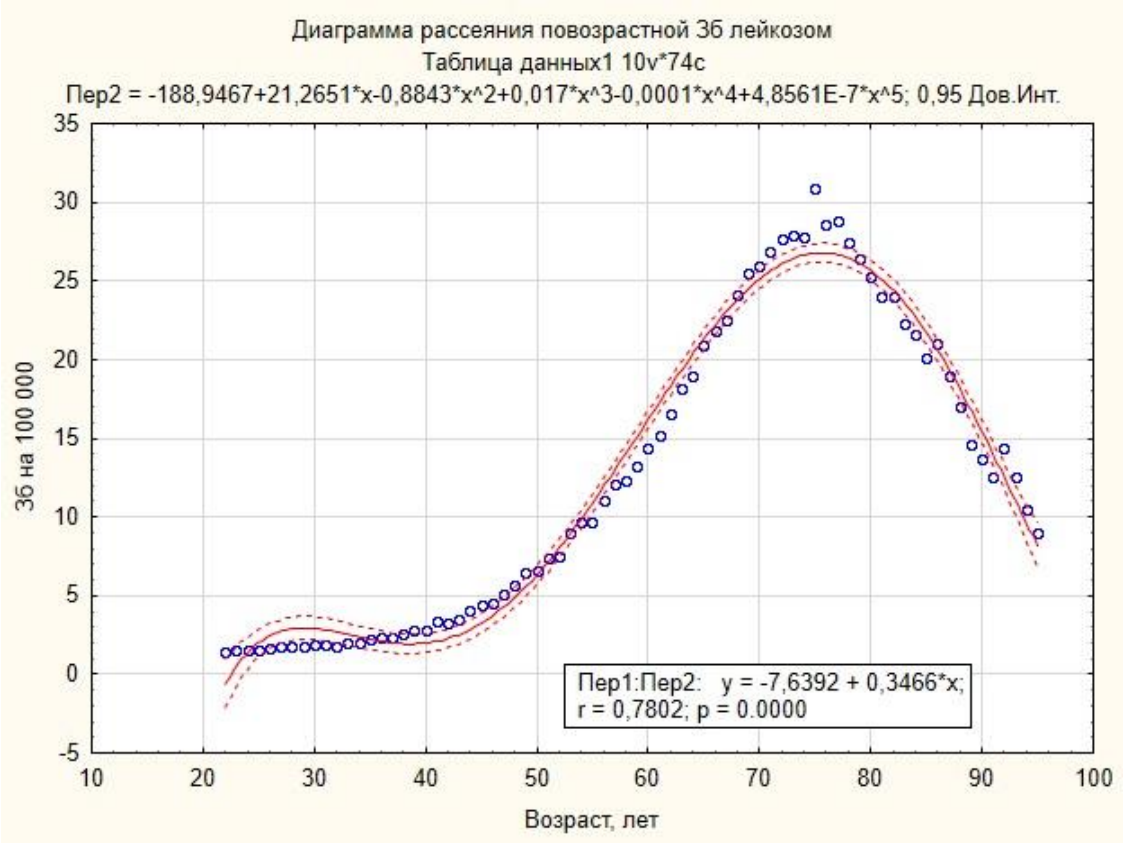


Рисунок 3.77. Диаграмма рассеяния частоты лейкоза в России, возраст от 22 до 95 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Пик его частоты, согласно регрессионному полиномиальному анализу, приходится на 3 года (Рис. 3.76). В последующем частота лейкоза снижается, достигая минимальных показателей к 22 годам. Наибольшее количество пациентов заболевают в последующие периоды жизни с пиком в возрасте 76 лет (Рис. 3.77).

Динамика заболеваемости лейкозом во всех возрастных субпопуляциях (0–4 года, 0–14 лет, 0–85+ лет) продемонстрировала достоверный рост ($p < 0{,}001$; Рис. 3.78, 3.79).

Распределение данных о заболеваемости лейкозом в возрасте 0–4 года носило нормальный характер, в детской (0–14 лет) и в полновозрастной популяциях (0–85+ лет) имелось небольшое отклонение от него.

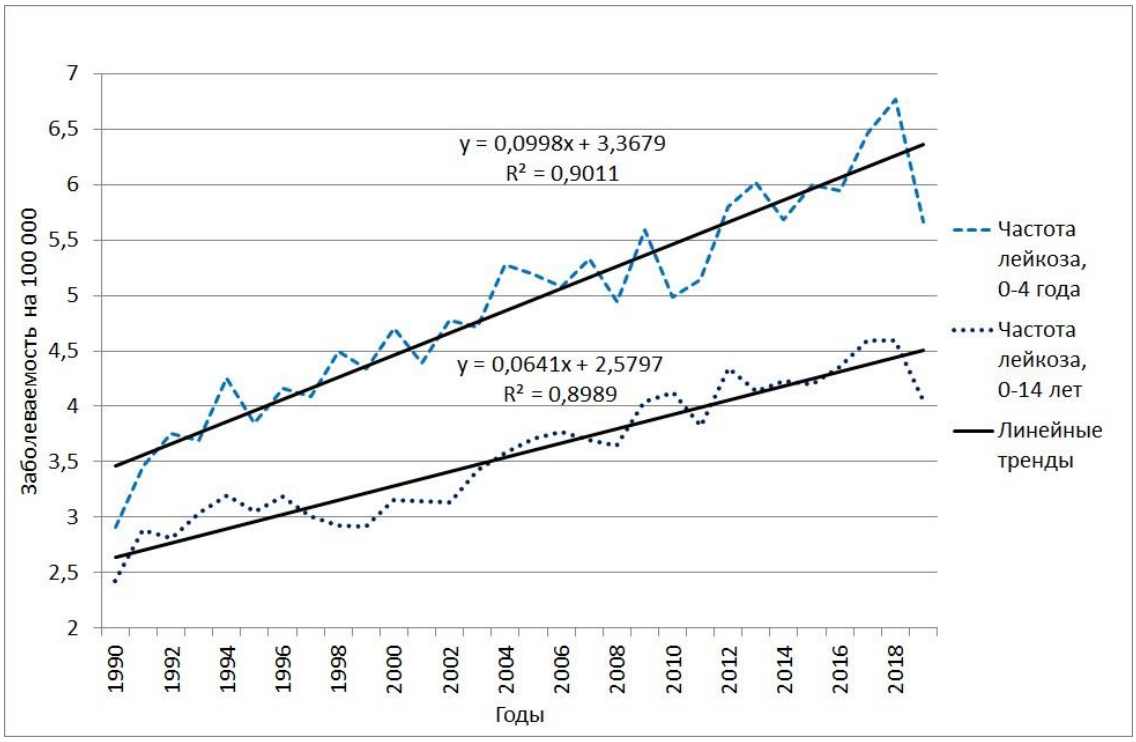


Рисунок 3.78. Динамика заболеваемости лейкозом в России в возрасте 0–14 лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

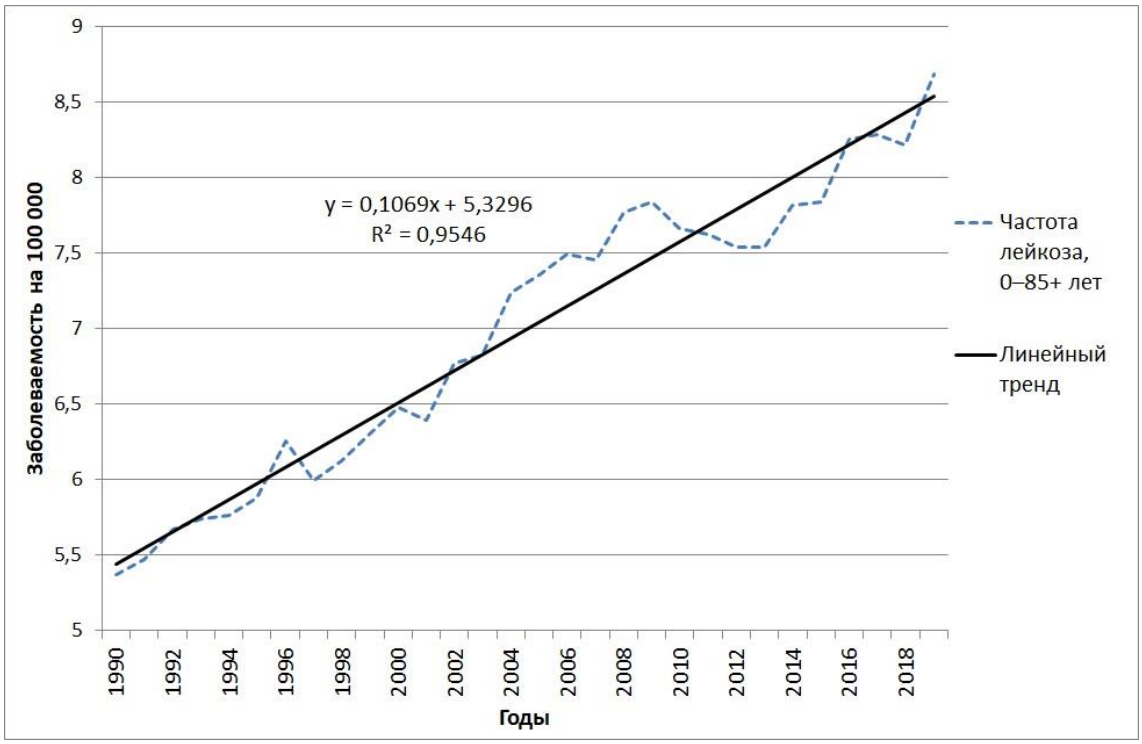


Рисунок 3.79. Динамика заболеваемости лейкозом в России в возрасте 0–85+ лет (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Исследование связи заболеваемости лейкозом с числом лесных пожаров выявило ее во всех возрастных группах, при весьма значительной величине лага

(13–15 лет). Площадь пожаров имела более сильную корреляцию с лейкемией при менее продолжительном лаге (2–4 года). Можно предположить, что именно эта характеристика является наиболее значимой при оценке воздействия лесных пожаров на популяцию, тогда как связь с их числом, возможно, является косвенным отражением иных процессов.

Изучение зависимости частоты лейкоза во всех возрастных субпопуляциях в России в 1990–2019 гг. от индексов солнечной активности таковой не обнаружило. Однако корреляционный анализ по Пирсону установил наличие сильной высокодостоверной отрицательной связи между частотой лейкемии в 1990–2019 гг. с индексами PC, AE, AU, Kp, Ap, и положительной – с индексами AL и Dst. Корреляция с космическими лучами также была положительной при сильном уровне связи во всех возрастных группах (Табл. 3.36, Рис. 3.80).

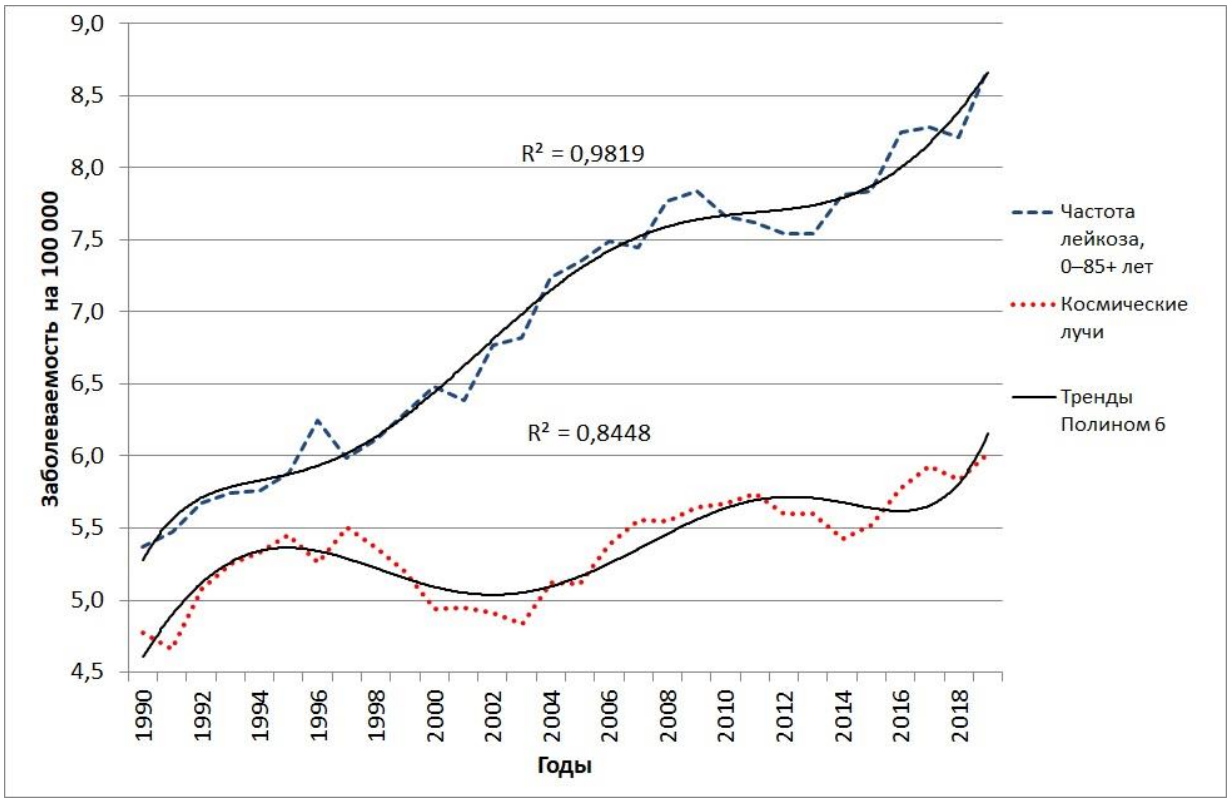


Рисунок 3.80. Сравнительная динамика заболеваемости лейкозом в России (0–85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола) и космических лучей (число лучей / сек. без корректировки x $10^{-1,7}$ + 0,5; лаг 0).

В популяции детей младшего возраста обнаружена зависимость от магнитных бурь, преимущественно с постепенным началом (Табл. 3.36).

Таблица 3.36. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лейкоза в России в 1990–2019 гг.

ФОС	Возрастные группы, лет								
	0–4			0–14			0–85+		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	0,583	0,022	15	0,690	0,004	15	0,519	0,033	13
ПП	0,667	0,000	4	0,636	0,000	2	0,696	0,000	2
SN	-			-			-		
W	-			-			-		
ГБ	0,510	0,004	5	-			-		
ПН	0,486	0,006	4	-			-		
ВН	-			-			-		
PC	-0,660	0,000	8	-0,697	0,000	8	-0,675	0,000	0
AE	-0,657	0,000	8	-0,672	0,000	8	-0,609	0,000	0
AL	0,656	0,000	8	0,669	0,000	8	0,617	0,000	8
AU	-0,634	0,000	8	-0,652	0,000	8	-0,624	0,000	0
Kp	-0,755	0,000	7	-0,782	0,000	8	-0,727	0,000	8
Ap	-0,709	0,000	8	-0,738	0,000	8	-0,688	0,000	0
Dst	0,649	0,000	0	0,668	0,000	8	0,734	0,000	0
μ	0,711	0,000	1	0,762	0,000	0	0,741	0,000	0

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

При изучении раздельно по декадам в этом возрасте обнаружена связь с числами солнечных пятен в 2010–2019 гг., и подтверждена зависимость от магнитных бурь во всем периоде наблюдения (Табл. 3.37).

Таблица 3.37. Коэффициент корреляции и лаг между ФОС и частотой лейкоза в возрасте 0–4 года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,608	*0,062	7	-		
ПП	-			0,649	0,042	6	0,647	0,043	3
SN	-			-			0,702	0,024	3
W	-			-			0,686	0,029	3
ГБ	0,661	0,038	5	0,711	0,021	4	0,684	0,029	2
ПН	-			0,664	0,036	4	-		
ВН	-			0,730	0,017	5	0,674	0,033	1
PC	-			0,747	0,013	4	0,844	0,002	1
AE	-0,868	0,001	1	0,637	0,048	4	0,832	0,003	1
AL	0,852	0,002	1	-			-0,847	0,002	1
AU	-0,862	0,001	1	0,698	0,025	6	0,788	0,007	1
Kp	-0,751	0,012	1	-			0,867	0,001	1
Ap	-0,672	0,033	1	-			0,789	0,007	1
Dst	0,745	0,013	1	0,787	0,007	0	0,807	0,005	8
μ	0,806	0,005	1	0,741	0,014	0	0,810	0,005	6

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Отрицательная корреляция с геомагнитными индексами Северного полушария (AE, AU, Kp, Ap), имевшая место в первой декаде, изменилась на положительную в третьей. Сила связи с космическими лучами в динамике выросла, с одновременным значительным удлинением лага (Табл. 3.37).

Таблица 3.38. Коэффициент корреляции и лаг между ФОС и частотой лейкоза в возрасте 0–14 лет в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,704	0,023	7	-		
ПП	-			-			-		
SN	0,805	0,005	4	0,757	0,011	5	0,646	0,044	3
W	0,812	0,004	4	0,758	0,011	5	0,649	0,042	2
ГБ	0,645	0,044	5	0,753	0,012	6	0,743	0,014	2
ПН	-			-			0,718	0,019	2
ВН	0,690	0,027	5	0,806	0,005	6	-		
PC	-0,665	0,036	8	-			-0,773	0,009	8
AE	-0,750	0,013	1	-			-0,780	0,008	8
AL	-			0,632	0,050	8	0,774	0,009	8
AU	-0,787	0,007	1	0,751	0,012	6	-0,782	0,008	8
Kp	-0,731	0,016	8	-0,749	0,013	8	-0,727	0,017	8
Ap	-0,742	0,014	8	-0,667	0,035	10	-0,757	0,011	8
Dst	-0,738	0,015	5	0,821	0,004	0	-0,823	0,003	2
μ	0,669	0,034	0	0,824	0,003	0	0,650	0,042	6

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

В детской популяции в целом (0–14 лет) связи с числом солнечных пятен и космическими лучами присутствовали во всех трех декадах, при этом инверсии знака корреляции в динамике отмечены лишь для индексов AU и Dst (Табл. 3.38).

Частота лейкоза в полновозрастной популяции (0–85+ лет) в 2010–2019 гг. обнаружила сильную зависимость от площади лесных пожаров, при полном отсутствии таковой в первых двух декадах (Табл. 3.39).

Изучение влияния факторов космической погоды на заболеваемость в этой возрастной группе при рассмотрении по декадам выявило сложную картину корреляций. В первой декаде геомагнитные индексы Северного полушария (AE, AU, Kp, Ap) демонстрировали сильную отрицательную, а космические лучи – положительную связь с частотой лейкоза при минимальном лаге (Табл. 3.39).

Во второй декаде у индекса PC и всех авроральных электроджетов обнаружено наличие разнонаправленных в пределах каждого индекса корреляций с разницей лага между ними в 5–7 лет. В этот же период для индексов Kp и Ap выявлено сильная отрицательная, а у индекса Dst и космических лучей – положительная связь при лаге 0 и 10 лет.

В третьей декаде у геомагнитных индексов PC, AE, AL и AU все корреляции изменили знак, при этом разница между лагами увеличилась до 7–9 лет. У индексов Kp, Ap, Dst и космических лучей направление связей при коротких лагах изменилось на противоположное, а при лаге в 10 лет знак корреляции остался прежним, и ее сила значительно увеличилась.

Учитывая разность в 11 лет между цифрами лага во 2-й и 3-й декадах, можно предположить, что в 2010–2019 гг. мы наблюдаем очень сильную связь с факторами предшествующего солнечного цикла, и несколько более слабую с текущим, в котором активность Солнца снизилась.

В отличие от многообразных разнонаправленных связей геомагнитных индексов, число солнечных пятен демонстрирует ровный положительный тренд увеличения корреляции с частотой лейкоза от декады к декаде, вплоть до уровня очень сильной в 2010–2019 гг. (Табл. 3.39, Рис. 3.81).

Таблица 3.39. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой лейкоза в возрасте 0–85+ лет года в России в 1990–2019 гг. раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990–1999			2000–2009			2010–2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			-			-		
ПП	-			-			0,813	0,004	0
SN	0,692	0,027	6	0,803	0,005	5	**0,927**	0,000	4
W	0,697	0,025	6	0,815	0,004	5	**0,920**	0,000	4
ГБ	-			0,728	0,017	5	0,690	0,027	4
ПН	-			-			0,582	0,077	4
ВН	-			0,782	0,008	6	0,746	0,013	4
РС	-			-0,660	0,038	0	0,638	0,047	2
РС	0,649	0,042	5	0,671	0,034	4	-0,848	0,002	10
AE	-0,736	0,015	1	-0,717	0,020	0	0,850	0,002	4
AE	-			0,674	0,032	5	-0,897	0,000	10
AL	0,689	0,028	1	0,661	0,038	0	-0,798	0,006	4
AL	-			-			0,872	0,001	10
AU	-0,776	0,008	1	-0,792	0,006	0	**0,906**	0,000	4
AU	-			0,735	0,015	5	**-0,921**	0,000	10
Kp	-0,752	0,012	0	-0,730	0,017	0	0,864	0,001	2
Kp	-			-0,744	0,014	10	-0,886	0,001	10
Ap	-0,737	0,015	0	-0,733	0,016	0	0,825	0,003	4
Ap	-			-0,718	0,019	10	-0,884	0,001	10
Dst	0,820	0,004	0	0,849	0,002	0	-0,799	0,006	4
Dst	-			0,780	0,008	10	**0,952**	0,000	10
μ	0,860	0,001	1	0,890	0,001	0	0,780	0,008	0
μ	-			0,779	0,008	10	**0,968**	0,000	10

Примечание: ФОС – факторы окружающей среды, ЧП – число лесных пожаров, ПП – площадь лесных пожаров, SN – число солнечных пятен, W – числа Вольфа, ГБ – общее число магнитных бурь, ПН – бури с постепенным началом, ВН – бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst – индексы геомагнитной активности; μ – космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости; лаг – временная задержка (лет).

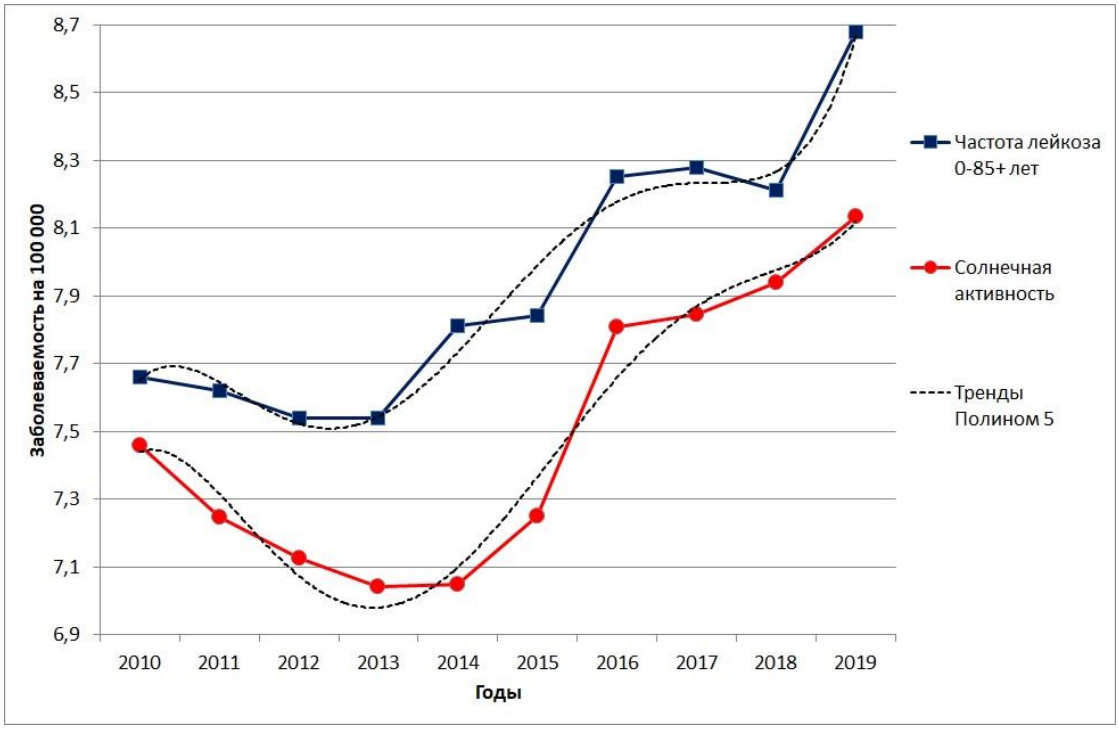


Рисунок 3.81. Сравнительная динамика заболеваемости лейкозом в России в 2010–2019 гг. в возрасте 0–85+ лет (грубые показатели на 100 000, оба пола) и солнечной активности (Числа Вольфа x 10^{-2} +7, лаг 4).

Как видно на Рис. 3.81, имеет место высокая степень подобия динамических рядов заболеваемости лейкозом и среднегодовых чисел Вольфа. Наиболее близкая аппроксимация для обоих динамических ряда получена при использовании полинома 5-й степени, демонстрирующая спад, подъем с выходом на короткое пологое плато, и дальнейший подъема.

Таким образом, установлено наличие связи частоты лейкоза в России во всех возрастных группах с площадью лесных пожаров и космическими лучами.

3.4. Общие закономерности и региональные особенности связи факторов окружающей среды с новообразованиями

3.4.1. Сравнительный анализ связи заболеваемости системными новообразованиями с числом лесных пожаров в регионах Дальнего Востока России

Дальневосточный федеральный округ России (ДВФО), сопоставимый по размерам с континентом, подвержен частым лесным пожарам. Целями настоящего раздела является: а) оценка в комплексе связей между различными онкологическими заболеваниями и лесными пожарами на территории ДВФО для детского и взрослого населения; б) оценка временных лагов указанных связей; в) установление пространственных масштабов этих связей; г) выявление возрастных групп, наиболее чувствительных к воздействию лесных пожаров. Наличие на территории ДВФО больших географических районов, в которых возможно существование статистической связи между характеристиками лесных пожаров и онкологическими заболеваниями широкого спектра, предоставляет необходимые возможности для проверки выдвинутых гипотез.

В данном разделе представлены результаты исследования возможной пространственной и временной связи между лесными пожарами и заболеваемостью раком в период с 1992 по 2019 г. в двух возрастных группах (в детской популяции 0–14 лет, и у населения в целом 0–85+ лет) на территории ДВФО, где часто бывают лесные пожары, с использованием среднегодового числа пожаров за указанный период в качестве условного показателя долговременного воздействия дыма на человека. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в возрастных подгруппах по регионам ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола) представлена в Приложении (Табл. П.10–П.14).

3.4.1.1. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров для административных единиц ДВФО

Значения медиан нормированных показателей заболеваемости раком (ЗР) для всех пяти видов рака в каждой из административных единиц (АЕ) ДВФО имеют статистически значимые различия (p-значения меньше 0.05) как для возрастной группы «дети/подростки в возрасте 0–14 лет», так и для возрастной группы «население в целом» для нормированных единиц, взвешенных по соотношению численности населения в каждой АЕ к общей численности населения в пределах ДВФО (Рис. 3.82 – 3.85). Медианы показателей ЗР и ЧП (одиннадцати для нормированных единиц, и двенадцати для нормированных взвешенных) имеют статистически значимые различия в группе из всех семи АЕ ДВФО для обеих наших возрастных групп. Исключением является ЗР лейкозом для возрастной группы «дети/подростки в возрасте 0–14 лет» для нормированных единиц (p-значение=0.0536 близко к пороговому).

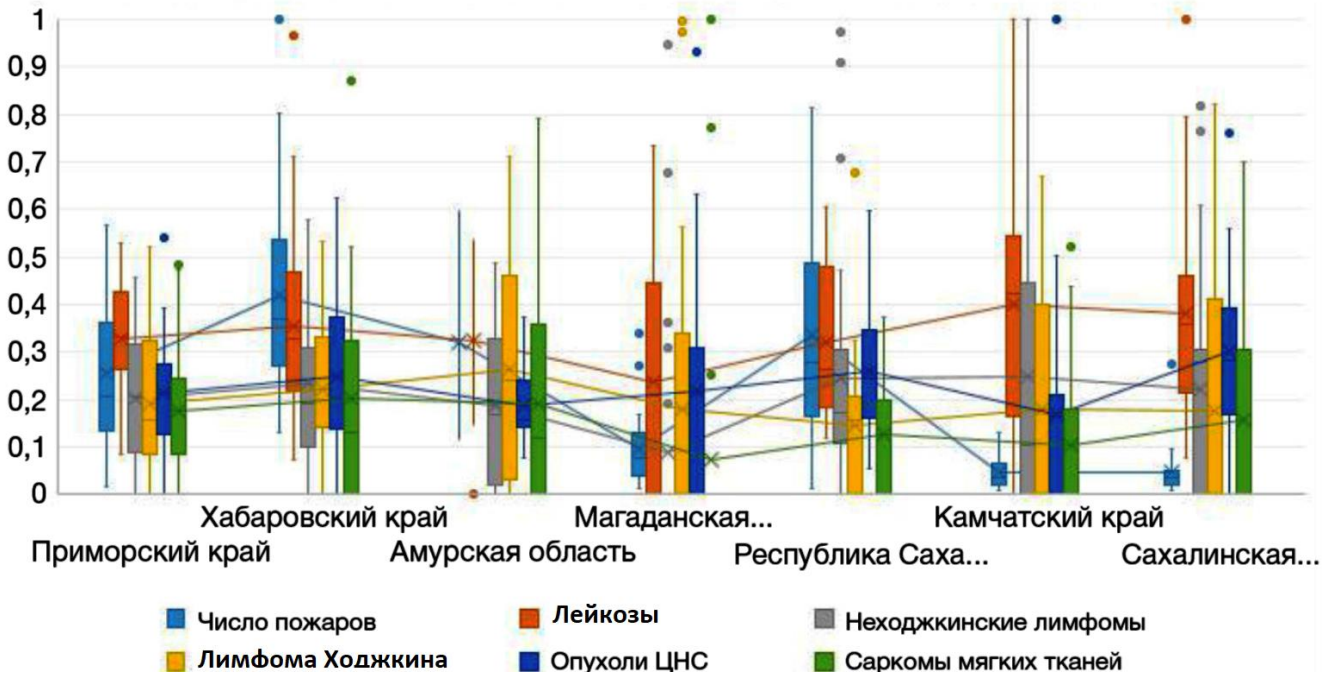


Рисунок 3.82. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров для административных единиц ДВФО. Возрастная группа 0–14 лет (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

Взвешивание по соотношению численности населения в каждой АЕ к общей численности населения в пределах ДВФО улучшает разделение распределений и ЗР и ЧП по АЕ, и статистическую значимость различия медиан и для возрастной группы «дети/подростки в возрасте 0–14 лет» и для возрастной группы «население в целом» (Рис. 3.83 - 3.85).

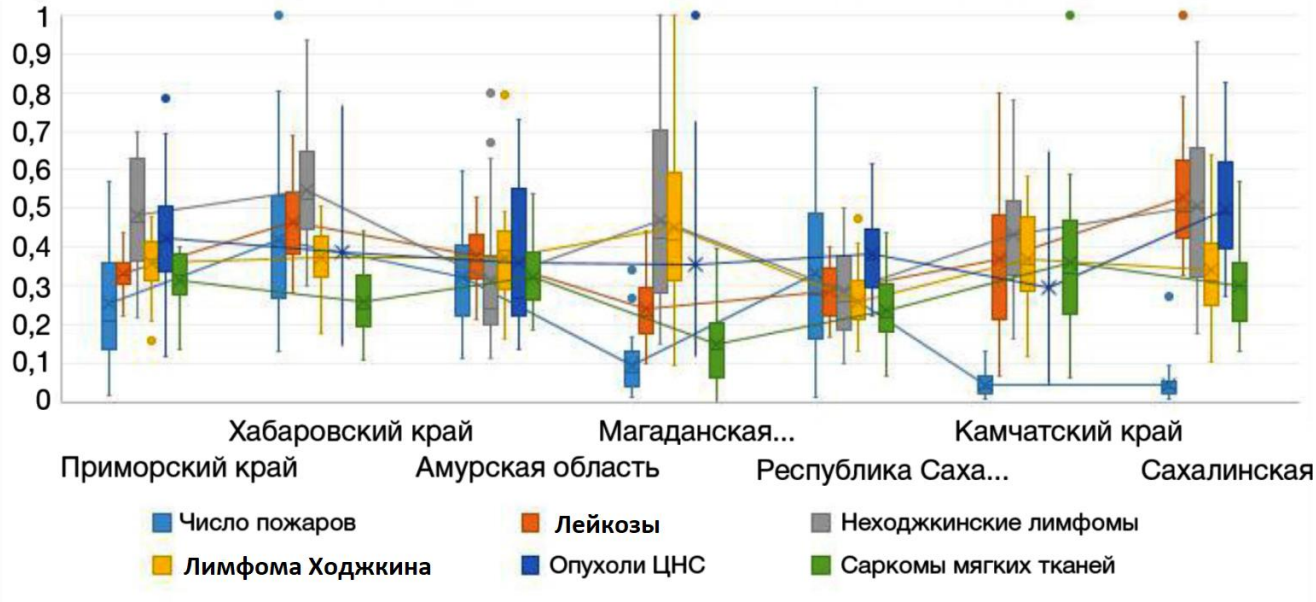


Рисунок 3.83. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров в ДВФО, население в целом (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

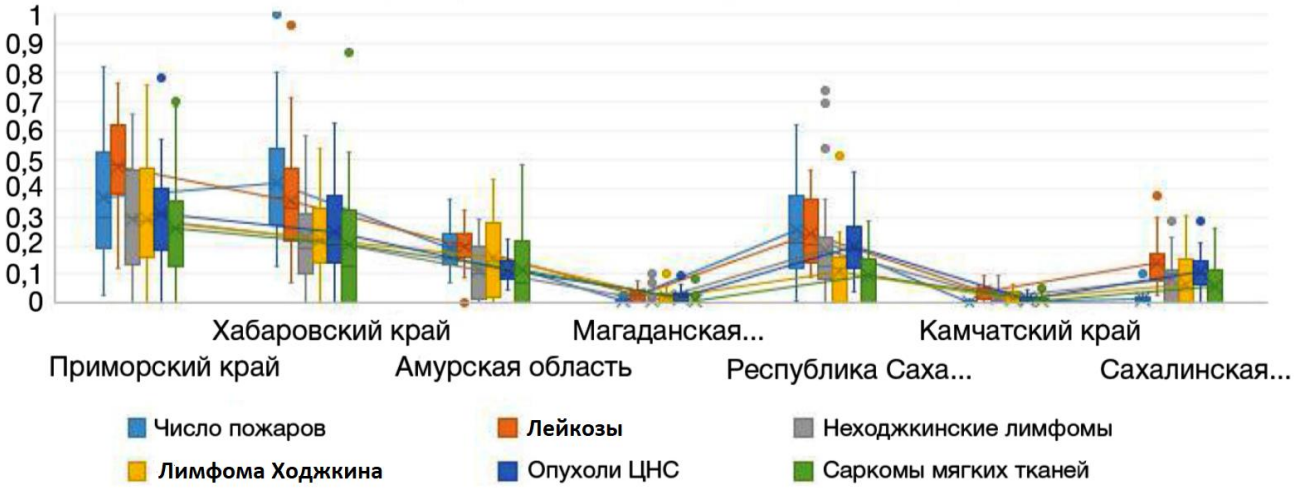


Рисунок 3.84. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров для административных единиц ДВФО. Возрастная группа 0–14 лет при взвешивании по соотношению численности населения в каждой административной единице к общей численности населения в ДВФО (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

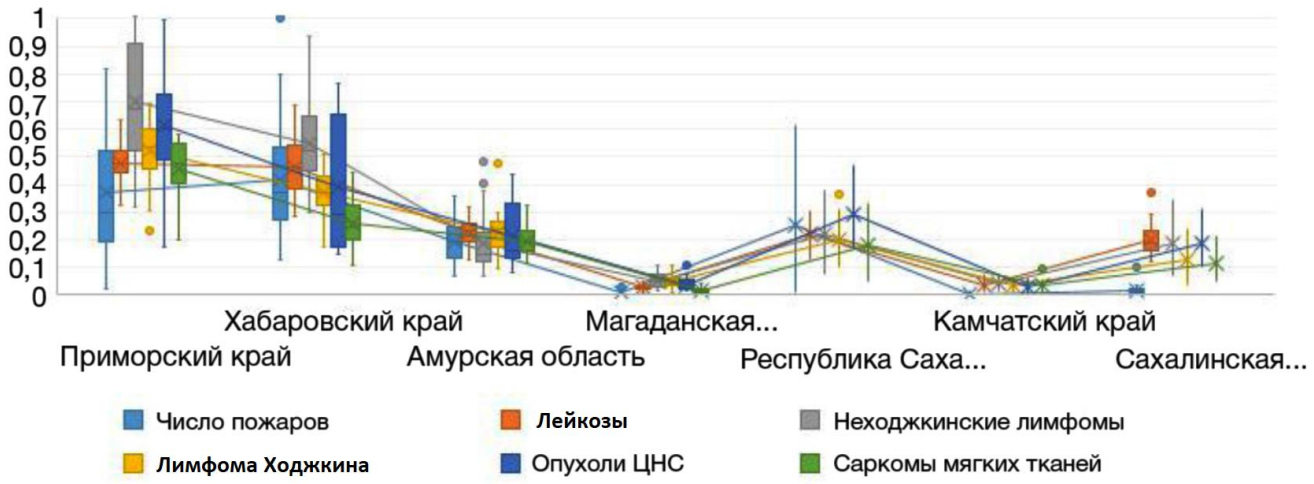


Рисунок 3.85. Сравнение распределений нормированных показателей заболеваемости раком и числа пожаров для административных единиц ДВФО. Возрастная группа 0–85+ лет при взвешивании по соотношению численности населения в каждой административной единице к общей численности населения в ДВФО (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

Разброс нижних и верхних квартилей распределений ЗР для возрастной группы «дети/подростки в возрасте 0–14 лет», как правило, выше, чем для возрастной группы «население в целом». Распределения ЧП и ЗР расходятся наиболее выражено и по значению медиан, и по значениям нижней и верхней квартилей для Камчатского края и Сахалинской области.

3.4.1.2. Временной анализ связи между числом пожаров и заболеваемостью по видам рака и пространственным районам с различными административными единицами с применением модели ARIMA

Статистически значимые ассоциации между временными рядами нормированных ЧП и ЗР для различных видов рака при маргинальном пороге значимости α=0.1, полученных с применением двух методов объединения с лагом 0–3 года при контроле групповой вероятности ошибки первого рода при многократном применении ARIMA, выявлены для 27 пространственных районов из различных комбинаций АЕ в двух возрастных группах — «дети/подростки в

возрасте 0–14 лет» и «население в целом». При пороге статистической значимости α=0.05 ассоциации ЧП/ЗР были выявлены для 8 пространственных районов (Приложение, Табл. П.15. «Перечень пространственных районов с наличием ассоциаций ARIMA между числом пожаров и заболеваемостью раком по видам рака с коэффициентами регрессии и уровнями значимости (*p*) с порогом значения α=0.1 и α=0.05 после применения поправки Холма-Бонферрони»). Большинство (6 из 8) ассоциаций ЧП/ЗР, выявленных для порогового значения статистической значимости α=0.05, были найдены для метода объединения АЕ с взвешиванием временных рядов по популяционному вкладу. Камчатский край и Сахалинская область, для которых распределения ЧП и ЗР значительно расходятся (см. выше), не встречаются во всех 27 выявленных пространственных районах со статистически значимыми ассоциациями ЧП/ЗР. Объединенные друг с другом четыре наиболее густонаселенные АЕ (Приморский край – Хабаровский край – Амурская область – Республика Саха) продемонстрировали наибольшее число (шесть) выявленных статистических ассоциаций между ЧП и ЗР при пороге значимости α=0.1 (Из них две ассоциации найдены при пороге значимости α=0.05). Однако добавление к объединенной комбинации административной единицы с меньшей численностью населения может исказить выявленные ранее ассоциации. В ряде случаев полученные с применением модели ARIMA коэффициенты регрессии ЧП относительно ЗР были отрицательными (Подробнее в приложении, Табл. П.15. «Перечень пространственных районов с наличием ассоциаций ARIMA между числом пожаров и заболеваемостью раком по видам рака с коэффициентами регрессии и уровнями значимости (*p*) с порогом значения α=0.1 и α=0.05 после применения поправки Холма-Бонферрони»). Такие отрицательные коэффициенты регрессии были получены в возрастной группе «дети/подростки в возрасте 0–14 лет» для лейкоза (только для временного лага 2 года, но не для других значений), опухолей ЦНС (лаг 3 года) и саркомы мягких тканей (лаг 2 года), а также в возрастной группе «население в целом» для лейкоза (только для временного лагов 2 и 3 года, но не для других значений). С помощью анализа с применением модели ARIMA мы установили, что временные лаги

статистических ассоциаций между ЧП и ЗР для отдельно взятого вида рака мало зависят от географического региона, но предположительно определяются этиологией этого вида рака. Временные лаги составляют от нуля (НХЛ у детей) до трех лет (опухоли ЦНС у детей/подростков в возрасте 0–14 лет), однако в большинстве случаев они равны 2–3 годам.

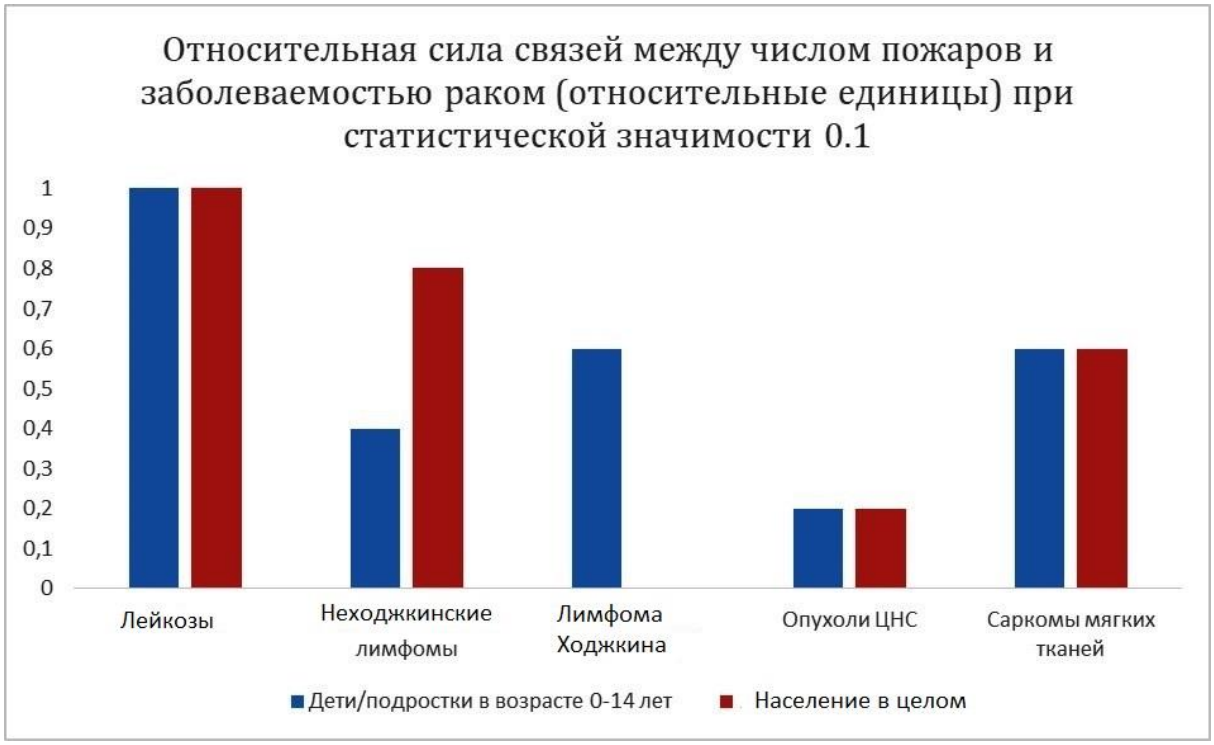
3.4.1.3. Связь между частотой злокачественных новообразований и лесными пожарами

Относительная сила связей между нормированными показателями числа пожаров и заболеваемостью злокачественными новообразованиями представлена на Рис. 3.86.

Относительная сила связей (от 0 до 1) между нормированными показателями числа пожаров и заболеваемостью, просуммированная для пяти видов злокачественных новообразований, выше для возрастной группы «население в целом» как при допустимом пороге значимости α=0.1 (Рис. 3.86.А), так и при допустимом пороге значимости α=0.05 (Рис. 3.86.Б). Лейкемия и неходжкинские лимфомы составляют наибольший кумулятивный вклад в относительную силу связей для возрастной группы «население в целом» в обоих случаях.

Таким образом, статистический анализ временных рядов ЗР по пяти видам рака против ЧП подтверждает наличие статистических ассоциаций ЗР/ЧП в районах, состоящих из комбинаций пяти АЕ ДВФО, исключающих Камчатский Край и Сахалинскую Область.

А



Б

Рисунок 3.86. Относительная сила связей (от 0 до 1) между нормированными показателями числа пожаров и заболеваемости пятью видами рака в двух возрастных группах А) при допустимом пороге значимости α=0.1; Б) при допустимом пороге значимости α=0.05 (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33).

Отсутствие статистических значимых ассоциаций ЗР/ЧП в комбинациях, включающих Камчатский край и Сахалинскую область, может быть объяснено морским климатом в этих двух АЕ, определяющим распространение дыма от лесных пожаров. Эта гипотеза, равно как и гипотеза существования других крупномасштабных экологических пространственных детерминант, определяющих наличие или отсутствие статистически значимых ассоциаций ЗР/ЧП, должна быть изучена в дальнейшем.

Установлено, что пространственные районы, состоящие из АЕ с большой численностью населения, демонстрируют наибольшее число статистических ассоциаций между ЧП и ЗР. Это может объясняться а) большим размером выборок и/или б) лучшим качеством медицинских информационных систем в регионах с высокой численностью населения.

Можно предположить, что отрицательные коэффициенты регрессии ARIMA, полученные в некоторых районах объединений АЕ ДВФО для некоторых видов рака, обусловлены неполной регистрацией онкологических заболеваний в период летних отпусков [524]. Возможно, что часть онкологических заболеваний возникает под действием задымления от крупных пожаров летом предыдущего года в период сезонных отпусков, но регистрируются в холодное время в начале следующего года (то есть к лагу прибавляются 0,5 года, которые следует округлить, прибавив 1 год). Примером такой ситуации может служить результат анализа с применением модели ARIMA для лейкоза в возрастной группе «дети/подростки в возрасте 0–14 лет» в объединенном районе, состоящем из Приморского края, Хабаровского края и Республики Саха (Приложение, Табл. П.15 «Перечень пространственных районов с наличием ассоциаций ARIMA между числом пожаров и заболеваемостью раком по видам рака с коэффициентами регрессии и уровнями значимости (p) с порогом значения α=0.1 и α=0.05 после применения поправки Холма-Бонферрони»). Коэффициент ARIMA регрессии ЗР (лейкемия)/ЧП в этом случае отрицателен для лага в 2 года и положителен для лага в 3 года. Это может быть объяснено тем, что часть новых

летних случаев заболеваемости лейкозом года 2 была зарегистрирована в начале года 3 зимой. Эта гипотеза, однако, требует дальнейшего изучения.

К вопросу о более сильной связи между ЧП и ЗР в возрастной группе «население в целом» для большинства их пяти видов рака (Рис. 3.86). Это может объясняться несколькими причинами: 1) чисто демографическими причинами, то есть более длительным воздействием содержащихся в дыму канцерогенов по причине больших возрастных границ группы; 2) геронтологическими причинами, то есть включением в группу пожилых людей, восприимчивых к множеству заболеваний, в том числе онкологических; 3) социально-экономическими причинами, то есть результатами воздействия сопутствующих факторов, таких как курение табака или длительное воздействие промышленных и/или сельскохозяйственных канцерогенов на некую часть «населения в целом». В дальнейшем следует учесть синергический эффект сопутствующей эмиссии твердых частиц в отношении рака (например, связанную с отоплением эмиссию твердых частиц зимой в ДВФО [388]) и совместное воздействие жары и дыма лесных пожаров [370]).

Существует обширный массив экспериментальных данных и результатов наблюдения, подтверждающих канцерогенное воздействие дыма лесных пожаров на человека [527]. Попадание в кровь канцерогенных химических веществ и частиц дыма приводит к окислительному стрессу, который, в свою очередь, вызывает мутации и непосредственное повреждение хромосом [294]. Развитие трех вида гемобластозов (лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина), по-видимому, наиболее тесно связаны с лесными пожарами — не только потому, что канцерогены из дыма проникают непосредственно в кровь, но и потому, что имеет место синергия между окислительным стрессом и другими неблагоприятными внешними воздействиями на человека. Например, хорошо изучена связь заболеваемости неходжкинской лимфомой с экологическими факторами и определенным образом жизни [227]. Установлено, что экологические факторы, которые способствуют более длительному контакту с вирусом или усиливают ответ на вирус (ВИЧ, наиболее активный из таких вирусов среди всего

населения) создают риск развития неходжкинских лимфом. Вероятнее всего, лесные пожары влияют на развитие неходжкинских лимфом, ослабляя иммунную систему человека при вдыхании дыма, что в дальнейшем усиливает ответ на вирусы.

Полученные результаты показывают статистически значимую связь заболеваемости лимфомой Ходжкина и числа пожаров в ДВФО для возрастной группы «дети/подростки в возрасте 0–14 лет» (порог значимости $\alpha < 0.05$). Мы полагаем, что воздействие пожаров на развитие лимфомы Ходжкина у детей связано с респираторными заболеваниями от воздействия дыма, ослабляющими иммунитет с дальнейшей активизацией новой или хронической инфекции вирусом Эпштейна-Барр. Данный вирус относится к первому классу канцерогенов по категории Всемирной Организации Здравоохранения, а лимфома Ходжкина у детей до 10 лет в преобладающем числе случаев ассоциирована с ним [103].

Некоторые авторы считают лейкоз предотвратимым заболеванием [289], так как наблюдения подтверждают повышение риска развития лейкоза у детей младшего возраста под воздействием табачного дыма и выхлопных газов автомобилей в пренатальном и постнатальном периодах [472]. Проведенный анализ продемонстрировал аналогичное неблагоприятное воздействие иного вида дыма, возникающего вследствие лесных пожаров, на риск развития лейкоза у детей/подростков в возрасте 0–14 лет, и населения в целом, с различными временными лагами.

Таким образом, сравнительное исследование влияния лесных пожаров на возникновение различных новообразований на территории Дальневосточного Федерального округа, сопоставимого по размерам с континентом, позволяет сделать следующие выводы:

1) Колебания заболеваемости новообразованиями гемопоэтических и мягких тканей, а также опухолями ЦНС в детской популяции 0–14 лет и у населения ДВФО в целом отчасти связаны с лесными пожарами. Применение нормированного и взвешенного по численности населения показателя числа пожаров в год показало свою эффективность для решения подобного рода задач.

2) Наиболее чувствительной к влиянию ЧП на ЗР оказалась полновозрастная популяция 0–85+ лет.

3) Установлено, что различные виды новообразований имеет разную величину временных лагов и силы статистических связей с лесными пожарами. Среди проанализированных в двух возрастных группах пяти видов рака наиболее тесно связано с лесными пожарами возникновение трех видов гемобластозов (лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина). Они также имеют и наиболее широкий диапазон временных лагов.

4) Статистически значимые временные связи «ЧП/ЗР» обнаружены в районах, включающих в себя климатически однородные административные единицы Дальневосточного федерального округа. Наибольшее число таких связей выявлено в географических регионах с максимальной плотностью населения, подверженного воздействию дыма лесных пожаров.

3.4.2. Корреляция трендов гемобластозов в популяциях России, США и Канады с активностью Солнца

Общее число заболевших гемобластозами в России в 1993–2018 гг. составило 587490 человек. В указанный период в России было зарегистрировано 135337 случаев лейкоза, 98786 неходжкинских лимфом (НХЛ), 37855 лимфом Ходжкина (ЛХ), и 38178 – множественной миеломы. Регрессионный анализ динамического ряда частоты гемобластозов выявил высоко достоверную тенденцию роста ($p < 0.001$; Рис. 3.87). В этот период времени заболеваемость увеличивалась в среднем на 2,8% в год, превысив в 2018 г. уровень 1993 г. на 70,9%.

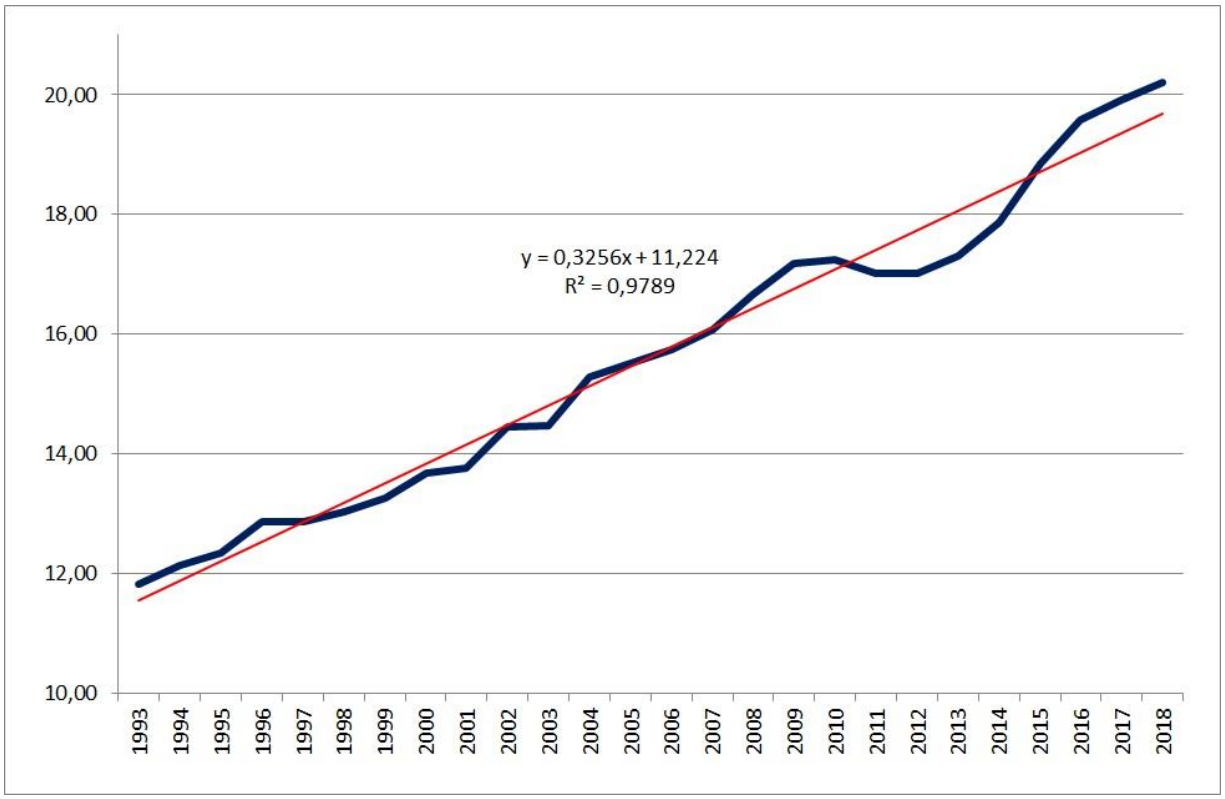


Рисунок 3.87. Динамика частоты гемобластозов у населения России (оба пола, все возрасты, грубый показатель на 1 млн человеко-лет) в 1993–2018 гг.

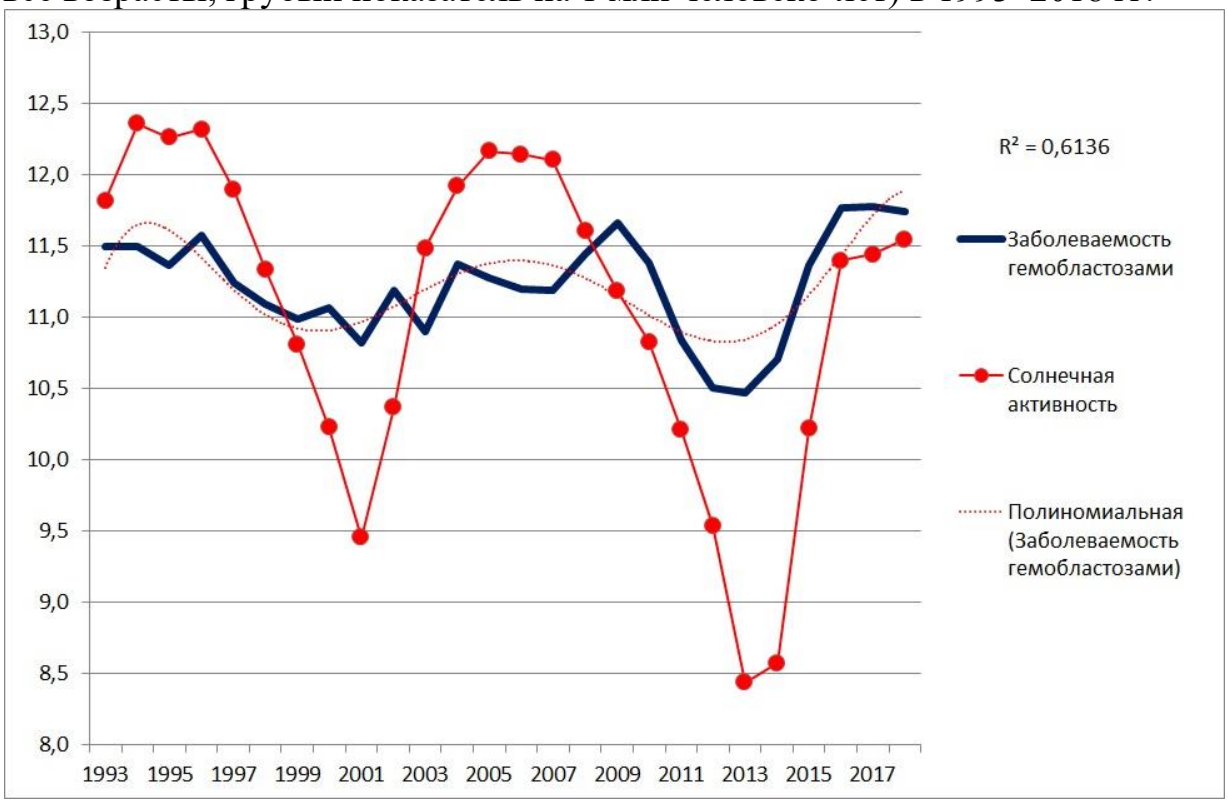


Рисунок 3.88. Динамика солнечной активности (Ln числа Вольфа+7) и частоты гемобластозов у населения России в 1993–2018 гг. (оба пола, все возрасты на 1 млн человеко-лет, без коэффициента регрессии, лаг 4 года)

При подготовке к анализу длиннопериодических колебаний для нейтрализации выявленной тенденции увеличения заболеваемости мы преобразовали динамический ряд гемобластозов, придав тренду роста нулевое значение путем уменьшения всех показателей на величину коэффициента регрессии, равную 0,3256 (Рис. 3.88).

Модифицированный динамический ряд частоты гемобластозов был подвергнут парному регрессионно-корреляционному анализу совместно с динамическим рядом показателей активности Солнца, в результате чего была выявлена достоверная связь (r = 0,527; p = 0,006) между изменениями числа Вольфа и колебаниями заболеваемости (лаг 4 года). На Рис. 3.88 хорошо видна высокая степень подобия полиномиального тренда заболеваемости гемобластозами и кривой солнечной активности.

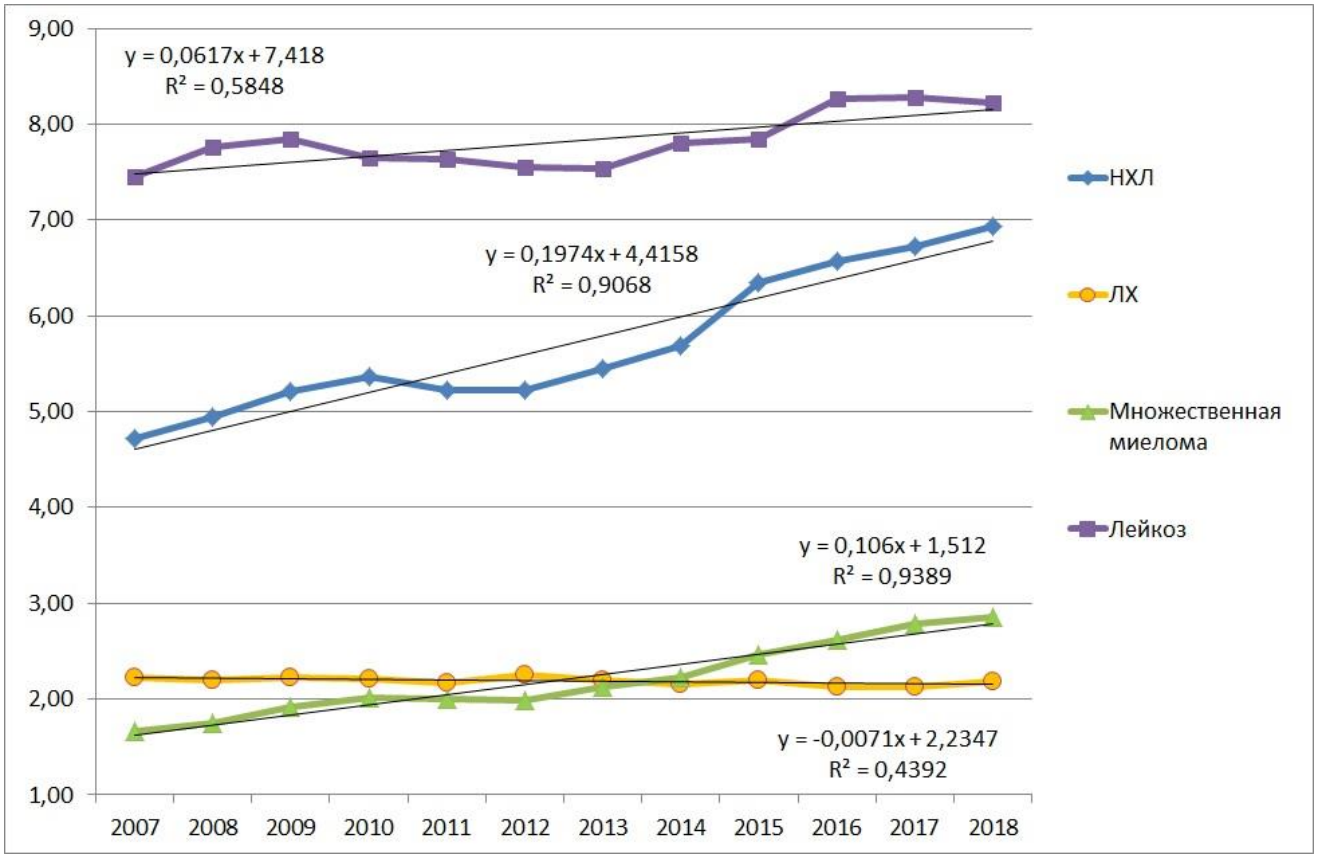


Рисунок 3.89. Динамика заболеваемости отдельными формами гемобластозов населения России в 2007–2018 гг. (оба пола, все возрасты, грубый показатель на 1 млн человеко-лет)

Дальнейших анализ был проведен раздельно для лейкоза, НХЛ, ЛХ и множественной миеломы путем сопоставления данных о заболеваемости в популяциях России, США и Канады.

3.4.2.1. Лимфома Ходжкина

Регрессионный анализ заболеваемости лимфомой Ходжкина в России показал достоверный тренд к её уменьшению (p=0,019; Рис. 3.89). В Канаде подобная тенденция была обнаружена только у мужчин (p=0,001), тогда как у женщин она была недостоверной. Динамика заболеваемости лимфогранулематозом в США достоверных тенденций не обнаружила (Рис. 3.90).

В России установлена связь колебаний заболеваемости лимфомой Ходжкина с солнечной активностью (r=0,606, p=0,037) при лаге 7 лет. Корреляция частоты данной лимфомы с числами Вольфа в Канаде обнаружена лишь у мужчин (r=0,431, p=0,017, лаг 2 года) в 1983–2012 гг. с исчезновением в последующем периоде. У мужчин США в 1998–2012 гг. установлена тенденция достоверной связи лимфомы Ходжкина с активностью Солнца (r=0,449, p=0,093, лаг 4 года), которая усилилась в 2001–2012 гг. в 23-м цикле Швабе (r=0,577, p=0,050, лаг 5 лет). У женщин США в 1998–2012 гг. также отмечена подобная связь (r=0,694, p=0,004, лаг 2 года).

3.4.2.2. Неходжкинские лимфомы

Динамика заболеваемости НХЛ в России продемонстрировала тенденцию к росту (p <0,001; Рис. 3.89). Аналогичный тренд к увеличению частоты НХЛ обнаружен в Канаде (1983–2012) у мужчин (p <0,001) и женщин (p <0,001), в то время как в США (1998–2012) достоверного изменения уровней заболеваемости не выявлено (Рис. 3.91).

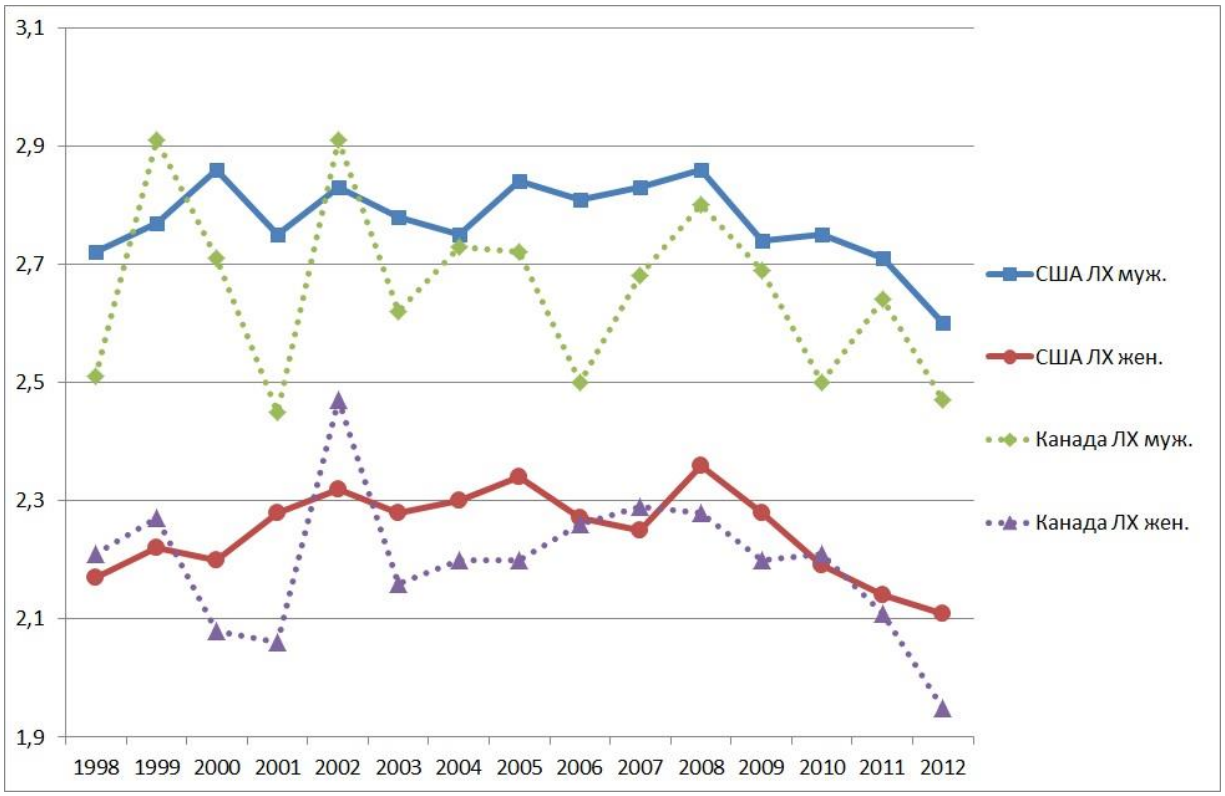


Рисунок 3.90. Динамика заболеваемости лимфомой Ходжкина (ЛХ) в Канаде и США (мировой стандарт на 100 тыс. человеко-лет, возраст [0–85+] лет; «муж.» — мужчины, «жен.» — женщины)

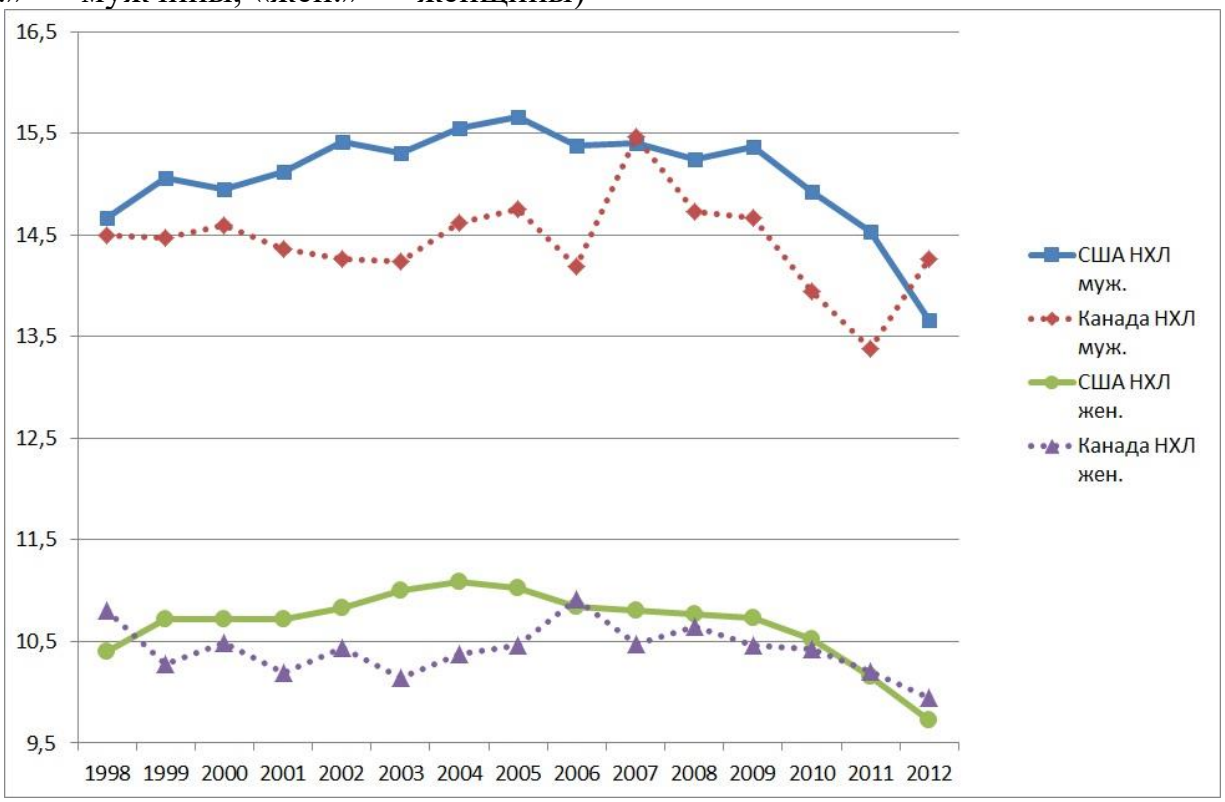


Рисунок 3.91. Динамика заболеваемости неходжкинской лимфомой (НХЛ) в Канаде и США (мировой стандарт, на 100 тыс. человеко-лет, возраст [0–85+] лет; «муж.» — мужчины, «жен.» — женщины)

Парный корреляционный анализ по Пирсону позволил установить наличие достоверной связи (r=0,689; p=0,013) активности Солнца с частотой НХЛ в России с лагом 2 года. Анализ заболеваемости НХЛ в Канаде установил наличие корреляции с активностью Солнца у мужчин (r=0,538; p=0,038; лаг 5 лет) и женщин (r=0,750; p=0,001; лаг 5 лет). Эта закономерность отмечена и в США как у мужчин (r=0,706; p=0,003; лаг 3 года), так и у женщин (r=0,732; p=0,002; лаг 2 года).

Использование в качестве фиксированного ряда показателей солнечной активности в 23-м цикле (1996–2008) привело к увеличению силы связи с частотой НХЛ в США у мужчин (r=0,809; p <0,001, лаг 3 года) и женщин (r=0,844; p <0,001; лаг 2 года).

3.4.2.3. Множественная миелома

Частота множественной миеломы в России за изученный период достоверно увеличилась (p <0,001). Динамика заболеваемости миеломной болезнью в Канаде (1983–2012) выявила тенденцию к увеличению у мужчин (p=0,003), в меньшей степени у женщин (p=0,119). В США также установлено наличие аналогичного тренда к росту частоты данной патологии у мужчин (p <0,001) и женщин (p <0,001) (Рис. 3.92).

Выявлена корреляция заболеваемости населения России множественной миеломой с солнечной активностью (r=0,657; p=0,020) при лаге 2 года [12]. В Канаде установлена связь с числами Вольфа частоты множественной миеломы у женщин в 1983–1997 гг. (r=0,542; p=0,037, лаг 1 год), однако в последующие периоды такая связь не выявлена. В США корреляции между заболеваемостью множественной миеломой у представителей обоих полов и солнечной активностью не обнаружено.

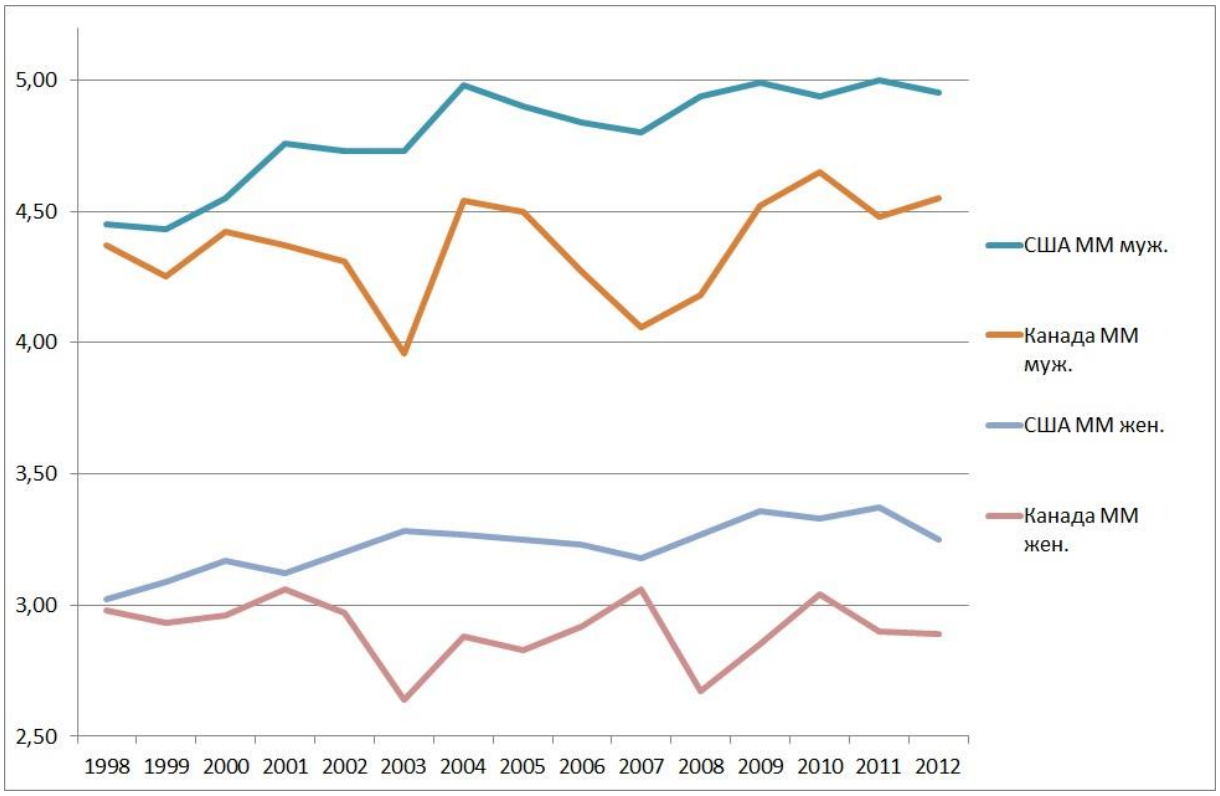


Рисунок 3.92. Динамика заболеваемости множественной миеломой (ММ) в Канаде и США (мировой стандарт, на 100 тыс. человеко-лет, возраст [0–85+] лет; «муж.» — мужчины, «жен.» — женщины)

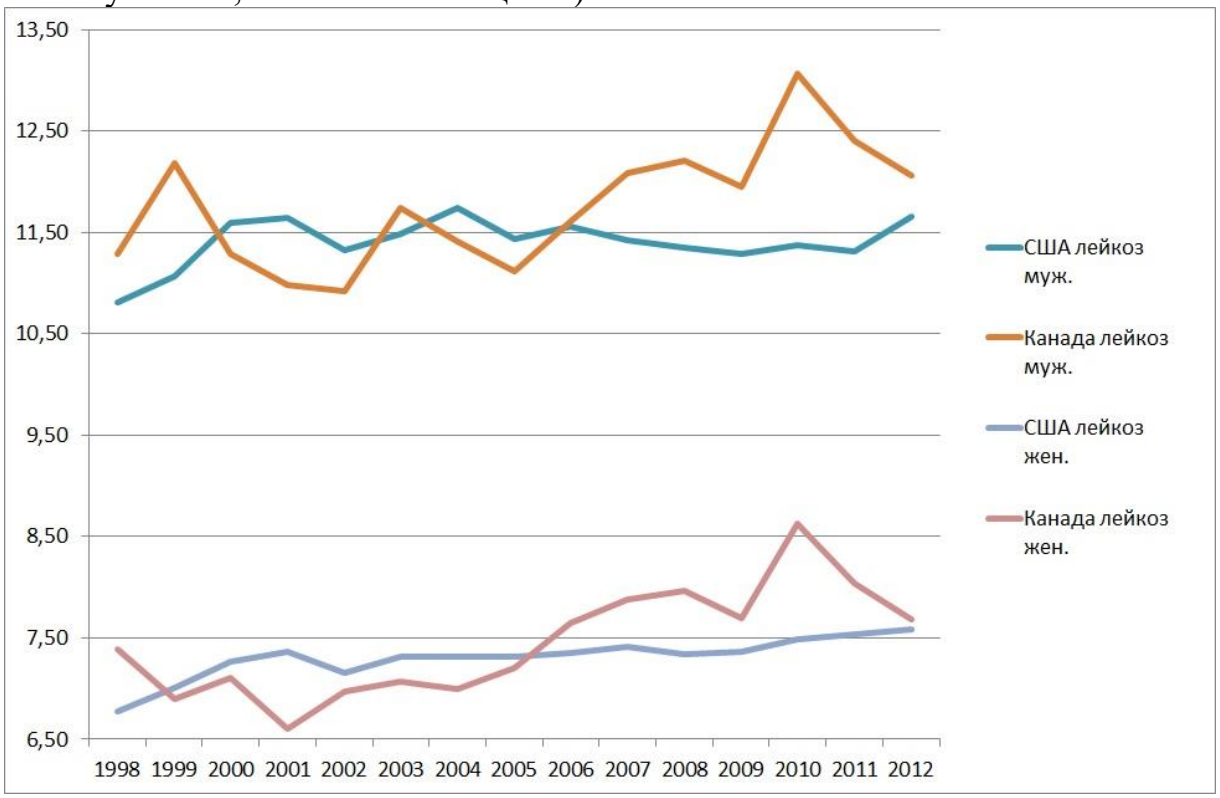


Рисунок 3.93. Динамика заболеваемости лейкозом в Канаде и США (мировой стандарт, на 100 тыс. человеко-лет, возраст [0–85+] лет; «муж.» — мужчины, «жен.» — женщины)

3.4.2.4. Лейкоз

Регрессионный анализ выявил наличие достоверной (p=0,004) тенденции к росту заболеваемости лейкозом в России (Рис. 3.89). Динамика заболеваемости лейкозом в Канаде (1983–2012) продемонстрировала тенденцию к увеличению его частоты у мужчин (p=0,007) и женщин (p=0,003), которая сохранилась и на отрезке 1998–2012 гг. у мужчин (p=0,009) и женщин (p <0,001). В США достоверный рост заболеваемости лейкозом отмечен только у женщин (p <0,001) (Рис. 3.93). Корреляционный анализ по Пирсону позволил установить наличие достоверной связи активности Солнца с частотой лейкоза в России (r=0,708; p=0,010), лаг 2 года. Исследование заболеваемости лейкозом в Канаде также выявило её связь с числами Вольфа в 23-м цикле как у мужчин (r=0,707; p=0,022; лаг 7 лет), так и у женщин (r=0,817; p=0,004; лаг 7 лет). В США подобная связь была обнаружена лишь у мужчин (r=0,619; p=0,032; лаг 1 год).

Таким образом, заболеваемость гемобластозами в США и Канаде находится на сопоставимых уровнях, превышая при этом аналогичные показатели по России. Сила связи частоты гемобластозов в США и Канаде с активностью Солнца более заметна у женщин. Также можно отметить уменьшение корреляции с числами Вольфа в ряду «НХЛ — лейкоз — лимфома Ходжкина — множественная миелома».

Обнаружение связи частоты всех форм гемобластозов с числами Вольфа в популяциях США и Канады в сочетании с аналогичными данными по России позволяет говорить о ней как об универсальном явлении, по меньшей мере, в масштабе Северного полушария. Это, в свою очередь, даёт основание рассматривать периоды увеличения активности Солнца как значимый фактор риска здоровью населения, проживающего на этой территории. Значительные различия величины лага между изменениями солнечной активности и частотой гемобластозов в изученных странах не позволяют однозначно высказаться об их причинах. Можно предположить, что величина лага зависит от совокупного влияния множества факторов, таких как специфика территориального

распределения зон геомагнитной активности, этнический состав населения и связанные с традиционным питанием метаболические различия [61].

При зрительной оценке графиков заболеваемости гемобластозами обращает на себя внимание значительно больший размах колебаний их частоты в Канаде по сравнению с США. С учётом выявленной связи частоты этой патологии с активностью Солнца данный факт может быть связан с тем, что Канада находится ближе к Северному полюсу, поскольку чем выше широта, тем сильнее влияние космической погоды, связанной с солнечной активностью [61].

Во всех изученных странах Северного полушария обнаружены тренды роста частоты НХЛ, множественной миеломы и лейкоза. При этом выявленное увеличение заболеваемости, очевидно, не связано с циклами активности Солнца, которым присущи длиннопериодические многолетние колебания без явного линейного тренда. Возможным объяснением такого тренда может быть нарастающее загрязнение воздуха выхлопными газами транспортных средств, поскольку находящийся в них бензол по данным Международного агентства по изучению рака является доказанным канцерогеном [303]. Так, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, количество легковых автомобилей и автобусов в России за этот период выросло на 186%, увеличившись со 108 до 310 машин на 1000 человек [137]. Число автомобилей в США и Канаде на 1000 человек населения более чем в два раза превышает аналогичные цифры по России, и продолжает расти [474, 515].

Таким образом, можно резюмировать, что колебания частоты лейкоза и неходжкинских лимфом в популяциях России, США и Канады имеют сильную положительную связь с солнечной активностью. При лимфоме Ходжкина и множественной миеломе сила связи варьирует от умеренной до значительной. В России и Канаде обнаружены однонаправленные достоверные линейные тренды роста заболеваемости неходжкинскими лимфомами. Также во всех изученных странах зафиксировано увеличение частоты множественной миеломы и лейкоза. Тренд заболеваемости лимфомой Ходжкина в России и Канаде имеет достоверную тенденцию к снижению.

3.4.3. Глобальный анализ связи факторов окружающей среды с системными новообразованиями на примере детского лейкоза

Поскольку системные новообразования представляют собой подавляющее большинство новообразований детского возраста, среди которых, в свою очередь, до трети случаев приходится на лейкоз, данную нозологическую группу можно рассматривать как интегральный показатель давления канцерогенных экологических факторов на популяцию человека. Исходя из этого, для выявления глобальных закономерностей и региональных особенностей проведен сравнительный анализ связей лейкоза у детей с факторами окружающей среды в России, и в находящихся в сходных климатогеографических условиях США и Канады. Ситуация в странах Южного полушария исследована на примере Австралии, и по ряду показателей – в странах Южной Америки. Исследование выполнено в сотрудничестве с в.н.с. ИЗМИРАН к.ф.-м.н. О.В. Хабаровой и др. (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

На рисунке 3.94.А показано сравнение эмпирических кривых и тенденций заболеваемости (R) детским лейкозом в России, Австралии, Канаде, США, а на рисунке 3.94.В – изменение среднегодовых темпов роста в процентах (обозначение цветов графиков указано в примечании к рисунку 3.94). Также на рис. 3.94.А показаны результаты линейной аппроксимации, отображенные за каждой кривой в виде тонких пунктирных линий того же цвета. Основная описательная статистика, отражающая общие тенденции заболеваемости в каждой стране, и подробные сведения о результатах линейной аппроксимации представлены в Приложении (Таблица П.16, Рис. П.1–П.4). Следует отметить, что хотя линейное приближение дает общее представление о направлении тренда, аппроксимация с более высоким полиномом может лучше соответствовать кривым. Как показано в Приложении (Рис. П.1–П.4), коэффициент детерминации линейной регрессии варьируется от 0,2 до 0,6 за исключением России (0,92).

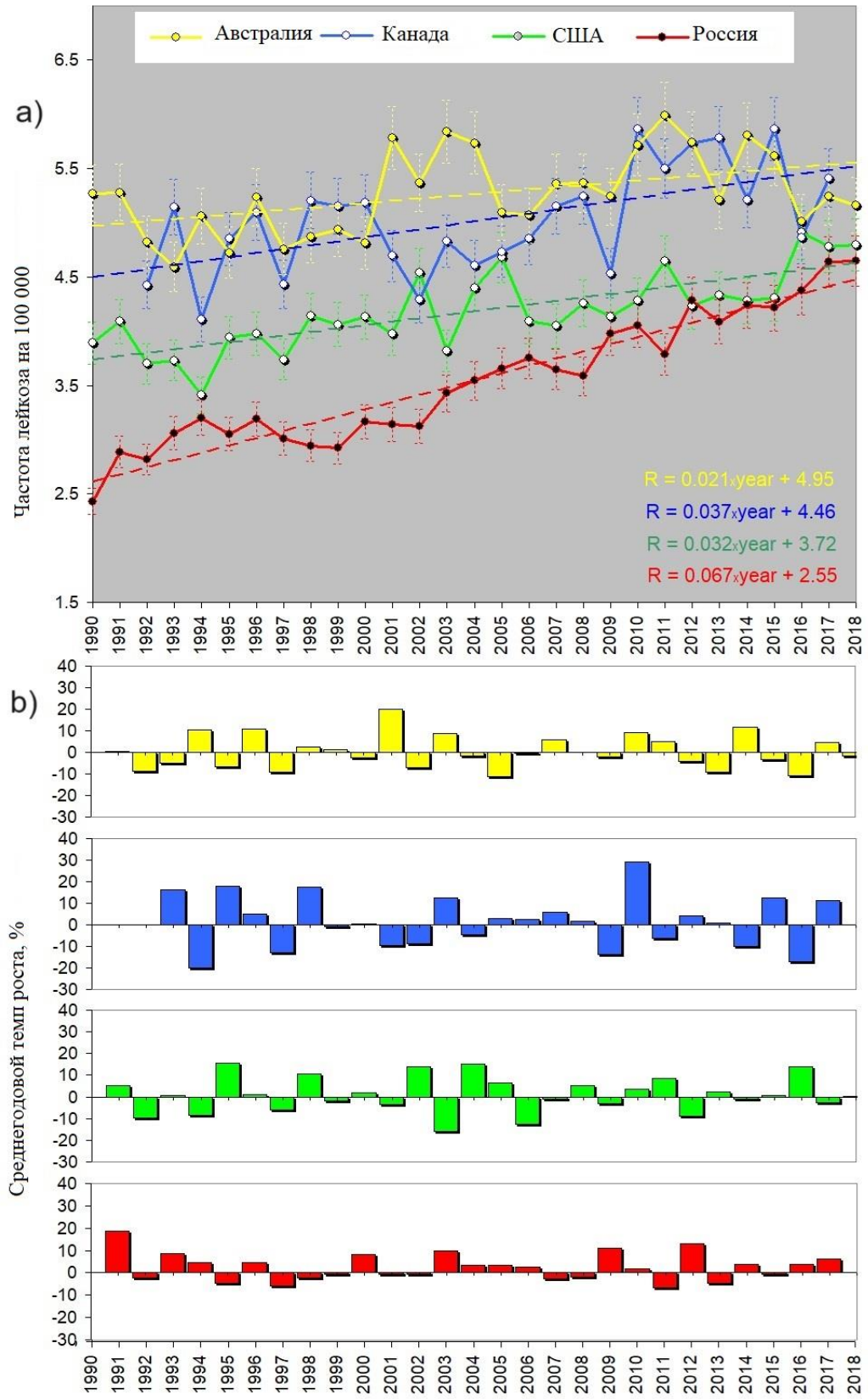


Рисунок 3.94. Среднегодовой уровень заболеваемости лейкемией среди детей в возрасте 0–14 лет (на 100 000 детей) в России, Австралии, США и Канаде (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок 3.94, Примечание: учитываются все полы, расы и типы лейкемии. **(A)** Скорость, ошибки и линейная аппроксимация. Желтая кривая показывает динамику заболеваемости в Австралии, синяя – в Канаде, зеленая – в США, красная – в России. Пунктирные линии соответствующих цветов отражают линейную линию тренда. **(B)** Среднегодовой процентный темп роста. Цвета соответствуют **(A)**. «Год» в уравнении на панелях **(A)** определяется как 0 для 1990 г., 1 для 1991 г. и т. д. Коэффициент перед «годом» в уравнении тренда характеризует рост линии аппроксимации. Россия демонстрирует самый быстрый рост заболеваемости (67% за 30 лет)

Более удовлетворительное соответствие обеспечивают полиномы пятой степени (Приложение, Рис. П.5–П.8). Однако для практической цели сравнения тенденций приемлемо использовать линейную аппроксимацию, показанную на рисунке 3.94.А, поскольку она показывает четкую общую тенденцию к росту для всех эмпирических кривых уровня заболеваемости. Высота каждой кривой отражает специфику сбора данных в соответствующих странах и имеет меньшее значение по сравнению с наклоном (уравнения регрессии с коэффициентами в правом нижнем углу рисунка 3.94.А). В уравнениях на указанном рисунке 1990 год соответствует году номер 0, 1991 год – 1 и т. д. Соответствующий множитель перед словом «год», определяющий рост кривой, различен для каждой страны. Его смысл – наклон линии аппроксимации (первой производной). Значения наклона приведены в Табл. 3.40.

Таблица 3.40. Анализ тенденций и вариаций частоты лейкоза, площади лесных пожаров и числа автомобилей в России, США, Австралии и Канаде (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

Страна	1. Наклон, частота лейкоза	2. Наклон, площадь пожаров	3. Наклон, число машин	4. Корреляция: площадь пожаров / частота лейкоза	5. Корреляция: число автомобилей / частота лейкоза
Россия	0,0668	0,0668	0,0939	0,638	0,961
США	0,0321	0,0798	0,0264	0,569	0,669
Австралия	0,0208	0,0869	0,0760	0,362	0,429
Канада	0,0366	0,0160	0,1097	0,115	0,611

Примечание к Табл. 3.40: Наклон (или первая производная) рассчитывается как разница между последним значением линейной аппроксимации тренда и его первым значением, деленная на сумму общего числа лет, в течение которых проводится исследование. Первая, вторая и третья колонки показывают наклон линии аппроксимации (1) частоты детского лейкоза (см. Рис. 3.94), (2) площади лесных пожаров (Рис. 3.95), относительное число зарегистрированных автомобилей (Рис. 3.97) в соответствующих странах. Коэффициент корреляции вариаций частоты лейкоза у детей с площадью лесных пожаров показан в колонке (4), и с относительным числом автомобилей – в колонке (5).

Согласно уравнениям аппроксимации, Россия демонстрирует значение мультипликатора (угла наклона частоты лейкоза) 0,067, в отличие от 0,021 для Австралии, 0,037 для Канады и 0,032 для США. Примечательно, что в США и Канаде наблюдаются схожие тенденции (синяя и зеленая пунктирные линии практически параллельны), а заболеваемость детским лейкозом в России растет в два раза быстрее, чем в США и Канаде, и в три раза быстрее, чем в Австралии.

3.4.3.1. Возможное канцерогенное воздействие дыма лесных пожаров и выхлопных газов автомобилей

На Рис. 3.95 показано сравнение площади, пострадавшей от пожара (как показатель канцерогенных газов, связанных с пожаром), с уровнем заболеваемости лейкемией для всех перечисленных выше стран (отмечены теми же цветами, что и на Рис. 3.94). Видно, что изменения площади пожаров весьма неравномерны. Это хорошо известная особенность, обусловленная как природными процессами, такими как удары молний, так и деятельностью человека. В таблице 3.40 представлены соответствующие наклоны для каждой линии аппроксимации, а также коэффициенты линейной корреляции между выжженной площадью и уровнем заболеваемости лейкемией, рассчитанные для каждой страны. Как видно из Рис. 3.95, площадь, пострадавшая от пожаров, растет в Австралии быстрее, чем в других странах, с коэффициентом наклона 0,087 против 0,080 в США, 0,067 в России и всего 0,016 в Канаде.

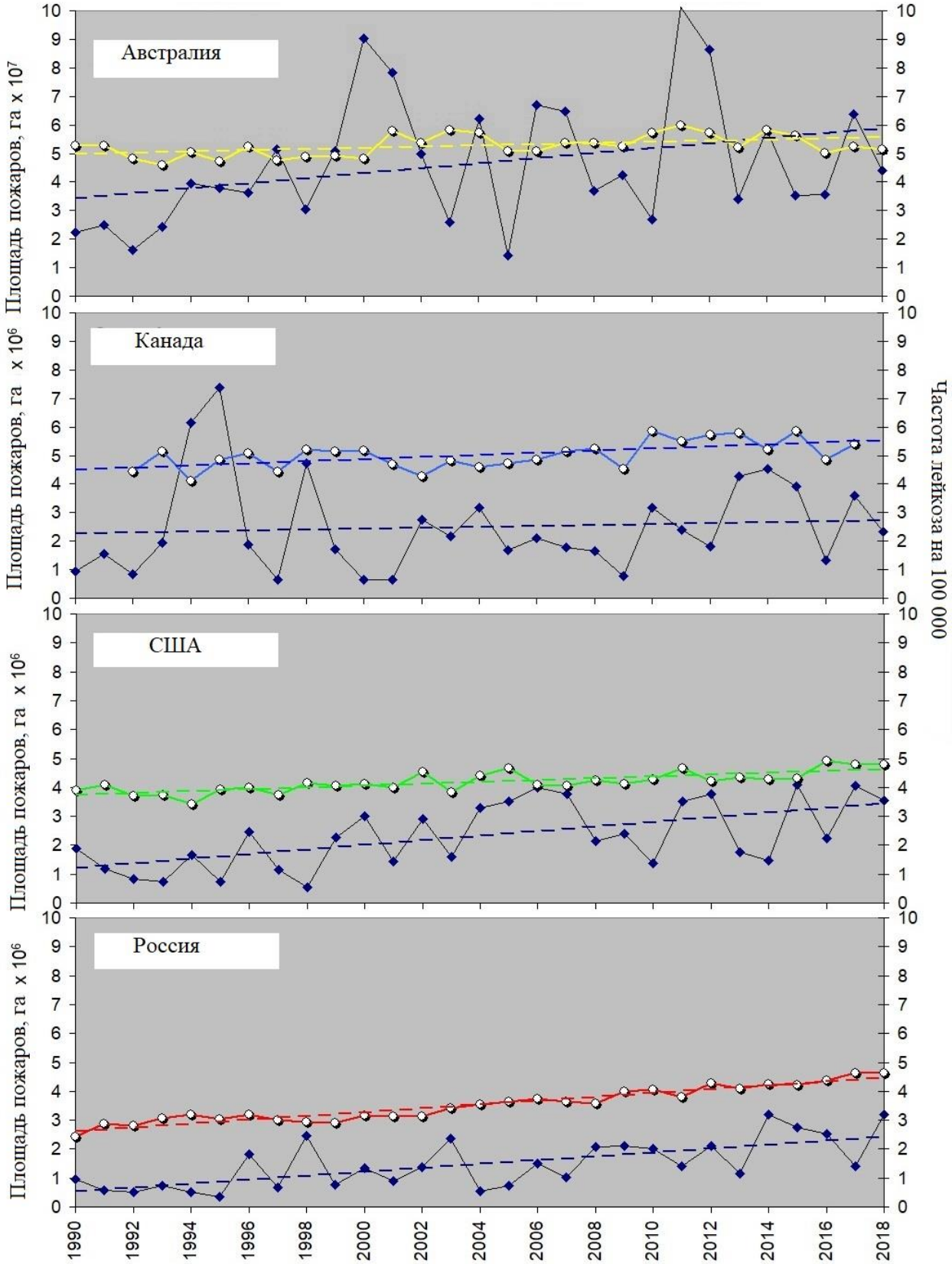


Рисунок 3.95. Среднегодовая заболеваемость детей лейкемией и ее возможная связь с дымом лесных пожаров (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок 3.95. Примечание: площади лесных пожаров являются показателем объема канцерогенов дыма, поражающих детей и их будущих родителей. Сверху вниз: показатели заболеваемости лейкемией в Австралии, Канаде, США и России (показаны цветами, аналогичными Рис. 3.94), в сравнении с площадями ежегодно выгорающих в каждой стране лесов (темно-синие ромбы, черная линия). Линейные тренды показаны пунктирными линиями соответствующего цвета. Подробная информация о наклонах тренда и коэффициентах корреляции приведена в Табл. 3.40

Важно отметить, что наклоны многолетнего тренда заболеваемости лейкозами и площади пожаров в России точно совпадают. Коэффициент корреляции между кривыми заболеваемости лейкозом в России и площадями лесных пожаров составляет 0,64 (Табл. 3.40), являясь наибольшим среди соответствующих пар кривых. Это может свидетельствовать о сильном влиянии газов, выделяющихся при пожарах, на здоровье детей в России. Между тем, уровень заболеваемости лейкемией в Канаде не показывает никакой возможной связи с пожарами. Последнее может указывать на то, что порог содержания канцерогенных пожароопасных газов, имеющих решающее значение для развития детской лейкемии, в Канаде, скорее всего, не превышен. Потенциально это связано с относительно стабильной пожарной ситуацией в стране, судя по величине уклона, в сочетании с низкой плотностью населения.

Действительно, если подсчитать количество людей, подвергшихся воздействию токсичных газов от пожаров в каждой стране, легко обнаружить, что эти цифры как для России, так и для Канады намного ниже типичных для Австралии и США (Рис. 3.96). Число людей, подвергшихся воздействию газов от пожаров, можно оценить как площадь сожженной территории (в кв. км), умноженный на плотность населения (человек/кв. км). Этот показатель достаточно стабилен, поэтому для простоты оценок можно принять его значения, достигнутые в 2010 году. Он был самым большим в США (34 человека/кв. км) и самый маленький в Австралии (3 человека/кв. км) [1304. Несмотря на более низкую плотность населения Австралии, обширная зона, подверженная лесным пожарам, представляет значительно более высокий риск для людей по сравнению

с Канадой (с плотностью населения 4 человека/кв. км) или Россией (9 человек/кв. км), а кривая на Рис. 3.96 для Австралии перекрывается с кривой для США. Можно ожидать, что корреляция уровня заболеваемости лейкемией с выжженными площадями выше в странах, где люди подвергаются наибольшему воздействию. Однако коэффициент корреляции для России не следует этой последовательности. Это означает, что могут существовать и другие факторы, связанные с лесными пожарами, которые влияют на детей в нашей стране.

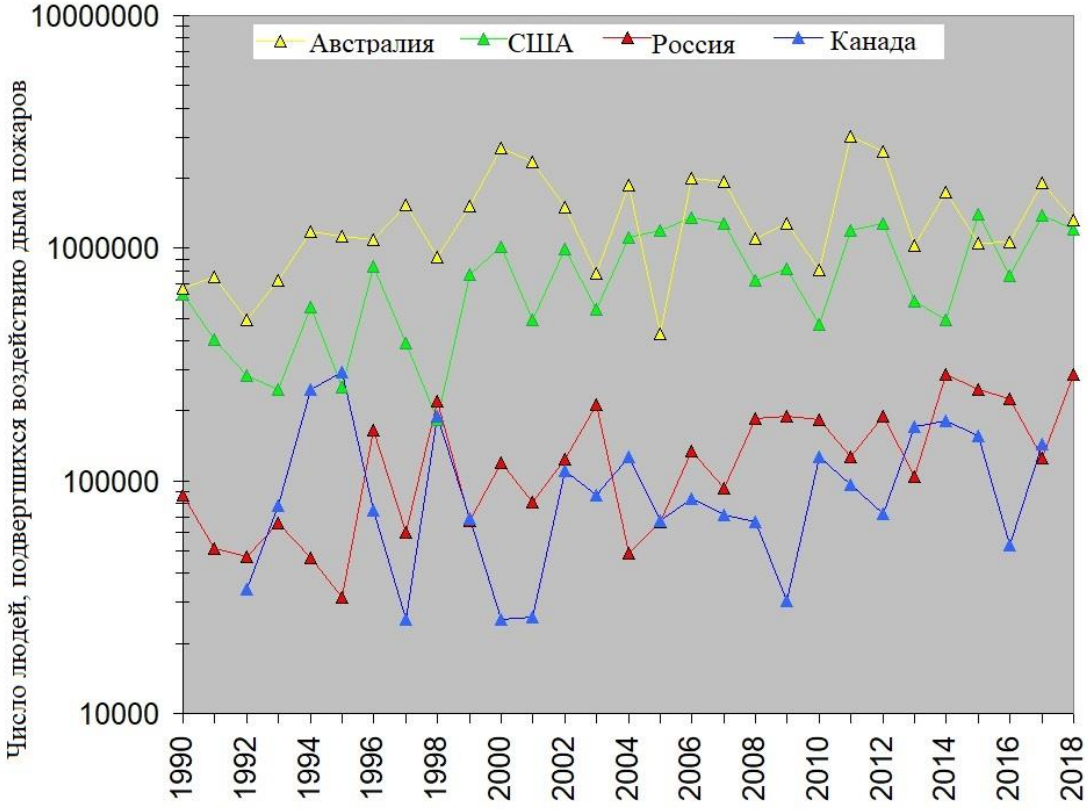


Рисунок 3.96. Примерное количество людей, подвергшихся воздействию веществ, выбрасываемых в атмосферу в результате лесных пожаров в Австралии, США, России и Канаде (Рис. 3.95). Желтый цвет линии графика – для Австралии, зеленый – для США, красный – для России и синий – для Канады ((Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Наблюдаемые тенденции позволяют предположить, что воздействие дыма лесных пожаров на детей и возникновение лейкемии могут быть связаны, и если это так, то можно предположить, что существует долгосрочное воздействие пожаров на детей и/или их будущих родителей, или задержка развития лейкозов у

детей. Ее можно выявить, сдвинув кривую площади пожаров назад относительно кривой лейкемии и рассчитав соответствующий коэффициент корреляции. Тест кросс-корреляции показывает, что сдвиг строк относительно друг друга не сильно улучшает ситуацию в случае Канады, и здесь r никогда не превышает 0,3. Напротив, однолетний сдвиг показывает значение r = 0,63 для данных США, двухлетний сдвиг увеличивает корреляцию до 0,71 для России, а трехлетний сдвиг дает корреляцию 0,55 для Австралии. Обращает внимание, что временная задержка между воздействием и началом заболевания может варьироваться, что затрудняет прослеживание прямой связи между событиями. Эти результаты подтверждают представление о пожарах как потенциально канцерогенном факторе, особенно с учетом относительно высокой корреляции между анализируемыми рядами данных в США и России. Однако если такая связь существует, то прямое воздействие пожаров вряд ли является единственной причиной детского лейкоза.

В поисках других возможных связей ниже представлены данные о количестве транспортных средств, ежегодно регистрируемых в четырех странах (Рис. 3.97, построение графиков аналогично Рис. 3.95). Исходные данные указаны из расчета количества транспортных средств на 1000 человек (Приложение, Табл. П.17), поэтому количество транспортных средств на тысячу человек, умноженное на 10^2, как это показано на Рис. 3.97, соответствует количеству транспортных средств на 100 тыс. человек. Это позволяет адекватно сравнить число транспортных средств с частотой лейкемии, также рассчитанной на 100 тыс. человек. Наклоны тренда и коэффициенты корреляции можно найти в Табл. 3.40. Как видно из Рис. 3.97, автопарк в Канаде растет быстрее, чем в других странах, а кривая зарегистрированных транспортных средств в США показывает самый медленный рост. Коэффициент корреляции между заболеваемостью лейкемией и количеством автомобилей варьируется от 0,43 (Австралия) до 0,961 (РФ), что может свидетельствовать о беспрецедентной чувствительности населения России к нарастающей концентрации выхлопных газов автомобилей.

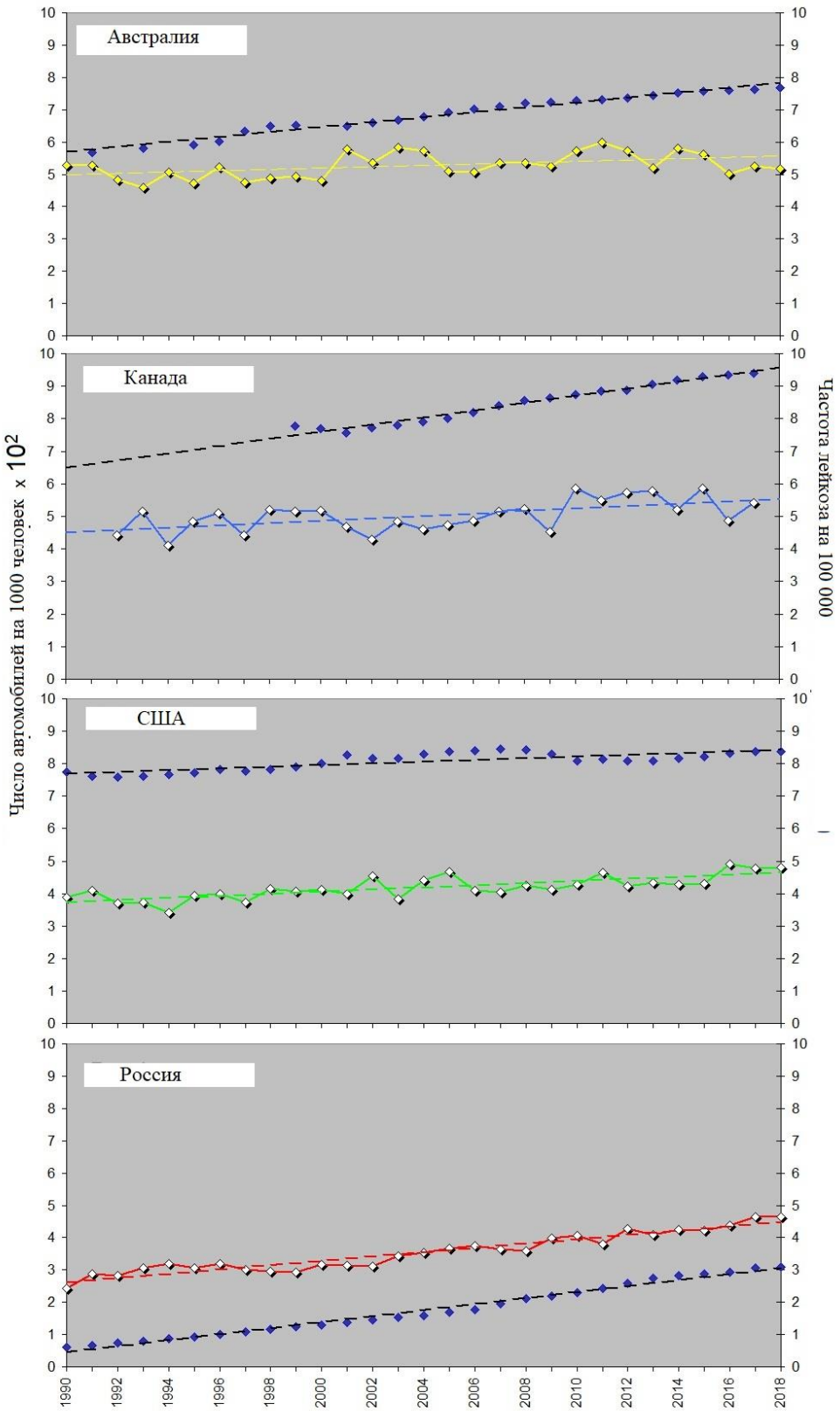


Рисунок 3.97. Среднегодовая заболеваемость лейкемией у детей и ее возможная связь с канцерогенными газами автомобилей (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок 3.97. Примечание: желтая кривая показывает динамику заболеваемости лейкозом у детей в Австралии, синяя – в Канаде, зеленая – в США, красная – в России. Темно-синие точки характеризуют количество автомобилей в соответствующих странах. Линейные тренды показаны пунктирными линиями, аналогично Рис. 3.95. Подробная информация о наклонах тренда и коэффициентах корреляции приведена в Табл.3.40, дополнительные данные имеются в Приложении (Табл. П.17).

Приведенные данные говорят о том, что выбросы автомобилей, по-видимому, в значительной степени способствуют возникновению лейкемии у детей. Увеличение количества транспортных средств в городах представляет собой серьезную проблему с экологической точки зрения. Анализ взаимной корреляции указывает на запаздывающую реакцию на изменения количества автомобилей в Австралии: коэффициент корреляции увеличивается до 0,54 после двухлетнего сдвига. Никаких заметных изменений не наблюдается, когда аналогичные сдвиги применяются к данным других стран. Сравнивая приведенную выше информацию, можно заключить, что существенный вклад в развитие лейкоза у детей с задержкой в один-два года могут вносить как дым от лесных пожаров, так и от автомобилей, причем более существенное влияние оказывают выхлопные газы транспортных средств.

3.4.3.2. Воздействие космической погоды, включая космические лучи и геомагнитное поле

Так называемые числа Вольфа (или относительное число солнечных пятен) следуют за ходом 11-летнего цикла солнечной активности и часто используются в исследованиях возможного воздействия космической погоды на биосферу без выявления определенного механизма воздействия на биообъекты, поскольку неясно, какой физический агент или комбинация агентов может вызвать конкретное заболевание. Важно подчеркнуть, что количество солнечных пятен лишь отражает ход солнечного цикла и не может рассматриваться в медицинских исследованиях как фактор, влияющий на здоровье человека.

Обнаружение высокой корреляции с геомагнитными индексами более определенно указывает на связь изучаемого процесса с биоэффективными вариациями магнитного поля Земли. В случае детской лейкемии не обнаружено значимой корреляции между количеством солнечных пятен и частотой заболеваемости ею в Канаде ($r = -0,3$) и США ($r = -0,2$). Кросс-корреляционный анализ со сдвигом кривой не улучшает результат. Что касается корреляции с Кр-индексом геомагнитной активности, то для Канады она отсутствует, а для США $r = -0,3$. В России, как показано в предыдущих разделах этой главы, установлена сильная отрицательная связь частоты лейкоза в возрасте 0–14 лет с индексом Кр ($r = -0,782$; $p = 0,000$) при лаге 8 лет.

Далее была проанализирована связь заболеваемости детей лейкозом с данными нейтронных мониторов станций космических лучей (КЛ) Ньюарк (США) и Москвы (Россия). Соответствующие данные по лейкемии получены в отношении детской популяции Нью-Джерси и г. Москвы с пригородами, сопоставимыми по площади с Нью-Джерси. Рисунок 3.98 иллюстрирует возможную причастность к развитию лейкемии у детей эффектов космической погоды, проявляющихся в усилении интенсивности космических лучей. Данные по отдельным городам всегда более изменчивы, чем усредненные данные по стране, но легко заметить, что общий тренд также имеет тенденцию к росту, аналогичную той, которая наблюдается в более сглаженных данных, усредненных по стране. Возникает вопрос: случайны ли эти вариации, или они определяются какими-то экологическими процессами? В конкретном случае, показанном на Рис. 3.98, изменения потока КЛ, по-видимому, модулируют уровень заболеваемости лейкемией. Чтобы проиллюстрировать это, мы показываем кривые скользящего среднего для обеих строк данных. Соответствующие коэффициенты корреляции для Москвы и Нью-Джерси составляют 0,42 и 0,56 соответственно. Заболеваемость лейкемией начинает расти на ранней стадии увеличения потока космических лучей, связанного с солнечной активностью.

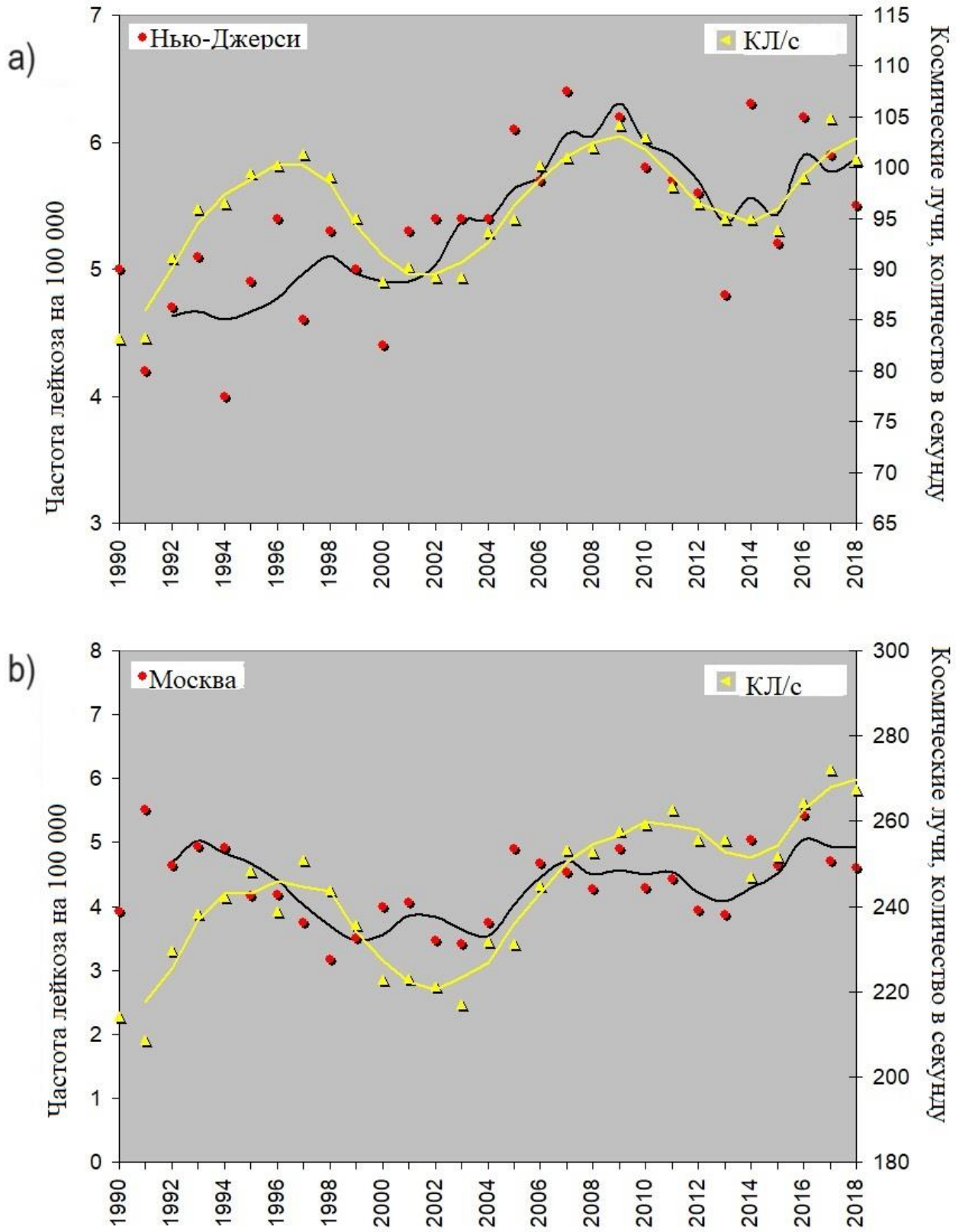


Рисунок 3.98. Динамика частоты детского лейкоза (грубые показатели, оба пола) и космических лучей (космические лучи без корректировки/сек) (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок 3.98, примечание: красные точки — частота лейкоза, желтые треугольники — космические лучи. Скользящее среднее за 3 года показано желтым цветом для космических лучей и черным для частоты лейкемии.

Можно заключить, что вариации интенсивности КЛ могут быть причиной изменчивости заболеваемости лейкемией, указывая на прямые или косвенные механизмы воздействия. Далее были проверены возможные связи заболеваемости с локальными характеристиками атмосферы, на которые могут влиять вариации потока КЛ. В Москве и Нью-Джерси не обнаружено связи заболеваемости лейкемией с атмосферным давлением, влажностью, температурой и УФ-индексом, но сравнение кривой заболевания с концентрацией озона дает положительный результат. Соответствующую информацию можно увидеть в приложении (Рис. П.9). Сопоставление графиков заболеваемости детским лейкозом и концентрации озона на территории Нью-Джерси, США (то же место, которое использовалось для изучения корреляции с КЛ) дает основание предположить существование такой связи.

3.4.3.3. Защитное действие магнитного поля Земли и последствия потери этой защиты, отраженные в глобальной статистике лейкемии

Поток КЛ, достигающий земли, в основном зависит от (i) высоты над уровнем моря, (ii) объема атмосферной массы над конкретным местом и (iii) геомагнитной широты и напряженности геомагнитного поля. Сочетание (ii) и (iii) приводит к тому, что, как правило, КЛ более опасны ближе к полюсам. Действительно, земная атмосфера тоньше в высоких широтах и толще в низких; это не позволяет энергичным частицам достигать земли в низких широтах, но делает страны высоких широт более уязвимыми. КЛ являются заряженными частицами и, следовательно, следуют силовым линиям магнитного поля, распространяясь вдоль них к точкам возврата силовых линий вблизи полюсов геомагнитного поля.

Общее представление о глобальной картине позволяет предположить, что если канцерогенное действие КЛ и существует, то оно может быть отмечено в странах, расположенных ближе или внутри авроральных овалов, следов гребней, где наблюдаются северные и южные сияния. Действительно, в таких странах наблюдается некоторый рост заболеваемости детским лейкозом по сравнению с другими, но, как мы отмечали во введении, наиболее пострадавшие страны расположены в Южной Америке. Чтобы понять причину этого, проведено сравнение общей напряженности магнитного поля Земли (*F)*, рассчитанной для 49 стран, участвующих в сборе статистики детского лейкоза Международного агентства по исследованию рака, со значениями ASR (стандартизованная частота) для каждой страны (Приложение, Табл. П.8, Рис. 3.99).

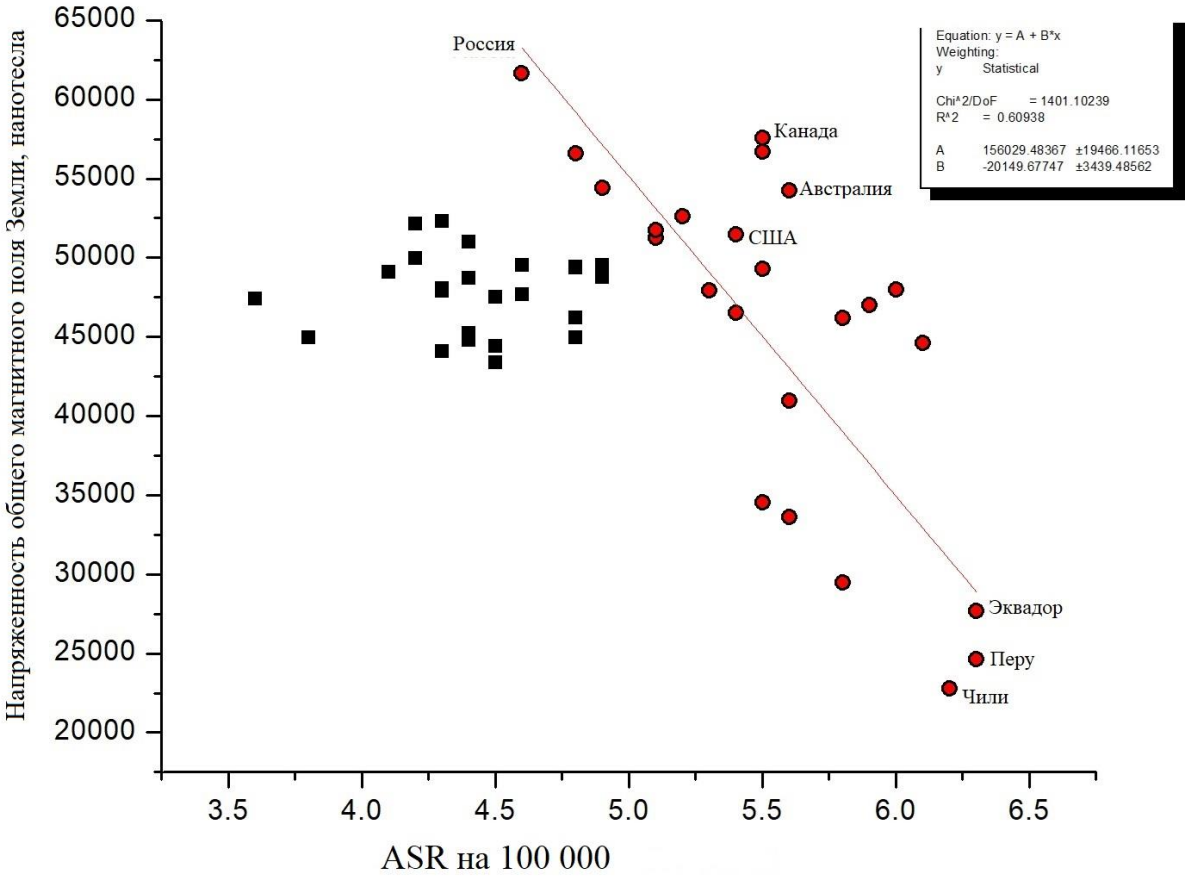


Рисунок 3.99. Статистика частоты лейкоза в стандартизованных показателях на 100 000 (ASR) для 49 стран в зависимости от напряженности общего магнитного поля Земли (*F*) (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок 3.99, Примечание: Напряженность магнитного поля на уровне страны оценена с помощью калькулятора магнитного поля Земли [345]. На общую напряженность геомагнитного поля (*F*) влияет космическая погода; ее значения различаются по стране. Значения, представленные на Рис. 3.99., отражают типичный уровень напряженности геомагнитного поля с точностью до первых двух цифр. Лучше всего для аппроксимации данных на Рис. 3.11. подходит полином пятого порядка с коэффициентами, показанными на Рис. П.10 в Приложении.

Наибольшее влияние КЛ испытывают страны, расположенные в регионах с интенсивным геомагнитным полем вблизи полярных овалов, а также страны, расположенные в районах, совпадающих с провалом геомагнитного поля. Статистика ASR для таких стран (красные точки) обычно соответствует красной линии с параметрами, указанными в рамке на Рис. 3.99.

Первая особенность, которая бросается в глаза, заключается в том, что самые высокие значения ASR соответствуют самым низким значениям *F*. Видно, что страны делятся на две отдельные категории – страны с высоким уровнем ASR, превышающим 5 на 100 тыс., с тенденцией, как правило, следующей красной линии (страны, отмеченные красными точками), и страны, связанные с магнитным полем средней интенсивности с типичным ASR ниже 5 на 100 тыс., образующим облако черных квадратов на Рис. 3.99. В первую категорию входят 24 страны: Перу, Эквадор, Чили, Мальта, Хорватия, Италия, Колумбия, Кипр, Филиппины, Коста-Рика, Австралия, Новая Зеландия, США, Гавайи, Канада, Германия, Греция, США, Швейцария, Швеция, Литва, Норвегия, Китай, Украина и Россия. В 25 стран второй категории вошли Австрия, Бельгия, Нидерланды, Ливан, Ирландия, Испания, Чехия, Великобритания, Франция, Таиланд, Португалия, Япония, Беларусь, Иордания, Венгрия, Кувейт, Бахрейн, Болгария, Словения, Исландия, Эстония, Польша, Словакия, Израиль и Франция. Как видно из рисунка, разделение является приблизительным, и существуют пересекающиеся объекты.

Географическое положение стран довольно слабо связано с типичными характеристиками *F* [191], в связи с чем страны, расположенные на различных

географических широтах, могут иметь одинаковую *F*. Поэтому, как это указано в соответствующем разделе обзора, можно интерпретировать Рис. 3.99 так, что наиболее защищены от КЛ страны со средними значениями *F*, соответствующими средним геомагнитным широтам, а вот страны с большим *F*, расположенные ближе к авроральным овалам как в Северном, так и в Южном полушарии, в большей степени страдают от детской лейкемии, поскольку КЛ распространяются вдоль силовых линий магнитного поля и выпадают в авроральные овалы, значительно расширяющиеся во время магнитных бурь.

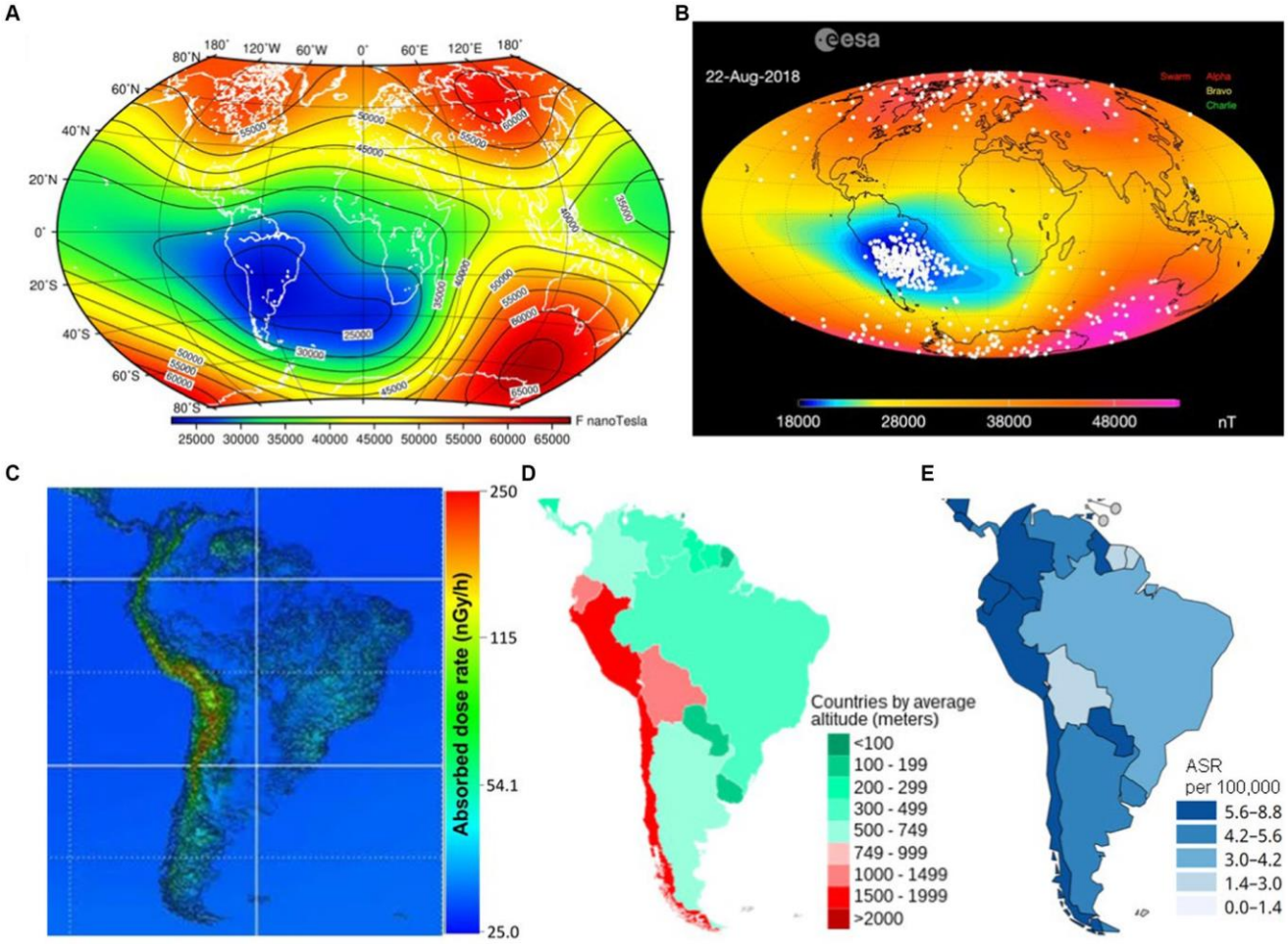


Рисунок 3.100. Пространственное распределение земного магнитного поля и интенсивности потока КЛ, которые могут определять заболеваемость лейкемией в разных местах (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).
(A) Эквипотенциалы полной напряженности магнитного поля (*F*). Красный цвет соответствует самому сильному *F*, а темно-синий — самому слабому [191]. Для стран, расположенных на одних и тех же географических широтах, могут характеризоваться совершенно разные уровни напряженности *F*. (B) Снимок фильма Европейского космического агентства [490], показывающий наблюдаемое

воздействие энергичных частиц КЛ на земной шар. КЛ следуют линиям магнитного поля, поэтому они выпадают в основном над авроральными зонами, расположенными вблизи магнитных полюсов, и в области Южно-Атлантической аномалии (синее пятно). (C) Смоделированная мощность поглощенной дозы КЛ в Южной Америке (адаптировано из Sato T., 2016 [446]. Влияние Южно-Атлантической аномалии не учитывается. (D) Средняя высота стран Южной Америки. (E) Фрагмент рисунка 2.1.: стандартизованная частота лейкоза (ASR) в странах Южной Америки

Важным моментом является то, что наибольшие значения ASR соответствуют странам, расположенным на обширной территории, называемой Южно-Атлантической аномалией, которая представляет собой область резко пониженного уровня магнитного поля Земли, в которую попадают энергичные частицы и КЛ [306]. Оно известно как самое опасное место для спутников и самолетов с точки зрения радиационной опасности, превышающее по степени угрозы даже авроральные овалы. Рисунок 3.100B представляет собой наглядную картину выпадения энергичных частиц над земным шаром, заснятую космическим зондом SWARM [490]. Как видно на этом снимке, все страны, лежащие внутри аномалии или вблизи нее, испытывают беспрецедентное воздействие КЛ, и плотная атмосфера в низких широтах не защищает от них, поскольку Южно-Атлантическая аномалия представляет собой бутылкообразную магнитную ловушку для заряженных частиц высоких энергий [413].

Кроме того, Южная Америка характеризуется большой средней высотой, что приводит к увеличению поглощенной дозы излучения КЛ на уровне земли (Рис. 3.100C; адаптировано из Sato T., 2016). Доза рассчитывается на основе аналитической модели потока КЛ [446], которая учитывает высоту конкретного места, показанного на рисунке 3.100D, и использует приближение дипольного магнитного поля, что означает, что Южно-Атлантическая аномалия не принимается во внимание. Несмотря на это, легко заметить, что мощность дозы КЛ (Рис.3.100C) и карта средних высот различных стран (Рис.3.100D) демонстрируют поразительное сходство с картой заболеваемости детским лейкозом (ASR) в Южной Америке (Рис. 3.100E). Можно предположить, что

наличие Южно-Атлантической аномалии ухудшает ситуацию по сравнению с прогнозируемой (Рис. 3.100В), но расчет фактической дозы потока КЛ с учетом всех реальных особенностей является чрезвычайно ресурсоемкой задачей, которая пока не решена. Изложенное выше позволяет объяснить, почему статистика ASR в странах Южной Америки показывает чрезвычайно высокий уровень заболеваемости. С точки зрения радиационной опасности как страны, на которые простираются авроральные овалы, так и страны, расположенные в зоне Южно-Атлантической аномалии, имеют более высокий риск детского лейкоза по сравнению со странами, защищенными плотной атмосферой и сильным геомагнитным полем. А самая неблагоприятная экологическая ситуация в трех странах с наиболее высокой частотой лейкемии у детей (Перу, Эквадор и Чили) обусловлена сочетанием большой высоты их территорий над уровнем моря с бутылкообразным провалом магнитного поля, делающих их беззащитными перед воздействием космических лучей.

Таким образом, анализ динамики заболеваемости детской лейкемией в США, Канаде, Австралии и России позволяет связать выявленные тенденции глобального роста со статистикой по выхлопным газам транспортных средств и дыму от лесных пожаров в соответствующих странах. Гипотеза о возможных эффектах космической погоды подтверждается обнаружением связи между долгосрочными вариациями заболеваемости детским лейкозом и потоком КЛ в двух конкретных местах, где их можно непосредственно измерить. Анализ общих статистических данных по детской лейкемии для 49 стран относительно параметров геомагнитного поля, ответственных за выпадение КЛ, выявил наличие явных взаимосвязей между этими явлениями.

Сравнение долгосрочных трендов лейкоза у детей подтверждает ранее обнаруженные тенденции роста заболеваемости в США, Канаде и Австралии [178, 492, 533] и впервые показывают, что число детей, больных лейкозом в России, растет в два раза быстрее, чем в США и Канаде. Таким образом, подтверждено токсичное воздействие газов автомобилей и лесных пожаров на

детей, обнаруженное ранее во многих работах [209, 313, 365], при этом первостепенную роль играют газы транспорта.

Карты поглощенной дозы потока КЛ в целом соответствуют мировому распространению случаев лейкемии, а канцерогенное воздействие КЛ, широко обсуждаемое в литературе [225, 271, 326, 328, 416], может быть особенно сильным в областях, связанных с аномалией магнитного поля Южной Атлантики, представляющей собой обширный дефект в земной магнитосфере, которая может объяснять известный пик заболеваемости в этом регионе.

Уровень заболеваемости детским лейкозом лучше всего коррелирует с количеством автомобилей, принадлежащих гражданам всех трех стран, вплоть до уровня 0,9, что прекрасно описывает наблюдаемую масштабную тенденцию роста и делает канцерогенные загрязняющие вещества от автомобилей наиболее опасными для здоровья детей. Другими потенциально опасными физическими агентами являются космические лучи и биоэффективные изменения геомагнитного поля, в том числе воздействующие на будущих родителей еще до рождения детей. Можно ожидать снижения уровня заболеваемости лейкемией в США, Австралии и Канаде, поскольку в этих странах бензиновые автомобили активно заменяются электромобилями и гибридными автомобилями. В России, напротив, вероятно ухудшение ситуации в связи со сравнительно небольшим числом электро- и гибридных автомобилей, и стремительно растущим количеством бензиновых автомобилей.

Лейкемия считается излечимым заболеванием, и уровень выживаемости в развитых странах увеличивается с каждым годом. Между тем знание того, какие факторы окружающей среды провоцируют ее начало, имеет решающее значение для профилактики данного заболевания. Проведенное исследование показывает, что уровень заболеваемости лейкемией неуклонно растет во всех трех индустриальных странах на протяжении почти 30 лет, что не может быть естественным процессом, а, скорее всего, связано с деятельностью человека и образом жизни в развитых странах. Прежде всего, обнаружение общей для всех трех стран тенденции монотонного роста позволяет предположить наличие общих

причин антропотехногенного характера. Газы от автомобилей кажутся наиболее опасным фактором, влияющим на детей. Токсичные газы от лесных пожаров также могут отрицательно повлиять на здоровье детей, в том числе с некоторой задержкой, что предполагает возможное воздействие и на будущих родителей [430, 520]. Действительно, по результатам предшествующих исследований, фактором, который постоянно усиливает свое влияние с развитием цивилизации и, скорее всего, участвует в росте заболеваемости лейкемией у детей, является загрязнение воздуха. Все виды дыма, включая табачный, древесный и угольный, содержат полициклические ароматические углеводороды, диоксины, микрочастицы углерода PM_{10} – $PM_{2.5}$, и канцерогенны для человека [303].

Особого внимания заслуживают выхлопные газы транспорта, которые отличаются от других видов дыма наличием бензола. В соответствии с градацией Международного агентства по исследованию рака бензол отнесен к группе 1 и является доказанным канцерогеном для человека [303]. При сгорании бензола образуется бензпирен. По степени токсичности он также относится к газу первого класса опасности. Установлено, что воздействие на будущую мать бензина, ароматических углеводородов и выхлопных газов значительно увеличивает вероятность развития лейкемии у ее потомства [347]. В России в 1997–2018 годах произошло трехкратное увеличение количества легковых автомобилей на 1000 человек населения (Приложение, Табл. П.17). В США и Канаде парк автомобилей в настоящее время более чем в два раза превышает российский уровень и продолжает расти. На основании вышеизложенного обоснованной представляется гипотеза о том, что увеличение частоты детского лейкоза преимущественно связано с дымом транспортных средств.

Заболеваемость детей лейкемией в России ниже, чем в США и Канаде, но растет в два раза быстрее. Эта ситуация связана с отставанием роста числа личного транспорта в России по сравнению с этими странами. С другой стороны, в перспективе ожидается снижение заболеваемости лейкемией в США, Австралии и Канаде из-за активного использования электро- и гибридных автомобилей в

этих странах. Следовательно, в последующем можно ожидать подобную тенденцию и в России.

Поскольку риск развития лейкемии у детей зависит от комбинации действующих агентов с перекрывающимися эффектами, попытки найти единственную причину его возникновения закономерно терпят неудачу. Корреляционный анализ тенденций никогда не подтверждают прямого влияния одного параметра на другой, а лишь подсказывают возможные пути понимания происходящих процессов. Одним из таких направлений является изучение особенностей экологической ситуации в чрезвычайно загрязненной атмосфере больших городов. Возможные последствия воздействия космических лучей на такую атмосферу малоизучены. Например, обусловленные КЛ химические реакции, могут привести к разрушению озона в атмосфере мегаполисов. С другой стороны, движение транспорта является общеизвестным источником озона в больших городах. В связи с этим важно отметить, что как чрезмерно низкий, так и чрезмерно высокий уровень концентрации озона может быть губительным для живых организмов. Связь детской лейкемии с вариациями КЛ предполагает решающее значение превышения порога поглощенной дозы, особенно для беременных женщин по сравнению с небеременными. Например, перелет во время беременности может явиться дополнительным фактором риска для женщин из Южной Америки.

Данный раздел исследования подчеркивает повышенный риск детского лейкоза в странах с пониженной напряженностью геомагнитного поля, либо находящихся в пределах зон аврорального овала, а также в Южной Америке. Возвышенный рельеф Южной Америки и наличие Южно-Атлантической аномалии в геомагнитном поле усугубляют этот риск. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований биофизических механизмов, лежащих в основе связи между детской лейкемией и вариациями КЛ. Кроме того, они подчеркивают необходимость целенаправленных мер и политики общественного здравоохранения, направленных на снижение радиационных

рисков, особенно среди уязвимых групп населения, таких как беременные женщины и дети.

3.5. Роль активности Солнца в формировании адаптационных реакций

При обобщении результатов анализа по декадам связи частоты системных ЗН в России с активностью Солнца обнаружена необычная закономерность, присущая всем опухолям, за исключением лимфомы Ходжкина. Ее суть заключается в увеличении указанной корреляции от декады к декаде, с достижением в 2010–2019 гг. уровня очень сильной, с одновременным укорочением лага (Табл. 3.41).

Таблица 3.41. Связь активности Солнца (среднегодовые числа Вольфа) с частотой системных злокачественных новообразований в России

Период, гг.	**Вид злокачественных новообразований**	r	p	Лаг
1990–1999	Лейкоз	0,697	0,025	6
2000–2009	Лейкоз	0,815	0,004	5
2010–2019	Лейкоз	**0,920**	0,000	4
1990–1999	НХЛ	0,713	0,021	6
2000–2009	НХЛ	0,825	0,003	6
2010–2019	НХЛ	**0,911**	0,000	3
1990–1999	Опухоли ЦНС	0,719	0,019	6
2000–2009	Опухоли ЦНС	0,871	0,001	6
2010–2019	Опухоли ЦНС	**0,899**	0,000	3
1990–1999	СМТ	0,748	0,013	6
2000–2009	СМТ	0,796	0,006	5
2010–2019	СМТ	**0,912**	0,000	3
1990–1999	Саркомы скелета	0,820	0,004	10
2000–2009	Саркомы скелета	0,844	0,002	10
2010–2019	Саркомы скелета	**0,980**	0,000	9

Примечание к Таблице 3.41: r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, лаг – временная задержка (лет), НХЛ – неходжкинские лимфомы, ЦНС – центральная нервная система, СМТ – саркомы мягких тканей.

Парадокс заключается в том, что усиление связи с числами Вольфа происходит на фоне снижения активности Солнца в этот период (см. Рис. 3.9). Другими словами, уменьшение интенсивности интегрального маркера факторов космической погоды, каковым является число солнечных пятен, приводит к увеличению его влияния на частоту новообразований.

Объяснить это усилением потока КЛ, которые находятся в противофазе с солнечным циклом, нельзя, поскольку наибольшая сила связи с ними в 2010–2019 гг. отмечается при нулевом, либо напротив весьма продолжительном (8–10 лет) лаге, то есть не совпадает с лагом по отношению к числам Вольфа. Также следует отметить, что частота сарком скелета, имеющая наибольшую силу связи с солнечной активностью (0,980), с космическими лучами не коррелирует вообще, причем уровень заболеваемости этими опухолями в динамике не растет, а достоверно снижается.

Возникает предположение, что выявленная закономерность выходит за рамки экологически обусловленного канцерогенеза и относится к области формирования ответных адаптационных реакций. Согласно современным представлениям, сложные биологические системы не находятся в состоянии устойчивого равновесия, а непрерывно осуществляют самоорганизацию в неустойчивом динамическом равновесии потоков массы, энергии и информации вблизи состояний фазовых переходов. Именно непрерывный переход из одного неустойчивого состояния в другое позволяет живым системам адекватно адаптироваться к непрерывно меняющимся внешним условиям среды обитания [102]. Адаптация, по определению И. А. Аршавского, есть реакция физиолого-морфологического преобразования организма и его частей, в результате которой повышаются его структурно-энергетические потенциалы, т.е. свободная энергия и рабочие возможности, а также неспецифическая резистентность [25].

Приспособление живых систем к изменяющимся внешним воздействиям происходит через положительную часть стресса – эустресс. Организм, как сверхсложная иерархическая колебательная саморегулирующаяся система, значительно более чувствителен к любым изменениям, чем его подсистемы [25]. При этом, как установлено авторами периодической системы состояний организма Гаркави Л. Х, Уколовой М. А. и Квакиной Е. Б., в организме существует логарифмическая, и обратная к ней экспоненциальная зависимость между величиной воздействия и ответной реакцией на него (стресс, тренировка, активация, переактивация). Данными исследователями получен выраженный лечебный эффект при опухолях путем использования как химических (адаптогены, мумие, сок подорожника), так и физических (переменное магнитное поле) методов воздействия в логарифмическом режиме дозирования, с целью развития в организме реакций тренировки или активации. Напротив, реакция стресс вызывала ускорение развития опухолевого процесса [25].

Факторы космической погоды являются синхронизатором общих ритмов биосферы с внешней средой. Для экономии энергии и ресурсов биологическим системам выгоднее использовать внешний регулятор, а не создавать его внутри себя. Магнитные бури являются синхронизатором внутренних ритмов отдельного человека и популяции в целом [102]. В организме это проявляется гармонизацией окислительных и антиокислительных реакций, соотношения супрессорной и хелперной активности, а также энергетических процессов в иммунных клетках [15, 79]. Данный процесс реализуется благодаря гипоталамусу, который высоко чувствителен к колебаниям электромагнитных полей [25]. При этом электромагнитные поля могут оказывать стабилизирующее действие, либо напротив дестабилизировать патологические процессы [25, 80].

При отсутствии магнитных бурь более месяца субъективное и объективное состояние здоровых обследуемых ухудшается. Живые организмы на разных уровнях организации, от клеток до популяций, демонстрируют подстройку под динамику солнечной активности, которая выступает в качестве слабого

тренирующего фактора для адаптационно устойчивых членов и одновременно служит каналом отбраковки нежизнеспособных особей [102].

Как замечено Л.Х. Гаркави с соавт., выявленные ими коэффициенты логарифмического режима воздействия соответствуют комплексу частот мировой гармонии, в частности, отражающейся в музыке, то есть носят всеобщий характер. Переход с одного уровня адаптационной реакции на другой происходит с теми же коэффициентами, что и переход из ноты в ноту разных октав [25]. Рассмотрение в этом ключе графиков 22–24 циклов активности Солнца (Рис. 3.9) позволяет выдвинуть гипотезу, что здесь действуют те же законы мировой гармонии, что и между величиной внешнего воздействия и ответной реакцией организма. Это, в свою очередь, предполагает фрактальный характер подобных взаимоотношений с проявлением как на сверхкоротких, так и сверхдлинных временных отрезках. Проведенное далее изучение трендов нисходящих ветвей циклов Швабе-Вольфа за последние 30 лет установило, что наиболее высокая степень аппроксимации (выше 0,99) соответствует именно функции натурального логарифма (Рис. 3.101).

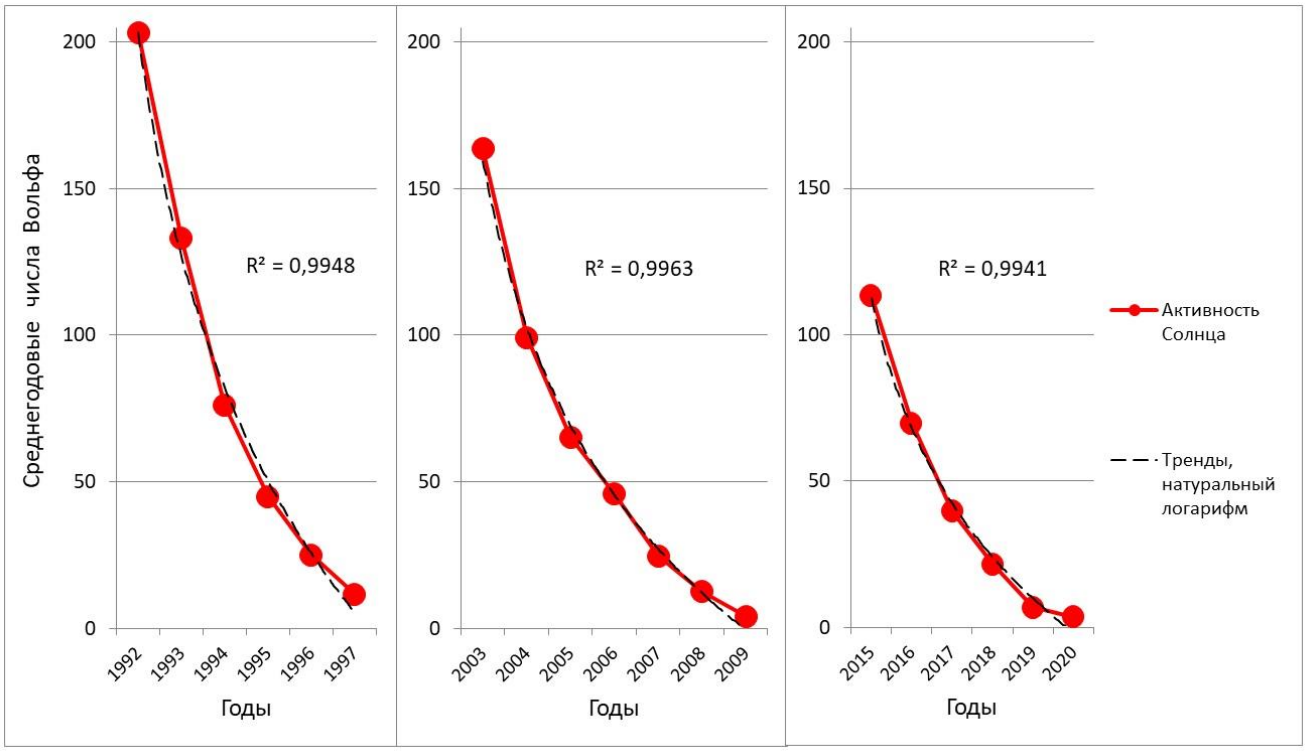


Рисунок 3.101. Аппроксимация трендов нисходящих ветвей 22–24 циклов Швабе-Вольфа

Таким образом, можно сделать заключение, что главный результат воздействия активности Солнца на биосферу, и человеческую популяцию, в частности, заключается в ее гармонизации с космическими ритмами, повышении неспецифической резистентности у здоровых людей и декомпенсации минорной преморбидной субпопуляции, с последующим развитием у ее представителей различных патологических процессов, в том числе неопластических.

3.6. Коррекция дизадаптации

3.6.1. Возможности регуляторных пептидов в устранении последствий хронической внутриутробной гипоксии

В результате проведенного эксперимента установлено, что антенатальная гипоксия (АНГ) у крыс приводит к развитию оксидативного стресса в отдаленном периоде на органном и системном уровнях. В сыворотке крови у 60–суточных животных, перенесших АНГ, зарегистрирована выраженная активация процессов свободнорадикального окисления (СРО).

При оценке влияния неонатального введения пептида неопиатного аналога лей-энкефалина (НАЛЭ) на показатели ХМЛ крови 60–суточных крыс-самцов, подвергнутых АНГ, установлено, что введение НАЛЭ снизило образование активных кислородных метаболитов (АКМ) в организме подопытных животных. Показатели хемолюминисценцции (ХМЛ) сыворотки крови животных группы «АНГ+НАЛЭ» были достоверно ниже параметров группы «АНГ». Интенсивность процессов СРО (Sсп – светосумма за 1 мин спонаной ХМЛ) в сыворотке крови животных группы «АНГ+НАЛЭ» снизилась по сравнению с группой «АНГ» в 1,75 раза. У животных группы «АНГ+НАЛЭ» параметр, характеризующий интенсивность накопления перекисных радикалов (Sинд1) был в 1,87 раза меньше, а концентрация гидроперикисей липидов (амплитуда Н1) в 2,18 раза меньше, чем в группе «АНГ». Показатели, характеризующие антиоксидантную защиту (Sинд 2) и резистентность к перекисному окислению липидов (амплитуда Н2) у животных группы «АНГ+НАЛЭ» были ниже в 1,63 и 1,82 раза,

соответственно, по сравнению с группой «АНГ», что позволяет говорить о повышении антиоксидантной защиты и резистентности к перекисному окислению липидов на системном уровне у животных, получавших в раннем неонатальном периоде пептид НАЛЭ. Хотя ХМЛ-показатели сыворотки крови 60–суточных животных группы «АНГ+НАЛЭ» оставались выше контрольных параметров, эти показатели были значительно ниже параметров группы «АНГ».

Таким образом, введение в раннем постнатальном периоде онтогенеза неопиатного аналога лей-энкефалина (НАЛЭ) оказывает корригирующее влияние на состояние 60–суточных крыс-самцов, подвергнутых АНГ. У животных, получавших в неонатальном возрасте пептидную коррекцию с помощью НАЛЭ, мы не выявили последствий антенатальной гипоксии: снижения массы тела, уменьшения размеров гепатоцитов и суммарной площади ядрышек; был полностью нивелирован оксидативный стресс на органном уровне и существенно уменьшились проявления оксидативного стресса на уровне организма в целом. Механизм действия неопиатного аналога лей-энкефалина не связан с активацией опиатных рецепторов, следовательно, существуют другие механизмы реализации эффектов этого пептида. Возможно, имеется прямое взаимодействие пептида с G-белками мембран клеток, приводящее к реализации последующих регуляторных эффектов [170].

При изучении другого регуляторного пептида, даларгина, у 60–суточных крыс линии Вистар в группе «АНГ+даларгин» показатель массы тела также был достоверно ниже контрольного параметра.

Морфометрическое исследование препаратов изолированных гепатоцитов животных, перенесших АНГ, обнаружило достоверное уменьшение средней площади гепатоцитов на 7,72 % и суммарной площади ядрышек гепатоцитов на 19,86 %, по сравнению с контрольными параметрами. Выявленные изменения косвенно свидетельствуют о нарушении белок-синтетической активности печени у половозрелых животных, перенесших АНГ [149].

У животных группы «АНГ + даларгин» не было зарегистрировано уменьшения размеров гепатоцитов и суммарной площади ядрышек. Более того, у животных этой экспериментальной группы мы наблюдали достоверно больший размер гепатоцитов, по сравнению с контрольным параметром.

Морфологические изменения в печени 60–суточных животных, перенесших АНГ, сопровождались выраженным оксидативным стрессом на органном уровне. Зарегистрировано достоверное увеличение всех исследованных в гомогенатах печени подопытных крыс, что свидетельствует об активации свободнорадикальных процессов и снижении антиоксидантной защиты. Неонатальное введение даларгина привело к уменьшению образования АКМ в печени подопытных животных. Интенсивность свободнорадикальных процессов (Ssp) в печени животных группы «АНГ» была в 2,69 раза выше контрольного уровня, а в группе «АНГ + даларгин» – только в 1,26 раза. Для показателя Sind-1 (интенсивность накопления перекисных радикалов) эти соотношения составили 2,03 и 1,37 раза, соответственно. Концентрация гидроперекисей липидов (амплитуда H1) в сыворотке крови животных группы «АНГ» была в 2,78 раза выше, чем в группе «Контроль», а в группе «АНГ + даларгин» – только в 1,37 раза. Для показателей, характеризующих антиоксидантную антирадикальную защиту (Sind-2), это соотношение составило 2,43 и 1,49 раза, а по резистентности к перекисному окислению липидов (амплитуда H2) 2,88 и 2,21 раза, соответственно.

Показатели ХМЛ в гомогенатах печени 60–суточных животных группы «АНГ + даларгин» оставались выше контрольных параметров, однако, они были достоверно ниже параметров группы «АНГ». Следовательно, неонатальное введение пептида даларгин существенно снижает выраженность оксидативного стресса на органном уровне у 60–суточных животных, перенесших АНГ.

АНГ приводит к развитию оксидативного стресса у 60–суточных животных не только на органном, но и на системном уровне. В сыворотке крови 60–суточных животных, подвергнутых АНГ, также зарегистрирована выраженная активация процессов СРО. При оценке влияния неонатального введения

даларгина на показатели ХМЛ крови 60–суточных крыс-самцов, подвергнутых АНГ было выявлено, что неонатальное введение даларгина привело к уменьшению содержания АКМ в организме подопытных животных. ХМЛ-показатели сыворотки крови 60–суточных животных группы «АНГ + даларгин» были достоверно ниже параметров группы «АНГ». Интенсивность процессов СРО (Ssp) в сыворотке крови животных группы «АНГ + даларгин» снизилась по сравнению с группой «АНГ» в 1,36 раза. У животных группы «АНГ + даларгин» параметр, характеризующий интенсивность накопления перекисных радикалов (Sind-1), был в 1,43 раза меньше, а концентрация гидроперекисей липидов (амплитуда H1) в 1,6 раза меньше, чем в группе «АНГ».

Показатели, характеризующие антиоксидантную защиту (Sind-2) и резистентность к перекисному окислению липидов (амплитуда H2) у животных группы «АНГ + даларгин» были ниже в 1,21 и 1,33 раза, соответственно, по сравнению с группой «АНГ», что позволяет говорить о повышении антиоксидантной защиты и резистентности к перекисному окислению липидов на системном уровне у животных, получавших в раннем неонатальном периоде пептид даларгин.

Таким образом, неонатальное введение регуляторных пептидов даларгина и НАЛЭ существенно снижает выраженность оксидативного стресса на системном уровне у 60–суточных животных, перенесших антенатальную гипоксию. Это позволяет рассматривать неопиатный аналог лей-энкефалина (НАЛЭ) и неселективный агонист δ/μ-ОР даларгин в качестве перспективных гепатопротективных средств для коррекции отдаленных последствий хронического внутриутробного стресса.

3.6.2. Коррекция дизадаптации препаратами трансфер фактора

Выявление и коррекция дизадаптации проводилось у пациентов со злокачественными новообразованиями, находящимися в процессе химиотерапии в КГБУЗ "Краевой клинический центр онкологии" (ККЦО) министерства здравоохранения Хабаровского края. Распределение участников опытной (№1, 9 человек) и контрольной (№2, 13 человек) групп осуществлялось методом случайной выборки из числа пациентов, поступающих в отделение химиотерапии Комсомольского-на-Амуре подразделения ККЦО. Всем пациентам обеих групп выполнялся общий анализ крови с формулой перед началом курса химиотерапии, и повторно через три месяца. В исследование включались пациенты при наличии первого и повторного анализа. Коррекция адаптационных реакций пациентов опытной группы (№1) проводилась курсом препарата «4Life Трансфер Фактор Плюс Трай-Фактор формула» (ТФ Плюс) производства компании Biomedical Research Laboratories LLC (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012794.12.14 от 26.12.2014 г.) в течение 90 дней (Табл. 2.10).

Средний возраст пациентов в группе «опыт» составил 54,9 года, в группе «контроль» 60,3. Применение критерия Манна-Уитни (U – расчетное составило 44) показало отсутствие достоверного различия данного показателя в группах ($p \leq 0,05$ при $U \leq 33$). После выполнения общего анализа крови до – и после химиотерапии (Табл. П.18, Табл. П.19) всем пациентам на их основе определены виды неспецифической адаптационной реакции организма (НАРО), уровни реактивности, и рассчитаны лейкоцитарные индексы (Табл. П.20, Табл. П.21).

Оценка по критерию согласия Пирсона $\chi2$ динамики средних показателей НАРО в группах «опыт/контроль» (-0,1 и 0,4 соответственно; $\chi2 = 0,060$) и уровня реактивности (-0,4 и 0,4; $\chi2 = 2,01$) по параметру их улучшения/ухудшения на 1 позицию не позволила отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами ($p \leq 0,05$ при $\chi2 \geq 3,841$).

Как видно из таблиц П.20-П.21, лейкоцитарные индексы в обеих группах значительно варьируют как в сторону снижения, так и повышения показателей. Оценка показателей лейкоцитарных индексов по U – критерию Манна-Уитни установила достоверное различие большинства из них между группами «опыт/контроль» до химиотерапии (Табл. 3.42), обусловленное, за исключением индекса Гаркави, большим отклонением показателей контрольной группы в сторону увеличения. После проведения химиотерапии указанные различия (кроме РОН) нивелировались, и показатели индексов, за исключением ГПИ, вошли в пределы нормы, либо приблизились к ее верхней границе.

Таблица 3.42. Средние показатели лейкоцитарных индексов до- и после курса ХТ.

Индекс	N	$Ио_1$	$Ик_1$	U	$Ио_2$	$Ик_2$	U
Гаркави	0,30–0,50	0,77	0,40	*26	0,39	0,49	53
ЛИИКК	0,30–1,50	1,21	3,45	*23	1,33	1,53	46
ГПИ	0,53-0,71	1,73	5,56	*22	1,60	1,90	47
Рейса	1,10–2,10	1,69	3,95	*23	2,43	2,22	60
ЛИИО	1,10–2,10	1,69	3,95	*23	2,43	2,22	60
ИСЛК	1,52-2,40	1,82	4,06	*28	2,62	2,32	63
ИД	0,05-0,10	0,18	0,15	73	0,17	0,13	73
ИА	0,70–1,10	1,07	0,54	*12	0,71	0,66	64
ИЯС	0,05-0,08	0,06	0,06	64	0,06	0,04	85
РОН	8,50–12,70	9,45	21,0	41	15,9	10,5	*32

Примечание: ХТ – химиотерапия, ГПИ – гематологический показатель интоксикации, ЛИИО – индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА – индекс аллергизации, ИЯС – индекс ядерного сдвига, РОН – реактивный ответ нейтрофилов. N – диапазон нормы индекса; $Ио_1$ – средняя величина индекса до химиотерапии (ХТ), группа опыт, $Ик_1$ – контроль; U – критерий Манна-Уитни ($p \leq 0,05$ при $U \leq 33$); $Ио_2$ – средняя величина индекса после ХТ, группа опыт, $Ик_2$ – контроль; * – различие между группами опыт-контроль достоверно, $p \leq 0,05$.

Для оценки вклада ТФ Плюс в динамику лейкоцитарных индексов для каждого пациента рассчитана абсолютная величина отклонения индексов до- и после химиотерапии, как частное от деления разницы между показателем индекса и медианой нормы на величину диапазона нормы (Табл. П.22, Табл. П.23). Поскольку диапазон нормы при этом принят за единицу, показатели отклонения индексов от медианы> 0,5 выходят за границы нормы.

Далее произведена оценка нормализации индексов путем вычитания из величины отклонения каждого лейкоцитарного индекса до химиотерапии аналогичного показателя после нее (Табл. П.24). Исходя из метода вычисления, положительная величина нормализация отражает степень приближения индекса после химиотерапии к норме, тогда как отрицательная является показателем неблагоприятной динамики. Цифра нормализации, близкая к нулю, свидетельствует об отсутствии изменений до- и после химиотерапии. Оценка различия нормализации между группами «опыт-контроль» произведена при помощи критерия согласия Пирсона $\chi 2$ по параметру величины нормализации ≥ 2.

Для получения итогового представления о результатах применения ТФ Плюс сопоставлены средние показатели нормализации до- и после химиотерапии в группе «опыт» с соответствующими параметрами группы «контроль» (Табл. 3.43). Как видно из указанной таблицы, показатель нормализации индекса Гаркави после химиотерапии в группе «опыт» в три раза превышает таковой в группе «контроль». Достоверное различие в группах «опыт-контроль» установлено также для индексов ГПИ, Рейса и Островского. Однако при сопоставлении показателей нормализации указанных индексов с величиной отклонения до- и после курса химиотерапии (Табл. П.22, Табл. П.23) становится очевидным, что это обусловлено их изначальным большим отклонением от нормы в группе «контроль», в отличие от группы «опыт». Таким образом, подтвержден положительный эффект препарата ТФ Плюс при химиотерапии злокачественных новообразований в виде нормализации индекса Гаркави, называемого также индексом напряженности и адаптации [94].

Таблица 3.43. Средние показатели нормализации лейкоцитарных индексов после курса ХТ

Индекс	N	$Оо_1$	$Оо_2$	Но	$Ок_1$	$Ок_2$	Нк	χ2
Гаркави	0,30–0,50	2,18	0,66	***1,53***	1,62	1,08	***0,55***	*5,02
ЛИИКК	0,30–1,50	0,71	0,65	*0,06*	2,26	0,56	*1,70*	3,38
ГПИ	0,53-0,71	7,58	5,94	*1,64*	27,8	7,13	*20,6*	*3,96
Рейса	1,10–2,10	0,87	0,95	*-0,08*	2,67	0,88	*1,79*	*5,71
ЛИИО	1,10–2,10	0,87	0,95	*-0,08*	2,67	0,88	*1,79*	*5,71
ИСЛК	1,52-2,40	1,11	0,99	*0,11*	2,93	1,00	*1,93*	2,01
ИД	0,05-0,10	2,0	1,81	*0,2*	1,59	1,15	*0,45*	2,40
ИА	0,70–1,10	1,27	0,78	*0,49*	1,32	0,83	*0,49*	1,51
ИЯС	0,05-0,08	1,0	0,80	*0,2*	0,94	0,86	*0,08*	0,73
РОН	8,50–12,70	1,55	2,04	*-0,50*	3,9	2,0	*1,87*	2,40

Примечание: ХТ – химиотерапия, ГПИ – гематологический показатель интоксикации, ЛИИО – индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА – индекс аллергизации, ИЯС – индекс ядерного сдвига, РОН – реактивный ответ нейтрофилов. N – диапазон нормы индекса; $Оо_1$ – средняя величина отклонения индекса до ХТ, группа опыт, $Оо_2$ -после ХТ; $Ок_1$ – средняя величина отклонения индекса до ХТ, группа контроль, $Ок_2$ -после ХТ; Но – нормализация индекса после ХТ, группа опыт, Нк – контроль; χ2 – критерий хи-квадрат ($p \leq 0,05$ при $\chi2 \geq 3,841$); * – различие между группами опыт-контроль достоверно, $p \leq 0,05$; параметр различия – отклонение нормализации на 2 и более единицы, равной для каждого индекса величине диапазона его нормы.

Индекс Гаркави представляет собой соотношение процентного содержания лимфоцитов с сегментоядерными нейтрофилами, и отражает взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также уровень стресса [86]. Рост процента нейтрофилов по отношению к лимфоцитам при раке является неблагоприятным прогностическим фактором [177], тогда как обратный процесс свидетельствует о хорошем эффекте противоопухолевого лечения [148]. Полученный результат подтверждает необходимость использовать ТФ для иммунореабилитации при лечении злокачественных новообразований [49, 216].

3.6.3. Примеры применения трансфер фактора при злокачественных новообразованиях

Наблюдение №1

Больной Л., 75 лет, житель г. Николаевска-на-Амуре Хабаровского края, в декабре 2008 года обратился в Николаевскую больницу ФГУ «ДВОМЦ ФМБА России» с жалобами на дисфагию. При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) от 31.12.2008 г. установлено: на передней стенке пищевода в 45 см от кромки зубов обнаружено опухолевидное образование 1,5 х 0,5 см, бугристое, при взятии биопсии рыхлое. Диагноз: рак пищевода?

Больной направлен на консультацию в ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» г. Хабаровска, где находился на обследовании с 29.01.2009 по 09.02.2009 г. По результатам рентгенологического обследования, ФЭГДС, ультразвукового исследования подтверждено подозрение на рак нижней трети пищевода. Взята повторная биопсия опухоли. Патогистологическое исследование от 20.02.2009 г.: высокодифференцированный плоскоклеточный рак с элементами ороговения, с изъязвлением. Признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено, стадия I-II ($T_{1–2}N_0M_0$). Также подтверждено наличие у пациента обширной сопутствующей патологии: Атеросклероз мозговых сосудов с атеросклеротической энцефалопатией. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II-III функциональный класс. Артериальная гипертония III стадия, III степени, риск III-IV степени, некомпенсированное течение. Недостаточность кровообращения I степени. В связи с сопутствующей патологией радикальная операция больному не показана. Рекомендовано при дисфагии наложение гастростомы по месту жительства.

По возвращении в Николаевск-на-Амуре больному были назначены Трансфер Фактор™ и Трансфер Фактор™ Плюс производства 4Life Research по 6 капсул каждого препарата в день (в связи с обусловленной основным процессом дисфагией препарат применялся в виде порошка). На фоне указанного лечения по прошествии двух месяцев дисфагия у больного полностью купировалась. При

контрольной ФЭГДС от 22.05.2009 г. – на 35 см от кромки зубов имеется деформация пищевода, небольшое сужение, стенки ригидные, воспалительных явлений нет. Заключение: компенсированный рубцовый стеноз пищевода. Таким образом, была констатирована регрессия опухолевого очага.

В дальнейшем больной продолжал использовать Трансфер Фактор™ и Трансфер Фактор™ Плюс в указанном выше режиме. Через 4 месяца в сентябре 2009 г. появились признаки возобновления роста опухоли в виде дисфагии, которая постепенно нарастала. Была наложена гастростома. В последующем продолжалось местное прогрессирование новообразования с прорастанием в структуры средостения без признаков отдаленного метастазирования. В феврале 2011 года на фоне нарастающей полиорганной недостаточности наступил летальный исход. Таким образом, больной прожил с момента установления диагноза «инкурабельной» опухоли 26 месяцев.

Наблюдение №2

Больной М., также в возрасте 75 лет, в августе 2010 г. обратился в ЦРБ г. Дальнегорск Приморского края с жалобами на дискомфорт в грудной клетке за грудиной. Обследован в онкологическом диспансере г. Владивостока: рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ФЭГДС, гистологическое исследование. Диагноз: Рак нижней трети пищевода. Направлен в ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» г. Хабаровска. Здесь 28.08.2010 при ФЭГДС подтверждено наличие на 27 см от резцов и дистальнее до 32 см мелких бугристых участков плюс-ткани до 0,2 – 0,5 см. Патогистологическое заключение – умеренно дифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак с изъязвлениями. Диагноз: Рак нижней трети пищевода I ст. ($T_1N_0M_0$). Сопутствующий диагноз: Атеросклеротический коронарокардиосклероз. Артериальная гипертензия 2 ст. риск 3. НК 1.

Таким образом, уровень выраженности сопутствующей патологии в данном случае позволял начать осуществление специального противоопухолевого лечения. В соответствии с планом лечения 20.09-22.10.2010 г. и 16.11-10.12.2010 в радиологическом отделении №1 ККЦО были проведены два этапа дистанционной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе соответственно 40 Грей и 20 Грей. Одновременно с лучевой терапией, начиная с сентября 2010 года, на протяжении шести месяцев больной получал Трансфер Фактор™ Эдвенсд и Трансфер Фактор™ Плюс производства 4Life Research по 9 капсул каждого препарата в день (в связи с дисфагией препарат применялся в виде порошка). При контрольной ФЭГДС 16.11.2010 – на 33 см от резцов нечеткие белесоватые рубцы, рыхлость слизистой вокруг них. Явлений плюс-ткани нет. Как следует из данного описания эндоскопической картины, у больного была констатирована полная регрессия рака пищевода. В последующем у пациента по данным динамического наблюдением с регулярным контролем, включающим ФЭГДС, сохранялась стойкая ремиссия на протяжении двух лет. В августе 2012 года пациент погиб от интеркуррентной патологии (инфаркт миокарда).

Наблюдение №3

Больной Ф., 63 лет, житель г. Москвы. При обследовании в связи с явлениями диспепсии при ФЭГДС от 21.05.24г. выявлена опухоль в виде большого плоского неправильной формы изъязвления, занимающего 2/3 верхней стенки антрального отдела и заметно суживающая, просвет желудка, с налетом фибрина. Биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием: кохесивная карцинома желудка с перстневидноклеточным компонентом. Диагноз: С16.2 Рак антрального отдела желудка $cT_3N_0M_0$, клиническая группа 2.

Проведено 4 курса химиотерапии по FLOT. С 01.07. 2024 г. принимает препараты Трансфер Фактор Плюс, Трансфер Фактор Кардио, и Трансфер Фактор Трай-фактор формула производства 4Life Research по 9 капсул каждого препарата в сутки. С учетом расположения опухоли, для усиления воздействия на

иммунитет слизистой желудка препараты принимаются в виде суспензии (3 раза в день, содержимое капсул на 100 мл воды) с последующим нахождением лежа на спине, правом боку, животе, левом боку – по 5 минут в каждом положении.

Контрольная ФЭГДС от 26.09.2024 г. с биопсий – морфологическая картина фовеальной гиперплазии. Данных за опухолевый рост в пределах материала не выявлено. Оперативное лечение в объеме субтотальной резекции желудка 15.10.2024 г. Микроскопическое описание операционного материала, заключение: перстневидноклеточный рак тела желудка, без признаков регресса на фоне лечения. Опухоль прорастает мышечный слой органа с инвазией в клетчатку малого сальника, подрастанием к серозному покрову, без достоверных признаков его перфорации. В 1 из 19 регионарных лимфатических узлах — метастаз опухоли. В настоящее время состояние удовлетворительное. Решается вопрос о продолжении химиотерапии.

Наблюдение №4

Больной Р., 49 лет, житель г. Москвы, 10 января 2018 г. отметил гипертермию до 38,2 по Цельсию, обратился к врачу по месту жительства. Направлен на обследование. КТ от 17.01.2018 г.: в переднем и верхнем средостении, заполняя пространство между грудиной и магистральными сосудами, локализуется образование с неровным четким бугристым контуром, неравномерной плотности, размерами 81x52x68 мм. КТ-признаки образования средостения, наиболее вероятно, тимомы. 14.02.2018 г. под УЗИ-контролем произведена 2-кратная тонкоигольная пункционная биопсия. Позитронно-эмиссионная томография/КТ исследование всего тела 22.02.2018 г. с 18F-фтордезоксиглюкозой, йодсодержащим препаратом Оптирей 300. Заключение: картина метаболически активного образования передне-верхнего средостения. Метаболически активные лимфатические узлы парааортальной и паравазальной групп. Результаты иммуногистохимического исследования от 07.03.2018 г.:

морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме.

Диагноз: Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (С85.2). С 14.03.2018 г. по 30.05.2018 г. – химиотерапия по схеме R-MACOP. В связи с развитием на фоне химиотерапии осложнений (кандидоз, анемия, двусторонняя пневмония) лечился стационарно, в том числе в отделении реанимации. С 22.08.2018 г. дистанционная лучевая терапия (тормозное излучение высоких энергий) на опухоль средостения.

С 22.04.2018 г. начал прием препаратов Трансфер Фактор Плюс, Трансфер Фактор Кардио, и Трансфер Фактор Трай-фактор формула компании 4Life Research по 9 капсул каждого препарата в сутки. 21.12.2018 г. контрольная ПЭТ/КТ: в сравнении с ПЭТ/КТ от 08.08.2018 картина метаболически активного образования передне-верхнего средостения с положительной динамикой.

Рисунок 3.101. Наблюдение №4. Фотография пациента во время лечения в отделении реанимации

Инвалид 2 группы с 2018 г. КТ органов грудной клетки от 11.05.2022 г.: инфильтративных изменений легких не выявлено. Единичные солидные участки левого легкого.

Осмотр онколога-гематолога от 21.07.2022 г.: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Химиотерапия по схеме R-MACOP с 14.03.2018 г. по 30.05.2018 г., лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Грей с 22.08.2018г. Ремиссия, клиническая группа 3.

Рисунок 3.102. Наблюдение №4. Фотография пациента от 13.02.2024 г.

В настоящее время инвалидность снята. Работает юристом. Золотой значок ГТО. Признан годным к военной службе военно-медицинской комиссией от 17.10.2022 г. (о наличии на тот момент инвалидности комиссии не сообщил). Мобилизация отменена в связи с прекращением 18.10.2022 г. набора в регионе.

Таким образом, приведенные наблюдения как частичной, так и полной регрессии опухолевого процесса подтверждают целесообразность и эффективность дополнения специального лечения злокачественных новообразований иммунореабилитацией препаратами трансфер фактора, в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2004 г. [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

а. Роль факторов космической погоды и дыма лесных пожаров в развитии популяционной эколого-физиологической дизадаптации

Способность гибко приспосабливаться к изменяющиеся факторам окружающей среды присуща всему живому. Среди них наиболее важным и всеобъемлющим, в полном смысле этого слова, является солнечная активность. Солнце – источник и абсолютное условие существования жизни. При этом, в соответствии с законами диалектики, можно предположить и наличие «темной» стороны активности Солнца, способной играть отрицательную роль при воздействии на живые организмы, вызывая эколого-физиологическую дизадаптацию.

К еще одному глобальному фактору, потенциальные аспекты влияния которого на человеческую популяцию представляют значительный интерес, следует отнести дым лесных пожаров. Это грозное природное явление оказывает на биосферу и планету в целом мощное воздействие, сопоставимое по своей силе с вулканической активностью, и также может способствовать возникновению дизадаптации. При сгорании каждой тонны органического вещества в атмосферу выбрасывается до 22 кг микрочастиц углерода, 90% которых имеют размер ≤ $PM_{0.1}$ [78]. Именно такие сверхмалые частицы, способные проникать в кровь, вызывают окислительный стресс, содействуют возникновению опухолей [530] и определяют особую канцерогенную опасность дыма лесных пожаров.

Другой важной особенностью дыма лесных пожаров является наличие в нем большого количества искусственных и природных радионуклидов из сгоревших деревьев и почвы, поднимающихся на высоту до 10–12 км с образованием радиоактивного пояса в атмосфере на 40–50–м градусе северной широты [150]. При этом в условиях повышенной солнечной и геомагнитной активности в воздухе происходит активное образование аэрозолей с микрочастицами углерода $PM_{2.5}$, усиливающих воздействие канцерогенов на организм [468].

i. Системные новообразования как маркер дизадаптации

Одним из следствий дизадаптации к факторам окружающей среды являются новообразования, поражающие системы тканей – нервной, лимфоидной, кроветворной, костной и хрящевой, мягких тканей. Такого рода неоплазии, в отличие от рака, первично возникающего в каком-то определенном органе, можно рассматривать как системные. К ним относятся гемобластозы, опухоли нервной системы, саркомы скелета и мягких тканей.

Доля системных злокачественных новообразований в структуре мировой онкологической заболеваемости составляет менее 9% [200], при этом они доминируют в детском возрасте, составляя 85% случаев [319]. Поэтому изучение частоты новообразований в когортах детей младшего возраста 0–4 лет является чувствительным индикатором для выявления экологических воздействий на популяцию. Это обусловлено преимущественно пренатальным генезом неоплазий в раннем возрасте [246]. Дополнительную важную информацию о нюансах онкогенеза дает одномоментное изучение в когортах детей младшего возраста частоты доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований.

Определение лага между пиковыми значениями экологических факторов и повышением частоты новообразований раздельно по подгруппам (в возрасте до 5 лет, у детей в целом, и в полновозрастной популяции) позволяет выявить критические периоды адаптации на всех этапах онтогенеза.

ii. Вызывающий популяционную эколого-физиологическую дизадаптацию цикл изменений параметров космической погоды и лесных пожаров

Исходя из первичности солнечной активности по отношению к лесным пожарам, изучение их влияния на человеческую популяцию наиболее корректно осуществлять через единую экологическую модель (Рис. 3.1). Верность такого

подхода подтвердила установленная нами связь числа и площади лесных пожаров на территории России с активностью Солнца с лагом 7 лет.

Длительный семилетний лаг между колебаниями чисел Вольфа и количеством ландшафтных возгораний определяется многокомпонентной поэтапной реализацией этой связи, завершающим этапом которой является резкое усиление потока галактических космических лучей на минимуме солнечной активности. А поскольку космические лучи (КЛ) являются главным источником ионизации на высотах от 100 км и менее от поверхности земли, и создают при своем движении через атмосферу ионизированные пути для молний, это приводит к значительному увеличению интенсивности грозовой активности и возникновению природных очагов пожаров [141, 156].

Подобный механизм объясняет также рост площади лесных пожаров при одновременном снижении их числа. Причина заключается в уменьшении активности Солнца в 22-24 циклах (Рис. 4.1). Поскольку циклы чисел Вольфа находятся в противофазе к галактическим лучам, интенсивность последних с 1990 г. неуклонно растет. Это приводит к увеличению среди ландшафтных пожаров доли природных возгораний, при которых в силу удаленности от населенных мест беспрепятственно выгорают огромные лесные пространства.

Обусловленный активностью Солнца 11-летний цикл изменений параметров космической погоды и связанных с ними лесных пожаров можно представить следующим образом. На пике солнечной активности значительный вклад в количество КЛ вносят солнечные протоны, что приводит к положительной корреляции между КЛ и числами Вольфа в этот период в течение 2-3 лет, на фоне максимальных уровней геомагнитной активности (Рис. а.1).

По мере снижения активности Солнца геомагнитные колебания уменьшаются до минимума, в спектре КЛ начинает увеличиваться доля лучей галактического происхождения, и далее эти показатели изменяются в противофазе. Это указывает на важную роль магнитосферы Земли в защите от КЛ, и дополнительно подтверждается повышенной частотой детского лейкоза в

странах, находящихся в области пониженной напряженности геомагнитного поля, а также в высоких широтах вблизи авроральнoго овала.

Время восстановления КЛ до максимума после пика солнечной активности в четном 22-м цикле, как видно на Рис. а.1, составляет три года, тогда как после нечетного 23-го цикла вследствие эффекта гистерезиса [969] оно увеличивается до восьми лет.

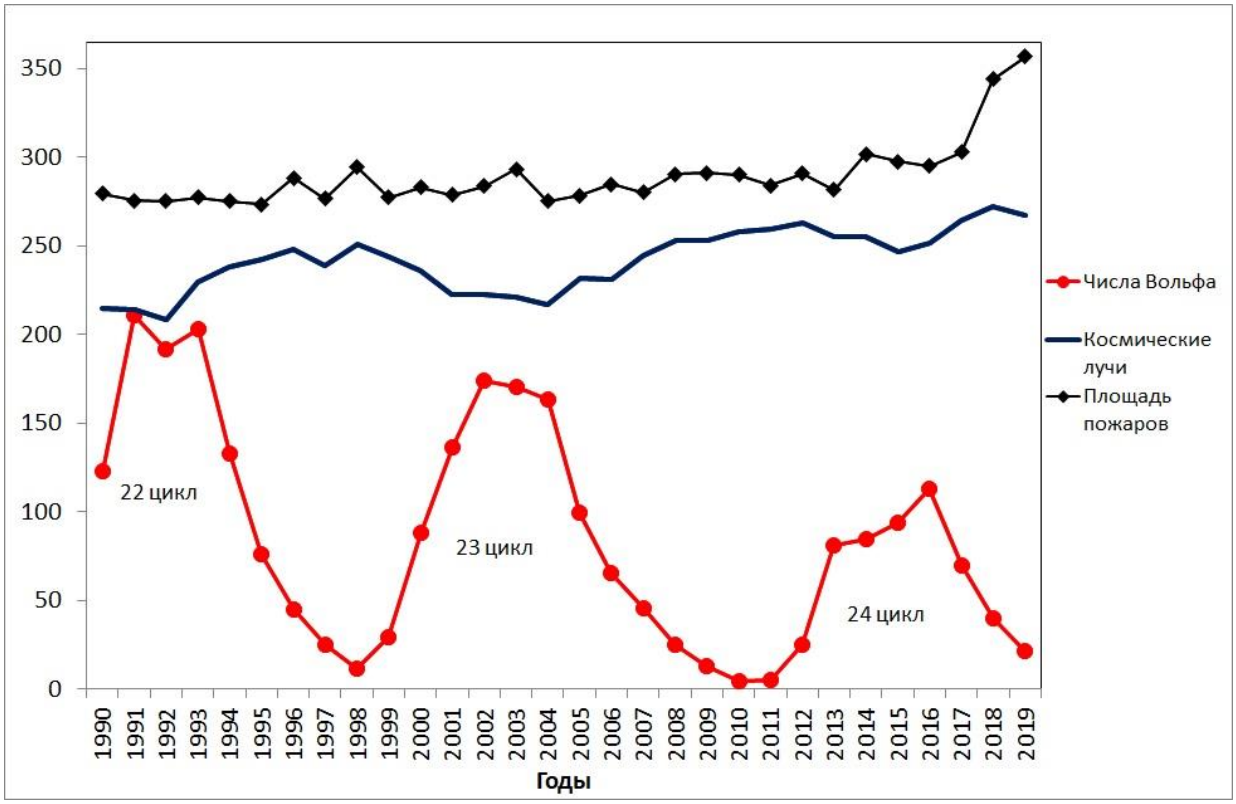


Рисунок а.1. Сравнительная динамика площади лесных пожаров в России в 1990–2019 гг. (кв. км х 10^{-3} + 270), солнечной активности (среднегодовые числа Вольфа, лаг 1) и космических лучей (нейтронный монитор, г. Москва, число лучей/с без корректировки, лаг 1)

Именно средняя продолжительность восстановления максимума галактических КЛ определяет лаг в 7 лет между активностью Солнца и лесными пожарами (Табл. 3.2, Табл. 3.3). При этом график площади пожаров в годы максимальных значений КЛ синхронизируется с ними (Рис. а.1). После снижения числа солнечных пятен до минимума в течение последующих 4 лет они вновь

достигают пика, количество солнечных протонов увеличивается до максимума, повышается геомагнитная активность, и цикл повторяется.

Таким образом, во время каждого цикла активности Солнца имеют место два пика высоких уровней потенциально опасных факторов окружающей среды. В период максимума чисел Вольфа значительно увеличиваются потоки солнечных протонов и геомагнитная активность, а затем, в среднем через 7 лет, на минимуме цикла возрастает интенсивность галактических лучей, с увеличением числа и площади лесных пожаров. Раздельное воздействие КЛ солнечного и галактического происхождения, в частности, хорошо видно на графиках частоты доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканей, имеющих значительное сходство в виде двух четко выраженных пиков с интервалами между ними в 6 лет (Рис. 3.12, Рис. 3.53).

Известно, что в 80–90% случаев причиной лесных пожаров является человек [73, 81]. Поэтому в потенциально более подверженные горению годы сезон пожаров начинается раньше, а заканчивается позже, поскольку при прочих равных условиях вероятность воспламенения определяется готовностью к этому лесной подстилки [70, 73, 127]. Таким образом, число лесных пожаров отражает продолжительность сезона горения, и является количественным показателем длительного хронического воздействия дыма на популяцию.

Площадь пожаров, как показано выше, преимущественно связана с космическими лучами. Выгорание обширных лесных массивов при отсутствии возможности их тушения вследствие возникновения в безлюдных местах приводит к массивным выбросам продуктов горения в атмосферу и значительному превышению поровых концентраций канцерогенов в дыме. Поэтому площадь лесных пожаров является качественной характеристикой острого воздействия дыма на популяцию.

Влияние Солнца на лесные пожары прослеживается как в пределах 11-летних циклов, так и в более протяженные временные периоды. Как видно на Рис. 3.9, в 20–22 циклах солнечная активность увеличивалась, что сопровождалось ее значительной корреляцией с числом и площадью лесных пожаров в Хабаровском

крае (лаг 6-7 лет), сильной связью с индексом северной полярной шапки PC, и умеренной – с космическими лучами (Табл. 3.2). А процесс снижения активности Солнца в 22-24 циклах, напротив, характеризовался уменьшением корреляции природных пожаров в России с полярным индексом PC и числом солнечных пятен (лаг 7-8 лет), при одновременном усилении связи со среднеширотным индексом Kp и космическими лучами (Табл. 3.3).

Обнаружение внутренней связи солнечной активности и цикличности лесных пожаров дает возможность лучше понять сложную картину колебаний частоты новообразований, вызванных как прямым, так и сочетанным действием этих факторов окружающей среды. Очевидно, может иметь место как их прямое наложение, так и последовательное влияние, а также проявления следовых эффектов предшествующих циклов активности Солнца.

iii. Связь «спорадических» колебаний частоты системных новообразований с космической погодой и лесными пожарами

В результате проведенного комплекса исследований установлено, что так называемые «спорадические» колебания частоты системных новообразований тесно связаны с 11-летним циклом активности Солнца и обусловленными им изменениями параметров факторов окружающей среды (ФОС).

Среди изученных ФОС наиболее значимые ассоциации с новообразованиями продемонстрировали космические лучи (КЛ). Максимальной силой связи с ними характеризовалась частота нефробластомы у детей 0–4 лет в России (r = 0,907). Далее в этой возрастной подгруппе в порядке уменьшения корреляции следуют лейкоз (r = 0,711), саркомы мягких тканей (СМТ; r = 0,711), нейробластома (r = 0,640) и опухоли центральной нервной системы (ЦНС; r = 0,639). В когортах детей младшего возраста Хабаровского края также имела место сильная связь КЛ с заболеваемостью доброкачественными герминогенными опухолями (r = 0,857), опухолями мягких тканей (r = 0,706), гемангиомами (r = 0,657) и лимфангиомами (r = 0,664). В детской популяции 0–14 лет России корреляция с КЛ установлена при лейкозе (r = 0,762), СМТ (r = 0,693) и опухолях

ЦНС (r = 0,653). Полновозрастная популяция России также характеризовалась сильной связью КЛ с частотой НХЛ (r = 0,789), опухолей ЦНС (r = 0,772), лейкоза (r = 0,741) и СМТ (r = 0,686). Лаг между повышением уровня КЛ и увеличением заболеваемости во всех нозологических группах наиболее часто был нулевым, либо равным одному году.

Наибольшая сила связи с площадью лесных пожаров отмечена для частоты гемангиом (r = 0,885) и лимфангиом (r = 0,817) в когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае, несколько меньшая обнаружена у детей младшего возраста в России при таких эмбриональных опухолях, как ретинобластома (r = 0,745), нейробластома (r = 0,713) и нефробластома (r = 0,709). Сильная корреляция с площадью пожаров установлена также с заболеваемостью НХЛ (r = 0,745) и опухолями ЦНС (r = 0,699) в полновозрастной популяции России, более слабая обнаружена при лейкозе (r = 0,696) и СМТ (r = 0,652) , средней силы – при НХЛ (r = 0,522) и опухолях ЦНС (r = 0,495) в детской популяции. Максимальный лаг между площадью лесных пожаров и частотой новообразований в России отмечен при нефробластоме (9 лет), при других нозологических формах наиболее часто он был равен 2-4 годам.

Исследованный период времени в Хабаровском крае характеризовался катастрофическими лесными пожарами в 1976, 1988 и 1990 гг. со значительным превышением среднегодовых показателей как их числа, так и площади, в результате чего нивелировались различия между данными параметрами при изучении их корреляции с онкологической заболеваемостью. Также следствием резкого повышения концентрации канцерогенов в дыме явилась сильная линейная зависимость между числом пожаров в 1976-1988 гг. и совокупной заболеваемостью эмбриональными опухолями в когортах родившихся в эти годы детей. За пределами указанного периода подобная связь отсутствовала.

Интересные особенности установлены при изучении лимфомы Ходжкина (ЛХ) и сарком скелета (СС). Данные опухоли имеют два важных отличия от других новообразований. Прежде всего, это наличие достоверных трендов снижения заболеваемости, тогда как частота прочих системных новообразований

растет. Во-вторых, у них имеется выраженный пик заболеваемости в молодом возрасте (СС – 16 лет, ЛХ – 24 года). В отношении СС это объясняется активным участием андрогенов в их патогенезе [140], тогда как возможная роль эстрогенов в возникновении ЛХ пока обсуждается [257, 423, 457].

Картина связей с факторами окружающей среды ЛХ и СС также имеет кардинальное отличие от других нозологических форм. При этих новообразованиях полностью отсутствует корреляция с площадью лесных пожаров, однако есть связь с их числом во всех возрастных подгруппах. Максимальная сила связи установлена при СС в подгруппе 0–14 лет, при ЛХ в популяции 0–85+ лет, что соответствует наибольшей близости к этим периодам возрастных пиков заболеваемости. Другой важной особенностью этих опухолей является корреляция их частоты с циклами солнечной и геомагнитной активности с весьма протяженным лагом (5-10 лет) при отсутствии связи с КЛ.

Особо следует отметить особенности связей с экологическими факторами НХЛ у детей. В когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае была обнаружена сильная корреляция их частоты с числом (r = 0,797) и площадью лесных пожаров (r = 0,776), имевших в тот период катастрофический характер, с лагом 7 лет к году рождения (при сложении с возрастным пиком заболеваемости лаг составляет 12 лет). В популяции России подобная связь, но более слабая (r = 0,522), установлена в подгруппе 0–14 лет с лагом 10 лет. Также в когортах детей младшего возраста Хабаровского края имелась сильная корреляция частоты НХЛ со среднеширотными индексами Kp (r = 0,817) и Ap (r = 0,866) при очень протяженном лаге в 9 лет к году рождения, и с космическими лучами (r = 0,576) в возрасте 3 лет. В детской популяции России значимыми были лишь связи с геомагнитными индексами, прежде всего Kp (r = 0,557) и Ap (r = 0,548), при лаге в 1 год. Различия спектра и силы связей хорошо сообразуются с изменениями параметров космической погоды и лесных пожаров на протяжении 20–24 циклов активности Солнца.

Таким образом, для большинства исследованных доброкачественных и злокачественных неоплазий характерна сильная корреляция с площадью

природных пожаров и космическими лучами. Исключение составляют лимфома Ходжкина и саркомы скелета, заболеваемость которыми связана с числом пожаров, а также с циклом Вольфа и геомагнитными индексами.

В целом можно прийти к заключению, что ежегодные колебания заболеваемости чувствительных к ФОС новообразований в значительной степени связаны с космическими лучами и дымом лесных пожаров, тогда как многолетние полиномиальные тренды отражают плавные изменения активности Солнца. При этом наиболее чувствительным индикатором такого рода воздействий является возникновение доброкачественных опухолей и эмбриональных неоплазий у детей до 5 лет.

iv. Критические периоды адаптации на этапах онтогенеза

Диапазон физиологических реакций значительно отличается на различных этапах онтогенеза. При наложении повышенной интенсивности экологических факторов на этап онтогенеза, характеризующийся особой чувствительностью к ним, возникает критический период адаптации с высокой вероятностью развития эколого-физиологическая дизадаптация.

Задержка (лаг) между воздействием внешнего фактора и ответной реакцией организма обусловлена несколькими причинами. Прежде всего, это продолжительность различных физиологических и патологических процессов, приводящих в итоге к появлению ответной реакции. При этом взаимодействие между компонентами сложных биологических систем в связи с наличием петель обратной связи и бистабильностью состояний, как правило, носит нелинейный характер. Эффект гистерезиса с зависимостью ответа не только от силы воздействия, но и от текущего и предшествующего состояний объекта обнаружен, в частности, при изучении регуляции генов, участвующих в онкогенезе [302].

Укорочение либо удлинение лага также может быть связано с изменениями компонентов солнечной активности. Известно, что каждые 10–11 лет при смене солнечного цикла происходит кардинальное изменение параметров всех его составляющих [56], включая угол наклона гелиосферного токового слоя [281] и

галактических космических лучей [445]. Следствием этого является качественные и количественные изменения биоэффективных параметров космической погоды, закономерно отражающееся в продолжительности лага.

v. Адаптирующее воздействие космической погоды

Исследование связей системных новообразований с числами Вольфа раздельно по декадам (1990–1999 гг., 2000–2009 гг., 2010–2019 гг.) выявило для всех них, за исключением лимфомы Ходжкина, общую закономерность. Она касалась полновозрастной популяции (0–85+ лет), и заключалась в нарастающем увеличении корреляции с достижением в 2010–2019 гг. уровня очень сильной, при одновременном уменьшении величины лага (Рис. а.2). В детской субпопуляции данное явление обнаружено не было.

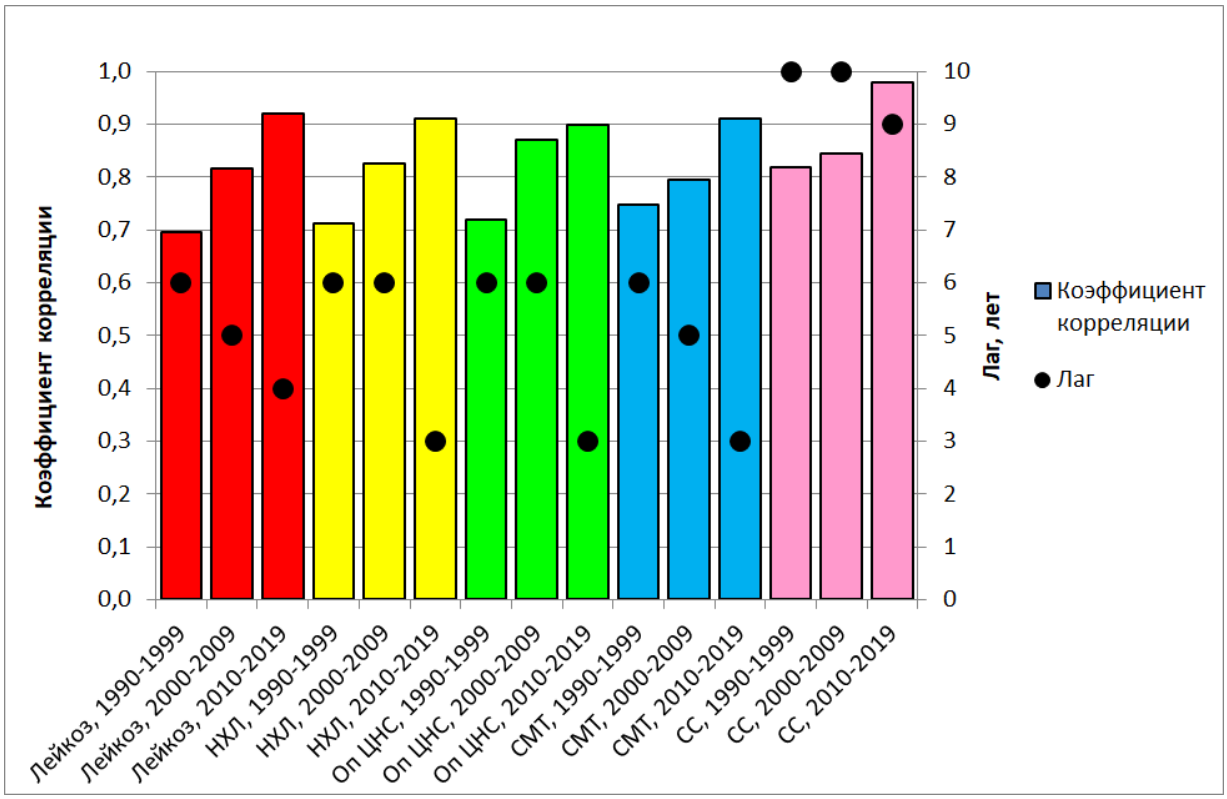


Рисунок а.2. Изменение по декадам в 1990–2019 гг. силы связи чисел Вольфа с частотой системных новообразований в популяции России (0–85+ лет) и величины лага. Примечание: НХЛ – неходжкинские лимфомы, Оп ЦНС – опухоли центральной нервной системы, СМТ – саркомы мягких тканей, СС – саркомы скелета.

Необычным является то, что активность Солнца в указанный период, напротив, снижается (Рис. 3.9). Причиной обнаруженного явления не может быть увеличение потока космических лучей, поскольку заболеваемость саркомами скелета, имеющая самую высокую корреляцию с числами Вольфа (r = 0,98), с ними не связана. Более того, частота данной патологии на фоне нарастании интенсивности космических лучей снижается.

Электромагнитные поля естественного происхождения, в том числе обусловленные активностью Солнца, постоянно воздействуют на живые организмы, синхронизируя их с окружающей средой. Это касается окислительных и антиокислительных реакций, соотношения супрессорной и хелперной активности, а также энергетических процессов в иммунных клетках [15, 79].

Другим адаптирующим фактором космической погоды могут являться космические лучи, поскольку малые дозы радиации стимулируют системы антиоксидантной защиты и репарации с активацией иммунитета и повышением устойчивости клеток к генотоксическим факторам [85]. Предполагается, что при этом благоприятно изменяется баланс между линейным нарастанием уровня повреждений ДНК и активацией защитных механизмов. Адаптивное действие радиации наблюдается в широком диапазоне от 5 до 500 мГр [85].

Процесс адаптации реализуется благодаря гипоталамусу, который высоко чувствителен к колебаниям электромагнитных полей [25]. При этом электромагнитные поля могут оказывать стабилизирующее действие, либо напротив дестабилизировать патологические процессы [25, 80]. У детей в связи с экспозицией в пределах одного цикла развитие подобной сенсибилизации не наблюдается, что подтверждено нашими данными. При этом у взрослых нарастающая от цикла к циклу сенсибилизация к геомагнитным полям приводит к развитию дизадаптации у преморбидной субпопуляции, и увеличению у них частоты системных новообразований. Однако для населения в целом адаптирующее воздействие солнечной активности благотворно, проявляясь повышением неспецифической резистентности и устойчивым трендом снижения коэффициентов смертности от всех причин в 2003 -2019 гг. [133].

b. Концепция экологически обусловленного альтернативного онкогенеза

Роль факторов окружающей среды (ФОС) в возникновении экологически обусловленного окислительного стресса (EROS – от англ. environmentally related oxidative stress), и его значение в реализации их канцерогенного потенциала в настоящее время общепризнаны. Способностью индуцировать EROS обладают самые различные факторы, в том числе бисфенол А, микрочастицы углерода $PM_{2.5}$ и PM_{10}, дым различной природы и электромагнитные поля [1, 158, 168, 259]. Однако механизм индуцируемого EROS онкогенеза остаются неясным.

На основании проведенных исследований и анализа литературы нами разработана концепция экологически обусловленного онкогенеза, предполагающая единый механизм возникновения опухолей под воздействием различных ФОС. Указанная концепция логически объединяет все звенья этого процесса от воздействия ФОС до опухолевой трансформации, объясняет специфику спектра новообразований детского возраста, и причины возникновения системных новообразований в целом. Ключевую роль в разработанной концепции играет взаимодействие EROS, гема и семафоринов.

i. Роль гема в онкогенезе

Жизнь постоянно дарит нам примеры действия законов диалектики, в частности закона единства и борьбы противоположностей. Одним из ярких проявлений такого неразрывного сплетения является гем, который, с одной стороны, обеспечивает саму возможность жизни, а с другой – несет в себе угрозу её существованию.

Гем является простетической группой белков семейства глобинов. Помимо глобинов, гем входит в состав таких ферропротеинов, как цитохром с, цитохром р450, каталаза, пероксидаза, оксидоредуктаза, сукцинатдегидрогеназа, и множества других [6, 335, 360]. В основе гема

находится тетрапиррольная ароматическая структура протопорфирина IX, в состав которого входит двухвалентный ион железа Fe^{2+} [6]. Исключительная роль гема в организме обусловлена биологическими функциями белков, содержащих этот важнейший металл.

Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, при этом 90% железа содержится в геме клеток крови, макрофагов и печени [75]. После эритроцитов наибольшее количество железа содержат клетки головного мозга [48]. Из общего количества железа в организме (3-5 г) более половины (2100 мг) входит в состав клеток крови и костного мозга, 600 мг содержится в макрофагах, 1000 мг находится в печени, и лишь около 400 мг железа входят в состав других клеток организма [75].

Гем, помимо транспорта и хранения кислорода, обеспечивает перенос электронов для ферментативных окислительно-восстановительных реакций, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада, метаболизме окиси азота (NO), нейтрализации активных кислородных метаболитов (АКМ) и контроле экспрессии генов [75, 340, 360]. Железо имеет решающее значение для клеточной пролиферации, а его истощение приводит к подавлению синтеза ДНК [385, 500].

Гем пищи является основным источником биодоступного железа в рационе человека [335]. Главным центром по аккумуляции и утилизации железа являются митохондрии. Внеклеточное железо поглощается клетками и транспортируется в митохондрии, где оно используется для синтеза кофакторов, необходимых для функционирования ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе и репарации ДНК, а также во многих других клеточных процессах. Синтез гема полностью зависит от митохондрий [360].

Глобины

В группу глобинов у человека, помимо широко известных гемоглобина и миоглобина, входят также цитоглобин, нейроглобин и андроглобин [335, 340, 360]. Цитоглобин является эволюционно древним гемоглобином, широко

экспрессируемым в соединительной, мышечной, центральной и периферической нервной ткани [243]. Помимо этого, цитоглобин обнаружен в клетках глаза, сердца, аорты, эндотелия, в сосудистой стенке, легких, желудочно-кишечном тракте, печени и почках [340]. Нейроглобин широко представлен в тканях центральной и периферической нервной системы, глаза, сердца и аорты, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и мужских половых органов [340]. Андроглобин усиленно экспрессируется в семенниках, положительно коррелируя с фертильностью [340].

До 8% общего количества железа в организме человека содержится в миоглобине [75]. Помимо скелетной мускулатуры, миоглобин присутствует также в сердце, аорте, эндотелии, в сосудистой стенке и в центральной нервной системе [340]. Функцией миоглобина является транспорт и облегчение диффузии кислорода из сарколеммы в митохондрии скелетной и сердечной мышцы, а также кратковременное хранение кислорода в сердце во время систолы в момент прерывания кровотока [99].

Наиболее распространенным среди гем-содержащих белков является гемоглобин. На него приходится 62% железа в организме [75]. Помимо клеток красной крови, гемоглобин содержится также в эндотелии, клетках центральной нервной системы и глаза, сосудистой стенки, легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек и женских половых органов [340].

В организме гемоглобин выполняет транспортно-дыхательную и буферную функции [69, 449]. Перенос связанного с гемом кислорода из легких во все ткани организма осуществляется посредством связанных с оксигенацией сдвигов конформационного равновесия гемоглобина между напряженным (дезоксигемоглобин) и расслабленным состоянием (оксигемоглобин). На равновесие между этими формами гемоглобина влияют CO_2 и ионы водорода [69, 154]. В дезоксигемоглобине железо находиться в закисной форме — Fe(II), в которой глобин предохраняет железо гема от окисления. Оксигемоглобин — это результат соединения гемоглобина с молекулярным кислородом, при котором

перенос электрона на кислород происходит не от железа, а от имидазольного кольца проксимального гистидина [112].

Помимо обратимого связывания O_2, гемоглобин вовлечен в специфический транспорт углекислого газа, монооксида углерода (угарного газа), NO и ионов водорода [618, 623]. Токсичный NO может быть преобразован оксигемоглобином в нитрат, а дезоксигемоглобин способен обратить это превращение в условиях гипоксии, вызывая расширение кровеносных сосудов [340, 449].

Гем – источник окислительного стресса

При определенных условиях гем может являться индуктором и усилителем EROS. Токсичность гема определяется его пероксидазной активностью и способностью генерировать активные кислородные метаболиты (АКМ), а также интеркалировать в мембраны и неспецифически связывать многие белки. Многие предшественники синтеза гема и продукты распада гема также являются токсичными [335].

Через реакцию Фентона железо катализирует образование гидроксильных радикалов [323, 496]. При избытке железа в тканях его взаимодействие как переходного металла, меняющего валентность в окислительно-восстановительных реакциях, с кислородом (O_2), приводит к нарушению редокс-гомеостаза и катализирует распространение АКМ с развитием окислительного стресса [282, 500].

В эксперименте показано, что введение животным двухвалентного железа приводит к увеличению концентрации супероксидных ионов и различных перекисных окислительных эквивалентов [48]. Вследствие этого избыточное количество железа в организме несет опасность цитотоксических эффектов в связи с запуском цепных свободнорадикальных реакций, приводящих к перекисному окислению липидов биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот [75] с последующей гибелью клеток [500]. В целом образование АКМ тесно связано с железом во всем организме [496].

Окисление гемоглобина

В крови взрослого человека ежедневно окисляется около 3% циркулирующего гемоглобина [118]. Взаимодействие молекулярного кислорода со свободным гемом приводит к необратимому окислению атома железа гема, при котором Fe(II) переходит в Fe(III) с образованием метгемоглобина [10, 112]. Метгемоглобин является непатологическим метаболитом гемоглобина, не способным к дальнейшему связыванию кислорода [118, 112].

В крови постоянно содержится небольшая доля метгемоглобина на уровне 1–2% от общего количества гемоглобина. В небольшой концентрации метгемоглобин играет положительную роль, блокируя ряд анионов (CN –, OCN –, SCN), имеющих высокое сродство к Fe(III) и способных, связываясь с железом цитохромов, блокировать дыхательную цепь митохондрий [118].

Интенсивность образования метгемоглобина существенно возрастает в условиях гипоксии [118], окислительного стресса [91, 108, 118] и при повышении температуры [104]. Неблагоприятным следствием образования метгемоглобина является то, что он не может адекватно насыщать кислородом ткани, приводя к развитию гипоксию [487], а также неизбежное возникновение при этом процессе супероксидного радикала [10, 112].

Одним из путей дальнейшего метаболизма супероксидного радикала является реакция дисмутации с образованием пероксида водорода. В то время как заряженный супероксидный радикал может попадать в клетки только через трансмембранные анионные каналы, пероксид водорода может проникать через клеточные мембраны так же легко, как вода [118].

В случае окисления прилежащих к гемовому карману остатков цистеина Cys93 на β-цепях происходит коллапс структуры гемоглобина и высвобождение гема [460], продукты распада которого являются очень токсичными и приводят к образованию АКМ [335]. Остаточные количества невосстановленного метгемоглобина обладают низким сродством к гему

простетической группы, в результате чего образуется свободный гемин. Гемин взаимодействует с гидропероксидами липидов, приводя к генерации липофильных радикалов [118].

В эритроците содержится 340 млн молекул гемоглобина [69], который составляет 35 % от общей массы эритроцитов [69] и более 90% белка этих клеток [152]. Присутствие в мембранах эритроцитов полиненасыщенных жирных кислот, в сочетании с содержащей железо богатой кислородом средой, делает эритроциты весьма подверженными окислительному стрессу, приводя к активации перекисного окисления липидов и окислительному повреждению белков [10].

Вследствие того, что фетальный гемоглобин, по сравнению со взрослыми формами, в значительно большей степени склонен к окислению в метгемоглобин [487], этот процесс особенно выражен в организме плода и детей раннего возраста. Другой критический период связан с процессами инволюции. Как установлено в эксперименте, в процессе старения происходит возрастное истощение антиоксидантной системы эритроцитов и их микроокружения, что приводит к усилению гемолиза эритроцитов и нарастанию свободнорадикальных процессов в позднем онтогенезе [90].

Таким образом, железо гема является потенциальным источником и усилителем окислительного стресса, ведущего к неопластической трансформации.

Гем – приемник электромагнитных волн

Причиной EROS могут являться не только факторы химической природы, но и электромагнитные поля, как антропотехногенного происхождения [1, 270], так и связанные с активностью Солнца [3, 61]. Особая чувствительность организма отмечена в области низких частот и амплитуд [1, 19]. Переменное магнитное поле оказывает более эффективное воздействие на организм по сравнению с постоянным магнитным полем [19].

В связи с этим следует отметить, что помимо неспецифической способности гема к индукции и усилению оксидативного стресса, ему присущи также специфические потенции, обусловленные ферромагнитными свойствами

входящего в его состав железа [4]. Влияние на организм электромагнитные поля оказывают преимущественно через гем глобинов [335, 360, 4] и ферропротеинов митохондрий [3, 360]. Благодаря ферромагнитным свойствам гема в условиях внешнего магнитного поля меняется ориентация отдельных эритроцитов в направлении внешнего поля [4]. В целом способность крови реагировать на внешние магнитные поля определяется взаимодействием между гемоглобином внутри эритроцита и эритроцитарной мембраной, а также электропроводностью плазмы крови. Эритроцит проявляет диамагнитные и парамагнитные свойства в зависимости от насыщенности кислородом, ориентируясь параллельно линиям внешнего магнитного поля [12]. Если внешняя оболочка эритроцита диамагнитна, то ферромагнетизм гемоглобина будет ослабляться, а при ферромагнитной характеристике внешней оболочки ферромагнетизм железосодержащего пигмента будет усиливаться. Также отмечено, что при усилении обменных процессов эритроцит становится более чувствительным к воздействию электромагнитного поля [152].

Всеобъемлющим источником электромагнитных полей является Солнце. Все физические процессы, происходящие в Солнечной системе и во всех оболочках Земли, от литосферы до атмосферы, ионосферы, магнитосферы и биосферы, модулируются процессами, происходящими на Солнце. Присутствие как импульсных, так и периодических солнечных составляющих наблюдается во всех геофизических и биологических системах [67, 76].

Вследствие наличия у Земли собственного магнитного поля существует защитный геомагнитный барьер [4]. Возмущения солнечного ветра вызывают ответные колебания геомагнитного поля Земли, в наибольшей степени в области полярного овала, куда преимущественно высыпаются протоны солнечного ветра [67].

На уровне организма низкочастотные вариации плотности солнечного ветра могут стимулировать развитие вариаций геомагнитного поля

широкого частотного диапазона, резонирующие с собственными частотами органов и систем [328]. Эти воздействия могут являться биоэффективными для головного мозга и эндокринной системы человека и провоцировать запуск активизации цепи «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников», что приводит организм к стрессовому состоянию [327].

Тяжесть реакции на магнитные бури зависит от сбалансированности работы органов человека [21, 261]. В максимуме солнечной активности на первое место выходят эффекты адаптации человеческого организма к нестационарным возмущениям геомагнитного поля [21]. Во время магнитной бури содержание стрессорных гормонов (норадреналина, кортизола) существенно возрастает, резко изменяется вязкость крови, происходит замедление капиллярного кровотока и образуются агрегаты эритроцитов. Сбои ритмов природных электромагнитных полей вызывают адаптационный стресс [14, 327], который в свою очередь приводит к оксидативному стрессу.

Гем – генератор электромагнитных полей

Движение свободных ионов внутри организма, вызванное внешними электромагнитными полями естественного и антропотехногенного происхождения, индуцирует слабое магнитное поле, сопоставимое по своему значению с собственными магнитными полями человеческого организма [12]. Электрические и магнитные поля образуются в биологических субстратах на разных уровнях рецепции: субмолекулярном, молекулярном, структурном и органном [3].

Помимо этого, в организме происходит генерация собственных электромагнитных волн, связанная с кровотоком. Движения эритроцитов путем вращения в радиальной плоскости сосудов впервые обнаружено А.Л. Чижевским [145]. В настоящее время установлено, что эритроциты катятся вдоль сосудистой стенки, вращаясь со скоростью 10 оборотов в секунду, при этом электрические заряды на их мембранах генерируют магнитное поле в окружающем пространстве [64]. Помимо этого, поскольку кровеносная система с точки зрения физики

является приемным контуром [3], воздействие на нее внешних магнитных полей в соответствии с законом электромагнитной индукции Фарадея приводит к генерации вторичных электрических токов.

Гем – усилитель электромагнитных полей

Усиление электромагнитных волн происходит на клеточном и тканевом уровнях. Воздействие магнитного поля изменяет проводимость клеточных мембран и увеличивает электрическое сопротивление и емкость эритроцитов. Магнитные моменты молекул гемоглобина в эритроците упорядочиваются и подстраиваются друг под друга, образуя магнитный момент эритроцита. Магнитное поле намагничивает эритроцит и приводит к увеличению его внутренней энергии [19]. Ориентация эритроцитов в направлении внешнего магнитного поля приводит к объединению их в кластеры с формированием магнитных доменов, при этом возникающее собственное магнитное поле доменов во много раз превышает породившее его внешнее поле [4]. В случае совпадения частотных характеристик магнитного поля с собственными колебаниями молекул клеток происходит значительное увеличение биологического воздействия [3].

Связь гема с новообразованиями

Роль железа в онкогенезе подтверждается результатами проведенного в США масштабного эпидемиологического исследования, согласно которым люди с более высокими концентрациями сывороточного железа и трансферрина имеют повышенный риск смерти от рака [456]. Избыток железа способствует развитию лейкемии [322]. Обнаружены связи между железом гема и раком, касающиеся репарации ДНК, целостности генома и передачи онкогенных сигналов [503]. Вызванное индуцированным железом гема окислительным стрессом повреждение ДНК может в последующем содействовать росту и метастазированию опухоли [323, 500].

Пролиферация опухолевых клеток требует повышенного поступления железа, поскольку ДНК-полимеразы и хеликазы содержат железо-серные группы. Это делает репликацию ДНК одним из многочисленных синтетических и метаболических путей, в которых железо является важным кофактором. Доступность железа для опухолевых клеток влияет как на выживаемость клеток, так и на скорость их роста, и течение опухолевой болезни в целом [323]. Неоангиогенез также зависит от железа из-за его влияния на активацию фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией (HIF), и продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также на функцию эндотелиальных клеток [323].

Гем красного мяса является основным источником железа в рационе людей [335]. На основе систематического обзора и результатов мета-анализа в глобальном масштабе [275] установлено, что потребление красного мяса связано с повышенным риском развития рака. Это подтверждает важную роль железа гема в канцерогенезе [275, 503]. Об этом же, с другой стороны, свидетельствует уменьшение вероятности возникновения злокачественного новообразования при снижении уровня этого металла в организме путем его хелатирования [48], кровопускания, либо диеты с низким содержанием железа [48, 268].

Таким образом, персистирующий окислительный стресс, катализируемый железом, играет существенную роль в индукции опухолей, приводя к повреждению ДНК и трансформации клеток [500].

Эпигенетические последствия EROS

Дисбаланс внутриклеточной среды, вызванный оксидативным стрессом, может запустить эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Основной эпигенетической модификацией ДНК является метилирование цитозина в составе динуклеотида цитозин-фосфат-гуанин (cytosinephosphate-guanine, CpG). Фрагменты ДНК, богатые такими динуклеотидами (CpG-островки), в норме деметилированы, тогда как геном в целом гиперметилирован, что имеет существенное значение в поддержании

стабильности хромосом. Для злокачественного перерождения, напротив, характерно гипометилирование генома в целом, что приводит к его нестабильности и активизации протоонкогенов, с одновременным гиперметилированием генов-супрессоров опухолей и нарушением их функции [22, 283].

Также эпигенетическая дисрегуляция может быть обусловлена изменениями экспрессии некодирующих РНК. Эпигеномные модификации гистонов наиболее часто заключаются в метилировании и ацетилировании, однако они могут подвергаться также фосфорилированию, убиквитинилированию, рибозилированию и другим изменениям [22, 283]. Одним из критически важных последствий воздействия EROS является эпигеномная дисрегуляция семафоринов.

ii. Семафорины. Антиген Джона Милтона Хагена (Семафорин 7А)

К семафоринам относится семейство мембранных и плазматических белков, обеспечивающих аксональное наведение в эмбриональном периоде, развитии сосудистых и нейронных сетей сетчатки и почки [497], формирование иммунной системы, гомеостаз костной ткани и широкий спектр других биологических функций. Оно состоит из 8 подсемейств, широко представленных у позвоночных, беспозвоночных и вирусов [493]. Общим для всех семафоринов является наличие богатого цистеином домена SEMA. Семафорины регулируют морфологию, цитоскелет, адгезию и подвижность различных типов клеток, относящихся к нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной, печеночной, почечной, репродуктивной, дыхательной и опорно-двигательной системам [173].

Наряду с этим, отмечена причастность семафоринов к опухолевой трансформации и прогрессированию [493]. Такие семафорины, как SEMA4A, SEMA4D, SEMA5A и SEMA7A, являются промоторами ангиогенеза и опухолевой прогрессии [497, 498]. Эпигеномная дисрегуляция семафоринов имеет место при самых различных новообразованиях, таких как рак желудка [670], толстой кишки

[453, 495], легкого [315, 452, 507], почки [415, 507] и печени [172]. Показана важная роль SEMA4D в развитии детской лейкемии [451] и неходжкинской лимфомы [455], SEMA3D в генезе глиом [455].

Другая часть этих белков обладает преимущественно противоопухолевым действием, как например SEMA3A [128], SEMA3F и SEMA3G [375, 497]. Что касается SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E и SEMA6A, то они проявляют двойственный потенциал, в одних случаях способствуя прогрессированию опухоли, а в других выступая в качестве ингибиторов опухолевого роста [375, 455, 498]. Причины такой двойственности до конца не ясны. Возможно, она зависит от стадии развития опухоли и тканеспецифического контекста, являясь результатом посттрансляционной обработки и формирования сложных ассоциаций между рецепторами семафоринов, а также рецепторами адгезии, факторов роста и тирозинкиназ [359, 375, 498].

Особое место в семействе семафоринов занимает Семафорин 7A (SEMA7A). Этот гликопротеин состоит из 666 аминокислот, и единственный из семафоринов 7-го класса прикреплен к мембране клетки посредством гликозилфосфатидилинозитола [493]. Уникальность SEMA7A заключается также в том, что он является антигеном системы группы крови. Данная система носит название Джона Милтона Хагена (John Milton Hagen), а ее антиген SEMA7A, известный также как CDw108, определяется на эритроцитах у 100 % лиц во всех обследованных популяциях [40]. Помимо этого, SEMA7A обнаружен во многих иммунных клетках, особенно на поверхности активированных Т-клеток [493], естественных киллеров и моноцитов, а также в эндотелии сосудов кожи, кератиноцитах, фибробластах, меланоцитах, плаценте, яичках, яичниках, селезенке, мозге, спинном мозге, легких, сердце, надпочечниках, лимфатических узлах, тимусе, кишечнике и почках [40, 511]. В качестве иммунного семафорина SEMA7A модулирует различные процессы, включая взаимодействия иммунных клеток, выработку провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, воспалительную инфильтрацию, опосредованных Т-клетками иммунных реакциях

[493, 511], а через управление актиновым цитоскелетом SEMA7A влияет на миграцию дендритных клеток [480].

Корреляция между экспрессией SEMA7A и метилированием ДНК отмечена при 15 типах рака, при этом она связана с экспрессией генов иммунных контрольных точек и обилием инфильтрирующих опухоль иммунных клеток [397]. SEMA7A участвует в опухолевой трансформации и прогрессировании при раке полости рта, языка, молочной железы, меланоме [420, 493], аденокарциноме легкого [222], мантийноклеточной лимфоме, хроническом лимфоцитарном лейкозе [363], глиоме [454]. Через TGFβ-зависимый путь SEMA7A активизирует эпителиально-мезенхимальный переход, управляет подвижностью и адгезией опухолевых клеток, способствует ангиогенезу и ремоделированию внеклеточного матрикса [493]. Установлено участие SEMA7A в активации протеинкиназы PTK2/FAK1 и последующем фосфорилировании MAPK1 и MAPK3, что способствует возникновению и прогрессированию опухолей [426, 511]. При гипоксии отмечена положительная корреляция HIF-1α-позитивных клеток с экспрессией SEMA7A в очагах поражения и клетках эндотелия [245, 296]. Эффекты SEMA7A опосредованы его взаимодействием с двумя специфическими рецепторами – интегринами и плексинами [493].

В силу изложенного органы и ткани, имеющие наибольший контакт с гемом, весьма подвержены онкогенному воздействию EROS. К таковым, в частности, можно отнести эндотелий сосудов, костный мозг, печень, почки, глаз, все виды нервной ткани. В перечисленных органах и тканях отмечена также высокая активность семафоринов. В связи с этим указанные органы и ткани можно рассматривать в качестве наиболее уязвимых мишеней EROS.

iii. Схема экологически обусловленного альтернативного онкогенеза

Концептуальную схему пяти этапов экологически обусловленного онкогенеза можно представить следующим образом (Рис. b.3). На первом этапе происходит индукция EROS факторами внешней среды, такими как

бензол выхлопных газов автомобилей, микрочастицы углерода, диоксины, полициклические ароматические углеводороды, электромагнитные поля, и многие другие [303]. Суть второго этапа заключается в многократном усилении железом гема окислительного стресса, приводящего в результате циклической цепной реакции «АКМ→ГЕМ→АКМ» к лавинообразному нарастанию количества образующихся агрессивных радикалов.

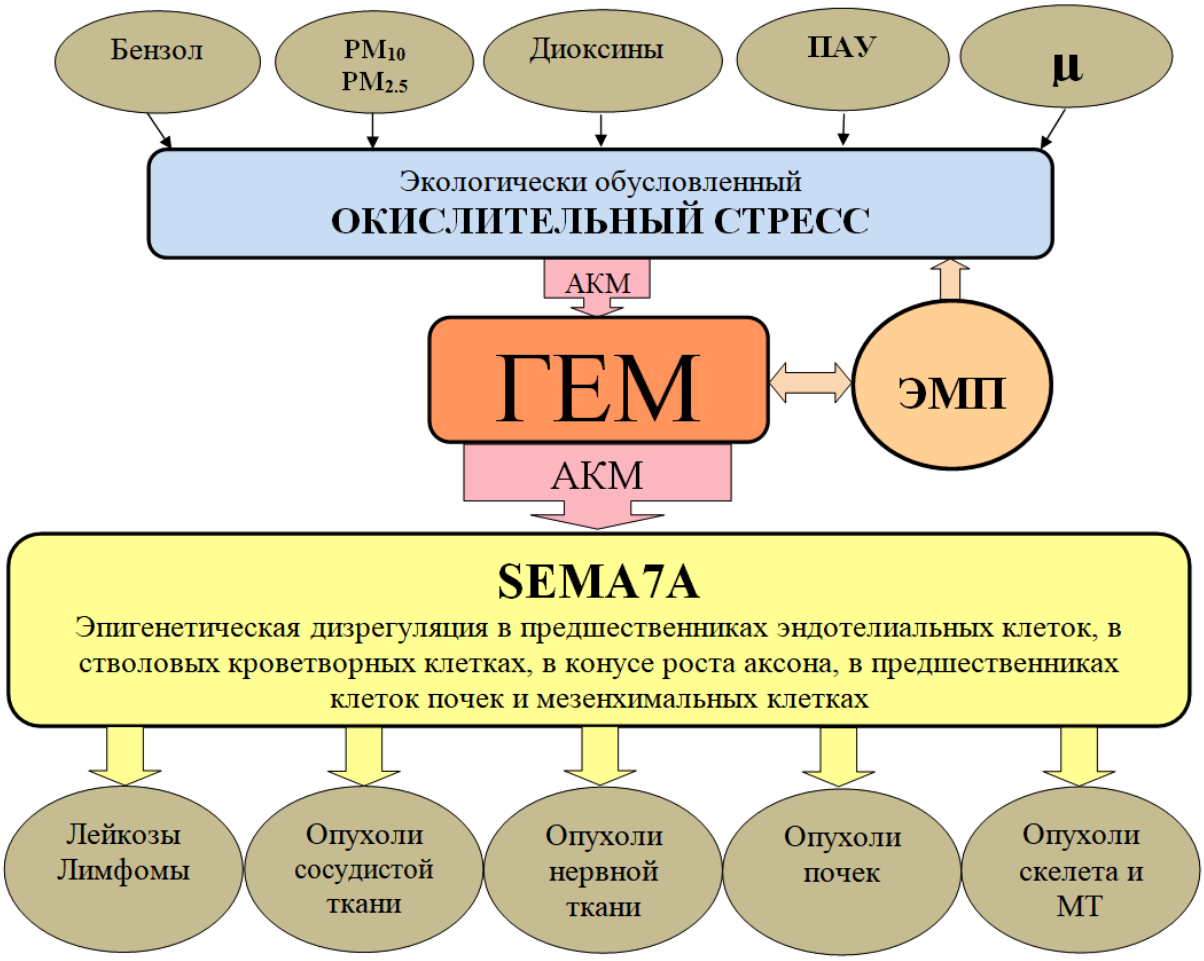


Рисунок b.3. Схема экологически обусловленного альтернативного онкогенеза (PM_{10} и $PM_{2.5}$ – микрочастицы углерода размером 10 и 2,5 микрометра соответственно; ПАУ – полициклические ароматические углеводороды, μ – космические лучи, АКМ – активные кислородные метаболиты, ЭМП – электромагнитные поля, SEMA7A – семафорин 7A, МТ – мягкие ткани)

Параллельно со вторым этапом разворачивается третий, в процессе которого благодаря ферромагнитным свойствам входящего в состав гема железа происходит прием, индукция и усиление электромагнитных полей, с

формированием петли обратной связи и дополнительной стимуляцией окислительного стресса.

На четвертом этапе под воздействием EROS происходит эпигенетическая дисрегуляция семафоринов в тканях, имеющих наибольший контакт с гемом: в эндотелии, в активно пролиферирующих клетках конуса роста аксона, в костном мозге, в стволовых мезенхимальных клетках и в предшественниках клеток почек.

Вследствие этого на пятом этапе запускается опухолевая трансформация, приводящая к возникновению новообразований в тканях-мишенях. В результате возникают доброкачественные опухоли эндотелия (гемангиомы), лейкозы, лимфомы, опухоли периферической и центральной нервной системы, доброкачественные и злокачественные опухоли скелета и мягких тканей. А после возникновения новообразований EROS способствует их прогрессированию и метастазированию [323, 500].

Таким образом, роль гема в экологически обусловленном онкогенезе определяется как его неспецифической потенцией к увеличению интенсивности свободнорадикальных процессов, так и обусловленной ферромагнитными свойствами входящего в его состав железа специфической способностью к приему, индукции и усилению электромагнитных полей. А запуск опухолевой трансформации вследствие эпигеномной дерепрессии SEMA7A по своей сути является патологической активацией эмбриональных молекулярно-биологических процессов вне временных и пространственных физиологических рамок. Предложенная концепция объясняет особенности спектра новообразований у детей, заключающиеся в преобладании среди доброкачественных опухолей детского возраста гемангиом, а среди злокачественных новообразований – гемобластозов и опухолей нервной ткани. Также она позволяет приблизиться к пониманию причин и механизмов возникновения экологически обусловленных системных неоплазий у взрослых.

c. Рекомендации по профилактика эколого-физиологической дизадаптации

i. Уменьшение воздействия дыма лесных пожаров

Для снижения вредного воздействия дыма на популяцию необходимо снизить число антропотехногенных лесных пожаров и ослабить последствия всех видов ландшафтных возгораний, в том числе природного происхождения [11]. Существующие методы мониторинга недостаточно эффективны, поскольку предполагают работу непосредственно в пожароопасных очагах [128]. Представляется перспективным внедрение новых технологий слежения на основе применения множественных пожарных датчиков и последующей обработки информации с помощью нейронных сетей, с том числе с использованием мобильных периферийных вычислений в системе Android [165, 534].

Важно пропагандировать среди населения использование индивидуальных респираторов высокого класса защиты, расширять использование воздухоочистителей в жилых и общественных помещениях, в качестве экстренной меры – эвакуировать жителей из мест катастрофического задымления [528].

ii. Предупреждение экологически обусловленного окислительного стресса

С учетом ключевой роли окислительного стресса в возникновении эколого-физиологической дизадаптации, необходимы комплексные мероприятия по предотвращению его развития. Рекомендуется, особенно в преконцептивном периоде и во время беременности, принимать полиненасыщенные жирные кислоты ω-3, витамины, фолаты, использовать традиционные природные продукты на основе молочнокислого брожения растительных фенольных кислот (квасы), стимулирующие аутофагию [162, 204, 215]. Большое значение имеет грудное вскармливание, снижающее метилирование ДНК в промоторной области

регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем, что приводит к уменьшению реактивности кортизола и уровня стресса у младенцев [255]. Установлено, что кормления грудью и контакт с обычными детскими инфекциями обеспечивают формирование полноценной иммунной защиты, снижая риск возникновения самой частой неоплазии детского возраста – лейкоза [211].

iii. Выявление и коррекция эколого-физиологической дизадаптации

На территориях, подвергшихся воздействию дыма лесных пожаров, для предотвращения эколого-физиологической дизадаптации необходима диспансеризация населения, с приоритетом в отношении детей младшего возраста и будущих родителей перед плановым зачатием. Также целесообразна диспансеризация лиц, рожденных в годы активного Солнца, с учетом данных об их неблагоприятном прогнозе по средней продолжительности жизни [461].

Для индивидуального выявления и коррекции нарушений неспецифических адаптационных реакций эффективно применение программы «АДАПТАЦИЯ». В экологически неблагополучных районах с целью предупреждения дизадаптации показана иммунореабилитация населения пептидными комплексами трансфер фактора [49].

Комплексная профилактика эколого-физиологической дизадаптации направлена на рост ожидаемой продолжительности здоровой жизни, что является одной из ключевых целей Национальной программы «Продолжительная и активная жизнь» [89]. Для своей реализации она требует мер поддержки в виде формирования Государственных заданий на научно-исследовательские работы по следующим направлениям:

1. Предупреждение, мониторинг и эффективная ликвидация лесных пожаров.
2. Развитие электрического и водородного транспорта.
3. Оценка опасности антропотехногенных электромагнитных полей.
4. Пересмотр стандартов допустимых уровней электромагнитной нагрузки.

5. Уменьшение электромагнитной нагрузки на популяцию (ограничение использования сетей Wi-Fi в общественных местах и транспорте, экранирование источников излучения; пересмотр программ развития сотовой связи в пользу спутниковой и оптоволоконной).
6. Замена железа в бетоне на материалы, не генерирующие вторичные токи.
7. Разработка эффективных безопасных отечественных препаратов для иммунореабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Популяционная эколого-физиологическая дизадаптация к факторам космической погоды и дыму лесных пожаров ассоциирована с возникновением новообразований, поражающих системы тканей – сосудистой, кроветворной, лимфоидной, нервной, скелета и мягких тканей. Колебания заболеваемости системными неоплазиями не случайны, они обусловлены изменениями интенсивности и продолжительности воздействия факторов окружающей среды. При этом ежегодные изменения частоты опухолей связаны с космическими лучами, а также с числом и/или площадью лесных пожаров, тогда как длительные многолетние тренды заболеваемости новообразованиями имеют высокую конгруэнтность с циклами солнечной и геомагнитной активности.

2. С позиции онкогенеза, факторы космической погоды и лесные пожары вызывают популяционную эколого-физиологическую дизадаптацию с возможным исходом в новообразования, воздействуя как единый взаимосвязанный комплекс, динамически изменяющийся в соответствии с 11-летним циклом солнечной активности. Число и площадь лесных пожаров связаны с циклом Швабе-Вольфа, при этом лаг в 7 лет обусловлен средней продолжительностью периода восстановления галактических космических лучей до максимума после пика солнечной активности.

3. Среди исследованных экологических факторов наиболее значимая ассоциация с новообразованиями характерна для космических лучей. Обнаружена очень сильная корреляция космических лучей с частотой возникновения у детей младшего возраста 0–4 лет в России нефробластомы ($r = 0,907$), также установлена сильная связь с заболеваемостью в полновозрастной популяции 0–85+ лет неходжкинскими лимфомами ($r = 0,789$), лейкозом ($r = 0,741$), опухолями ЦНС ($r = 0,772$) и саркомами мягких тканей ($r = 0,686$). Лаг между повышением уровня космических лучей и увеличением заболеваемости во всех нозологических группах был нулевым, либо равным одному году.

4. Вторым по значению среди изученных канцерогенных экологических факторов является дым лесных пожаров. Сильная связь с площадью лесных пожаров обнаружена в России у детей 0–4 лет при таких эмбриональных опухолях, как нефробластома (r = 0,709), нейробластома (r = 0,713) и ретинобластома (r = 0,745), а в полновозрастной популяции при неходжкинских лимфомах (r = 0,745), несколько меньшая при опухолях ЦНС (r = 0,699), лейкозе (r = 0,696) и саркомах мягких тканей (r = 0,652). Наибольший лаг между площадью лесных пожаров и заболеваемостью отмечен при нефробластоме (9 лет) и ретинобластоме (7 лет), при неходжкинских лимфомах он был равен нулю, при нейробластоме одному году, при прочих новообразованиях составлял 2 года.

5. Сравнительное исследование влияния лесных пожаров на возникновение новообразований на обширной территории Дальневосточного Федерального округа, сопоставимого по размерам с Австралией, методом авторегрессионной интегрированной скользящей средней (ARIMA) установило, что колебания частоты гемобластозов, опухолей ЦНС и сарком мягких тканей у населения материковой части региона тесно связаны с лесными пожарами.

6. Частота сарком скелета в полновозрастной популяции России, в отличие от других опухолей, не ассоциирована с космическими лучами, однако установлена ее сильная корреляция с колебаниями планетарного субаврорального индекса Кр (r = 0,762; лаг 8 лет). Несколько меньшая связь индекса Кр установлена с заболеваемостью лимфомой Ходжкина (r = 0,580; лаг 6 лет). Также выявлено, что заболеваемость лимфомой Ходжкина в полновозрастной популяции России связана не с площадью, а с числом лесных пожаров (r = 0,623; лаг 0). Аналогичная корреляция установлена для частоты сарком скелета в детской популяции 0–14 лет (r = 0,766; лаг 1).

7. Компаративный анализ показал наличие связей факторов космической погоды и дыма лесных пожаров с частотой гемобластозов в находящихся в сходных с Россией климатогеографических условиях популяциях Соединенных штатов Америки и Канады.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЕ – административные единицы
АНГ – антенатальная гипоксия
ГКЛ – галактические космические лучи
ДИ – доверительный интервал
ДМВ – дети младшего возраста
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО – доброкачественные опухоли
ЗН – злокачественные новообразования
ЗР – заболеваемость раком (в широком смысле, подразумевая все ЗН)
КЛ – космические лучи
КПА – критический период онтогенеза
ЛХ – лимфома Ходжкина
НАЛЭ– неопиатный аналог лей-энкефалина
нТл – нанотесла
НХЛ – неходжкинские лимфомы
ОЛЛ – острый лимфолейкоз
ОМЛ – острый миелолейкоз
ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
ПП – площадь лесных пожаров
РНК – рибонуклеиновая кислота
СКЛ – солнечные космические лучи
СМТ – саркомы мягких тканей
СРО – свободнорадикальное окисление
СС – саркомы скелета
УФИ – ультрафиолетовое излучение
ФОС – факторы окружающей среды
ХМЛ – хемолюминисценция
ЦНС – центральная нервная система
ЧП – число лесных пожаров
ЭМП – электромагнитные поля
ASR – заболеваемость, мировой стандарт
EROS – экологически обусловленный окислительный стресс (от англ. Environmentally related oxidative stress)
nT – нанотесла
OR – отношение шансов (от английского "odds ratio")
γ – нанотесла
μ – космические лучи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, М.Т. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения дециметрового диапазона на показатели железа в сыворотке у крыс / М.Т. Аббасова, А.М. Гаджиев // VIII Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине": Научные труды Конгресса, Санкт–Петербург, 10–14 сентября 2018 года. – С.– Пб.: ООО «ПЦ «Синтез», 2018. – С. 100.

2. Агаджанян, Н.А. Болезни цивилизации / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов, Т.А. Ким // Экология человека. – 2003. – № 4. – С. 8–11.

3. Агаджанян, Н.А. Магнитное поле Земли и организм человека / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. – 2005. – № 9. – С. 3–9.

4. Александров, Б.Л. Механизм воздействия на человека магнитного поля земли и Солнца / Б.Л. Александров, А.Ж. Александров // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2017. – № 127. – С. 138–149.

5. Андреева, Т.И. Табак и здоровье / Т.И. Андреева, К.С. Красовский – Киев, 2004. – 224 с.

6. Антенатальные гемоглобины человека: биологическая роль и клинико–диагностическое значение / Р.А. Бисалиева, Ю.А. Кривенцев, А.И. Носков и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – URL: https://applied–research.ru/ru/article/view?id=10727 (Дата обращения: 04.03.2020).

7. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. – СПб., 2000. – 45 с.

8. Ассоциированный с табачным дымом канцерогенез и перспективы использования альтернативных систем доставки никотина в профилактике онкологических заболеваний / Н.Г. Бердникова, А.В. Загурская, В.А. Меньшов и др. // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 230–248.

9. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно–практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб: Изд–во Н–Л., 2007.

– 640 с.

10. Белки эритроцитов. Миниобзор / Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов–Лучанский, Д.А. Клюев и др. // Успехи современного естествознания. – 2013. № 4. – С. 28–31.

11. Белосеркович, А.В. Роль лесных пожаров в изменении экосистем в региональном аспекте на примере Хабаровского края / А.В. Белосеркович // Молодой ученый. – 2016. – № 3. – С. 381–385.

12. Биофизика кровотока в сильных магнитных полях: новации и новейшие исследования. Инноватика – 2009: сборник материалов V Всероссийской научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, 14–15 мая 2009 г., г. Томск, Россия / А.Н. Гришин, С.Е. Корнелик, Н.В. Рязанцева, О. Ф. Сычев. – Томск, 2009. – С. 20–25.

13. Бондарева, Е.В. Статистическая обработка малых выборок в адаптивной физической культуре с использованием критерия Манна – Уитни / Е.В. Бондарева, Н.В. Стеценко // Математическая физика и компьютерное моделирование. – 2017. – № 4 (41). – С. 39–42.

14. Бреус, Т.К. Космическая и земная погода и их влияние на здоровье и самочувствие людей / Т.К. Бреус // Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика ; под ред. Р.Р. Назирова. – М.: КДУ, 2010. – Вып. 2. – С. 99–110.

15. Булатецкий, С.В. Динамика неспецифических адаптационных механизмов как критерий оптимизации магнитных воздействий / С.В. Булатецкий, Ю.Ю. Бяловский, Е.П. Глушкова // Рос. мед.–биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 49–53.

16. Бурместер, Г.Р. Наглядная иммунология / Г.Р. Бурместер, А. Пуцутто; пер. с англ.– 2–е изд., испр. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 320 с.

17. Вариации метеорологических и атмосферно–электрических величин в дымах от мощных лесных пожаров / П.М. Нагорский, И.И. Ипполитов, М.В. Кабанов и др. // Солнечно–земные связи и физика предвестников землетрясений: VI международная конференция, 9 – 13 сентября 2013 г., с. Паратунка, Камчатский край. – Петропавловск–Камчатский, 2013. – С. 154–158.

18. Влияние дигидрокверцетина на пролиферативные и анаболические процессы в различных клеточных популяциях новорожденных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии / Д.В. Яковенко, Е.Н. Сазонова, А.А. Симанкова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 4. – С. 41–44.

19. Влияние магнитного поля на показатели крови / Г.В. Бондарь, В.В. Шевченко, П.И. Поляков, Т.А. Рюмшина // IX Международная крымская конференция “КОСМОС И БИОСФЕРА”, 2011. – URL: http://www.biophys.ru/archive/crimea2011/abstr–p168.pdf (Дата обращения: 08.06.2022).

20. Влияние опиоидного пептида даларгина и дез–тир–даларгина на насосную функцию сердца в условиях ишемии–реперфузии / Т.В. Ласукова, Л.Н. Маслов, Ю.К. Подоксенов, и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 1. – С. 35–38.

21. Влияние солнечных возмущений на функционирование и синхронизацию человеческого организма / М.В. Рагульская, О.В. Хабарова, В.Н. Обридко, И.В Дмитриева // Журнал радиоэлектроники. – 2000. – № 10. – С. 5.

22. Волков, Н.М. Эпигенетика: возможности таргетной терапии / Н.М. Волков // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 170–174.

23. Воронцов, И.М. Острый лейкоз у детей / И.М. Воронцов, Н.А. Курачева, В.К. Миронович ; под ред. д. чл. АМН СССР, проф. А. Ф. Тура. – Л.: Медицина, 1972. – 253 с.

24. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов–на–Дону: Изд–во Ростовского университета, 1990. – 224 с.

25. Гаркави, Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения / Л.Х. Гаркави. – Ростов н/Д: Изд–во Рост. Ун–та, 2006. – 256 с.

26. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко – М.: Имедис,1998. – 565 с.

27. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями / Д.Ю. Качанов, Р.Т. Абдуллаев, Т.В. Шаманская и др. // Онкогематология. – 2010. – № 3. – С. 29–35.

28. Главная полоса расселения России. Большая Российская энциклопедия. – URL: https://bigenc.ru/c/glavnaia–polosa–rasseleniia–rossii–259e57 (Дата обращения 01.04.2024).

29. Глаголев, В.А. Прогнозирование возникновения и распространения травяных пожаров на территории Еврейской автономной области / В.А. Глаголев, Р.М. Коган // Водные и экологические проблемы, преобразование экосистем в условиях глобального изменения климата: VI Дружининские чтения: материалы Всероссийской конференции с международным участием. 28–30 сентября Хабаровск. – Хабаровск: ИВЭП ДВО РАН, 2016. – С. 122–125.

30. ГОСТ Р 51105–2020 Топлива для двигателей внутреннего сгорания. Бензин неэтилированный. Технические условия. – URL: https://allgosts.ru/75/160/gost_r_51105–2020 (Дата обращения 10.12.2024).

31. Гржибовский, А.М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7–36.

32. Гусев, И.А. Влияние неонатального введения неопиатных аналогов лей–энкефалина на отдалённые кардиальные последствия внутриутробной гипоксии / И.А. Гусев, Ю.Б. Малофей, Е.Н. Сазонова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 5. – С. 568–574.

33. Давыдов, В.В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25–34. – URL: https://iozdp.org.ua/files/davydov_namn_2014.pdf (Дата обращения 01.07.2021)

34. Демина, Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина / Е.А. Демина – 2–е издание, дополненное. – М.: «Ре Медиа», 2021. – 96 с.

35. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – Л: Медицина, 1987. – 288 с.

36. Динамика солнечной и геомагнитной активности. I. Источники геомагнитной активности, корональная масс–эжекция, высокоскоростные потоки солнечного ветра / И.П. Безродных, Е.И. Морозова, А.А. Петрукович, М.В. Кожухов // Вопросы электромеханики. Труды ВНИИЭМ. – 2019. – Т. 170, № 3. – С. 13–27.

37. Дмитриев, А.Н. Грозы и лесные пожары от гроз на территории Республики Алтай / А.Н. Дмитриев, С.Ю. Кречетова, Н.А. Кочеева. – Горно–Алтайск: РИО ГАГУ, 2011. – 156 с.

38. Доброхлеб, В.Г. Старение населения России: региональный аспект / В.Г. Доброхлеб. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/starenie–naseleniya–rossii–regionalnyy–aspekt (Дата обращения: 20.04.2023).

39. Добрых, В.А. Дым лесных пожаров и здоровье / В.А. Добрых, Т.А. Захарычева. – Хабаровск: Изд–во ГОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет, 2009. – 201 с.

40. Донсков, С.И. Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии / С.И. Донсков, В.А. Мороков. – М.: ИП Скороходов В.А., 2011. – 1016 с.

41. Дурнов, Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста / Л.А. Дурнов. – М: Медицина, 1984. – 256 с.

42. Единая межведомственная информационно–статистическая система. Площадь лесных пожаров в 2009–2023 гг. – URL: https://www.fedstat.ru/indicator/38496 (Дата обращения 10.12.2024).

43. Единая межведомственная информационно–статистическая система. Число лесных пожаров в 1992–2012 гг. – URL: https://fedstat.ru/indicator/31580 (Дата обращения 10.12.2024).

44. Единая межведомственная информационно–статистическая система. Число лесных пожаров в 2009–2023 гг. – URL: https://fedstat.ru/indicator/38497. (Дата обращения 10/112/2023).

45. Завьялова, М.Г. Определение роли фосфорилирования белков в развитии заболеваний / М.Г. Завьялова, В.Г. Згода, Е.Н. Николаев // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 101–114.

46. Зайцев, С.В. Наркомания. Нейропептид–морфиновые рецепторы / С.В. Зайцев, К.Н. Ярыгин, С.Д. Варфоломеев. – М.: Изд–во МГУ, 1993. – 256 с.

47. Злокачественные новообразования в России. Портал ONCOLOGY.RU. – URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors Доступ ONCOLOGY.RU (Дата обращения 17.01.2023).

48. Иванов, С.Д. Железо и рак: роль ионов железа в процессе канцерогенеза и при лучевой терапии опухоленосителей / С.Д. Иванов // Успехи современной биологии. – 2013. – Т. 133, № 5. – С. 481–494.

49. Иммунореабилитация при инфекционно–воспалительных и соматических заболеваниях с использованием Трансфер Факторов : методическое письмо. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2004. – 34 с.

50. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 2(30). – С. 53–56.

51. Институт Земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова Российской Академии наук (ИЗМИРАН). Каталог магнитных бурь – URL: https://www.izmiran.ru/magnetism/magobs/MagneticStormCatalog.html (Дата обращения 01.04.2024).

52. Интегральные лейкоцитарные индексы и скорость наступления летального исхода у гериатрических больных COVID–19 / В.И. Один, Е.А. Евдощенко, М.Ю. Кабанов и др. // Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии: Материалы VII Всероссийской научно–практической конференции, Санкт–Петербург, 18–19 мая 2023 года ; под ред. В.В. Тыренко. – СПб.: Военно–медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. – С. 80–84.

53. Исследование адаптогенных и антиоксидантных свойств Трансфер Фактора Эдвэнсд / В.А. Дадали, Р.Н. Павлова, Н.Э. Голованова и др. // Санкт–Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. Отчет по теме. – С.– Пб.: Санкт–Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, 2009. – 55 с.

54. Исследование качественного состава твердых частиц выхлопов ДВС

автомобилей без пробега / В.В. Чернышев, Ю.А. Васянович, А.С. Зубцова, К.С. Голохваст // Горный информационно–аналитический бюллетень (научно–технический журнал). – 2014. – № 4–11. – С. 160–167.

55. Ишков, В.Н. Космическая погода и особенности развития текущего 24–го цикла солнечной активности / В.Н. Ишков // Геомагнетизм и аэрономия. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 785–800.

56. Ишков, В.Н. Текущий 24 цикл солнечной активности в фазе минимума: Предварительные итоги и особенности развития / В.Н. Ишков // Космические исследования. – 2020. – Т. 58, №. 6. – С. 471–478.

57. Ишманов, М.Ю. 250 показателей здоровья. Универсальный справочник / М.Ю. Ишманов, А.В. Сертакова, А.М. Соловьева ; под ред. Л. Миронов. – М.: Изд–во: Научная книга, 2017. – 602 с.

58. Камзина, М.А. Способ снижения содержания бензола в автомобильных бензинах, производимых на ТОО «Павлодарский НХЗ» / М.А. Камзина, Р.М. Гараев, Г.М. Сидоров // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 58.

59. Капустина, Е.А. Повреждение ДНК в тканях белых крыс при воздействии дыма лесных пожаров / Е.А. Капустина, В.А. Вокина, Е.С. Андреева // Журнал медико–биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 335–342.

60. Карпин, В.А. Актуальные проблемы северной магнитобиологии. Обзор литературы / В.А. Карпин // Экология человека. – 2014. – № 4. – С. 3–10.

61. Карпин, В.А. Медицинская экология Севера: актуальность, достижения и перспективы (обзор литературы) / В.А. Карпин // Экология человека. – 2021. – № 8. – С. 4–11.

62. Кондратьев, А.С. Причины возникновения и мониторинг лесных пожаров в лесах Новгородской области / А.С. Кондратьев, И.Д. Самсонова // Актуальные проблемы лесного комплекса. – 2020. – № 56. – С. 36–39.

63. Копейкин, М.А. Влияние солнечной активности на лесные пожары в Архангельской области / М.А. Копейкин, С.В. Коптев, С.В. Третьяков // Лесной вестник. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 73–81.

64. Копыльцов, А.В. Двухмерная модель распределения магнитного поля между эритроцитами в узком капилляре / А.В. Копыльцов // Инженерный вестник Дона. – 2017. – № 4 (47). – С. 88.

65. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.

66. Коррекция пептидами семейства опиоидов негативного влияния антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз печени новорожденных белых крыс / О.Г. Пинаева, Е.Н. Сазонова, О.А. Лебедько, С.С. Тимошин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 8. – С. 165–168.

67. Космические факторы эволюции биосферы: новые направления исследований / В.Н. Обридко, М.В. Рагульская, О.В. Хабарова и др. // Психосоматические и интегративные исследования. – 2015. – № 1. – С. 101.

68. Костырина, Т.В. Исследования периодичности сезонов высокой пожарной опасности и связи их с числами Вольфа / Т.В. Костырина // Лесоведение. – 1980. – № 5. – С. 97–101.

69. Кривенцев, Ю.А. Гемоглобины человека / Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, А.И. Носков // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2007. – № 6 (41). – С. 34–41.

70. Куренщиков, Д.К. Результаты многолетнего мониторинга непарного шелкопряда в окрестностях Хабаровска / Д.К. Куренщиков, А.В. Ильиных // Водные и экологические проблемы, преобразование экосистем в условиях глобального изменения климата: VI Дружининские чтения: материалы Всероссийской конференции с международным участием, 28–30 сентября Хабаровск. – Хабаровск: ИВЭП ДВО РАН, 2016. – С.170–173.

71. Лабораторные проявления поражения клеточных мембран у лиц, подвергшихся воздействию дыма лесных пожаров / В.А. Добрых, Е.Г. Рябцева, Л.Г. Гонохова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 26–28.

72. Левченко, К.Ф. Гематологические индексы и их значение в ранней диагностике и диагностике стадий рака молочной железы / К. Ф. Левченко //

Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №1. – С. 78–79.

73. Леса России и изменение климата. Что нам может сказать наука; под ред. П. Лескинен, М. Линднер, П.Й. Веркерк и др. – Европейский институт леса, 2020. – 142 с.

74. Лесные пожары в Российской Федерации (Статистический справочник) / А.Д. Думнов, Ю.И. Максимов, Ю.В. Рощупкина, О.А. Аксенова ; под ред. А.Д. Думнова и Н.Г. Рыбальского. – М.: НИА–Природа, 2005. – 230 с.

75. Лукина, Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 8 (4). – С. 355–361.

76. Любимов, В.В. Влияние изменения естественного магнитного поля на биологически активные точки человека: организм человека как детектор магнитных бурь / В.В. Любимов, М.В. Рагульская, О.В. Хабарова // Медицинская физика. – 2005. – № 1 (25). – С. 46–55.

77. Мазуркин, П.М. Активность солнца и годичная динамика лесных пожаров на особо охраняемой территории / П.М. Мазуркин, К.С. Блинова. – URL: https://natural–sciences.ru/ru/article/view?id=31291 (Дата обращения: 15.06.2023).

78. Майорова, Л.П. Оценка выбросов загрязняющих веществ и эмиссии углекислого газа при лесных пожарах (на примере Хабаровского края) / Л.П. Майорова, А.И. Садыков, Ю.И. Сыч // Ученые заметки ТОГУ. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 9–13.

79. Мартынюк, В.С. Магнитные поля крайне низкой частоты как фактор модуляции и синхронизации инфрадианных биоритмов у животных / В.С. Мартынюк, Н.А. Темурьянц // Геофизические процессы и биосфера. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 36–50.

80. Мартынюк, В.С. Экспериментальная верификация электромагнитной гипотезы солнечно–биосферных связей / В.С. Мартынюк, Н.А. Темурьянц // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 8.

81. Матвеева, А.Г. Динамика лесных пожаров на Дальнем Востоке России / А.Г. Матвеева // Сибирский лесной журнал. – 2021. – № 6. – С. 30–38.

82. Математическое моделирование и информационные технологии в экологии и природопользовании / Л.А. Хворова, В.М. Брыксин, Н.В. Гавриловская, А.Г. Топаж. – Барнаул: Изд–во Алт. ун–та, 2013. – 277 с.

83. Махинова, А.Ф. Дым лесных пожаров и экологическая безопасность мегаполисов: Мифы и реальность / А.Ф. Махинова // Материалы 5–ой Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Экология и безопасность жизнедеятельности города: Проблемы и решения», 23 – 24 августа 2016 г. – Хабаровск: Издательство ДВГУПС, 2016. – С. 191–194.

84. Мировой центр данных по солнечно–земной физике, Москва. – URL: http://www.wdcb.ru/stp/index.ru.html (Дата обращения 10.12.2023).

85. Михайлов, В.Ф. Новый подход к стимуляции защитных систем организма малыми дозами радиации / В.Ф. Михайлов, Г.Д. Засухина // Успехи современной биологии. – 2020. – Т. 140, № 3. – С. 244–252.

86. Мокашева, Е.Н. Лейкоцитарные индексы у пациентов терапевтического и хирургического профиля / Е.Н. Мокашева, Е.Н. Мокашева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2024. – № 3. – С. 24–29.

87. Мочалова, А.В. Анализ зависимости значений Dst–индекса, рассчитанных с помощью трех методик, от уровня солнечной и геомагнитной активности / А.В. Мочалова, В.А. Мочалов, О.В. Мандрикова // Вест. КРАУНЦ. Физ.–мат. науки. – 2019. – № 4. – С. 77–86.

88. Наговицын, Ю. А. Глобальная активность Солнца на длительных временах / Ю. А. Наговицын // Астрофизический бюллетень. – 2008. – Т. 63, № 1. – С. 45–58.

89. Национальный проект "Продолжительная и активная жизнь" – URL: https://национальныепроекты.рф/new–projects/prodolzhitelnaya–i–aktivnaya–zhizn (Дата обращения 10.12.2024).

90. Нестеров, Ю.В. Морфофизиологические показатели эритроцитов при оксидативном стрессе на разных этапах онтогенеза / Ю.В. Нестеров, Д.Д. Теплый // Живые и биокосные системы. – 2015. – № 11. – С. 11–15.

91. Окислительная модификация протеинов и метгемоглобинообразование в эритроцитах в условиях моделирования окислительного стресса / С.В.

Коношенко, М.М. Мартоян, Н.М. Елкина, З.М. Мирмуминова // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), № 1. – С. 35–42.

92. Орлов, А.И. Непараметрические критерии согласия Колмогорова, Смирнова, омега–квадрат и ошибки при их применении / А.И. Орлов // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – № 97 (03). – С. 1–29.

93. Островский, В.К. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно–деструктивных заболеваний разных локализаций / В.К. Островский, С.В. Макаров, Ю.М. Свитич. – Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2018. – 114 с.

94. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID–19 / Е.А. Бурдакова, Н.С. Мартынова, Л.К. Алимова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – № 20 (11). – С. 22–26.

95. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей в 2 т. Т. 1. / А.А. Биркун, В.В. Власюк, П.С. Гуревич и др.; под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.

96. Петров, Н.Н. О признаках однородности так называемых доброкачественных и злокачественных опухолей / Н.Н. Петров // Хирургия. – 1956. – № 2. – С. 3–13.

97. Петрукович, А.А. Солнечно–земные связи и космическая погода / А.А. Петрукович, А.В. Дмитриев, А.Б. Струминский // Плазменная гелиофизика: под ред. Л. Зеленый, И. Веселовский. – М.: Физматлит, 2008. – Т. 2. – С. 175–257.

98. Площадь лесных пожаров в 1990–2000. Межведомственная комиссия Российской Федерации по проблемам изменения климата. Третье Национальное сообщение Российской Федерации. – URL: http://downloads.igce.ru/publications/nac_soobs/nc_2002.pdf (Дата обращения 10.12.2024).

99. Постникова, Г.Б. Гемоглобин и миоглобин как восстановительные реагенты в биологических системах. Редокс–реакции глобинов с солями и комплексами

меди и железа / Г.Б. Постникова, Е.А. Шеховцева // Успехи биологической химии. –2016. – Т. 56. – С. 337–376.

100. Проскурнина, Е.В. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов / Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии / Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров ; под ред. А.И. Григорьева, Ю.А. Владимирова. – М.: Макс Пресс, 2015. – С. 38–71.

101. Пусь, В.В. Прогнозирование количества пожаров с использованием параметров солнечной активности (на примере Архангельской области) / В.В. Пусь, В.Е. Бахметов // Вестник Санкт–Петербургского университета государственной противопожарной службы МЧС России. – 2015. – № 2. – С. 1–17.

102. Рагульская, М.В. Солнечно–земные связи: мифы и реальность / М.В. Рагульская // Психосоматические и интегративные исследования. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 301.

103. Рамазанова, Р.Д. Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфомы Ходжкина у детей / Р.Д. Рамазанова, А.В. Ратобольских // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 3 (26). – С. 34–35.

104. Роль температурного фактора в окислительной модификации протеинов и метгемоглобинообразовании в эритроцитах в условиях развития окислительного стресса / С.В. Коношенко, А.А. Большакова, Н.М. Елкина и др. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 4. – С. 33–40.

105. Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей: обзор литературы / Е.А. Шейко, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 28–35.

106. Роль эпигенетических модификаций ДНК и гистонов в лечении онкогематологических заболеваний / Д.В. Карпенко, Н.А. Петинати, Н.И. Дризе, А.Е. Бигильдеев // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 263–279.

107. Росстат. Лесные пожары по Российской Федерации. 2012. Число и площадь лесных пожаров 1992–2012 – URL:

https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/business/sx/les2.htm (Дата обращения 10.12.2024).

108. Садвакас, А.С. Нейросетевой анализ индикаторов оксидативного стресса при канцерогенезе / А.С. Садвакас // Естественные и математические науки в современном мире. – 2014. – № 18. – С. 207–216.

109. Самарина, Е.Ю. Коррекция опиоидным пептидом седатин постгипоксических нарушений тканевого гомеостаза различных клеточных популяций белых крыс / Е.Ю. Самарина, О.А. Лебедько, Е.Н. Сазонова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 89–92.

110. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему / В.В. Бенберин, Б.Т. Байзаков, Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 291–297.

111. Свободные радикалы в живых системах / Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Биофизика (Итоги науки и техники ВИНИТИ АН СССР). – 1991. – Т. 29. – 250 с.

112. Сергунова, В.А. Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация / В.А. Сергунова, Е.А. Манченко, О.Е. Гудкова // Общая реаниматология. – 2016. – № 12 (6). – С. 49–63.

113. Симанкова, А.А. Влияние неонатального введения опиоидного пептида даларгин на отдаленные церебральные последствия антенатальной гипоксии / А.А. Симанкова, Е.Н. Сазонова, О.А. Лебедько // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 31–36.

114. Синтетический аналог лей–энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro / О.А. Гребенчиков, А.М. Овезов, Ю.В. Скрипкин и др. // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 60–68.

115. Ситдикова, А.А. Анализ влияния выбросов автотранспорта в крупном промышленном городе на состояние загрязнения атмосферного воздуха / А.А. Ситдикова, Н.В. Святова, И.В. Царева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 591.

116. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П.

Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3–е изд., перераб. и доп. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003. – 560 с.

117. Смирнова, А.С. Ультрафиолетовое излучение Солнца как возможная причина предвспышечных долгопериодных колебаний горизонтальной компоненты геомагнитного поля / А.С. Смирнова, С.Д. Снегирев, О.А. Шейнер // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. –2013. – № 6–1. – С. 88–93.

118. Созарукова, М.М. Эритроциты как источники и мишени свободных радикалов / М.М. Созарукова ; под ред. Ю.А. Владимирова // Источники и мишени свободных радикалов в крови человека – М.: ООО "МАКС Пресс", 2017. – С. 140–178.

119. Соколова, Г.В. Пожарная опасность территории Среднего Приамурья: оценка, прогноз, параметры мониторинга / Г.В. Соколова, Р.М. Коган, В.А. Глаголев. – Хабаровск: ДВО РАН, 2009. – 265 с.

120. Соколова, Г.В. Потенциальная предрасположенность таежной зоны на Востоке России к пирогенным катастрофам / Г.В. Соколова // Лесные ресурсы таежной зоны России. Проблемы лесопользования и лесовосстановления: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием (Петрозаводск 30 сентября – 3 октября 2009 г.). – Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2009. – С. 88–90.

121. Солин, А.В. Влияние опиоидных пептидов на изменения липидного обмена у крыс, перенесших плавательный стресс / А.В. Солин, А.Ю. Ляшев, Ю.Д. Ляшев // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 291–294.

122. Солин, А.В. Влияние опиоидных пептидов на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов у крыс, перенесших плавательный стресс / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 8. – С. 929–935.

123. Солин, А.В. Влияние опиоидных пептидов на содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной системы в печени крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев // Бюлл. эксперим.

биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 6. – С. 803–805.

124. Солнечная активность 23–24 циклов и структура биомедицинских мониторинговых данных / В.Н. Обридко, М.В. Рагульская, Е.А. Руденчик и др. // Технологии живых систем. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 12–21.

125. Солнечная активность и геомагнитные возмущения / В.Н. Обридко, Х.Д. Канониди, Т.А. Митрофанова, Б.Д. Шельтинг // Геомагнетизм и аэрономия. – 2013. – Т. 53, № 2. – С. 157–166.

126. Солнечные протонные события в циклах солнечной активности 21–24 / Г.А. Базилевская, Ю.И. Логачев, Э.В. Вашенюк и др. // Известия Российской Академии наук. Серия физическая. – 2015. – Т. 79, № 5. – С. 627–630.

127. Состояние лесов Российской Федерации в 2013 году и прогноз на 2014 год. Электрон. дан. – М.: ФБУ «Рослесозащита», 2014. – URL: http://www.rcfh.ru/userfiles/files/КРАТКИЙ%20САНОБЗОР%20ЛЕСОВ%20Ф%20за%20201%20год.pdf. (Дата обращения: 20.07.2017).

128. Способ мониторинга месторасположения лесного пожара. Патент на изобретение RU 2666325. – 2018. Касьянов, А.Е. / А.Е. Касьянов – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37380070 (Дата обращения 10.12.2024).

129. Станкевич, Т.С. Особенности отечественных и зарубежных подходов к оценке пожароопасности лесов / Т. С. Станкевич // Балтийский морской форум: Материалы VII Международного Балтийского морского форума. В 6–ти томах, Калининград, 07–12 октября 2019 года. Том 1. – Калининград: Балтийская государственная академия рыбопромыслового флота федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Калининградский государственный технический университет", 2019. – С. 170–178.

130. Ступин, Ф.П. Неспецифические Адаптационные Реакции Организма и активационная терапия в практике врача. Практические рекомендации / Ф.П. Ступин, О.В. Татков. – М.: Издательские решения, 2016. – 48 с.

131. Суточные вариации напряженности электрического поля в дымах от лесных пожаров / И.И. Ипполитов, М.В. Кабанов, П.М. Нагорский и др. // Доклады

Академии наук. – 2013. – Т. 453, № 2. – С. 207–210.

132. Телицын, Г.П. Сезонное распределение атмосферных осадков на территории Хабаровского края в связи с лесными пожарами / Г.П. Телицын // Актуальные проблемы лесного комплекса. – 2009. – № 22. – С. 34–37.

133. Тенденции смертности и продолжительности жизни в России в 1990–2020 гг. / Е.М. Андреев, Е.А. Кваша, Т.Л. Харькова и др. // Население России 2019: двадцать седьмой ежегодный демографический доклад. – М.: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2022. – Гл. 6. – С. 191–275. – URL: https://publications.hse.ru/pubs/share/direct/624849582.pdf (Дата обращения 10.12.2024).

134. Тобратов, С.А. Пространственные закономерности дифференциации радионуклидов в ландшафтах Рязанской области и их индикационное значение / С.А. Тобратов, О.С. Железнова // Вестник Рязанского государственного университета имени С.А. Есенина. – 2012. – № 4 (37). – С. 153–175.

135. Уменьшение солнечной и геомагнитной активности с 19–го по 24–й цикл / А.Д. Гвишиани, В.И. Старостенко, Ю.П. Сумарук и др. // Геомагнетизм и аэрономия. – 2015. – № 3, Т.55. – С. 314.

136. Федеральная служба государственной статистики. Количество собственных легковых автомобилей на 1000 человек населения (с 2000 г.). – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE(1).xls (Дата обращения: 12.05.2022).

137. Федеральная служба государственной статистики. Транспорт в России. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/obesp_legk_avto.xls (Дата обращения 20.06.2021).

138. Федеральная служба государственной статистики. Транспорт в России. Выпуски прошлых лет. Транспорт в России 2003. – URL: https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13229 (Дата обращения 12.05.2022).

139. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту – URL: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284 (Дата обращения 10.12.2024).

140. Ферменты метаболизма андрогенов в опухолях костей / В.Г. Дегтярь, Т.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 2 (14). – С. 22–24.

141. Хегай, В.В. О связи интенсивности тропических ураганов с грозовой активностью. Взгляд из космоса / В.В. Хегай, А.В. Карелин // Вопросы электромеханики. Труды ВНИИЭМ. – 2021. – Т. 180, № 1. – С. 26–32. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46239198_24040200.pdf (Дата обращения 10.12.2024).

142. Химические основы токсического действия тяжёлых металлов (обзор) / С.Г. Скугорева, Т.Я. Ашихмина, А.И. Фокина, Е.И. Лялина // Теоретическая и прикладная экология. – 2016. – № 1. – С. 4–13.

143. Цитопротективный эффект неопиатного аналога лей–энкефалина в первичной культуре пульмональных фибробластов в условиях окислительного стресса / Е.Н. Сазонова, О.А. Лебедько, Г.А. Денисюк и др. // Казанский мед. журнал. – 2019. – № 100 (1). – С. 153–157.

144. Чижевский, А.Л. Земное эхо солнечных бурь / А.Л. Чижевский. – Изд. 2–е. – М.: Мысль, 1976. – 367 с.

145. Чижевский, А.Л. Структурный анализ движущейся крови / А.Л. Чижевский. – М.: Изд–во Академии наук СССР, 1959. – 474 с.

146. Шерстюков, Б.Г. Лесные пожары / Б.Г. Шерстюков. // Методы оценки последствий изменения климата для физических и биологических систем: науч. ред. С.М. Семенов. – М.: Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, 2012. – С. 266–300.

147. Шерстюков, Б.Г. Оценки опасности лесных пожаров на территории России при потеплении климата в XXI веке / Б.Г. Шерстюков, А.Б. Шерстюков // Труды Всероссийского научно–исследовательского института гидрометеорологической информации – Мирового центра данных. – 2014. – № 178. – С. 135–146.

148. Шпадарук, Е.М. Оценка клеточных показателей периферической крови пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, получавших адъювантную лучевую и химиолучевую терапию / Е.М Шпадарук, Р.М. Смолякова // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2020. – № 2. – С. 41–50.

149. Штейн, Г.И. Изменение морфометрических параметров окрашенных серебром ядрышек гепатоцитов крыс при циррозе печени и в процессе ее реабилитации / Г.И. Штейн, М.В. Кудрявцева, Б.Н. Кудрявцев // Цитология. – 1999. – Т. 41, № 7. – С. 574–579.

150. Щербов, Б.Л. Лесные пожары и их последствия / Б.Л. Щербов, Е.В. Лазарева, И.С. Журкова. – Новосибирск: Академическое издательство «ГЕО», 2015. – 154 с.

151. Экспериментальная оценка влияния дыма лесных пожаров на репродуктивную функцию мелких млекопитающих и их потомство / В.А. Вокина, М.А. Новиков, А.Н. Алексеенко и др. // Изв. Иркут. гос. ун–та. Сер.: Биология. Экология. – 2019. – Т. 29. – С. 88–98.

152. Экспериментальное исследование воздействия стационарных магнитых полей на эритроциты крови / А.Н. Павлов, Н.Б. Захарова, А.В. Ляшенко, Е.А. Егорова // Вестник саратовского государственного технического университета. – 2006. – Т. 3, № 1 (14). – С. 21–25.

153. Эмбриональные опухоли детского возраста: Состояние проблемы / О.П. Поповян, О.И. Кит, С.А. Кузнецов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 1–9. – URL: https://science–education.ru/ru/article/view?id=29264 (Дата обращения: 13.12.2024).

154. Эритроцитарный гемоглобин: виды, значения, альтернативные и дополнительные функции / М.В. Абрашева, А.И. Андреева, О.Е. Виноградова, Н.Н. Викторович // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 7. – С. 7–11.

155. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов

незаменимых аминокислот у крыс–опухоленосителей старческого возраста / Г.В. Жукова, А.И. Шихлярова, Л.Н. Логинова, Т.П. Протасова // Южно–Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 1, № 4. – С. 38–46.

156. Янчуковский, В.Л. Полугодовая вариация космических лучей и ионосферы / В.Л. Янчуковский, А.Ю. Белинская // Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 286–290.

157. A national assessment of the effect of intensive agro–land use practices on nonpoint source pollution using emission scenarios and geo–spatial data / D. Zhuo, L. Liu, H. Yu, C. Yuan // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2018. – Jan; № 25(2). – P.1683–1705.

158. A review and meta–analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia / T. Filippini, J.E. Heck, C. Malagoli et al. // J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. – 2015. – № 33(1). – P. 36–66.

159. A review of risk factors for childhood leukemia / M.W. Jin, S.M. Xu, Q. An, P. Wang // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Sep; № 20(18). – P. 3760–3764.

160. A systematic review and meta–analysis of occupational exposures and risk of follicular lymphoma / M.K. Odutola, G. Benke, L. Fritschi et al. // Environ. Res. – 2021. – Jun; № 197. – P. 110887.

161. Activation of protein kinase B (PKB/Akt) and risk of lung cancer among rural women in India who cook with biomass fuel / S. Roychoudhury, N.K. Mondal, S. Mukherjee et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2012. – Feb 15; № 259 (1). – P. 45–53.

162. Activation of the Nrf2 Cell Defense Pathway by Ancient Foods: Disease Prevention by Important Molecules and Microbes Lost from the Modern Western Diet / D.R. Senger, D. Li, S.C. Jaminet, S. Cao // PLoS One. – 2016. – Feb 17; № 11 (2). – P. e0148042.

163. Activation of the δ–opioid receptor inhibits serum deprivation–induced apoptosis of human liver cells via the activation of PKC and the mitochondrial pathway / B. Tang, Y. Zhang, R. Liang et al. // Int. J. Mol. Med. – 2011. – Vol. 28, № 6. – P. 1077–1085.

164. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case–control study / C. Steffen, M.F. Auclerc, A.

Auvrignon et al. // Occup. Environ. Med. – 2004. – № 61 (9). – P. 773–778.

165. Adoption of image surface parameters under moving edge computing in the construction of mountain fire warning method / C. Cheng, H. Zhou, X. Chai et al. // PLoS One. – 2020. – May 27; № 15 (5). – P. e0232433.

166. Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study / E.T. Chang, A.J. Canchola, M Cockburn et al. // Blood. – 2011. – Aug 11; № 118(6). – P. 1591–1599.

167. Age– and sex–specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries / L.L. Hjalgrim, K. Rostgaard, K. Schmiegelow et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – № 95. – P. 1539–1544.

168. Air pollution and cancer; ed. K. Straif, A. Cohen, J. Samet – URL: http://publications.iarc.fr/Book–And–Report–Series/Iarc–Scientific–Publications/Air–Pollution–And–Cancer–2013 (accessed: 30.05.2022).

169. Air toxics and early childhood acute lymphocytic leukemia in Texas, a population based case control study / E. Symanski, P.G. Tee Lewis, T.Y. Chen et al. // Environ. Health. – 2016. – Jun 14; № 15 (1). – P. 70.

170. Al–Hasani, R. Molecular mechanisms of opioid receptor–dependent signaling and behavior / R. Al–Hasani, M.R. Bruchas // Anesthesiology. – 2011. – V. 115, № 6. – P. 1363–1381.

171. Al–Hashimi, MMY. Incidence of Childhood Leukemia in Iraq, 2000–2019 / MMY Al– Hashimi // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2021. – Nov 1; № 22 (11). – P. 3663–3670.

172. Allele loss and epigenetic inactivation of 3p21.3 in malignant liver tumors / I. Tischoff, A. Markwarth, H. Witzigmann et al. // Int. J. Cancer. – 2005. – Jul 10; № 115 (5). – P. 684–689.

173. Alto, L.T. Semaphorins and their Signaling Mechanisms / L.T. Alto, J.R. Terman // Methods Mol. Biol. – 2017. – № 1493. – P. 1–25.

174. Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. / M.C. Turner, D. Krewski, W.R. Diver et al. // Environ. Health Perspect. – 2017. – Aug 21; № 125 (8). – P. 087013.

175. Amin, R.W. A spatial study of bladder cancer mortality and incidence in the contiguous US: 2000–2014 / R. W. Amin, B. Stafford, R.P. Guttmann // Sci. Total Environ. – 2019. – Jun 20; № 670. – P. 806–813.

176. Amoon, A.T. Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: an international pooled analysis / A.T. Amoon, C.M. Crespi, A. Ahlbom // J. Cancer. – 2018. – Aug; № 119 (3). – P. 364–373.

177. An elevated neutrophil–to–lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer / T. Barker, G. Fulde, B. Moulton et al. // Sci. Rep. – 2020. – May 5; № 10(1). – P. 7535.

178. An emerging trend of rapid increase of leukemia but not all cancers in the aging population in the United States / T. Hao, M. Li–Talley, A. Buck, W.Y. Chen // Sci. Rep. – 2019. – 9. – P. 12070. URL: https://www.doi.org/10.1038/s41598–019–48445–1 (accessed: 10.12.2023).

179. Anti–Cancer Potential of Edible/Medicinal Mushrooms in Breast Cancer / M.B. Gariboldi, E. Marras, N. Ferrario et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Jun 14; № 24 (12). – P. 10120.

180. Association between DNA methylation of the KITLG gene and cortisol levels under stress: a replication study / J. Wrigglesworth, M.L. Ancelin, K. Ritchie, J. Ryan // Stress. – 2019. – Jan; № 22 (1). – P. 162–168.

181. Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose–Response Meta–Analysis / T. Filippini, E.E. Hatch, K.J. Rothman et al. // Environ. Health Perspect. – 2019. – Apr; № 127 (4). – P. 46002.

182. Australian Childhood Cancer Statistics Online – URL: https://cancerqld.org.au/research/queensland–cancer–statistics/accr (accessed: 10.12.2024).

183. Balk, S.J. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents / S.J. Balk // Pediatrics. – 2011 Mar; № 127 (3). – P. 588–597.

184. Balk, S.J. Council on Environmental Health; Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents / S.J. Balk // Pediatrics. – 2011. – Mar;

№ 127 (3). – P. 791–817.

185. Bentham, G. Association between incidence of non–Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales / G. Bentham // BMJ. – 1996. – May 4; № 312 (7039). – P. 1128–1131.

186. Bioeffects of static magnetic fields: oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies / S. Ghodbane, A. Lahbib, M. Sakly, H. Abdelmelek // Biomed. Res. Int. – 2013. – P. 602987.

187. Biological effects of non–ionizing electromagnetic fields: Two sides of a coin / T. Saliev, D. Begimbetova, A.R. Masoud, B. Matkarimov // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2019. – Jan; № 141. – P. 25–36.

188. Biomarkers of secondhand smoke exposure in automobiles / I.A. Jones, G. St Helen, M.J. Meyers et al. // Tob. Control. – 2014. – Jan; № 23 (1). – P. 51–57.

189. Boffetta, P. Risk of acute myeloid leukemia after exposure to diesel exhaust: a review of the epidemiologic evidence / P. Boffetta // J. Occup. Environ. Med. – 2004. – Oct; № 46 (10). – P. 1076–1083.

190. Boscoe, F.P. Solar ultraviolet–B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002 / F.P. Boscoe, M.J. Schymura // BMC Cancer. – 2006. – Nov 10; № 6. – P. 264.

191. British Geological Survey. The Earth's Magnetic Field – URL: http://www.geomag.bgs.ac.uk/education/earthmag.html (accessed: 10.12.2024).

192. Brown, W.M. Leukaemia in Childhood and Young Adult Life / W.M. Brown, R. Doll // Br. Med. J. – 1961. – Apr 8; № 1 (5231). – P. 981–988.

193. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias / S. Asenjo, O. Nuñez, J. Segú–Tell et al. // Environ. Geochem. Health. – 2022. – Aug; № 44 (8). – P. 2341–2354.

194. Cancer in Adolescents and Young Adults: Pediatric Oncology / A. Bleyer, R. Barr, L. Ries et al. – Springer International Publishing AG. Second Edition, 2017. Library of Congress Control Number: 2016951645. – 825 p.

195. Cancer Incidence, Survival, and Mortality Among Adolescents and Young Adults / Ries L., Trama A., Nakata K. et al.; ed Bleyer A. // Cancer in Adolescents and Young

Adults: Pediatric Oncology: Second Edition. – Springer International Publishing AG. – 2017. – P. 7–42.

196. Cancer prevalence among flight attendants compared to the general population / E. McNeely, I. Mordukhovich, S. Staffa et al. // Environ. Health. – 2018. – Jun 26; № 17 (1). – P. 49.

197. Cancer risk among firefighters: a review and meta–analysis of 32 studies / G.K. LeMasters, A.M. Genaidy, P. Succop et al. // J. Occup. Environ. Med. – 2006. – Nov; № 48 (11). – P. 1189–1202.

198. Cancer Statistics Explorer Network. – URL: https://seer.cancer.gov/statistics–network (accessed: 10.12.2024).

199. Cancer Stem Cells in Soft–Tissue Sarcomas / P. Martínez–Delgado, S. Lacerenza, A. Obrador–Hevia et al. // Cells. – 2020. – Jun 10; № 9 (6). – P. 1449.

200. Cancer Today – IARC – URL: https://gco.iarc.fr/today/home (accessed: 10.12.2024).

201. Cartwright, R. The increasing incidence of non–Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight / R. Cartwright, R. McNally, A. Staines // Leuk. Lymphoma. – 1994. – Aug; № 14 (5–6). – P. 387–394.

202. Cascio, W.E. Wildland fire smoke and human health / W.E. Cascio // Sci. Total Environ. – 2018. – May 15; № 62. – P. 586–595.

203. Causality and Information Transfer Between the Solar Wind and the Magnetosphere–Ionosphere System / P. Manshour, G. Balasis, G. Consolini et al. // Entropy (Basel). – 2021. – Mar 25; № 23 (4). – P. 390.

204. Childhood adversity impact on gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy / L. Hantsoo, E. Jašarević, S. Criniti et al. // Brain Behav. Immun. – 2019. – Jan; № 75. – P. 240–250.

205. Childhood cancer and environmental integrity: a commentary and a proposal / C. Modonesi, E. Oddone, C. Panizza, G. Gatta // Rev. Saude Publica. – 2017. – Apr 10; № 51. – P. 29.

206. Childhood cancer and residential exposure to highways: a nationwide cohort study / B.D. Spycher, M. Feller, M. Röösli et al. // Eur. J. Epidemiol. – 2015. – Dec; №

30 (12). – P. 1263–1275.

207. Childhood cancer and traffic–related air pollution exposure in pregnancy and early life / J.E. Heck, J. Wu, C. Lombardi et al. // Environ. Health Perspect. – 2013 Nov–Dec; № 121 (11–12). – P. 1385–1391.

208. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population–based study (1993–2010) / K. Nakata, Y. Ito, W. Magadi et al. // Cancer Sci. – 2018. – Feb; № 109 (2). – P. 422–434.

209. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development / L.M. McKenzie, W.B. Allshouse, T.E. Byers et al. // PLoS One. 2017. – Feb 15. – № 12 (2). – P. e0170423.

210. Childhood Hematology–Oncology Group. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece / E.T. Petridou, S.K. Dikalioti, A. Skalkidou et al. // Cancer Causes Control. – 2007. – Nov; № 18 (9). – P. 1031–1037.

211. Childhood Leukemia and Primary Prevention / T.P. Whitehead, C. Metayer, J.L. Wiemels et al. // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. – 2016. – Oct; № 46 (10). – P. 317–352.

212. Childhood leukemia and road traffic: A population–based case–control study / P. Crosignani, A. Tittarelli, A. Borgini et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – Feb 10; № 108 (4). – P. 596–599.

213. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions / Sr. R. De Souza Reis, B. De Camargo, M. De Oliveira Santos et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2011. – № 56. – P. 58–64.

214. Childhood leukemia risk in the California Power Line Study: Magnetic fields versus distance from power lines / C.M. Crespi, J. Swanson, X.P. Vergara, L. Kheifets // Environ Res. – 2019. – Apr; № 171. – P. 530–535.

215. Childhood Leukemia: A Preventable Disease / C. Metayer, G. Dahl, J. Wiemels, M. Miller // Pediatrics. – 2016. – Nov; № 138, Suppl 1. – P. 45–55.

216. Chizhov, A.Y. Perspectives in the Application of Immunocorrector – transfer factor ™ in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation / A.Y. Chizhov, A. Kirkutis, J. Andruškienė // Reabilitacijos Mokslai: Slauga, Kineziterapija,

Ergoterapija. – 2016. – № 2 (15). – P. 5–17.

217. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow–up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009 / J. Lepeule, F. Laden, D. Dockery, J. Schwartz // Environ. Health Perspect. – 2012. – Jul; № 120 (7). – P. 965–970.

218. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) / M. Kamper–Jørgensen, K. Rostgaard, S.L. Glaser et al. // Ann. Oncol. – 2013. – Sep; № 24 (9). – P. 2245–2255.

219. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma: a population–based case–control study / H. Hjalgrim, K. Ekström–Smedby, K. Rostgaard et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2007. – Aug; № 16 (8). – P. 1561–1566.

220. Climate–induced variations in global wildfire danger from 1979 to 2013 / W.M. Jolly, M.A. Cochrane, P.H. Freeborn et al. // Nat. Commun. – 2015. – Jul 14; № 6. – P. –7537.

221. Cohort studies of long–term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta–analysis / P. Yu, S. Guo, R. Xu et al. // Innovation (Camb). – 2021. – Jul 13; № 2 (3). – P. 100143.

222. Comprehensive analysis of the lncRNAs–related immune gene signatures and their correlation with immunotherapy in lung adenocarcinom / Z. Yang, J. Zhu, T. Yang et al. // Br. J Cancer. – 2023. – Oct; № 129(9). – P. 1397–1408.

223. Corder, G.W. Nonparametric Statistics for Non-Statisticians: A Step-by-Step Approach / G.W. Corder, D.I. Foreman. – John Wiley & Sons, 2009. – 283 p.

224. Corey, D.M. Averaging correlations: Expected values and bias in combined Pearson rs and Fisher's z transformations / D.M. Corey, W.P. Dunlap, M.J. Burke // The Journal of general psychology. – 1998. – № 125(3). – P. 245–261.

225. Cosmic radiation and cancer: is there a link? / R. Di Trolio, G. Di Lorenzo, B. Fumo, P.A. Ascierto // Future Oncol. – 2015. – № 11 (7). – P. 1123–1135.

226. Current sheets, Plasmoids and flux ropes in the heliosphere. Part I. 2–D or not 2–D? General and observational aspects / O. Khabarova, O. Malandraki, H. Malova et al. // Space. Sci. Rev. – 2021. – № 217. – P. 38.

227. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non–hodgkin lymphoma: an epidemiological update / B.A. Bassig, Q. Lan, N. Rothman et al. // J. Cancer Epidemiol. – 2012. – P. 978930.

228. Cytotoxic activity of IMMUNEPOTENT CRP against non-small cell lung cancer cell lines / A.C. Martinez-Torres, L. Gomez-Morales, A.B. Martinez-Loria et al. // PeerJ. – 2019. – №7. – P. e7759.

229. D–Ala2, D–Leu5] enkephalin (DADLE) protects liver against ischemia–reperfusion injury in the rat / K. Yamanouchi, K. Yanaga, S. Okudaira et al. // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 114, № 1. – P. 72–77.

230. Data associated with the publication "Multi–decadal increase of forest burned area in Australia is linked to climate change / J.G. Canadell, C.P.M. Meyer, G.D. Cook et al. // ZENODO. – 2021. – Nov 03. – URL: https://zenodo.org/records/5631766 (accessed: 10.12.2024).

231. Deschler, B. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology / B. Deschler, M. Lübbert // Cancer. – 2006. – Nov 1; № 107(9). – P. 2099–2107.

232. Diesel Exhaust Exposure and Cause–Specific Mortality in the Diesel Exhaust in Miners Study II (DEMS II) Cohort / S. Koutros, B. Graubard, B.A. Bassig et al. // Environ. Health Perspect. – 2023. – Aug; № 131 (8). – P. 87003.

233. Differences in childhood leukemia incidence and survival between Southern Thailand and the United States: a population–based analysis / K. Demanelis, H. Sriplung, R. Meza et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2015. – Oct; № 62 (10). – P. 1790–1798.

234. Dimitrov, B. Malignant melanoma of the skin and non–Hodgkin's lymphoma in USA: a comparative epidemiological study / B. Dimitrov // Folia Med (Plovdiv). – 1999. – № 41 (1). – P. 121–125.

235. Dimitrov, B.D. Non–Hodgkin's lymphoma in US children: biometeorological approach / B.D. Dimitrov // Folia Med (Plovdiv). – 1999. – № 41 (1). – P. 29–33.

236. Dimitrova, S. Cholakov I. Influence of local geomagnetic storms on arterial blood pressure / S. Dimitrova, I. Stoilova, I. Cholakov // Bioelectromagnetics. – 2004. – Sep; № 25(6). – P. 408–414.

237. Dimitrova, S. Space Weather Effects on Human Health / S. Dimitrova, E. Babayev // In: Variability of the Sun and Sun–like Stars: from Asteroseismology to Space Weather. – Les Ulis: EDP Sciences, 2018. – P. 177–186.

238. Dinand, V. Epidemiology of childhood Hodgkins disease: is it different in developing countries? / V. Dinand, L.S. Arya // Indian Pediatr. – 2006. – Feb; № 43 (2). – P. 141–147.

239. Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis / J. Huang, S.C. Chan, C.H. Ngai et al. // Front. Oncol. – 2022. – Jul 22; № 12. – P. 904292.

240. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case–control literature / S. Bezabeh, A. Engel, C.B. Morris, S.H. Lamm // Environ. Health Perspect. – 1996. – Dec; № 104, Suppl 6. – P. 1393–1398.

241. Effect of geomagnetic storms on the erythrocyte sedimentation rate in ischemic patients / Y.I. Gurfinkel, V.L. Voeikov, E.V. Buravlyova, S.E. Kondakov // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2001; № 29 (1). – P. 65–76.

242. Effects of Medicinal Fungi–Derived β–Glucan on Tumor Progression / V. Vetvicka, T.V. Teplyakova, A.B. Shintyapina, T.A. Korolenko // J. Fungi (Basel). – 2021. – Mar 25; № 7 (4). – P. 250.

243. Emerging perspectives on cytoglobin, beyond NO dioxygenase and peroxidase / C. Mathai, F.L. Jourd'heuil, R.I. Lopez–Soler, D. Jourd'heuil // Redox Biol. – 2020. – May; № 32. – P. 101468.

244. Endogenous Opioids and Their Role in Stem Cell Biology and Tissue Rescue / G. Petrocelli, L. Pampanella, P.M. Abruzzo et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Mar 30; № 23 (7). – P. 3819.

245. Endothelial Semaphorin 7A promotes neutrophil migration during hypoxia / J.C. Morote–Garcia, D. Napiwotzky, D. Köhler, P. Rosenberger // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2012. – Aug 28; № 109 (35). – P. 14146–14151.

246. Environmental Pollution and Risk of Childhood Cancer: A Scoping Review of Evidence from the Last Decade / M.D.P. Navarrete–Meneses, C. Salas–Labadía, F. Gómez–Chávez, P. Pérez–Vera // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Mar 14; № 25 (6). – P. 3284.

247. Environmental radon exposure and childhood leukemia / J. Tong, L. Qin, Y. Cao et al. // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2012. – № 15. – P. 332–347.

248. Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review / F.M. Onyije, A. Olsson, D. Baaken et al. // Cancers (Basel). – 2022. – Jan 13; № 14 (2). – P. 382.

249. Environmental risk factors for pediatric acute leukemia: methodology and early findings / P. Nematollahi, S. Arabi, M. Mansourian et al. // Int. J. Prev. Med. – 2023. – № 14. – P. 103.

250. EPA. Calculate Your Radiation Dose – URL: https://www.epa.gov/radiation/calculate–your–radiation–dose (accessed: 10.12.2023).

251. Epidemiological characteristics of leukemia in China, 2005–2017: a log–linear regression and age–period–cohort analysis / K. Lin, H. Jia, M. Cao et al. // BMC Public Health. – 2023. – Aug 28; № 23 (1). – P. 1647.

252. Epidemiology of childhood leukemia in Hokkaido, Japan / M. Nishi, H. Miyake, T. Takeda, M. Shimada // Int. J. Cancer. – 1996. – Jul; № 67(3). P. 323-326.

253. Epidemiology of non–Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology / A.M. Müller, G. Ihorst, R. Mertelsmann, M. Engelhardt // Ann. Hematol. – 2005. – Jan; № 84 (1). – P. 1–12.

254. Epidemiology of Non–Hodgkin's Lymphoma / K.C. Thandra, A. Barsouk, K. Saginala et al. // Med Sci (Basel). – 2021. – Jan 30; № 9 (1). – P. 5.

255. Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant / B.M. Lester, E. Conradt, L.L. LaGasse et al. // Pediatrics. – 2018. – Oct; № 142 (4). – P. e20171890.

256. Estimating the Proportion of Childhood Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California / L. Nelson, J. Valle, G. King et al. // Am. J. Public Health. – 2017. – May; № 107 (5). – P. 756–762.

257. Estrogen receptor β ligation inhibits Hodgkin lymphoma growth by inducing autophagy / M. Pierdominici, A. Maselli, S.L. Locatelli et al. // Oncotarget. – 2017. – Jan 31; № 8 (5). – P. 8522–8535.

258. Evaluating Exposure–Response Associations for Non–Hodgkin Lymphoma with

Varying Methods of Assigning Cumulative Benzene Exposure in the Shanghai Women's Health Study / M.C. Friesen, B.A. Bassig, R. Vermeulen et al. // Ann. Work Expo Health. – 2017. – Jan 1; № 61 (1). – P. 56–66.

259. Evaluation of the genotoxicity of cell phone radiofrequency radiation in male and female rats and mice following subchronic exposure / S.L. Smith–Roe, M.E. Wyde, M.D. Stout et al. // Environ. Mol. Mutagen. – 2020. – Feb; № 61 (2). – P. 276–290.

260. Ewing Sarcoma Predisposition : Review / P. Gargallo, Y. Yáñez, A. Juan et al. // Pathol Oncol Res. – 2020. – Oct; № 26 (4). – P. 2057–2066.

261. Experimental confirmations of Bioeffective effect of magnetic storms / I.V. Dmitreva, O.V. Khabarova, V.N. Obridko et al. // Astronomical and Astrophysical Transactions. – 2000. – Vol. 19, No 1. – P. 67–77.

262. Experimental wildfire induced mobility of radiocesium in a boreal forest environment. / J. Martinsson, G. Pédehontaa–Hiaa, V. Malmborg et al. // Sci. Total Environ. – 2021. – Oct 20; № 792. – P. 148310.

263. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of non–Hodgkin lymphoma in nonsmoking men and women / W.R. Diver, L.R. Teras, M.M. Gaudet, S.M. Gapstur // Am. J. Epidemiol. – 2014. – Apr 15; № 179 (8). – P. 987–995.

264. Exposure to Particulate Matter and Estimation of Volatile Organic Compounds across Wildland Firefighter Job Tasks / K.M. Navarro, M.R. West, K. O'Dell et al. // Environ Sci Technol. – 2021. – Sep 7; № 55 (17). – P. 11795–11804.

265. Exposure to pesticides and risk of Hodgkin lymphoma in an international consortium of agricultural cohorts (AGRICOH) / J. Kim, M.E. Leon, L.H. Schinasi et al. // Cancer Causes Control. – 2023. – Nov; № 34 (11). – P. 995–1003.

266. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis / A. Monnereau, S.L. Glaser, C.W. Schupp et al. // Blood. – 2013. – Nov 14; № 122(20). – P. 3492–3499.

267. Exposure to wildfire–related PM2.5 and site–specific cancer mortality in Brazil from 2010 to 2016: A retrospective study / P. Yu, R. Xu, S. Li et al. // PLoS Med. – 2022. – Sep 19; № 19 (9). – P. e1004103.

268. Fanzani, A. Iron, Oxidative Damage and Ferroptosis in Rhabdomyosarcoma / A.

Fanzani, M. Poli // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Aug 7; № 18 (8). – P. 1718.

269. Feychting, M. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer / M. Feychting, D. Svensson, A. Ahlbom et al. // Scand. J. Work Environ. Health. – 1998. – Feb; № 24 (1). – P. 8–11.

270. Fifty–Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR–34b/c in Neuronal Cells / C. Consales, C. Cirotti, G. Filomeni et al. // Mol. Neurobiol. – 2018. – Jul; № 55 (7). – P. 5698–5714.

271. Figge, F.H. Cosmic Radiation and Cancer / F.H. Figge. – Science. – 1947. – Mar 28; № 105 (2726). – P. 23–25.

272. Filomen, G. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs / G. Filomeni, D. De Zio, F. Cecconi // Cell Death Differ. – 2015. – Mar; № 22 (3). – P. 377–388.

273. Fire risk associated with landscape changes, climatic events and remote sensing in the Atlantic Forest using ARIMA model / C.S.L.d. Jesus, R.C. Delgado, H.S. Wanderley et al. // Remote Sensing Applications: Society and Environment. – 2022. – № 26 (6). – P. 100761.

274. Fitzmaurice, G.M. Applied Longitudinal Analysis, 2nd Edition / G.M. Fitzmaurice, N.M. Laird, J.H. Ware // John Wiley & Sons, 2011. – 752 p.

275. Fonseca–Nunes, A. Iron and cancer risk—a systematic review and meta–analysis of the epidemiological evidence / A. Fonseca–Nunes, P. Jakszyn, A. Agudo. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Jan; № 23 (1). – P. 12–31.

276. Forecasting annual incidence and mortality rate for prostate cancer in Australia until 2022 using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models / A. Earnest, S.M. Evans, F. Sampurno, J. Millar // BMJ Open. – 2019. – Aug 19; № 9 (8). – P. e031331.

277. Forest area burned and number of forest fires, Canada – URL: http://nfdp.ccfm.org/en/data/fires.php (accessed: 10.12.2024).

278. Formaldehyde exposure and leukemia risk: a comprehensive review and network–based toxicogenomic approach / D.S. Kang, H.S. Kim, J.H. Jung et al. // Genes. Environ. – 2021. – Apr 12; № 43 (1). – P. 13.

279. Fraumeni, JF. Jr. Changing sex differentials in leukemia / JF. Jr. Fraumeni, J.K. Wagoner // Public Health Rep. – 1964. – Dec; № 79 (12). – P. 1093–1100.

280. GABBR1 Gene. Gene cards. The human gene database – URL: https://www.genecards.org/cgi–bin/carddisp.pl?gene=GABBR1"(accessed: 10.12.2023)

281. Galactic Cosmic Rays Throughout the Heliosphere and in the Very Local Interstellar Medium / J.S. Rankin, V. Bindi, A.M. Bykov et al. // Space Sci. Rev. – 2022. – № 218 (5). – P. 42.

282. Galaris, D. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship / D. Galaris, A. Barbouti, K.Pantopoulos // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. – 2019. – Dec; № 1866 (12). – P. 118535.

283. García–Guede, Á. When Oxidative Stress Meets Epigenetics: Implications in Cancer Development / Á. García–Guede, O. Vera, I. Ibáñez–de–Caceres // Antioxidants (Basel). – 2020. – Jun 1; № 9 (6). – P. 468.

284. Giroux, V. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia–cancer sequence / V. Giroux, A.K. Rustgi // Nat Rev Cancer. – 2017. – Oct; № 17 (10). – P. 594–604.

285. Global Burden of Disease Cancer Collaboration / C. Fitzmaurice, C. Allen, R.M. Barber et al. // Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability–Adjusted Life–years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // JAMA Oncol. – 2017. – Apr 1; № 3 (4). – P. 524–548.

286. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. // CA Cancer J. Clin. – 2021. – May; № 71 (3). – P. 209–249.

287. Global Leukemia in Children 0–14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods / S.M. Namayandeh, Z. Khazaei, M. Lari Najafi et al. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2020. – May 1; № 21 (5). – P. 1487–1494.

288. Grant, W.B. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking / W.B. Grant. // Int. J. Cancer. – 2007. –

Mar 1; № 120 (5). – P. 1123–1128.

289. Greaves, M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia / M. Greaves // Nat. Rev. Cancer. – 2018. – Aug; № 18 (8). – P. 471–484.

290. Grulich, A.E. The epidemiology of non–Hodgkin lymphoma / A.E. Grulich, C.M. Vajdic // Pathology. – 2005. – Dec; № 37 (6). – P. 409–419.

291. Gurney, K.A. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non–Hodgkin's lymphoma in a population–based registry / K.A. Gurney, R.A. Cartwright, E.A. Gilman // Br. J. Cancer. – 1999. – Apr; № 79 (11–12). – P. 1929–1934.

292. Hansen, N.E. Trends in the incidence of leukemia in Denmark, 1943–77: an epidemiologic study of 14,000 patients / N.E. Hansen, H. Karle, O.M. Jensen // J. Natl. Cancer Inst. – 1983. – Oct; № 71 (4). – P. 697–701.

293. Hartge, P. // Hodgkin's and non–Hodgkin's lymphomas / P. Hartge, S.S. Devesa, J.F.Jr. Fraumeni // Cancer Surv. – 1994. – № 19–20. – P. 423–453.

294. Hayes, J.D. Oxidative Stress in Cancer / J.D. Hayes, A.T. Dinkova–Kostova, K.D. Tew // Cancer Cell. – 2020. – Aug 10; № 38 (2). – P. 167–197.

295. Hazardous air pollutant emissions estimates from wildfires in the wildland urban interface / A.L. Holder, A. Ahmed, J.M. Vukovich, V. Rao // PNAS Nexus. – 2023. – Jun 20; № 2 (6). – P. 186.

296. He, M. Expression of hypoxia–induced semaphorin 7A correlates with the severity of inflammation and osteoclastogenesis in experimentally induced periapical lesions / M. He, Z. Bian // Arch. Oral. Biol. – 2017. – Mar; № 75. – P. 114–119.

297. Health and climate change: policy responses to protect public health / N. Watts, W.N. Adger, P. Agnolucci et al. // Lancet. – 2015. – Nov 7; № 386 (10006). – P. 861–914.

298. Health Risk Implications of Volatile Organic Compounds in Wildfire Smoke During the 2019 FIREX–AQ Campaign and Beyond / G.N. Dickinson, D.D. Miller, A. Bajracharya et al. // Geohealth. – 2022. – Aug 1; № 6 (8). – P. e2021GH000546.

299. Hecht, S.S. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention / S.S. Hecht, D.K. Hatsukami // Nat. Rev. Cancer. – 2022. – Mar; № 22 (3). – P. 143–155.

300. Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure / S. Holm // Scandinavian journal of statistics. – 1979. – P. 65–70.

301. Hooper, M.L. Is sunlight an aetiological agent in the genesis of retinoblastoma? / M.L. Hooper // Br. J. Cancer. – 1999. – Mar; № 79 (7–8). – P. 1273–1276.

302. Hysteresis control of epithelial–mesenchymal transition dynamics conveys a distinct program with enhanced metastatic ability / T. Celià–Terrassa, C. Bastian, D.D. Liu et al. // Nat. Commun. – 2018. – Nov 27; № 9 (1). – P. 5005.

303. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. List of Classifications.Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–137. – URL: https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/ (accessed: 01.12.2024.)

304. Immunepotent CRP induces DAMPS release and ROS–dependent autophagosome formation in HeLa and MCF–7 cells / A.C. Martínez–Torres, A. Reyes–Ruiz, K.M. Calvillo–Rodriguez et al. // BMC Cancer. – 2020. – № 20 (1). – P. 647.

305. Impact of local and regional sources of PAHs on tribal reservation air quality in the U.S. Pacific Northwest / A.L. Kramer, L. Campbell, J. Donatuto et al. // Sci. Total Environ. – 2020. – Mar 25; 710. – P. 136412.

306. Impact of the South Atlantic anomaly on radiation exposure at flight altitudes during solar minimum / M.M. Meier, T. Berger, T. Jahn et al. // Sci. Rep. – 2023. – № 13. – P. 9348.

307. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress–induced programming of renin–angiotensin system–related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice / R.A. Morales–Rubio, I. Alvarado–Cruz, N. Manzano–León et al. // Part. Fibre. Toxicol. – 2019. – Jan 28; № 16 (1). – P. 7.

308. Incidence and mortality of bone cancer among children, adolescents and young adults of Brazil / N.V. Balmant, R.S. Reis, M.O. Santos et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2019. – May 13; № 74. – P. 858.

309. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU) / J. Huang, W.S. Pang, V. Lok et al. // J. Hematol. Oncol. – 2022.

– May 11; № 15 (1). – P. 57.

310. Incidence of primary bone sarcomas in Iranian population (2008–2015): A national population–based study / A. Ebrahimpour, M. Sadighi, A. Karimi et al. // Caspian J. Intern. Med. – 2022. – Fall;13(4). –P. 741–748.

311. Increased incidence of childhood leukemia in urban areas: a population–based case–control study / C. Malagoli, M. Malavolti, S. Costanzini et al. // Epidemiol. Prev. – 2015. – Jul–Aug; № 39 (4, Suppl. 1). – P. 102–107.

312. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non–Hodgkin lymphoma in a North American population / J.M. Howell, I. Auer–Grzesiak, J. Zhang // Can. J. Gastroenterol. – 2012. – Jul; № 26 (7). – P. 452–456.

313. Infante PF. Residential Proximity to Gasoline Stations and Risk of Childhood Leukemia // Am. J. Epidemiol. – 2017. – Jan 1; № 185 (1). – P. 1–4.

314. Influence of variable oxygen concentration on the combustion derived release of radiocesium from boreal soil and peat / J. Martinsson, G. Pédehontaa–Hiaa, D. Madsen, C. Rääf // Sci. Total. Environ. – 2022. – Apr 1; № 815. – P. 152725.

315. Inhibition of lung cancer cell growth and induction of apoptosis after reexpression of 3p21.3 candidate tumor suppressor gene SEMA3B / Y. Tomizawa, Y. Sekido, M. Kondo et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Nov 20; № 98 (24). – P. 13954–13959.

316. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in Five Continents Time Trends. – URL: Online analysis https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/graph4_sel.aspx (accessed: 12.09.2021)

317. International Agency for Research on Cancer. International Incidence of Childhood Cancer. Results. Comparative tables. – URL:https://iicc.iarc.fr/results/comparative–tables (accessed: 23.10. 2022).

318. International incidence of Childhood Cancer – URL: https://iicc.iarc.fr/results/comparative–tables/ (accessed: 10.12.2023).

319. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population–based registry study / E. Steliarova–Foucher, M. Colombet, L.A.G. Ries et al. // Lancet Oncol.

– 2017. – Jun;18(6). P. 719-731.

320. International trends in incidence of osteosarcoma (1988–2012) / G.A. Rojas, A.K. Hubbard, B.J. Diessner et al. // Int. J. Cancer. – 2021. – Sep 1; № 149 (5). – P. 1044–1053.

321. Ionization effect of solar particle GLE events in low and middle atmosphere / I. G. Usoskin, G.A. Kovaltsov, I.A. Mironova et al. // Atmos. Chem. Phys. – 2011. – № 11. – P. 1979–1988.

322. Iron and leukemia: new insights for future treatments / F. Wang, H. Lv, B. Zhao et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2019. – Sep 13; № 38 (1). – P. 406.

323. Iron in the Tumor Microenvironment–Connecting the Dots / C. Pfeifhofer–Obermair, P. Tymoszuk, V. Petzer et al. // Front. Oncol. – 2018. – Nov 26; № 8. – P. 549.

324. Is there any interaction between domestic radon exposure and air pollution from traffic in relation to childhood leukemia risk? Cancer Causes Control / E.V. Bräuner., C.E. Andersen, H.P. Andersen et al. // Cancer Causes Control. – 2010. – Nov;21(11). – P. 1961-4.

325. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis / M.T. Smith, K.Z. Guyton, C.F. Gibbons et al. // Environ. Health Perspect. – 2016. – Jun; № 124 (6). – P. 713–721.

326. Khabarova, O. Changes in Environmental Parameters and Their Impact on Forest Growth in Northern Eurasia / O. Khabarova, I. Savin // Atmospheric and Climate Sciences. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 91–105.

327. Khabarova, O.V. Investigation of the Tchizhevsky–Velhover effect / O.V. Khabarova // Biophysics. – 2004. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. 60–67.

328. Khabarova, O.V. On the Nature of People’s Reaction to Space Weather and Meteorological Weather Changes / O.V. Khabarova, S. Dimitrova // Sun and Geosphere. – 2009. – № 4 (2). – P. 60–71.

329. Kilifarska, N. Impact of Forbush decreases and geomagnetic storms on the atmospheric ozone profiles / N. Kilifarska, K. Peqini // Earth and space. Science. – 2023. – 10. – P. e2023EA002954.

330. Kirkby, J. Cosmic rays and climate / J. Kirkby // Surv. Geophys. – 2007. – № 28. – P. 333–375.

331. Knox, E.G. Childhood cancers and atmospheric carcinogens / E.G. Knox // J. Epidemiol. Community Health. – 2005. – Feb; № 59 (2). – P. 101–105.

332. Knox, E.G. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953–80 / E.G. Knox, E.A. Gilman // J. Epidemiol. Community Health. – 1997. – Apr; № 51 (2). – P. 151–159.

333. Knox, E.G. Oil combustion and childhood cancers / E.G. Knox // J. Epidemiol. Community Health. – 2005. – Sep; № 59 (9). – P. 755–760.

334. Knox, E.G. Roads, railways, and childhood cancers / E.G. Knox // J. Epidemiol. Community Health. – 2006. – Feb; № 60 (2). – P. 136–141.

335. Korolnek, T. Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism / T. Korolnek, I. Hamza // Front. Pharmacol. – 2014. – Jun 4; № 5. – P. 126.

336. Kruskal, W.H. Use of Ranks in One–Criterion Variance Analysis / W.H. Kruskal, W.A. Wallis // Journal of the American Statistical Association. – 1952. – № 47 (260). – P. 583–621.

337. Kulkarni, P.S. Dioxins sources and current remediation technologies–a review / P.S. Kulkarni, J.G. Crespo, C.A. Afonso // Environ. Int. – 2008. – Jan; № 34 (1). – P. 139–153.

338. Latitude gradients for lymphoid neoplasm subtypes in Australia support an association with ultraviolet radiation exposure / M.T. van Leeuwen, J.J. Turner, M.O. Falster et al. // Int. J. Cancer. – 2013. – Aug 15; № 133 (4). – P. 944–951.

339. LEP Gene. Gene cards: The human gene database – URL: https://www.genecards.org/cgi–bin/carddisp.pl?gene=LEP (accessed: 10.12.2023).

340. Lessons from the post–genomic era: Globin diversity beyond oxygen binding and transport / A. Keppner, D. Maric, M. Correia et al. // Redox Biol. – 2020. – Oct; № 37. –P. 101687.

341. Long–term exposure to wildfires and cancer incidence in Canada: a population–based observational cohort study / J. Korsiak, L. Pinault, T Christidis et al. // Lancet

Planet Health. – 2022. – May; № 6 (5). – P. 400–409.

342. Long–term residential exposure to air pollution and Hodgkin lymphoma risk among adults in Denmark: a population–based case–control study / T. Taj, A.H. Poulsen, M. Ketzel et al. // Cancer Causes Control. – 2021. – Sep; № 32 (9). – P. 935–942.

343. Lyatskaya, S. Auroral electrojet AL index and polar magnetic disturbances in two hemispheres / S. Lyatskaya, W. Lyatsky, G.V. Khazanov // J. Geophys. Res. – 2009. – 114. – A06212.

344. Macias, A.E. Transfer Factor: Myths and Facts / A.E. Macias, E. Guaní–Guerra // Arch. Med. Res. – 2020. – Oct; № 51 (7). – P. 613–622.

345. Magnetic Field Calculators – URL: https://www.ngdc.noaa.gov/geomag/calculators/magcalc.shtml?useFullSite=true#igrfwmm (accessed: 07.07.2023).

346. Maternal corticotropin–releasing hormone is associated with LEP DNA methylation at birth and in childhood: an epigenome–wide study in Project Viva / F.Y. Tian, S.L. Rifas–Shiman, A. Cardenas et al. // Int. J. Obes (Lond). – 2019. – Jun; № 43 (6). – P. 1244–1255.

347. Maternal exposure to gasoline and exhaust increases the risk of childhood leukaemia in offspring – a prospective study in the Norwegian Mother and Child Cohort Study / J. Kirkeleit, T. Riise, T. Bjørge et al. // Br J Cancer. – 2018. – Oct; № 119 (8). – P. 1028–1035.

348. Maternal Residential Proximity to Major Roadways and Pediatric Embryonal Tumors in Offspring / S.V. Kumar, P.J. Lupo, L.A. Pompeii, H.E. Danysh // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Mar 13; № 15 (3). – P. 505.

349. Maternal Residential Proximity to Major Roadways and the Risk of Childhood Acute Leukemia: A Population–Based Case–Control Study in Texas, 1995–2011 / E.C. Peckham–Gregory, M. Ton, K.R. Rabin et al. // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – Jun 7; № 16 (11). – P. 20–29.

350. Maternal residential proximity to major roadways at delivery and childhood central nervous system tumors / H.E. Danysh, K. Zhang, L.E. Mitchell et al. // Environ.

Res. – 2016. – Apr; № 146. – P. 315–322.

351. Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in Utero / D.M. Rotroff, B.R. Joubert, S.W. Marvel et al. // BMC Genomics. – 2016. – Nov 25; № 17 (1). – P. 976.

352. McMichael, A.J. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non–Hodgkin's lymphoma? / A.J. McMichael, G.G. Giles // Br. J. Cancer. – 1996. – Apr; №73 (7). – P. 945–950.

353. McNally, R.J. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas / R.J. McNally, L. Parker // Leuk. Lymphoma. – 2006. – Apr; № 47 (4). – P. 583–598.

354. Meliker, J.R. Spatio–temporal epidemiology: Principles and opportunities / J.R. Meliker, Ch.D. Sloan // Spatial and Spatio–temporal Epidemiology. – 2011. – № 2 (1). – P. 1–9.

355. Merrill, R.M. Ecological Evidence for Lower Risk of Lymphoma with Greater Exposure to Sunlight and Higher Altitude / R.M. Merrill, A.M Frutos // High Alt. Med. Biol. – 2020. – № 21 (1). – P. 37–44.

356. Meta–analysis of benzene exposure and non–Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association / C. Steinmaus, A.H. Smith, R.M. Jones, M.T. Smith // Occup. Environ. Med. – 2008. – Jun; № 65 (6). – P. 371–378.

357. Meta–analysis of multiple myeloma and benzene exposure / T. Sonoda, Y. Nagata, M. Mori et al. // J. Epidemiol. – 2001. – Nov; № 11 (6). – P. 249–254.

358. Method development for the analysis of PBMC–mediated killing of K562 cells by bovine colostrum / A. Andersen, P.L. Vieira–Brock, B. Vaughan, D. Vollmer // J. Immunol. Methods. – 2021. – Dec; № 499. – P. 113175.

359. Microenvironment–Driven Shift of Cohesion/Detachment Balance within Tumors Induces a Switch toward Metastasis in Neuroblastoma / C. Delloye–Bourgeois, L. Bertin, K. Thoinet et al. // Cancer Cell. – 2017. –Oct 9. – № 32 (4). – P. 427–443.

360. Mitochondria and Iron: current questions / B.T. Paul, D.H. Manz, F.M. Torti, S.V. Torti // Expert. Rev. Hematol. – 2017. – Jan; № 10 (1). – P. 65–79.

361. Mitochondria as central hub of the immune system / C.N.S. Breda, G.G.

Davanzo, P.J. Basso et al. // Redox Biol. – 2019. – Sep; 26. – P. 101255.

362. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer / A.V. Kudryavtseva, G.S. Krasnov, A.A. Dmitriev et al. // Oncotarget. – 2016. – Jul 19; № 7 (29). – P. 44879–44905.

363. Mixed–species RNAseq analysis of human lymphoma cells adhering to mouse stromal cells identifies a core gene set that is also differentially expressed in the lymph node microenvironment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia patients / G. Arvidsson, J. Henriksson, B. Sander, A.P. Wright // Haematologica. – 2018. – Apr; № 103 (4). – P. 666–678.

364. Modeling Gene–Environment Interaction for the Risk of Non–hodgkin Lymphoma / J. Zhang, X. Ye, C. Wu et al. // Front. Oncol. – 2019. – Jan 14; № 8. – P. 657.

365. Montero–Montoya, R. Volatile Organic Compounds in Air: Sources, Distribution, Exposure and Associated Illnesses in Children / R. Montero–Montoya, R. López–Vargas, O. Arellano–Aguilar // Ann. Glob. Health. – 2018. – Jul 27; № 84 (2). – P. 225–238.

366. Montgomery, D.C.Introduction to time series analysis and forecasting / D.C. Montgomery, C.L. Jennings, M Kulahci. – John Wiley & Sons, 2015. – 670 p.

367. Monti, P. Effect of environmental exposures on cancer risk: Emerging role of non–coding RNA shuttled by extracellular vesicles / P. Monti, G. Solazzo, V. Bollati // Environ. Int. – 2023. – Nov; № 181. – P. 108255.

368. Moon, J. Residential radon exposure and leukemia: a meta–analysis and dose–response meta–analyses for ecological, case–control, and cohort studies / J. Moon, H. Yoo // Environ. Res. – 2021. – № 202. – P. 111714.

369. M–Opioid receptor activation prevents acute hepatic inflammation and cell death / D. Chakass, D. Philippe, E. Erdual et al. // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 974–981.

370. Mortality related to air pollution with the moscow heat wave and wildfire of 2010 / D. Shaposhnikov, B. Revich, T. Bellander et al. // Epidemiology. – 2014. – May; № 25 (3). – P. 359–364.

371. Morton, L.M. Shedding light on UVR and Hodgkin lymphoma / L.M. Morton,

D.M. Freedman // Blood. – 2013. – Nov 14; № 122 (20). – P. 3395–3397.

372. Multi–decadal increase of forest burned area in Australia is linked to climate change / J.G. Canadell, C.P. Meyer, G.D. Cook et al. // Nat. Commun. – 2021. – № 12. – P. 6921.

373. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers / W.J. Lee, D. Baris, B. Järvholm et al. // Int. J. Cancer. – 2003. – Oct 20. – № 107 (1). – P. 134–138.

374. NASA. Interface to produce plots, listings or output files from OMNI 2 – URL: https://omniweb.gsfc.nasa.gov/form/dx1.html (accessed: 10.12.2023).

375. Nasarre, P. The emerging role of class–3 semaphorins and their neuropilin receptors in oncology / P. Nasarre, R. Gemmill, H. Drabkin // OncoTargets and Therapy. – 2014. – № 7. – P. 1663—1687.

376. National Program of Cancer Registries (NPCR) – URL: https://www.cdc.gov/cancer/npcr/about.htm (accessed 17.04.2022).

377. Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor for immune–related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta–analysis / W Zhang, Y. Tan, Y. Li, J. Liu // Front. Immunol. – 2023. – Aug 9; № 14. – P. 1234142.

378. New Jersey State Health Assessment Data. – URL: https://www–doh.state.nj.us/doh–shad/indicator/complete_profile/LeukemiaChild.html?ListCategoryFirst=x (accessed: 10.12.2023).

379. Newborn genome–wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1 / E.B. Vangeel, E. Pishva, T. Hompes et al. // Clin. Epigenetics. – 2017. – Oct 3; № 9. – P. 107.

380. Newton, R. Solar ultraviolet radiation is not a major cause of primary cutaneous non–Hodgkin's lymphoma / R. Newton // BMJ. – 1997. – May 17; № 314 (7092). – P. 1483–1484.

381. Ngoc, L.T.N. Human health impacts of residential radon exposure: updated systematic review and Meta–analysis of case–control studies / L.T.N. Ngoc, D. Park,

Y.C. Lee // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – № 20. – P. 97.

382. Nielsen, C. Tattoos as a risk factor for malignant lymphoma: a population–based case–control study / C. Nielsen, M. Jerkeman, A. Saxne Jöud // The Lancet Discovery Science. eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 72. – P. 102649.

383. NMDB: the Neutron Monitor Database. – URL: https://www.nmdb.eu/nest/ (accessed: 10.12.2023).

384. NMDB: What are cosmic rays? – URL: https://www.nmdb.eu/public_outreach/en/ (accessed: 10.12.2023).

385. N-myc downstream regulated 1 (NDRG1) is regulated by eukaryotic initiation factor 3a (eIF3a) during cellular stress caused by iron depletion / D.J. Lane, F. Saletta, Y. Suryo Rahmanto et al. // PLoS One. – 2013. – № 8(2). – P. e57273.

386. Non–Hodgkin's lymphoma among electric utility workers in Ontario: the evaluation of alternate indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields / P.J. Villeneuve, D.A. Agnew, A.B. Miller, P.N. Corey // Occup. Environ. Med. – 2000. – Apr; № 57 (4). – P. 249–257.

387. Non–Hodgkins lymphoma and solar ultraviolet radiation. Basal cell carcinoma may be linked to haematological malignancy / J.T. Lear, B.B. Tan, A.G. Smith et al. // BMJ. – 1996. – Aug 3; № 313 (7052). –P. 298–299.

388. Observation of $PM_{2.5}$ using a combination of satellite remote sensing and low–cost sensor network in Siberian urban areas with limited reference monitoring / C. Lin, L.D. Labzovskii, HWL Mak et al. // Atmospheric Environment. – 2020. – Vol. 227. – P. 117410.

389. Occupational exposure to power frequency magnetic fields and risk of non–Hodgkin lymphoma / K. Karipidis, G. Benke, M. Sim et al. // Occup. Environ Med. – 2007. – Jan; № 64 (1)/ – P. 25–29.

390. Occupational exposures and non–Hodgkin's lymphoma: Canadian case–control study / C.P. Karunanayake, H.H. McDuffie, J.A. Dosman et al. // Environ. Health. – 2008. – Aug 7; № 7. – P. 44.

391. Occupational Exposures and Risks of Non–Hodgkin Lymphoma: A Meta–Analysis / L.FV. Francisco, R.N. da Silva, M.A. Oliveira et al. // Cancers (Basel). –

2023. – May 4; № 15 (9). – P. 2600.

392. Occupational factors and risk of adult bone sarcomas: a multicentric case–control study in Europe / F. Merletti, L. Richiardi, F. Bertoni et al. // Int. J. Cancer. – 2006. – Feb 1; № 118 (3). – P. 721–727.

393. Okada, K. Nicotine Exerts a Stronger Immunosuppressive Effect Than Its Structural Analogs and Regulates Experimental Colitis in Rats / K. Okada, K. Matsuo // Biomedicines. – 2023. – Mar 16; № 11 (3). – P. 922.

394. Opioids Alleviate Oxidative Stress via the Nrf2/HO–1 Pathway in LPS–Stimulated Microglia / A. Shivling Mali, O. Honc, L. Hejnova, J. Novotny // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Jul 4; № 24 (13). – P. 11089.

395. Ottaviani, G. The etiology of osteosarcoma / G. Ottaviani, N. Jaffe // Cancer Treat. Res. – 2009. – № 152. – P. 15–32.

396. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases / P. Chaudhary, P. Janmeda, A.O. Docea et al. // Front Chem. – 2023. – № 11. – P. 1158198.

397. Pan–Cancer Analysis of the Prognostic and Immunological Role of SEMA7A / L. Yang, S. Zhang, L. Zheng et al. // Int. J. Gen. Med. – 2024. – Dec 25; № 17. – P. 6443–6461.

398. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland / H. Jónsson, P. Sulem, B. Kehr et al. // Nature. – 2017. – Sep 28; № 549 (7673). – P. 519–522.

399. Parental occupational exposure to diesel engine exhaust in relation to childhood leukaemia and central nervous system cancers: a register–based nested case–control study in Denmark 1968–2016 / J. Volk, J.E. Heck, K. Schmiegelow, J. Hansen // Occup. Environ. Med. – 2019. – Nov; № 76 (11). – P. 809–817.

400. Parental occupational exposure to engine exhausts and childhood brain tumors / S. Peters, D.C. Glass, A. Reid et al. // Int. J. Cancer. – 2013. – Jun 15; № 132 (12). – P. 2975–2979.

401. Parental occupational exposure to low–frequency magnetic fields and risk of leukaemia in the offspring: findings from the Childhood Leukaemia International

Consortium (CLIC) / M. Talibov, A. Olsson, H. Bailey et al. // Occup. Environ. Med. – 2019. – Oct; № 76 (10). – P. 746–753.

402. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study / L. Orsi, J. Rudant, R. Ajrouche et al. // Cancer Causes Control. – 2015. – Jul; № 26 (7). – P. 1003–1017.

403. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium / C. Metayer, E. Petridou, J.M. Aranguré et al. // Am. J. Epidemiol. – 2016. – Aug 15; № 184 (4). – P. 261–273.

404. Particulate mass and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure from secondhand smoke in the back seat of a vehicle / A.L. Northcross, M. Trinh, J. Kim et al. // Tob. Control. – 2014. – Jan; № 23 (1). – P. 14–20.

405. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective / G. Invernizzi, A. Ruprecht, R. Mazza et al. // Tob. Control. – 2004. – Sep; № 13 (3). – P. 219–221.

406. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics / G. Colombo, M. Clerici, D. Giustarini et al. // Mass Spectrom. Rev. – 2014. – May–Jun; № 33 (3). – P. 83–218.

407. Pearson, R.L. Distance–weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers / R.L. Pearson, H. Wachtel, K.L. Ebi. // J. Air Waste Manag. Assoc. – 2000. – Feb; № 50 (2). – P. 75–80.

408. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium / A. Kricker, B.K. Armstrong, A.M. Hughes et al. // Int. J. Cancer. – 2008. – Jan 1; № 122 (1). – P. 144–154.

409. Pesola, F. Cancer incidence in English children, adolescents and young people: past trends and projections to 2030 / F. Pesola, J. Ferlay, P. Sasieni // British Journal of Cancer. – 2017. – Dec 5; № 117 (12). – P. 1865–1873.

410. Pigmentary characteristics, sun sensitivity and non–Hodgkin lymphoma / A.M. Hughes, B.K. Armstrong, C.M. Vajdic et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – Jun 20; № 110 (3). – P. 429–434.

411. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to

particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study / K.Y. Neven, N.D. Saenen, L.Tarantini et al. // Lancet Planet. Health. – 2018. –Apr; № 2 (4). – P.174–183.

412. Plasma levels of polychlorinated biphenyls (PCB) and the risk of soft tissue sarcoma / V. Guercio, F. Donato, C. Pelucchi et al. // Med. Lav. – 2019. – Oct 29; № 110 (5). – P. 342–352.

413. Poirier, J. The South Atlantic magnetic field anomaly and its effect on the calculated production of atmospheric neutrinos. Procs of the 26th Int. cosmic ray Conf. August 17–25, Salt Lake City, Utah, USA. Under the auspices of the International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP). V2. / J. Poirier; Ed. by D. Kieda, M. Salamon and B. – P. 253–256.

414. Population census data for the USA, Canada, Russia, and Australia are from Microtrends and United Nations. World Population Prospects. – URL: https://www.macrotrends.net/countries/CAN/canada/population (accessed: 10.12.2023).

415. PRDM16 suppresses HIF–targeted gene expression in kidney cancer / A. Kundu, H. Nam, S. Shelar et al. // J. Exp. Med. – 2020. – Jun 1; № 27 (6). – P. e20191005.

416. Predictability of variable solar–terrestrial coupling / I.A. Daglis, L.C. Chang, S. Dasso et al. // Ann. Geophys. – 2021. – № 39. – P.1013–1035.

417. Predicting wildfire particulate matter and hypothetical re–emission of radiological Cs–137 contamination incidents / K.R. Baker, S.D. Lee, P. Lemieux et al. // Sci. Total Environ. – 2021. – Nov 15; № 795. – P. 148872.

418. Prenatal exposure to traffic–related air pollution and risk of early childhood cancers / J.K. Ghosh, J.E. Heck, M. Cockburn et al. // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Oct 15; № 178 (8). – P. 1233–1239.

419. Prognostic Value of Lymphocyte–to–Monocyte Ratio (LMR) in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitors / L. Wan, C. Wu, S. Luo, X. Xie // Dis. Markers. – 2022. – Dec 23; 2022. – P. 3610038.

420. Promotes Macrophage–Mediated Lymphatic Remodeling during Postpartum Mammary Gland Involution and in Breast Cancer / A.M. Elder, BAJ Tamburini, L.S. Crump et al. // Cancer Res. – 2018. – Nov 15; № 78 (22). – P. 6473–6485.

421. Proteomic and Metabolomic Revealed Differences in the Distribution and

Synthesis Mechanism of Aroma Precursors in Yunyan 87 Tobacco Leaf, Stem, and Root at the Seedling Stage / A. Liu, K. Yuan, H. Xu et al. // ACS Omega. – 2022. – Sep 8; № 7 (37). – P. 3295–33306.

422. Rabha, R. Indoor air pollution in rural north–east India: Elemental compositions, changes in haematological indices, oxidative stress and health risks / R. Rabha, S. Ghosh, P.K. Padhy // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2018. – Dec 15; № 165. – P. 393–403.

423. Reed–Sternberg cells in classical Hodgkin lymphoma in children seem to be predominantly oestrogen receptor α negative and oestrogen receptor β positive / R. Głuszko, K. Zielezińska, T. Ociepa et al. // Pol. J. Pathol. – 2011. – № 62 (2). – P. 79–83.

424. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States / E.M. Bowen, R.M. Pfeiffer, M.S. Linet et al. // Br. J. Cancer. – 2016. – Mar 29; № 114 (7). – P. 826–831.

425. Relationship between ambient ultraviolet radiation and non–Hodgkin lymphoma subtypes: a U.S. population–based study of racial and ethnic groups / E.K. Cahoon, R.M. Pfeiffer, D.C. Wheeler et al. // Int. J. Cancer. – 2015. – Mar 1; № 136 (5). – P. 432–441.

426. Ren, Z. NCAPG promotes the malignant progression of endometrioid cancer through LEF1/SEMA7A/PI3K–AKT / Z. Ren, X. Li, C. Fu // J. Cancer. – 2025. – Jan 1; № 16 (2). – P. 445–459.

427. Residential exposure to extremely low–frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark / C. Pedersen, C. Johansen, J. Schüz et al. // Br. J. Cancer. – 2015. – Nov 3; № 113 (9). – P. 1370–1374.

428. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France / A. Coste, S. Goujon, M. Boniol et al. // Cancer Causes Control. – 2015. – Sep; № 26 (9). – P. 1339–1349.

429. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer / P. Reynolds, J. Von Behren, R.B. Gunier et al. // Epidemiology. – 2004. – Jan; № 15. (1). – P. 6–12.

430. Residential exposure to ultraviolet light and risk of precursor B–cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, the ESCALE and

ESTELLE studies / A. Coste, D. Hémon, L. Orsi et al. // Cancer Causes Control. – 2017. – Oct; № 28 (10). – P. 1075–1083.

431. Residential magnetic fields exposure and childhood leukemia: a population–based case–control study in California / L. Kheifets, C.M. Crespi, C. Hooper et al. // Cancer Causes Control. – 2017. – Oct; № 28 (10). – P. 1117–1123.

432. Residential Proximity to Heavy–Traffic Roads, Benzene Exposure, and Childhood Leukemia–The GEOCAP Study, 2002–2007 / J. Houot, F. Marquant, S. Goujon et al. // Am. J. Epidemiol. – 2015. – Oct 15; № 182 (8). – P. 685–693.

433. Residential traffic density and childhood leukemia risk / J. Von Behren, P. Reynolds, R.B. Gunier et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – Sep; № 17 (9). – P. 2298–2301.

434. Resolving uncertainty in the spatial relationships between passive benzene exposure and risk of non–Hodgkin lymphoma / J.M. Switchenko, C. Bulka, K. Ward et al. // Cancer Epidemiol. – 2016. – Apr; № 41. – P. 139–151.

435. Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period / J.E. Heck, A.S. Park, J. Qiu et al. // J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. – 2015. – Mar–Apr; № 25 (2). – P. 182–186.

436. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case–control study / R. Ramis, I. Tamayo–Uria, D. Gómez–Barroso et al. // PLoS One. – 2017. – Feb 17; № 12 (2). – P. e0171881.

437. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta–Analyses / T.N. Sergentanis, F. Zagouri, G. Tsilimidos et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2015. – Oct; № 15 (10). – P. 563–577.

438. Risk Factors for Occurrence and Relapse of Soft Tissue Sarcoma / P. Weskamp, D. Ufton, M. Drysch et al. // Cancers (Basel). – 2022. – Mar 1; № 14 (5). – P. 1273.

439. Risk of childhood leukaemia and non–Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study / L. Miligi, A. Benvenuti, S. Mattioli et al. // Occup. Environ. Med. – 2013. – Sep; № 70 (9). – P. 648–655.

440. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and

early childhood / J.E. Heck, A.S. Park, J. Qiu et al. // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2014. – Jul; № 217 (6). – P. 662–668.

441. Risk of multiple myeloma in a case–spouse study / G. Andreotti, M. Katz, A. Hoering et al. // Leuk Lymphoma. – 2016. – № 57 (6). – P. 1450–1459.

442. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE) / A. Amigou, C. Sermage–Faure, L. Orsi et al. // Environ. Health Perspect. – 2011. – Apr; № 119 (4). – P. 566–572.

443. Role of Amino Acid Arginine and Nitric Oxide in Mechanisms of Cytoprotective Effect of Non–Opiate Leu–Enkephalin Analogue In Vitro / E.N. Sazonova, O.A. Lebed'ko, O.G. Pinaeva et al. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2021. – Dec; № 172 (2). – P. 270–275.

444. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS–mediated mechanisms / J.M. Matés, J.A. Segura, F.J. Alonso, J. Márquez // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Nov 15; № 49 (9). – P. 1328–1341.

445. Ross, E. The Behaviour of Galactic Cosmic–Ray Intensity During Solar Activity Cycle 24 / E. Ross, W.J. Chaplin // Sol. Phys. – 2019. – № 294 (1). – P. 8.

446. Sato, T. Evaluation of world population–weighted effective dose due to cosmic ray exposure / T. Sato // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – P. 33932.

447. Savitz, D.A. Association of childhood cancer with residential traffic density / D.A. Savitz, L. Feingold // Scand. J. Work. Environ. Health. – 1989. – Oct; № 15 (5). – P. 360–363.

448. Sbaraglia, M. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives / M. Sbaraglia, E. Bellan, A.P. Dei Tos // Pathologica. – 2021. – Apr; № 113 (2). – P. 70–84.

449. Schechter, A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine / A.N. Schechter // Blood. – 2008. – Nov 15; № 112 (10). – P. 3927–3938.

450. Schüz, J. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview / J. Schüz, F. Erdmann // Arch. Med. Res. – 2016. – № 47 (8). – P. 607–614.

451. Semaphorin 4D is a potential biomarker in pediatric leukemia and promotes leukemogenesis by activating PI3K/AKT and ERK signaling pathways / H. Jiang, J.

Tang, L. Qiu et al. // Oncol. Rep. – 2021. – Apr; № 45 (4). – P. 1.

452. Semaphorin 5A suppresses the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells / P.H. Ko, G. Lenka, Y.A. Chen et al. // Int. J. Oncol. – 2020. – Jan; № 56 (1). – P. 165–177.

453. Semaphorin–3F functions as a tumor suppressor in colorectal cancer due to regulation by DNA methylation / X. Gao, C. Tang, W. Shi et al. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Oct 1; № 8 (10). – P. 12766–12774.

454. Semaphorin–7A on Exosomes: A Promigratory Signal in the Glioma Microenvironment / I. Manini, M.E. Ruaro, R. Sgarra et al. // Cancers (Basel). – 2019. – May 30; № 11 (6). – P. 758.

455. Semaphorins Biology and Their Significance in Cancer / Y. Abuetabh, S. Tiwari, B. Chiu, C. Sergi // Austin. J. Clin. Pathol. – 2014. – № 1 (2). – P. 1009.

456. Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults / T. Wu, C.T. Sempos, J.L. Freudenheim et al. // Ann. Epidemiol. – 2004. – Mar; № 14 (3). – P. 195–201.

457. Sex steroid receptors in Hodgkin's disease [Text] / D.M. Maia, J. Sciarrotta, K. Abendroth, J. Blatt // Leuk Lymphoma. – 2000. – Oct; № 39 (3–4). – P. 365–371.

458. Shaddick, G. Spatio–Temporal Methods in Environmental Epidemiology with R (2nd ed.). / G. Shaddick, J.V. Zidek, A.M. & Schmidt. - New York: Chapman and Hall/CRC, 2023. – 458 p.

459. Shmuel, S. Residential exposure to vehicular traffic–related air pollution during childhood and breast cancer risk / S. Shmuel, A.J. White, D.P. Sandler // Environ. Res. – 2017. – Nov; № 159. – P. 257–263.

460. Site–directed mutagenesis of cysteine residues alters oxidative stability of fetal hemoglobin / K. Kettisen, M.B. Strader, F. Wood et al. // Redox Biol. – 2018. – Oct; № 19. – P. 218–225.

461. Skjærvø, G.R. Solar activity at birth predicted infant survival and women's fertility in historical Norway / G.R. Skjærvø, F. Fossøy, E. Røskaft // Proc. Biol. Sci. – 2015. – Feb 22; № 282 (1801). – P. 2014–2032.

462. Small Heat Shock Proteins, Amyloid Fibrils, and Nicotine Stimulate a Common

Immune Suppressive Pathway with Implications for Future Therapies / J.B. Rothbard, M.P. Kurnellas, S.S. Ousman et al. // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2019. – Jul 1; № 9 (7). – P. a034223.

463. Smith, M.T. Benzene exposure and risk of non–Hodgkin lymphoma / M.T. Smith, R.M. Jones, A.H. Smith // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2007. – Mar; № 16 (3). – P. 385–391.

464. Smoking, variation in N–acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2), and risk of non–Hodgkin lymphoma: a pooled analysis within the InterLymph consortium / T.M. Gibson, K.E. Smedby, C.F. Skibola et al. // Cancer Causes Control. – 2013. – Jan; № 24 (1). – P. 125–134.

465. Socioeconomic Status and Childhood Cancer Incidence: A Population–Based Multilevel Analysis / R.D. Kehm, L.G. Spector, J.N. Poynter et al. // Am. J. Epidemiol. – 2018. – May 1; № 187 (5). – P. 982–991.

466. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: Descriptive Epidemiological Analysis According to National Population–based Study / A. Ebrahimpour, M. Chehrassan, M. Sadighi et al. // Arch. Bone. Jt. Surg. – 2022. – Jan; № 10 (1). – P. 67–77.

467. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M. von Mehren, J.M. Kane, M. Agulnik et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2022. – Jul; № 20 (7). – P. 815–833.

468. Solar and geomagnetic activity reduces pulmonary function and enhances particulate pollution effects / K. Anand, C.L.Z. Vieira, E. Garshick // Sci. Total Environ. – 2022. – Sep 10; № 838 (Pt 3). – P. 156434.

469. Solar UV radiation and cancer in young children / C. Lombardi, J. E. Heck, M. Cockburn, B. Ritz // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2013. – Jun; № 22 (6). – P. 1118–1128.

470. Sorahan, T. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data / T. Sorahan, R.J. Lancashire // Br. J. Cancer. – 2004. – Mar 8; № 90 (5). – P. 1016–1018.

471. Spatial analysis for the epidemiological study of cardiovascular diseases: A systematic literature search / C. Mena, C. Sepúlveda, E. Fuentes, Y. Ormazábal, I.

Palomo. // Geospatial health, 2018. – № 13 (1). – P. 587.

472. Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History / A. Cárceles–Álvarez, J.A. Ortega–García, F.A. López–Hernández et al. // Environ. Res. – 2017.– Jul; № 156. – P. 605–612.

473. Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group / S. Azary, A. Ganguly, G.R. Bunin et al. // PLoS One. – 2016. – Mar 18;11(3). – P. e0151728.

474. Staticstics Canada. Vehicle registrations. – URL: https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=2310006701 (accessed: 10.12.2023).

475. Statistics Canada. – URL: https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310011101 (accessed: 10.12.2023).

476. Stozhkov, Y.I. The role of cosmic rays in the atmospheric processes / Y.I. Stozhkov // J. Phys .G. Nucl. Part. Phys. – 2003. – № 29. – P. 913–923.

477. Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore / K.Y. Wong, B.C. Tai, S.E. Chia et al. // Cancer Causes Control. – 2012. – Jul; № 23 (7). – P. 1055–1064.

478. Sun exposure may protect against non–Hodgkin lymphoma: a case–control study / A.M. Hughes, B.K. Armstrong, C.M. Vajdic et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – Dec 10; № 112 (5). – P. 865–871.

479. Sunlight and non–Hodgkin's lymphoma: a population–based cohort study in Sweden / J. Adami, G. Gridley, O. Nyrén et al. // Int. J. Cancer. – 1999. – Mar 1; № 80 (5). – P. 641–645.

480. Suppression of tumor–derived Semaphorin 7A and genetic ablation of host–derived Semaphorin 7A impairs tumor progression in a murine model of advanced breast carcinoma. / R. Garcia–Areas, S. Libreros, M. Simoes et al. // Int. J. Oncol. – 2017. – Nov; № 51 (5). – P. 1395–1404.

481. Targeting Reactive Oxygen Species in Cancer via Chinese Herbal Medicine / Q. Qian, W. Chen, Y. Cao et al. // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2019, Sep 10. – P. 9240426.

482. Temporal trend and spatial distribution of acute lymphoblastic leukemia in

Iranian children during 2006–2014: a mixed ecological study / S. Rahimi, A. Pordanjani Kavousi, B. Mirbagheri et al. // Epidemiol. Health. – 2020. – Vol. 42. – P. e2020057.

483. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises / N. Watts, M. Amann, N. Arnell et al. // Lancet. – 2021. – Jan 9; № 397 (10269). – P. 129–170.

484. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future / M. Romanello, A. McGushin, C. Di Napoli et al. // Lancet. – 2021. – Oct 30; № 398 (10311). – P. 1619–1662.

485. The atmospheric influence on cosmic–ray–induced ionization and absorbed dose rates / A. Winant, V. Pierrard, E. Botek, K. Herbst // Universe. – 2023. – № 9. – P. 502.

486. The Carcinogenic Effects of Formaldehyde Occupational Exposure: A Systematic Review / C. Protano, G. Buomprisco, V. Cammalleri et al. // Cancers (Basel). – 2021. – Dec 29; № 14 (1). – P. 165.

487. The Coup–TFII orphan nuclear receptor is an activator of the γ–globin gene / C. Fugazza, G. Barbarani, S. Elangovan et al. // Haematologica. – 2021. – Feb 1; № 106 (2). – P. 474–482.

488. The dose–response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case–control study / M. Taborelli, M. Montella, M. Libra et al. // BMC Cancer. – 2017. – Jun 16; № 17 (1). – P. 421.

489. The epidemiology of sarcoma / Z. Burningham, M. Hashibe, L. Spector, J.D. Schiffman // Clin. Sarcoma Res. – 2012. – Oct 4; № 2 (1). –P. 14.

490. The European space agency. – URL: https://www.esa.int/ESA_Multimedia/Keywords/Description/Magnetic_shield/(result_type)/videos (accessed: 10.12.2023).

491. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030 / M. Du, W. Chen, K. Liu et al. // J. Oncol. – 2022. – Apr 25; 2022. – P. 1612702.

492. The incidence of childhood cancer in Australia, 1983–2015, and projections to 2035 / D.R. Youlden, P.D. Baade, A.C. Green et al. // Med. J. Aust. – 2020. – № 212. – P. 113–120.

493. The involvement of semaphorin 7A in tumorigenic and immunoinflammatory regulation / Y. Song, L. Wang, L. Zhang, D. Huang // J. Cell. Physiol. – 2021. – Sep; № 236 (9). – P. 6235–6248.

494. The neutrophil–to–lymphocyte ratio is a predictive factor for the survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization] / C. Wang, M. Wang, X. Zhang, S. Zhao et al. // Ann. Transl. Med. – 2020. – Apr; № 8 (8). – P. 541.

495. The oncogenic role of LncRNA FAM83C–AS1 in colorectal cancer development by epigenetically inhibits SEMA3F via stabilizing EZH2 / W. Xue, F. Wang, P. Han et al. // Aging (Albany NY). – 2020. – Oct 27; № 12 (20). – P. 20396–20412.

496. The role of iron homeostasis and iron–mediated ROS in cancer / J.F. Ying, Z.B. Lu, L.Q. Fu et al. // Am. J. Cancer Res. – 2021. – May 15; № 11 (5). – P. 1895–1912.

497. The role of the semaphorins in cancer / G. Neufeld, Y. Mumblat, T. Smolkin et al. // Cell. Adh. Migr. – 2016. – Nov; № 10 (6). – P. 652–674.

498. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression / G. Neufeld, Y. Mumblat, T. Smolkin et al. // Drug Resist. Updat. – 2016. – Nov; № 29. – P. 1–12.

499. Therapeutic Effects of Medicinal Mushrooms on Gastric, Breast, and Colorectal Cancer: A Scoping Review / A. Dan, R. Swain, S. Belonce, R.J. Jacobs // Cureus. – 2023. – Apr 14; № 15 (4). – E. 37574.

500. Thévenod, F. Iron and Its Role in Cancer Defense: A Double–Edged Sword / F. Thévenod // Met. Ions Life Sci. 2018 Feb 5; 18:/books/9783110470734/9783110470734-021/9783110470734-021.xml. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29394034 (accessed: 10.12.2023).

501. Time series analysis. Forecasting and control / G.P. Box, G.M. Jenkins, G.C. Reinsel, G.M. Ljung // Wiley, 2016. –712 p.

502. Tobacco Smoke, and Age as Predictors of Oxidative Stress in Children and Adolescents / R. Bono, V. Bellisario, R. Tassinari et al. // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – Jun 6; № 16 (11). – P. 20–25.

503. Torti, S.V. Iron and Cancer: 2020 Vision / S.V. Torti, F.M. Torti // Cancer Res. –

2020. – Dec 15; № 80 (24). – P. 5435–5448.

504. Traffic density and the risk of childhood leukemia in a Los Angeles case–control study / B. Langholz, K.L. Ebi, D. C. Thomas et al. // Ann. Epidemiol. – 2002. – Oct; № 12 (7). – P. 482–487.

505. Traffic–related air pollution and childhood acute leukemia in Oklahoma / A.E. Janitz, J.E. Campbell, S. Magzamen et al. // Environ. Res. – 2016. – Jul; № 148. –P. 102–111.

506. Trends in International Incidence of Pediatric Cancers in Children Under 5 Years of Age: 1988–2012. JNCI] / A.K. Hubbard, L.G. Spector, G. Fortuna et al. // Cancer Spectr. – 2019. – Mar; № 3 (1). – P. pkz007.

507. Tumor Suppressor Function of the SEMA3B Gene in Human Lung and Renal Cancers / V.I. Loginov, A.A. Dmitriev, V.N. Senchenko et al. // PLoS One. – 2015. – May 11; № 10 (5). – P. e0123369.

508. UK Childhood Cancer Study Investigators. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study / P.A. McKinney, N.T. Fear, D. Stockton // Occup. Environ. Med. – 2003. – Dec; № 60 (12). – P. 901–909.

509. Ultraviolet radiation and incidence of non–Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States / S. Hu, F. Ma, F. Collado–Mesa, R.S. Kirsner // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Jan; № 13 (1). – P. 59–64.

510. Ultraviolet radiation drives mutations in a subset of mucosal melanomas / P.A. Mundra, N. Dhomen, M. Rodrigues et al. // Nat. Commun. – 2021. – Jan 11; № 12 (1). – P. 259.

511. UniProt. O75326 SEM7A_HUMAN. – URL: https://www.uniprot.org/uniprot/O75326 (accessed: 10.12.2024).

512. United Nations Population Division’s World Population Prospects, 2022 Revision. – URL: https://api.worldbank.org/v2/en/indicator/SP.POP.0014.TO?downloadformat=excel (accessed: 10.12.2023).

513. Urinary mutagenicity and other biomarkers of occupational smoke exposure of wildland firefighters and oxidative stress / A.M. Adetona, W.K. Martin, S.H. Warren et

al. // Inhal. Toxicol. – 2019. – Feb; № 31 (2). – P. 73–87.

514. Vehicle refuelling, use of domestic wood heaters and the risk of childhood brain tumours: Results from an Australian case–control study / K.R. Greenop, A.L. Hinwood, L. Fritschi et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2015. – Feb; 62 № (2). – P. 229–234.

515. Vehicles per Thousand People in the United States, 1900–2019. – URL: https://tedb.ornl.gov/wp–content/uploads/2022/03/Table3_08_01312022.xlsx (accessed: 10.12.2023).

516. Vetvicka, V. β–glucan as a new tool in vaccine development / V. Vetvicka, L. Vannucci, P. Sima // Scand. J. Immunol. – 2020. – № 91 (2). – P. e12833.

517. Vineis, P. The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries / P. Vineis, W. Xun // Ann. Oncol. – 2009. – Feb; № 20 (2). – P. 205–212.

518. VizHab GBD Compare – URL: https://vizhub.healthdata.org/gbd–compare/ (accessed: 10.12.2024).

519. Wakeford, R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review / R. Wakeford // J. Radiol. Prot. – 2013. – Mar; № 33 (1). – P. 1–25.

520. Westerling, A.L. Increasing western US forest wildfire activity: sensitivity to changes in the timing of spring / A.L. Westerling // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2016. – Jun 5; № 371 (1696). – E. 20150178.

521. WHO Ambient (outdoor) air pollution database 2018. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/air-quality-database/aqd-2018/aap_database_summary_results_2018_final2.pdf (accessed: 10.12.2024).

522. WHO Classification of Tumours Online. – URL: https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/ (accessed: 19.02.2024).

523. Whole genome landscapes of uveal melanoma show an ultraviolet radiation signature in iris tumours / P.A. Johansson, K. Brooks, F Newell et al. // Nat. Commun. – 2020. – May 15; № 11 (1). – P. 2408.

524. Wikén, I. Seasonal effects on cancer incidence and prognosis / I. Wikén, T.M. Andersson, C. Radkiewicz // Acta Oncol. – 2023. – Feb; № 62 (2). – P. 103–109.

525. Wildfire–related PM2.5 and DNA methylation: An Australian twin and family

study / R. Xu, S. Li, Y. Wu et al. // Environ. Int. – 2023. – Jan; № 171. – P. 107704.

526. Wildfires and Acres, USA. – URL: https://www.nifc.gov/fire–information/statistics/wildfires (accessed: 10.12.2023).

527. Wildland firefighter smoke exposure and risk of lung cancer and cardiovascular disease mortality / K.M. Navarro, M.T. Kleinman, C.E. Mackay et al. // Environ. Res. – 2019. – Jun; № 173. – P. 462–468.

528. Wildland forest fire smoke: health effects and intervention evaluation, Hoopa, California, 1999 / J.A. Mott, P. Meyer, D. Mannino et al. // West. J. Med. – 2002. – May; № 176 (3). – P. 157–162.

529. Wilkinson, P. Investigation of a putative diseas / P. Wilkinson, B. Armstrong // In: Environmental epidemiology ; ed. Paul Wilkinson. – 2006. – P. 7–15.

530. Within–city Spatial Variations in Ambient Ultrafine Particle Concentrations and Incident Brain Tumors in Adults / S. Weichenthal, T. Olaniyan, T. Christidis et al. // Epidemiology. – 2020. – Mar; № 31 (2). – P. 177–183.

531. Wollemann, M. Recent developments in the research of receptor subtype molecular characterization / M Wollemann //J. Neurochem. – 1990. –№ 4. – P. 1095–1101.

532. Worldwide trends in population–based survival for children, adolescents, and young adults diagnosed with leukaemia, by subtype, during 2000–14 (CONCORD–3): analysis of individual data from 258 cancer registries in 61 countries / N. Ssenyonga, C. Stiller, K. Nakata et al. // Lancet Child. Adolesc. Health. – 2022. – № 6. – P. 409–431.

533. Xie, L. Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992–2010) / L. Xie, J. Onysko, H. Morrison // Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can. – 2018. – № 38. – P. 79–115.

534. Zhang, J. Multi–sensor information fusion detection system for fire robot through back propagation neural network / J. Zhang, Z. Ye, K. Li // PLoS One. – 2020. – Jul 24; № 15 (7). – P. e0236482.

535. β–Endorphin (an endogenous opioid) inhibits inflammation, oxidative stress and apoptosis via Nrf–2 in asthmatic murine model / V. Pandey, V. Yadav, R. Singh et al. // Sci. Rep. – 2023. – Jul 31; № 13 (1). – P. 12414.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П.1. Число лесных пожаров на территории регионов ДВФО

Субъекты РФ / Годы	Приморский край	Хабаровский край	Амурская обл.	Камчатский край	Магаданская обл.	Сахалинская обл.	Республика Саха (Якутия)
1992	243	377	404	107	171	26	1040
1993	284	653	179	127	345	87	1025
1994	109	205	157	51	215	13	363
1995	187	559	251	68	46	30	635
1996	247	883	519	38	112	35	798
1997	474	390	234	67	155	60	194
1998	708	1279	341	122	130	350	563
1999	201	825	428	86	208	75	414
2000	151	508	597	86	178	24	260
2001	449	857	438	78	84	37	596
2002	323	792	766	152	152	111	826
2003	699	1025	744	169	208	124	598
2004	295	201	192	45	33	13	200
2005	137	641	332	47	43	49	263
2006	222	465	483	52	51	11	207
2007	166	585	583	24	67	67	82
2008	360	574	506	24	82	64	327
2009	598	336	359	49	436		226
2010	221	250	281	44	132	36	133
2011	342	453	496	13			523
2012	347	695	578	35	72	79	346
2013	154	194	147	32	24	48	390
2014	727	454	631	15	26	41	306
2015	242	167	516	17	49	23	219
2016	165	286	297	30	152	21	157
2017	619	379	329	24	19	44	634
2018	467	461	433	20	99	30	642
2019	22	479	289	46		48	18

Таблица П.2. Ежегодная площадь лесных пожаров в России, США, Канаде и Австралии (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

Год	Площадь пожаров, гектары ´10^6	Площадь пожаров, гектары ´10^6	Площадь пожаров, гектары ´10^6	Площадь пожаров, гектары ´10^6
	США	Россия	Канада	Австралия
1990	1,870304	0,965	0,953324	2,2354096
1991	1,195271	0,569	1,545788	2,5070957
1992	0,837671	0,522	0,851826	1,6336897
1993	0,727452	0,733	1,950352	2,412675
1994	1,648519	0,52	6,161349	3,9488204
1995	0,744843	0,352	7,375355	3,7744721
1996	2,454822	1,826	1,86175	3,6199224
1997	1,15617	0,669	0,632749	5,1461531
1998	0,538112	2,458	4,74103	3,0513226
1999	2,276799	0,7517	1,717143	5,0786057
2000	2,99204	1,3286	0,634155	9,0237256
2001	1,445096	0,8968	0,647669	7,8326237
2002	2,90755	1,3695	2,763605	4,9925219
2003	1,602896	2,3528	2,168405	2,5988751
2004	3,277096	0,5433	3,182999	6,2165133
2005	3,516471	0,7363	1,68677	1,4228531
2006	3,995763	1,4935	2,10068	6,6858877
2007	3,774926	1,0361	1,785468	6,463175
2008	2,141786	2,0698	1,664925	3,679
2009	2,396462	2,1116	0,762567	4,2555769
2010	1,385127	2,0278	3,177965	2,6830946
2011	3,525365	1,4084	2,397428	10,117972
2012	3,774195	2,1012	1,811691	8,6550534
2013	1,748058	1,158	4,268502	3,409155
2014	1,455093	3,1907	4,545658	5,8207114
2015	4,097502	2,7489	3,90838	3,5132541
2016	2,229816	2,5083	1,319606	3,5493933
2017	4,057413	1,4	3,58943	6,3620929
2018	3,548078	3,2	2,328851	4,3995946

Таблица П.3. Заболеваемость детей 0-4 лет системными злокачественными новообразованиями в России в 1990 - 2019 гг. (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Нозологическая группа	Лейкоз	НХЛ	ЛХ	Опухоли ЦНС	СМТ	СС
1990	2,91	1,14	0,39	1,3	0,43	0,21
1991	3,46	1	0,41	1,04	0,44	0,28
1992	3,75	1,07	0,4	1,17	0,37	0,26
1993	3,69	0,81	0,41	1,47	0,49	0,31
1994	4,25	0,89	0,35	1,34	0,47	0,29
1995	3,85	1,12	0,38	1,26	0,49	0,34
1996	4,16	0,97	0,37	1,55	0,57	0,29
1997	4,09	0,94	0,32	1,55	0,64	0,29
1998	4,5	0,93	0,37	1,82	0,63	0,43
1999	4,34	1,09	0,44	1,87	0,77	0,28
2000	4,7	0,82	0,35	1,86	0,82	0,31
2001	4,39	0,86	0,29	1,95	0,72	0,5
2002	4,78	0,49	0,33	2,14	0,74	0,3
2003	4,71	0,75	0,33	1,94	0,86	0,33
2004	5,28	0,77	0,14	2,04	0,92	0,47
2005	5,19	0,89	0,18	2,04	0,88	0,37
2006	5,08	0,74	0,27	1,88	0,97	0,2
2007	5,33	0,89	0,22	2,09	0,97	0,34
2008	4,94	0,74	0,24	1,93	0,91	0,28
2009	5,59	0,84	0,29	2,17	1,07	0,23
2010	4,99	0,69	0,2	2,33	1,5	0,35
2011	5,14	0,77	0,09	2,45	1,16	0,34
2012	5,8	0,81	0,15	2,24	1,1	0,2
2013	6,02	0,88	0,19	2,31	1,08	0,25
2014	5,68	0,68	0,17	2,28	0,73	0,27
2015	6	0,84	0,17	2,4	1,01	0,14
2016	5,94	0,82	0,24	2,14	1,34	0,26
2017	6,47	0,86	0,16	2,2	1,18	0,29
2018	6,77	0,86	0,18	2,47	1,24	0,21
2019	5,66	1	0,12	2,03	1,31	0,22

Примечание: НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.4. Заболеваемость детей 0-14 лет системными злокачественными новообразованиями в России в 1990 - 2019 гг. (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Нозологическая группа	Лейкоз	НХЛ	ЛХ	Опухоли ЦНС	СМТ	СС
1990	2,43	1,11	0,69	1,25	0,38	0,47
1991	2,88	1,2	0,76	1,19	0,37	0,58
1992	2,81	1,21	0,8	1,22	0,38	0,54
1993	3,04	0,97	0,8	1,38	0,42	0,59
1994	3,2	1,05	0,8	1,5	0,36	0,52
1995	3,05	1,1	0,81	1,47	0,38	0,55
1996	3,19	0,97	0,69	1,74	0,39	0,6
1997	3,01	1,05	0,71	1,69	0,37	0,58
1998	2,93	0,9	0,86	1,81	0,43	0,73
1999	2,91	1	0,86	1,95	0,51	0,7
2000	3,15	0,89	0,81	1,99	0,48	0,68
2001	3,14	0,87	0,67	1,91	0,48	0,69
2002	3,13	0,81	0,7	2	0,45	0,6
2003	3,43	0,88	0,72	1,86	0,5	0,74
2004	3,58	0,92	0,61	1,97	0,69	0,71
2005	3,71	0,87	0,49	2,02	0,57	0,67
2006	3,77	0,94	0,61	2,01	0,66	0,6
2007	3,7	0,94	0,58	2,05	0,63	0,65
2008	3,65	0,89	0,63	2,2	0,65	0,66
2009	4,04	0,85	0,63	2,25	0,74	0,58
2010	4,12	0,93	0,62	2,33	0,86	0,57
2011	3,82	0,89	0,5	2,3	0,66	0,64
2012	4,34	0,83	0,5	2,08	0,67	0,56
2013	4,14	0,96	0,59	2,15	0,65	0,52
2014	4,23	0,82	0,53	2,4	0,55	0,45
2015	4,2	0,93	0,58	2,42	0,6	0,53
2016	4,35	0,96	0,57	2,2	0,73	0,5
2017	4,59	0,92	0,55	2,19	0,77	0,52
2018	4,59	0,9	0,54	2,13	0,7	0,49
2019	4,06	1,01	0,48	1,9	0,73	0,59

Примечание: НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.5. Заболеваемость системными злокачественными новообразованиями в России в 1990 - 2019 гг. (0-85+ лет, грубые показатели на 100 000, оба пола)

Нозологическая группа	Лейкоз	НХЛ	ЛХ	Опухоли ЦНС	СМТ	СС
1990	5,37	2,71	2,24	2,56	1,65	1,82
1991	5,47	2,88	2,13	2,74	1,72	1,82
1992	5,67	3,04	2,25	2,7	1,73	1,87
1993	5,74	2,89	2,21	2,8	1,81	1,79
1994	5,76	3,05	2,3	2,88	1,81	1,73
1995	5,88	3,11	2,26	2,96	1,83	1,61
1996	6,25	3,28	2,23	3,13	1,93	1,69
1997	5,99	3,27	2,34	3,26	2,04	1,72
1998	6,12	3,39	2,3	3,49	1,98	1,68
1999	6,3	3,41	2,22	3,58	1,98	1,69
2000	6,48	3,55	2,29	3,66	2,14	1,62
2001	6,39	3,67	2,23	3,57	2,2	1,58
2002	6,77	3,87	2,36	3,74	2,14	1,55
2003	6,82	3,91	2,24	3,79	2,13	1,5
2004	7,24	4,17	2,28	3,9	2,32	1,43
2005	7,35	4,31	2,28	3,97	2,32	1,41
2006	7,49	4,38	2,25	4,29	2,36	1,33
2007	7,45	4,72	2,23	4,41	2,28	1,37
2008	7,77	4,94	2,2	4,63	2,38	1,35
2009	7,84	5,21	2,22	4,91	2,41	1,25
2010	7,66	5,36	2,21	5,11	2,4	1,24
2011	7,62	5,22	2,17	5,06	2,44	1,19
2012	7,54	5,23	2,25	5,18	2,37	1,18
2013	7,54	5,45	2,19	5,5	2,37	1,06
2014	7,81	5,69	2,16	5,55	2,38	1,05
2015	7,84	6,34	2,2	6,08	2,47	1,03
2016	8,25	6,57	2,13	5,99	2,54	1,01
2017	8,28	6,73	2,12	6,02	2,53	0,99
2018	8,21	6,93	2,18	6,08	2,52	0,96
2019	8,68	7,19	2,07	5,98	2,46	0,97

Примечание: НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.6. Заболеваемость лейкемией (ежегодное количество новых случаев), детское население (возраст 0–14 лет, все расы, оба пола) и общая численность населения России и Москвы. Общая и детская численность населения рассчитывается как количество человек на первое число следующего года. Данные по Крыму не включены (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

Год	Новые случаи у детей, Россия	Новые случаи у детей, Москва	Детская популяция, Россия	Детская популяция, Москва	Популяция России, все возрасты	Популяция Москвы, все возрасты
1990	825	66	33949361	1681663	148273746	9017415
1991	972	92	33670304	1670806	148514692	9067808
1992	937	76	33225630	1639308	148561694	9066025
1993	996	79	32568354	1600498	148355867	9066612
1994	1026	77	32049886	1566340	148459937	9085457
1995	956	64	31346286	1537433	148291638	9246727
1996	974	63	30518835	1507911	148028613	9411236
1997	888	55	29496739	1468587	147802133	9604297
1998	834	45	28315461	1419757	147539426	9783242
1999	791	48	27065804	1371307	146890128	9932932
2000	821	53	25916984	1328787	146303611	10114203
2001	776	52	24701597	1281636	145649334	10269900
2002	736	43	23553751	1243342	144963650	10386903
2003	779	43	22735321	1258327	144333586	10535681
2004	783	48	22103541	1281374	143801046	10726429
2005	787	63	21517789	1285528	143236582	10923762
2006	795	61	21194211	1303068	142862692	11091428
2007	771	60	21127315	1322425	142747535	11186851
2008	765	58	21345302	1355610	142737196	11281631
2009	859	68	21586863	1388788	142833502	11382161
2010	882	60	21769130	1396168	142865433	11776764
2011	841	65	22207236	1467893	143056383	11856578
2012	978	60	22817105	1522434	143347059	11979529
2013	956	61	23383808	1574144	143666931	12108257
2014	1019	82	24028347	1624742	146267288	12197596
2015	1037	78	24605684	1680251	146544710	12330126
2016	1100	94	25158466	1731345	146804372	12380664
2017	1179	84	25419120	1782217	146880432	12506468
2018	1187	84	25536578	1823888	146781096	12615279

Таблица П.7. Повозрастное распределение случаев заболевания системными злокачественными новообразованиями в России в 2010-2019 гг. по данным Федерального ракового регистра РФ

Возраст, полных лет	НФБ	НБ	РБ	СС	СМТ	Оп ЦНС	ЛХ	НХЛ	Лейкоз
0	50	181	54	39	844	367	4	26	530
1	58	81	38	34	485	423	2	35	872
2	58	48	28	44	361	444	15	69	1385
3	55	24	9	48	235	477	43	129	1394
4	41	31	8	50	210	415	96	147	1123
5	23	19	2	58	146	448	78	121	841
6	11	24	2	64	131	428	59	138	684
7	7	11	0	78	97	364	70	122	512
8	10	8	0	98	87	311	62	101	473
9	3	5	0	107	75	331	81	100	382
10	3	1	0	105	67	286	84	117	296
11	1	1	0	113	85	252	101	124	361
12	0	0	1	132	61	273	152	106	345
13	1	1	0	166	111	273	158	114	364
14	1	0	0	193	79	258	310	132	329
15	1	2	0	213	84	213	324	139	315
16	0	2	0	202	112	218	374	125	312
17	1	0	1	196	120	220	363	137	280
18	0	1	0	186	116	217	487	153	289
19	0	2	0	159	97	218	538	159	269
20	0	2	0	160	137	230	554	167	245
21	0	1	0	158	158	276	612	197	255
22	0	2	0	151	150	281	653	232	263
23	0	1	0	149	160	323	712	255	297
24	0	2	0	139	215	381	723	275	327
25	1	4	0	151	217	440	843	312	344
26	1	2	0	140	207	498	899	365	374
27	1	1	0	164	237	549	870	457	422
28	1	2	0	143	277	599	824	461	428
29	0	2	0	151	277	659	803	544	426
30	1	4	0	150	283	649	785	556	469
31	1	1	0	155	304	698	801	601	461
32	1	3	0	165	323	732	749	627	432
33	0	3	0	147	345	831	735	682	482

Примечание: НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ - ретинобластома, НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.7. Повозрастное распределение случаев заболевания системными злокачественными новообразованиями в России в 2010-2019 гг. по данным Федерального ракового регистра РФ (продолжение)

Возраст, полных лет	НФБ	НБ	РБ	СС	СМТ	Оп ЦНС	ЛХ	НХЛ	Лейкоз
34	1	4	0	151	350	809	608	670	474
35	0	2	0	135	370	819	633	720	513
36	1	4	0	135	384	819	589	700	524
37	1	0	0	129	385	805	522	758	518
38	0	1	0	134	395	793	503	717	562
39	1	3	0	141	416	786	500	728	600
40	0	0	0	142	458	792	490	746	586
41	0	2	1	140	420	767	417	757	701
42	1	0	0	133	488	840	408	792	658
43	0	0	1	137	481	893	380	814	688
44	0	2	0	143	535	879	374	751	778
45	0	2	0	155	511	963	354	822	849
46	2	2	0	141	536	999	368	887	858
47	0	0	0	150	574	1061	330	930	967
48	0	3	0	174	635	1176	318	1023	1082
49	0	1	0	188	668	1190	327	1158	1275
50	0	3	0	201	755	1329	340	1203	1322
51	0	4	0	210	812	1513	341	1292	1518
52	1	4	0	216	828	1513	361	1433	1555
53	2	2	0	226	901	1724	387	1576	1908
54	0	2	0	243	912	1736	373	1780	2089
55	2	3	0	258	1058	1897	363	1931	2101
56	2	8	0	241	1098	2015	365	1973	2408
57	1	3	1	318	1066	2058	333	2139	2587
58	0	8	0	293	1139	2208	381	2112	2605
59	3	8	0	281	1217	2125	368	2290	2724
60	1	2	1	256	1235	2160	335	2346	2875
61	4	6	0	287	1228	2138	330	2366	2947
62	1	2	0	296	1254	2103	334	2436	3070
63	0	3	0	292	1277	2109	313	2355	3202
64	1	6	1	272	1177	2085	286	2378	3175
65	2	5	1	230	1207	1934	266	2366	3211
66	2	3	0	242	1028	1785	221	2263	3001

Примечание: НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ - ретинобластома, НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.7. Повозрастное распределение случаев заболевания системными злокачественными новообразованиями в России в 2010-2019 гг. по данным Федерального ракового регистра РФ (продолжение)

Возраст, полных лет	НФБ	НБ	РБ	СС	СМТ	Оп ЦНС	ЛХ	НХЛ	Лейкоз
67	0	5	0	208	1003	1603	244	2143	2790
68	0	1	0	203	1001	1396	190	2071	2710
69	0	1	1	186	915	1406	201	1923	2712
70	0	1	1	175	860	1225	176	1835	2622
71	1	2	0	172	853	1205	169	1767	2606
72	0	2	0	150	906	1164	189	1735	2647
73	0	1	0	178	857	1049	171	1698	2629
74	0	1	0	173	946	1053	154	1709	2535
75	0	0	0	166	931	1041	166	1617	2786
76	0	1	0	168	893	909	164	1712	2531
77	2	3	0	168	900	892	142	1706	2489
78	0	0	1	126	809	761	128	1538	2288
79	1	1	0	132	785	696	106	1308	2029
80	0	0	0	104	742	642	101	1130	1789
81	0	2	0	96	581	538	94	945	1524
82	0	0	0	80	544	466	75	809	1355
83	0	0	0	93	481	356	68	692	1094
84	0	0	0	62	432	311	48	577	931
85	0	0	0	65	343	295	48	454	757
86	0	0	0	42	311	232	34	392	692
87	0	1	0	36	239	191	35	324	535
88	0	0	0	34	208	166	19	244	392
89	0	0	0	24	181	105	18	194	267
90	0	0	0	17	108	80	17	115	190
91	0	0	0	10	73	62	5	84	130
92	0	0	0	11	63	35	6	62	109
93	0	0	0	5	40	39	2	35	67
94	0	0	0	5	38	21	2	17	39
95	0	0	0	2	12	8	2	15	23
96	0	0	0	1	10	9	1	9	16
97	0	0	0	0	5	4	0	9	8
98	0	0	0	1	9	2	0	6	9
99	0	0	0	1	4	2	0	4	5
100+	0	0	0	1	5	6	1	4	9

Примечание: НФБ – нефробластома, НБ – нейробластома, РБ - ретинобластома, НХЛ - неходжкинские лимфомы, ЛХ - лимфома Ходжкина, ЦНС - центральная нервная система, СМТ - саркомы мягких тканей, СС - саркомы скелета.

Таблица П.8. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости детской лейкемией (ASR) на 100000 человек по странам в зависимости от интенсивности общего магнитного поля Земли. Статистические данные по лейкемии предоставлены Международным агентством по исследованию рака. Интенсивность магнитного поля, рассчитанная для каждой страны с использованием Мировой магнитной модели (WMM), следует рассматривать только в целях оценки, поскольку она варьируется в зависимости от конкретной страны (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

Страна	**ASR, на 100000**	**Интенсивность (nT) общего магнитного поля**
ПЕРУ. Лима (2010–2012)	6,3	24902,50
ЭКВАДОР. 5 регистров (1993-2013)	6,3	27912,80
ЧИЛИ. 4 регистра (1998-2012)	6,2	23033,30
МАЛЬТА (1994-2013)	6,1	44761,10
ХОРВАТИЯ (2001-2014)	6,0	48130,80
ИТАЛИЯ. 2 педиатрических регистра (1998-2011)	5,9	47192,70
КОЛУМБИЯ. 4 регистра (1992-2013)	5,8	29678,90
КИПР. Юго-Запад (1998-2012)	5,8	46332,20
ФИЛИППИНЫ. 2 регистра (1993-2012)	5,6	41132,50
КОСТА-РИКА (1993-2012)	5,6	33851,50
АВСТРАЛИЯ (1992-2014)	5,6	54391,20
НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ (1993–2012)	5,5	56812,40
США. Гавайи (1993–2012)	5,5	34755,20
КАНАДА. 9 регистров (1992-2013)	5,5	57708,00
ГЕРМАНИЯ. педиатрический (1996-2012)	5,5	49455,70
ГРЕЦИЯ. педиатрический специализированный	5,4	46662,10
США. SEER 18 (1993-2012)	5,4	51637,50
ШВЕЙЦАРИЯ. педиатрический (1990-2013)	5,3	48114,90
ШВЕЦИЯ (1990-2011)	5,2	52795,30
ЛИТВА (2000-2012)	5,1	51409,30
НОРВЕГИЯ (1990-2013)	5,1	51897,50
АВСТРИЯ (1990-2012)	4,9	48755,10
КИТАЙ. 6 регистров (1990-2013)	4,9	54576,60
БЕЛЬГИЯ (2004–2013)	4,9	49017,20
НИДЕРЛАНДЫ (1993-2013)	4,9	49495,30
ЛИВАН (2008–2010)	4,8	46184,80
ИРЛАНДИЯ (1994-2012)	4,8	49368,20

Таблица П.8. (продолжение) Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости детской лейкемией (ASR) на 100000 человек по странам в зависимости от интенсивности общего магнитного поля Земли. Статистические данные по лейкемии предоставлены Международным агентством по исследованию рака. Интенсивность магнитного поля, рассчитанная для каждой страны с использованием Мировой магнитной модели (WMM), следует рассматривать только в целях оценки, поскольку она варьируется в зависимости от конкретной страны

Страна	**ASR, на 100000**	**Интенсивность (nT) общего магнитного поля**
ИСПАНИЯ. 2 педиатрических регистра (1991-2013)	4,8	44981,00
УКРАИНА (2002-2012)	4,8	56699,90
ЧЕХИЯ (1990-2012)	4,8	49424,90
Великобритания (2000–2011)	4,6	49529,90
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ. 2 регистра (1998-	4,6	61780,90
ФРАНЦИЯ. педиатрический (2000-2012)	4,6	47684,20
ТАИЛАНД. 6 регистров (1993-2013)	4,5	43384,70
ПОРТУГАЛИЯ (1991-2012)	4,5	44419,80
ЯПОНИЯ. 8 регистров (1990-2013)	4,5	47497,10
БЕЛАРУСЬ. педиатрический (1990-2014)	4,4	51002,3
ИОРДАНИЯ (2000-2012)	4,4	44771,4
ВЕНГРИЯ. педиатрический (1991-2014)	4,4	48697,1
КУВЕЙТ (1994–2012)	4,4	45225,9
БАХРЕЙН (1998-2012)	4,3	44074,4
БОЛГАРИЯ (1990-2013)	4,3	47883,1
СЛОВЕНИЯ (1991-2012)	4,3	48040,1
ИСЛАНДИЯ (1990-2014)	4,3	52308,8
ЭСТОНИЯ (1990-2012)	4,2	52111,5
ПОЛЬША (2001-2013)	4,2	49949,9
СЛОВАКИЯ (1990-2009)	4,1	49093,7
ИЗРАИЛЬ (1990-2012)	3,8	44931,4
ФРАНЦИЯ. 3 регистра (1990-2012)	3,6	47422,7

Примечание: ASR – заболеваемость, мировой стандарт; nT – нанотесла.

Таблица П.9. Коэффициент корреляции и лаг между факторами окружающей среды и частотой неходжкинских лимфом в России (0-14 лет, нормализованные показатели, 1990-2019 гг.) раздельно по декадам

ФОС	Период, годы								
	1990-1999			2000-2009			2010-2019		
	r	p	Лаг	r	p	Лаг	r	p	Лаг
ЧП	-			0,661	0,037	8	-		
ПП	-			-			0,823	0,003	1
SN	-			0,861	0,001	5	0,723	0,018	4
W	-			0,852	0,002	5	0,716	0,020	4
ГБ	-			0,731	0,016	4	-		
ПН	0,679	0,031	8	0,641	0,046	4	-		
ВН	0,652	0,041	2	0,801	0,005	6	-		
PC	-0,739	0,015	4	-			-		
AE	-			0,640	0,046	4	0,642	0,045	3
AL	-			-			0,716	0,020	9
AU	-			0,644	0,045	4	0,656	0,039	4
Kp	0,665	0,036	1	0,738	0,015	4	0,637	0,048	3
Ap	0,676	0,032	1	0,653	0,041	4	-		
Dst	-			0,640	0,046	0	0,695	0,026	9
μ	-			0,673	0,033	0	0,684	0,029	0

Примечание: ФОС - факторы окружающей среды, ЧП - число лесных пожаров, ПП - площадь лесных пожаров, SN - число солнечных пятен, W - числа Вольфа, ГБ - общее число магнитных бурь, ПН - бури с постепенным началом, ВН - бури с внезапным началом; PC, AE, AL, AU, Kp, Ap, Dst - индексы геомагнитной активности; μ - космические лучи, r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости, знак * перед ним означает недостоверность данных; лаг – временная задержка (лет).

Таблица П.10. Динамика заболеваемости лейкозом в возрастных подгруппах регионов ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Группа	Дети, 0-14 лет							Все население, 0-85+ лет						
Год	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)
1992	3,30	1,77	3,61	7,73	4,71	5,21	1,53	5,38	4,74	6,12	4,04	3,86	6,97	4,20
1993	0,94	7,99	3,36	2,75	5,38	6,66	1,58	5,85	7,36	5,61	1,10	2,68	6,79	4,07
1994	1,56	3,80	5,05	6,90	7,08	3,87	3,59	5,31	7,33	5,86	3,43	5,09	7,57	3,11
1995	1,01	2,72	2,42	2,11	1,15	3,46	2,03	7,16	5,34	4,26	3,07	3,19	6,05	4,13
1996	5,28	2,07	2,93	4,51	0,00	1,47	2,78	6,69	5,40	3,51	3,39	3,66	7,64	3,20
1997	3,10	2,43	4,81	0,00	2,75	4,68	2,51	5,67	6,30	5,20	3,70	5,52	6,22	3,13
1998	3,73	2,56	3,69	1,28	0,00	4,14	2,62	5,94	4,62	6,33	2,25	1,79	5,37	2,78
1999	3,70	4,21	2,43	4,10	1,63	0,88	2,74	3,66	7,18	5,08	5,35	2,47	6,96	3,72
2000	3,91	1,91	3,08	1,46	1,78	0,93	1,63	4,81	6,83	5,03	2,07	3,19	9,41	3,34
2001	3,31	3,69	1,63	6,24	3,88	2,95	6,31	5,56	5,87	5,27	4,19	1,63	7,82	5,18
2002	4,37	2,48	4,00	5,00	0,00	1,04	2,18	6,66	6,21	5,83	6,34	2,33	5,50	3,67
2003	3,70	3,05	4,37	6,75	2,44	3,40	6,20	6,70	7,53	6,24	5,05	3,87	7,94	6,43
2004	5,45	2,37	3,88	5,27	5,09	3,55	5,01	5,19	7,56	6,40	6,79	4,83	6,91	3,47
2005	1,33	0,82	6,00	5,43	2,64	6,11	3,27	3,70	5,17	6,45	5,13	2,23	7,18	6,52
2006	2,06	6,69	3,42	5,55	5,42	5,01	3,82	4,72	9,40	7,29	7,18	3,63	8,21	3,68
2007	2,78	3,38	0,00	0,00	0,00	5,05	2,42	5,05	6,85	6,42	7,51	4,60	11,73	5,47
2008	3,83	3,78	4,18	5,63	0,00	1,26	4,85	6,17	8,06	6,57	4,93	7,00	9,87	5,68
2009	3,11	2,48	4,84	11,19	2,79	11,21	4,85	5,09	7,82	4,17	9,92	2,84	8,39	6,00
2010	4,83	5,35	4,13	1,86	0,00	3,72	6,79	5,80	10,34	7,67	6,14	3,34	8,22	6,43
2011	3,51	10,81	4,20	7,66	5,63	6,33	1,90	5,23	9,02	4,24	7,79	4,37	12,90	4,28
2012	3,44	5,06	2,76	1,90	2,79	8,73	5,64	6,00	8,25	8,54	10,30	3,43	10,72	5,96
2013	5,39	5,33	4,07	5,64	2,78	4,90	1,85	5,66	11,24	8,23	9,06	3,47	10,36	4,92
2014	4,93	2,00	4,67	3,72	5,52	1,20	5,48	4,29	8,95	6,05	3,45	6,51	16,34	5,44
2015	2,89	6,60	3,29	1,83	0,00	4,68	3,15	4,04	9,78	6,44	7,89	3,54	11,27	4,90
2016	4,73	6,44	4,56	3,61	8,22	4,57	2,22	5,35	7,60	7,34	6,66	5,61	9,44	4,47
2017	5,92	3,73	3,24	1,79	2,75	8,93	6,18	5,63	8,10	6,50	7,93	7,20	11,05	5,40
2018	5,91	3,70	1,95	10,72	0,00	3,30	5,74	5,03	8,55	8,67	10,79	4,16	6,94	6,01
2019	4,68	3,69	5,27	5,37	0,00	2,20	1,33	5,00	10,90	8,34	13,06	4,72	8,39	5,05

Таблица П.11. Динамика заболеваемости неходжкинскими лимфомами в возрастных подгруппах регионов ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Группа	Дети, 0-14 лет							Все население, 0-85+ лет						
Год	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)
1992	0,37	1,10	1,44	0,86	0,79	1,16	1,22	2,30	3,21	1,04	1,49	2,84	1,95	1,83
1993	0,38	1,37	0,37	2,75	0,00	1,21	0,63	2,05	2,69	1,24	2,86	2,90	1,70	1,30
1994	0,39	2,37	0,78	0,99	0,00	0,64	0,33	1,98	3,33	1,54	2,06	2,43	1,60	1,89
1995	1,21	1,24	1,62	1,06	0,00	0,00	0,68	2,79	3,43	1,26	2,13	1,33	1,66	1,82
1996	0,00	1,81	0,84	0,00	1,27	0,00	0,69	2,99	4,32	1,75	2,90	2,53	2,50	1,16
1997	1,33	0,27	1,31	0,00	0,00	1,56	0,72	3,24	3,61	1,86	3,70	1,45	2,55	0,88
1998	0,93	1,14	0,92	2,55	1,49	0,00	1,50	3,04	4,62	2,08	4,26	2,39	4,07	1,69
1999	1,48	1,20	0,00	4,10	0,00	0,00	0,00	3,39	4,32	2,19	5,09	1,55	3,48	1,71
2000	0,78	2,23	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	3,56	4,06	1,81	4,40	2,55	4,37	1,22
2001	0,83	0,34	1,08	0,00	3,88	0,00	1,26	3,64	3,80	1,93	3,66	3,27	2,72	2,34
2002	0,87	0,71	0,57	1,67	0,00	3,13	0,44	4,11	4,95	1,53	3,17	2,66	5,33	1,63
2003	1,54	0,76	0,00	0,00	0,00	1,13	3,99	4,81	4,38	3,01	4,21	6,89	4,25	4,01
2004	0,96	0,40	0,65	0,00	0,00	1,18	1,37	3,96	4,53	2,13	3,40	6,59	5,98	2,00
2005	0,00	1,22	2,00	1,81	0,00	1,22	3,73	3,99	4,80	2,60	3,42	1,79	5,67	2,74
2006	1,71	0,00	1,37	1,85	0,00	1,25	0,95	3,78	5,08	2,62	4,31	3,63	4,96	1,68
2007	1,04	1,27	0,70	0,00	0,00	0,00	2,90	5,10	5,09	2,18	5,20	5,06	3,85	2,10
2008	0,70	1,26	0,00	1,88	0,00	0,00	0,00	5,17	4,03	1,96	2,32	4,20	4,65	2,31
2009	0,69	0,41	1,38	0,00	0,00	1,25	1,94	5,39	4,41	1,85	2,62	6,16	4,88	3,26
2010	0,00	0,41	0,00	0,00	2,78	2,48	0,97	4,29	4,92	2,44	5,84	4,29	4,89	2,84
2011	0,00	0,43	0,70	0,00	0,00	1,27	0,95	5,12	6,46	2,42	4,36	4,37	6,85	4,39
2012	0,69	0,42	0,69	0,00	0,00	2,49	0,47	4,67	5,67	3,54	3,12	6,36	4,05	3,98
2013	1,68	1,64	1,36	0,00	0,00	0,00	0,93	5,76	7,54	2,46	3,12	3,96	5,49	3,14
2014	1,64	0,80	0,67	0,00	0,00	1,20	0,00	5,84	6,43	4,56	4,08	9,01	4,08	4,50
2015	0,96	0,78	0,00	1,83	0,00	1,17	0,45	6,21	5,65	5,69	4,10	8,10	7,99	2,50
2016	0,32	0,76	0,00	1,81	0,00	0,00	0,44	6,28	6,60	5,23	5,39	6,63	6,98	3,43
2017	0,00	1,49	1,95	3,58	0,00	3,35	0,00	6,26	8,43	5,12	6,66	6,69	6,34	4,46
2018	0,93	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,88	6,18	6,33	6,03	4,76	5,20	8,37	4,45
2019	1,87	0,37	0,66	1,79	0,00	0,00	0,44	6,27	5,89	7,20	7,01	3,67	6,75	2,78

Таблица П.12. Динамика заболеваемости лимфомой Ходжкина в возрастных подгруппах регионов ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Группа	Дети, 0-14 лет							Все население, 0-85+ лет						
Год	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)
1992	0,73	0,44	0,00	0,00	1,57	0,00	0,61	1,82	2,13	1,13	1,70	1,01	2,65	1,73
1993	0,57	1,37	0,37	0,92	0,00	0,61	1,89	1,66	2,36	1,52	3,08	2,45	2,40	2,59
1994	0,59	0,95	0,39	0,99	0,00	0,64	0,00	2,55	2,00	1,34	2,74	1,70	1,46	1,89
1995	0,81	0,50	0,00	1,06	0,00	0,00	0,34	1,72	1,74	2,52	2,13	1,86	2,12	1,25
1996	0,21	0,78	0,00	1,13	1,27	0,00	0,35	1,87	2,05	0,88	1,21	1,97	1,56	1,55
1997	1,11	0,81	0,87	0,00	1,37	0,00	0,72	1,44	1,66	2,55	1,97	4,94	2,07	1,76
1998	0,93	0,85	0,46	1,28	1,49	0,00	0,75	1,91	1,73	1,58	2,50	1,50	1,14	1,49
1999	0,74	1,20	0,97	0,00	0,00	0,88	0,78	2,06	2,33	2,29	1,53	1,24	1,82	1,21
2000	0,52	0,95	0,51	1,46	0,00	0,93	0,81	1,99	2,24	1,61	1,03	2,23	1,68	2,23
2001	1,38	1,01	1,08	0,00	0,00	0,00	0,42	2,52	1,25	1,12	2,62	3,27	1,02	1,52
2002	1,46	0,00	0,57	0,00	0,00	0,00	0,00	2,03	0,96	1,64	2,64	1,66	1,38	0,71
2003	1,23	0,76	1,25	0,00	0,00	0,00	0,00	2,23	2,28	1,67	1,68	1,72	1,85	1,16
2004	0,96	0,40	1,94	1,76	0,00	0,00	0,46	2,35	2,11	2,36	2,83	1,76	0,56	0,95
2005	0,33	0,41	0,00	0,00	0,00	1,22	0,00	2,61	1,81	2,15	1,14	2,23	1,70	1,26
2006	0,00	0,00	1,37	0,00	2,71	1,25	0,48	1,14	2,51	1,82	1,15	5,44	3,44	1,26
2007	0,35	0,42	1,39	1,87	0,00	0,00	0,00	2,30	2,33	1,72	3,18	1,84	1,73	1,79
2008	0,00	0,42	0,70	0,00	0,00	1,26	0,49	2,16	1,89	2,42	2,61	2,33	1,36	1,47
2009	0,35	0,00	0,69	1,86	0,00	0,00	0,00	2,02	2,21	2,67	1,75	2,84	2,93	1,37
2010	0,34	0,00	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	2,27	1,51	2,32	2,34	3,34	1,57	1,58
2011	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	1,27	0,48	1,90	1,98	2,18	1,56	3,40	1,81	0,84
2012	0,00	0,42	0,00	0,00	2,79	0,00	0,47	1,49	1,45	2,69	1,87	3,43	1,82	1,26
2013	0,00	0,82	1,36	0,00	2,78	1,22	0,46	0,87	1,98	2,46	2,19	3,96	2,84	1,15
2014	0,99	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	2,38	2,59	2,22	1,57	2,50	1,23	1,67
2015	0,32	0,85	1,98	0,00	0,00	1,17	0,00	2,17	2,66	4,33	1,89	3,04	3,48	2,09
2016	0,32	0,38	0,65	0,00	0,00	2,29	0,44	1,71	2,00	1,99	1,59	2,55	2,26	0,94
2017	0,62	1,49	0,00	1,79	0,00	0,00	0,00	1,72	1,81	2,12	2,22	3,09	1,23	0,83
2018	0,31	0,74	1,30	0,00	0,00	0,00	0,44	1,89	2,76	2,26	0,63	0,52	1,02	1,55
2019	0,62	1,11	0,66	0,00	0,00	1,10	0,00	2,26	2,64	1,39	2,55	1,05	1,64	0,72

Таблица П.13. Динамика заболеваемости опухолями центральной нервной системы в возрастных подгруппах регионов ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Группа	Дети, 0-14 лет							Все население, 0-85+ лет						
Год	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)
1992	1,65	0,44	1,44	0,00	0,00	2,31	2,14	2,34	1,74	1,88	1,28	1,22	4,46	2,28
1993	0,94	0,91	1,12	1,83	0,90	1,21	1,26	1,22	1,81	3,14	1,76	1,56	3,25	2,50
1994	1,95	1,19	0,78	0,99	2,02	2,58	1,96	1,76	1,72	2,98	0,46	1,46	4,08	2,73
1995	0,81	0,50	0,81	0,00	0,00	1,38	2,03	2,48	2,02	2,91	0,95	1,59	3,03	3,26
1996	1,06	1,81	1,67	4,51	2,54	0,74	3,12	3,21	1,48	2,43	1,94	1,97	4,99	3,97
1997	1,55	1,35	1,75	2,39	0,00	2,34	1,79	4,27	1,78	3,04	1,97	2,61	4,15	2,54
1998	2,80	0,57	1,38	1,28	2,98	2,49	2,24	4,31	1,73	2,27	2,25	2,99	5,37	4,07
1999	2,47	3,31	1,46	1,37	0,00	0,88	1,95	4,58	2,28	2,39	0,76	2,16	4,47	3,02
2000	2,35	1,59	1,54	2,92	1,78	1,86	2,44	3,97	1,77	1,41	1,03	2,55	3,19	3,65
2001	1,10	1,68	2,17	1,56	0,00	2,95	2,52	2,80	2,43	2,54	1,83	1,63	4,76	3,25
2002	3,50	0,71	1,14	1,67	0,00	3,13	1,31	3,45	1,49	2,35	2,64	1,33	3,61	3,05
2003	2,47	1,53	1,25	3,37	2,44	6,80	3,10	3,54	2,41	2,56	2,53	2,15	5,91	4,64
2004	1,28	0,00	1,94	0,00	0,00	3,55	1,37	3,91	2,60	2,13	2,83	3,08	3,74	3,05
2005	2,00	1,63	3,34	0,00	0,00	3,67	1,40	3,50	2,31	1,92	2,57	2,23	2,83	4,42
2006	2,40	3,35	1,37	0,00	2,71	5,01	1,43	3,97	3,39	2,62	2,58	3,63	4,20	2,95
2007	1,39	1,69	1,39	1,87	2,76	2,53	0,48	4,15	3,77	1,95	6,06	5,06	5,00	4,31
2008	3,13	2,94	0,70	1,88	0,00	1,26	2,91	4,27	4,41	3,23	3,77	7,47	5,61	3,79
2009	1,04	2,90	0,69	0,00	2,79	3,74	1,46	4,84	3,66	2,32	3,79	1,89	6,24	3,79
2010	1,38	4,11	1,38	1,86	8,34	2,48	5,34	4,49	5,24	1,98	2,34	5,24	5,87	6,32
2011	1,05	2,59	1,40	1,91	5,63	2,53	1,43	4,56	6,85	7,51	3,12	3,40	6,45	3,66
2012	0,00	4,21	2,07	0,00	5,59	0,00	3,29	5,23	7,59	5,61	4,99	10,28	8,50	5,13
2013	1,35	2,05	2,71	0,00	2,78	2,45	2,78	5,04	7,54	7,00	2,81	3,96	6,71	4,29
2014	1,97	5,59	2,67	0,00	2,76	3,59	3,19	5,84	7,89	5,67	4,71	6,51	6,53	6,07
2015	4,82	3,49	2,63	0,00	0,00	1,17	3,15	6,94	7,38	6,07	6,00	6,58	4,30	5,64
2016	2,84	3,03	2,61	0,00	0,00	3,43	3,11	6,13	7,00	6,47	6,66	5,61	5,54	5,10
2017	1,87	3,35	3,24	8,94	2,75	3,35	2,21	5,94	6,83	6,62	4,76	5,14	6,96	4,25
2018	2,18	3,70	1,30	1,79	0,00	4,41	1,77	8,07	6,39	5,28	5,08	5,20	6,53	3,83
2019	2,18	1,85	1,32	1,79	5,64	3,29	3,55	7,11	6,16	6,82	3,82	3,15	7,36	5,16

Таблица П.14. Динамика заболеваемости саркомами мягких тканей в возрастных подгруппах регионов ДВФО (грубые показатели на 100 000, оба пола)

Группа	Дети, 0-14 лет							Все население, 0-85+ лет						
Год	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Республика Саха (Якутия)
1992	0,92	0,00	0,00	0,86	0,00	0,00	0,61	1,04	1,53	1,41	1,49	1,01	1,53	1,83
1993	0,57	0,46	0,75	0,00	0,90	0,61	1,26	1,70	1,37	2,28	2,42	0,45	1,56	2,04
1994	0,20	0,47	0,39	0,00	0,00	0,00	0,33	1,84	1,83	1,92	0,91	0,73	1,31	1,70
1995	0,20	0,50	2,83	1,06	0,00	0,69	0,00	1,46	1,18	3,20	0,47	0,80	2,27	0,86
1996	1,69	1,03	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	2,01	1,70	2,04	2,42	0,56	1,56	1,26
1997	1,11	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,36	2,97	1,66	1,86	3,20	0,58	2,23	1,37
1998	0,93	0,28	1,38	0,00	0,00	0,00	0,75	2,90	1,50	2,47	1,00	1,50	1,14	1,39
1999	0,74	0,00	0,00	1,37	0,00	1,76	0,39	2,34	0,82	1,99	3,57	0,62	2,49	1,91
2000	0,26	0,95	1,03	0,00	3,57	0,93	0,00	2,13	2,47	1,41	2,59	1,92	2,69	1,52
2001	1,38	0,34	0,54	1,56	0,00	0,98	0,00	2,99	2,43	1,93	1,31	0,00	2,04	0,51
2002	1,17	1,06	1,14	0,00	0,00	0,00	0,44	2,79	1,67	1,43	3,17	0,33	1,55	0,81
2003	0,31	0,38	0,00	0,00	0,00	1,13	0,89	2,53	1,48	2,45	1,68	1,29	1,66	1,58
2004	0,64	1,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46	3,03	2,17	2,36	1,70	0,44	2,06	1,58
2005	0,33	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00	2,52	2,74	2,26	2,00	1,79	2,08	1,68
2006	0,00	0,00	1,37	0,00	0,00	2,50	0,48	2,63	2,51	2,85	1,72	1,36	2,86	1,58
2007	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	1,26	0,48	2,45	1,32	2,52	1,73	0,00	1,73	2,52
2008	0,00	0,00	1,39	0,00	0,00	0,00	0,49	2,16	1,83	2,42	3,77	0,00	3,10	2,52
2009	1,73	0,00	2,07	1,86	0,00	0,00	0,97	2,62	1,13	3,13	3,21	0,47	2,73	1,47
2010	0,69	0,00	0,00	0,00	0,00	1,24	0,00	2,12	1,45	3,14	2,92	2,38	0,98	1,26
2011	0,70	0,86	0,00	1,91	0,00	0,00	0,00	1,74	2,50	2,42	4,05	1,46	3,83	1,36
2012	0,34	1,69	0,00	1,90	0,00	0,00	0,47	2,10	1,72	2,32	3,43	0,49	2,43	1,99
2013	0,67	1,23	0,00	0,00	0,00	2,45	0,00	2,42	2,12	3,07	3,44	1,49	2,84	1,99
2014	0,66	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46	2,89	2,45	2,96	7,53	3,00	2,25	2,41
2015	0,32	3,11	2,63	0,00	0,00	0,00	0,90	2,54	3,33	2,48	1,89	1,01	2,25	3,03
2016	0,63	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44	2,23	2,47	2,12	3,80	1,02	2,67	1,56
2017	0,62	1,86	0,65	0,00	2,75	2,23	0,88	2,97	2,81	3,37	4,13	1,54	4,30	2,80
2018	0,00	1,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44	2,52	2,02	2,14	4,44	2,60	2,86	2,38
2019	0,31	1,85	1,32	0,00	0,00	0,00	1,33	3,00	2,23	4,04	1,91	2,62	2,25	3,30

Таблица П.15. Перечень пространственных районов с наличием ассоциаций ARIMA между числом пожаров и заболеваемостью раком по видам рака с коэффициентами регрессии и уровнями значимости (*p*) с порогом значения α=0.1 и α=0.05 после применения поправки Холма-Бонферрони (Влияние лесных пожаров на онкологические заболевания у населения Дальнего востока / С.К. Пинаев [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - № 4. – С. 22-33)

Пространственный район (объединение АЕ)	Вид ЗН/ Возрастная группа/ Коэффициент регрессии	p-значение	Временной лаг (лет)	Метод объединения временных рядов
Лейкоз				
Дети, 0–14 лет				
ХК_ПК_РЯ	–0.00078	0.0329	2	по среднему
ХК_ПК_РЯ	0.000793	0.034	3	по среднему
ХК_ПК_РЯ_АО	0.000549	0.0546	3	по среднему
ХК_ПК_РЯ_АО_МО	–0.00204	0.0296	2	по численности населения
ХК_ПК_РЯ	0.00167	0.0987	3	по численности населения
Лейкоз				
Все население, 0-85+ лет				
ПК_ХК_АО_МО	–0.00082	0.0111	3	по среднему
ПК_ХК_МО	–0.00074	0.0964	3	по среднему
ПК_ХК_РЯ_МО	–0.00203	0.0133	3	по численности населения
ПК_ХК_АО_МО	–0.00195	0.0189	3	по численности населения
ПК_ХК_РЯ_МО	–0.00154	0.0644	2	по численности населения
Неходжкинские лимфомы				
Дети, 0–14 лет				
ХК_ПК_РЯ_АО	0.00098	0.03298	2	по среднему
ХК_ПК_РЯ_АО_МО	0.000734	0.0804	2	по численности населения
Неходжкинские лимфомы				
Все население, 0-85+ лет				
ПК_ХК_АО_РЯ	0.000375	0.0835	0	по среднему
ПК_ХК_МО_РЯ_АО	0.00104	0.00701	0	по численности населения
ПК_ХК_РЯ	0.00113	0.0188	0	по численности населения
ПК_ХК_МО_РЯ	0.000958	0.033	0	по численности населения

Таблица П.15. Перечень пространственных районов с наличием ассоциаций ARIMA между числом пожаров и заболеваемостью раком по видам рака с коэффициентами регрессии и уровнями значимости (*p*) с порогом значения α=0.1 и α=0.05 после применения поправки Холма-Бонферрони (продолжение)

Пространственный район (объединение АЕ)	Вид ЗН/ Возрастная группа/ Коэффициент регрессии	p-значение	Временной лаг (лет)	Метод объединения временных рядов
Ходжкинские лимфомы				
Дети, 0–14 лет				
ПК_ХК_АО_РЯ	0.0009	0.0029	1	по среднему
ПК_ХК_АО	0.000488	0.0124	1	по среднему
ПК_ХК_МО_РЯ	0.000637	0.0889	3	по численности населения
Ходжкинские лимфомы				
Все население, 0-85+ лет				
Не найдено				
Опухоли центральной нервной системы				
Дети, 0–14 лет				
ПК_ХК_МО_РЯ	–0.0012	0.0135	3	по численности населения
Опухоли центральной нервной системы				
Все население, 0-85+ лет				
ХК_ПК_МО	0.000771	0.0664	1	по численности населения
Саркомы мягких тканей				
Дети, 0–14 лет				
ПК_ХК_АО	–0.00084	0.0429	2	по среднему
ПК_ХК_АО_РЯ	–0.00067	0.0719	2	по среднему
ПК_ХК_РЯ	–0.00076	0.0453	2	по численности населения
Саркомы мягких тканей				
Все население, 0-85+ лет				
ХК_ПК_АО_РЯ_МО	0.00064	0.1	3	по среднему
ХК_ПК_АО_МО	0.000595	0.1	3	по численности населения
ХК_ПК_АО_РЯ	0.000634	0.0324	3	по численности населения

Примечание: ЗН – злокачественные новообразования, АЕ – административные единицы, ХК – Хабаровский край, ПК - Приморский край, АО –Амурская область, МО – Магаданская область, РЯ – Республика Саха (Якутия).

Таблица П.16. Дескриптивная статистика вариабельности частоты лейкоза у детей в 1990-2018 гг. (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

	США	*Россия*	*Канада*	*Австралия*
Среднее значение	4,18	3,55	5,03	5,27
Стандартная ошибка	0,07	0,11	0,10	0,07
Медиана	4,13	3,54	5,12	5,24
Стандартное отклонение	0,36	0,59	0,48	0,38
Среднее значение квадрата отклонения	0,13	0,35	0,23	0,15
Эксцесс	-0,16	-0,91	-0,63	-0,88
Асимметрия	0,20	0,26	0,08	0,21
Диапазон	1,50	2,22	1,75	1,40
Минимум	3,41	2,43	4,11	4,59
Максимум	4,91	4,65	5,87	5,99
Наибольшее значение	4,91	4,65	5,87	5,99
Наименьшее значение	3,41	2,43	4,11	4,59

В таблице представлены подробности дескриптивной статистики заболеваемости. Показана линейная регрессия, иллюстрирующая тенденцию к росту детской лейкемии (приблизительные формулы см. на **Рисунке 3.94** рукописи). На **Рисунках П.1–П.4** показаны детали линейной аппроксимации для США, России, Канады и Австралии соответственно. Линия аппроксимации на верхней панели окрашена в красный цвет, доверительный интервал — в синий, а на нижней панели показаны остаточные значения (разница между моделью и данными). R-квадрат (R^2 или коэффициент детерминации) показан на каждом рисунке. Он оценивает степень соответствия модели регрессии, измеряет силу связи между вашей моделью и зависимой переменной по удобной шкале от 0 до 100%. Статистика регрессии, расчетный наклон вместе со стандартной ошибкой, а также нижний/верхний 95% доверительный интервал (ДИ) представлены в виде таблиц на **Рисунках П.1-П.4**. Чтобы подогнать кривые заболеваемости к полиному более высокой степени, можно использовать полиномиальную регрессию, строящую полиномиальное уравнение для аппроксимации взаимосвязи между переменными в наборе данных. Метод основан на принципе: $y=A_0+A_1x^1+A_2x^2+\ldots+A_nx^n$, где y представляет собой зависимую переменную, x – независимую переменную, $a_0 \ldots a_n$ - коэффициенты, а n обозначает порядок полинома. Алгоритм Левенберга-Марквардта [1189] применяется ниже для аппроксимации кривой, используемой для точного соответствия нелинейной модели наблюдаемым данным. Этот итерационный алгоритм корректирует параметры модели, чтобы минимизировать разницу между наблюдаемыми данными и предсказаниями модели, используя комбинацию градиентного спуска и методов Ньютона для детализации. **Рисунки П.5-П.8** демонстрируют результаты аппроксимации одних и тех же данных о заболеваемости, отображая полиномиальную аппроксимацию (красный) и 95% доверительный интервал (синий) на верхних панелях, а остатки – на нижних панелях, аналогично **Рисункам П.1-П.4**.

Таблица П.17. Транспортные средства, зарегистрированные (без учета мотоциклов) в США, России, Канаде и Австралии по годам (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643)

Год	Транспортных средств на тысячу человек – США	Транспортных средств на тысячу человек – Россия	Транспортных средств на тысячу человек – Канада	Транспортных средств на тысячу человек – Австралия
1990	773,4	59,6		
1991	760,2	66,3		568,2
1992	758	73		
1993	761,9	79,8		579,4
1994	766,9	86,5		
1995	771	93,2		591,6
1996	781,2	100,8		600,8
1997	776	108,4		633,6
1998	781,2	116		648,7
1999	790,1	123,6	777,5	652,6
2000	800,3	130,5	770	
2001	825,8	137,2	755,6	648,2
2002	815,7	145,8	772,6	658,4
2003	816,1	153	780,8	668,2
2004	829,9	158,9	789,6	679,2
2005	837,3	168,4	802	690,1
2006	840,7	177	820,3	701,6
2007	844,5	194,4	839,2	709,3
2008	841,6	212,3	856,9	719,9
2009	828,7	219,4	864,9	723,6
2010	808,4	228,4	874,4	729,4
2011	812,5	242	884,8	732,1
2012	807,8	257,5	886,8	736,6
2013	809,1	273,1	904,6	743,4
2014	817,1	283,3	919,8	751,3
2015	821,1	288,8	928,3	756
2016	831,2	294	935,2	759,9
2017	836,6	305	938,9	763,8
2018	836,3	309,1		767,6

Таблица П.18. Показатели общего анализа крови до курса химиотерапии

Группа	№№	СОЭ	Лейкоциты, тыс.	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %
1	1	13,00	3,00	57,70	4,80	2,88	2,88	1,92	29,81
1	4	7,00	6,60	48,30	6,30	0,00	0,00	4,35	41,05
1	5	15,00	10,20	20,90	2,90	0,00	0,00	6,59	69,61
1	7	30,00	11,00	24,30	5,30	0,00	0,90	6,32	63,18
1	10	53,00	5,70	15,30	4,50	2,23	0,00	2,23	75,74
1	13	8,00	6,50	43,70	7,40	4,70	0,00	0,00	44,20
1	14	12,00	2,20	34,90	6,10	0,00	0,00	4,43	54,58
1	15	29,00	4,80	27,50	8,10	3,30	0,80	3,00	57,30
1	16	20,00	5,98	37,80	10,10	1,40	0,30	2,00	48,40
2	2	21,00	5,90	5,80	4,40	0,00	0,00	6,83	82,97
2	4	22,00	2,70	15,40	5,70	0,00	0,00	0,00	78,90
2	7	20,00	5,30	37,30	12,90	0,79	0,79	2,37	45,85
2	8	5,00	14,90	9,20	4,70	1,08	0,00	3,23	81,80
2	10	20,00	13,30	10,30	3,10	0,00	0,00	6,34	80,26
2	11	6,00	13,50	15,20	4,80	1,03	0,00	5,13	73,85
2	12	29,00	3,80	19,60	1,70	0,00	0,00	2,91	75,79
2	15	41,00	5,40	23,90	5,90	0,00	0,00	1,76	68,45
2	16	65,00	7,10	20,30	7,30	0,98	0,00	6,85	64,57
2	20	16,00	19,50	10,50	4,50	0,00	0,00	9,88	75,12
2	22	20,00	4,80	57,70	7,40	1,25	0,00	1,25	32,41
2	24	38,00	3,90	38,70	5,30	0,00	0,00	2,30	53,70
2	26	7,00	8,70	9,80	3,60	0,91	0,91	4,56	80,22

Примечание: Группа 1 - опыт, 2 - контроль.

Таблица П.19. Показатели общего анализа крови после курса химиотерапии

Группа	№№	СОЭ	Лейкоциты, тыс.	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %
1	1	20,00	5,40	32,50	4,60	1,97	0,00	3,93	57,00
1	4	7,00	8,50	23,50	6,20	1,98	0,00	6,93	61,39
1	5	18,00	9,40	13,70	2,30	0,99	0,00	6,92	76,09
1	7	20,00	7,50	27,50	4,20	3,47	0,00	2,32	62,51
1	10	35,00	5,40	25,90	5,40	2,08	0,00	5,20	61,41
1	13	18,00	9,60	16,10	2,50	0,96	0,00	3,83	76,61
1	14	10,00	3,20	27,00	5,20	0,00	0,00	2,64	65,16
1	15	20,00	4,41	13,20	18,40	0,20	0,70	2,00	65,50
1	16	20,00	5,64	35,20	9,60	3,20	0,20	2,00	49,80
2	2	44,00	4,10	19,70	10,40	0,00	0,00	1,73	68,17
2	4	20,00	6,00	32,50	6,00	0,85	0,00	2,56	58,08
2	7	12,00	7,30	42,70	8,70	0,00	0,00	2,05	46,55
2	8	7,00	4,80	33,00	5,30	0,00	0,00	1,71	59,99
2	10	20,00	7,30	14,40	3,60	1,93	0,00	5,79	74,28
2	11	6,00	11,30	18,10	3,10	1,00	0,00	4,99	72,82
2	12	15,00	4,00	28,60	4,10	0,00	0,00	1,84	65,46
2	15	30,00	5,40	23,40	5,10	0,00	0,00	1,81	69,69
2	16	20,00	6,90	16,80	6,80	0,93	0,00	1,86	73,60
2	20	20,00	10,10	23,60	3,90	1,79	0,00	4,48	66,23
2	22	20,00	4,90	55,50	3,50	0,00	0,00	1,39	39,61
2	24	18,00	5,10	31,40	7,20	0,92	0,00	1,83	58,65
2	26	20,00	4,00	23,80	3,30	0,93	0,00	2,80	69,16

Примечание: Группа 1 - опыт, 2 - контроль.

Таблица П.20. Лейкоцитарные индексы до курса химиотерапии

Группа	№№	Гаркави	Кальф-Калифа	ГПИ	Рейса	ЛИИО	ИСЛК	ИД	ИА	ИЯС	РОН
1	1	1,94	0,14	0,14	0,48	0,48	0,60	0,22	2,45	0,06	2,51
1	4	1,18	0,91	0,91	0,83	0,83	0,83	0,26	1,13	0,11	3,30
1	5	0,30	3,48	4,52	3,20	3,20	3,20	0,14	0,39	0,09	19,30
1	7	0,38	2,56	4,33	2,35	2,35	2,38	0,18	0,45	0,10	13,05
1	10	0,20	1,27	2,92	3,55	3,55	4,05	0,09	0,57	0,03	18,53
1	13	0,99	0,15	0,15	0,79	0,79	0,96	0,17	1,95	0,00	4,07
1	14	0,64	1,55	1,55	1,44	1,44	1,44	0,08	0,69	0,08	5,86
1	15	0,48	0,41	0,53	1,55	1,55	1,81	0,19	1,02	0,05	15,58
1	16	0,78	0,46	0,51	1,02	1,02	1,09	0,25	1,02	0,04	2,81
2	2	0,07	9,47	11,36	8,80	8,80	8,80	0,13	0,17	0,08	55,33
2	4	0,20	3,74	4,49	3,74	3,74	3,74	0,07	0,30	0,00	3,74
2	7	0,81	0,56	0,62	0,95	0,95	0,99	0,33	0,89	0,05	3,88
2	8	0,11	3,02	5,13	5,67	5,67	6,19	0,10	0,34	0,04	20,71
2	10	0,13	6,93	12,20	6,46	6,46	6,46	0,12	0,23	0,08	37,75
2	11	0,21	2,10	3,36	3,76	3,76	4,00	0,13	0,42	0,07	18,84
2	12	0,26	3,83	4,98	3,69	3,69	3,69	0,06	0,37	0,04	10,32
2	15	0,35	2,42	4,60	2,36	2,36	2,36	0,11	0,45	0,03	4,13
2	16	0,31	1,42	3,83	2,50	2,50	2,62	0,22	0,51	0,11	16,13
2	20	0,14	6,33	15,32	5,67	5,67	5,67	0,19	0,23	0,13	49,57
2	22	1,79	0,23	0,25	0,51	0,51	0,54	0,27	1,97	0,04	0,84
2	24	0,72	1,33	2,26	1,27	1,27	1,27	0,14	0,79	0,04	2,81
2	26	0,12	3,51	3,86	5,93	5,93	6,46	0,10	0,32	0,06	49,02

Примечание: Группа 1 – опыт, 2 – контроль; ГПИ – гематологический показатель интоксикации, ЛИИО – индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА – индекс аллергизации, ИЯС – индекс ядерного сдвига, РОН – реактивный ответ нейтрофилов.

Таблица П.21. Лейкоцитарные индексы после курса химиотерапии

Группа	№№	Гаркави	Кальф-Калифа	ГПИ	Рейса	ЛИИО	ИСЛК	ИД	ИА	ИЯС	РОН
1	1	0,57	0,58	0,64	1,56	1,56	1,70	0,15	0,95	0,07	11,98
1	4	0,38	0,84	0,92	2,15	2,15	2,37	0,21	0,72	0,11	28,53
1	5	0,18	2,81	3,71	4,88	4,88	5,25	0,12	0,40	0,09	32,82
1	7	0,44	0,47	0,52	1,84	1,84	2,15	0,10	1,05	0,04	15,87
1	10	0,42	0,74	1,11	1,99	1,99	2,19	0,17	0,79	0,08	21,42
1	13	0,21	2,26	2,98	4,10	4,10	4,38	0,08	0,44	0,05	15,65
1	14	0,41	2,19	2,19	2,11	2,11	2,11	0,12	0,51	0,04	5,26
1	15	0,20	1,83	2,01	2,12	2,12	2,16	0,31	0,29	0,03	4,87
1	16	0,71	0,29	0,32	1,08	1,08	1,23	0,23	1,25	0,04	7,08
2	2	0,29	2,38	4,52	2,32	2,32	2,32	0,18	0,37	0,02	3,85
2	4	0,56	0,86	0,95	1,54	1,54	1,60	0,15	0,77	0,04	7,44
2	7	0,92	0,99	0,99	0,95	0,95	0,95	0,23	0,92	0,05	1,90
2	8	0,55	1,66	1,66	1,61	1,61	1,61	0,12	0,64	0,03	2,66
2	10	0,19	1,65	1,82	4,03	4,03	4,56	0,13	0,52	0,08	45,49
2	11	0,25	1,95	2,73	3,50	3,50	3,72	0,11	0,47	0,07	17,17
2	12	0,44	2,11	2,11	2,06	2,06	2,06	0,09	0,54	0,03	3,61
2	15	0,34	2,57	3,34	2,51	2,51	2,51	0,10	0,44	0,03	4,40
2	16	0,23	1,73	1,90	3,08	3,08	3,24	0,12	0,43	0,03	11,26
2	20	0,36	0,98	1,40	2,41	2,41	2,64	0,13	0,69	0,07	19,50
2	22	1,40	0,72	0,79	0,69	0,69	0,69	0,12	1,47	0,04	0,94
2	24	0,53	0,85	0,94	1,53	1,53	1,59	0,15	0,74	0,03	5,20
2	26	0,34	1,45	1,60	2,57	2,57	2,69	0,09	0,57	0,04	13,58

Примечание: Группа 1 – опыт, 2 – контроль; ГПИ – гематологический показатель интоксикации, ЛИИО – индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА – индекс аллергизации, ИЯС – индекс ядерного сдвига, РОН – реактивный ответ нейтрофилов.

Таблица П.22. Отклонение лейкоцитарных индексов до курса химиотерапии

Группа	№№	Гаркави	Кальф-Калифа	ГПИ	Рейса	ЛИИО	ИСЛК	ИД	ИА	ИЯС	РОН
1	1	7,70	0,63	2,67	1,12	1,12	1,55	2,90	3,88	0,17	1,93
1	4	3,90	0,01	1,61	0,77	0,77	1,28	3,70	0,58	1,50	1,74
1	5	0,50	2,15	21,67	1,60	1,60	1,41	1,30	1,28	0,83	2,07
1	7	0,10	1,38	20,61	0,75	0,75	0,48	2,10	1,13	1,17	0,58
1	10	1,00	0,31	12,78	1,95	1,95	2,38	0,30	0,83	1,17	1,89
1	13	2,95	0,63	2,61	0,81	0,81	1,14	1,90	2,63	2,17	1,55
1	14	1,20	0,54	5,15	0,16	0,16	0,59	0,12	0,53	0,54	1,13
1	15	0,40	0,41	0,50	0,05	0,05	0,17	2,30	0,30	0,50	1,19
1	16	1,90	0,37	0,61	0,58	0,58	0,99	3,50	0,30	0,83	1,85
2	2	1,65	7,14	59,67	7,20	7,20	7,77	1,10	1,83	0,50	10,65
2	4	1,00	2,37	21,50	2,14	2,14	2,02	0,10	1,50	2,17	1,63
2	7	2,05	0,28	0,00	0,65	0,65	1,10	5,10	0,03	0,50	1,60
2	8	1,45	1,77	25,06	4,07	4,07	4,81	0,50	1,40	0,83	2,41
2	10	1,35	5,03	64,33	4,86	4,86	5,11	0,90	1,68	0,50	6,46
2	11	0,95	1,00	15,22	2,16	2,16	2,32	1,10	1,20	0,17	1,96
2	12	0,70	2,44	24,22	2,09	2,09	1,97	0,30	1,33	0,83	0,07
2	15	0,25	1,27	22,11	0,76	0,76	0,45	0,70	1,13	1,17	1,54
2	16	0,45	0,43	17,83	0,90	0,90	0,75	2,90	0,98	1,50	1,32
2	20	1,30	4,53	81,67	4,07	4,07	4,22	2,30	1,68	2,17	9,28
2	22	6,95	0,56	2,06	1,09	1,09	1,61	3,90	2,68	0,83	2,32
2	24	1,60	0,36	9,11	0,33	0,33	0,78	1,30	0,28	0,83	1,85
2	26	1,40	2,18	18,00	4,33	4,33	5,11	0,50	1,45	0,17	9,15

Примечание: Отклонение рассчитывается как частное от деления разницы между показателем индекса и медианой нормы на величину диапазона нормы. Группа 1 - опыт, 2 - контроль; ГПИ - гематологический показатель интоксикации, ЛИИО - индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК - индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА - индекс аллергизации, ИЯС - индекс ядерного сдвига, РОН - реактивный ответ нейтрофилов.

Таблица П.23. Отклонение лейкоцитарных индексов после курса химиотерапии

Группа	№№	Гаркави	Кальф-Калифа	ГПИ	Рейса	ЛИИО	ИСЛК	ИД	ИА	ИЯС	РОН
1	1	0,85	0,27	0,11	0,04	0,04	0,30	1,50	0,13	0,17	0,33
1	4	0,10	0,05	1,67	0,55	0,55	0,47	2,70	0,45	1,50	4,27
1	5	1,10	1,59	17,17	3,28	3,28	3,74	0,90	1,25	0,83	5,29
1	7	0,20	0,36	0,56	0,24	0,24	0,22	0,50	0,38	0,83	1,25
1	10	0,10	0,13	2,72	0,39	0,39	0,26	1,90	0,28	0,50	2,58
1	13	0,95	1,13	13,11	2,50	2,50	2,75	0,10	1,15	0,50	1,20
1	14	0,05	1,08	8,72	0,51	0,51	0,17	0,90	0,98	0,83	1,27
1	15	1,00	0,78	7,72	0,52	0,52	0,23	4,70	1,53	1,17	1,36
1	16	1,55	0,51	1,67	0,52	0,52	0,83	3,10	0,88	0,83	0,84
2	2	0,55	1,23	21,67	0,72	0,72	0,41	2,10	1,33	1,50	1,61
2	4	0,80	0,03	1,83	0,06	0,06	0,41	1,50	0,33	0,83	0,75
2	7	2,60	0,08	2,06	0,65	0,65	1,15	3,10	0,05	0,50	2,07
2	8	0,75	0,63	5,78	0,01	0,01	0,40	0,90	0,65	1,17	1,89
2	10	1,05	0,63	6,67	2,43	2,43	2,95	1,10	0,95	0,50	8,31
2	11	0,75	0,88	11,72	1,90	1,90	2,00	0,70	1,08	0,17	1,56
2	12	0,20	1,01	8,28	0,46	0,46	0,11	0,30	0,90	1,17	1,66
2	15	0,30	1,39	15,11	0,91	0,91	0,63	0,50	1,15	1,17	1,48
2	16	0,85	0,69	7,11	1,48	1,48	1,45	0,90	1,18	1,17	0,16
2	20	0,20	0,07	4,33	0,81	0,81	0,77	1,10	0,53	0,17	2,12
2	22	5,00	0,15	0,94	0,91	0,91	1,44	0,90	1,43	0,83	2,30
2	24	0,65	0,04	1,78	0,07	0,07	0,42	1,50	0,40	1,17	1,29
2	26	0,30	0,46	5,44	0,97	0,97	0,83	0,30	0,83	0,83	0,71

Примечание: Отклонение рассчитывается как частное от деления разницы между показателем индекса и медианой нормы на величину диапазона нормы. Группа 1 - опыт, 2 - контроль; ГПИ - гематологический показатель интоксикации, ЛИИО - индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК - индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА - индекс аллергизации, ИЯС - индекс ядерного сдвига, РОН - реактивный ответ нейтрофилов

Таблица П.24. Нормализация лейкоцитарных индексов после курса ХТ

Группа	№№	Гаркави	Кальф-Калифа	ГПИ	Рейса	ЛИИО	ИСЛК	ИД	ИА	ИЯС	РОН
1	1	6,85	0,37	2,6	1,08	1,08	1,25	1,40	3,75	0,00	1,60
1	4	3,80	-0,04	-0,1	0,22	0,22	0,82	1,00	0,13	0,00	-2,53
1	5	-0,60	0,56	4,5	-1,68	-1,68	-2,33	0,40	0,03	0,00	-3,22
1	7	-0,10	1,03	20,1	0,51	0,51	0,26	1,60	0,75	0,33	-0,67
1	10	0,90	0,18	10,1	1,56	1,56	2,11	-1,60	0,55	0,67	-0,69
1	13	2,00	-0,51	-10,5	-1,69	-1,69	-1,61	1,80	1,48	1,67	0,35
1	14	1,15	-0,54	-3,6	-0,35	-0,35	0,42	-0,78	-0,45	-0,29	-0,14
1	15	-0,60	-0,37	-7,2	-0,47	-0,47	-0,06	-2,40	-1,23	-0,67	-0,18
1	16	0,35	-0,14	-1,1	0,06	0,06	0,16	0,40	-0,58	0,00	1,02
2	2	1,10	5,91	38,0	6,48	6,48	7,36	-1,00	0,50	-1,00	9,04
2	4	0,20	2,33	19,7	2,08	2,08	1,61	-1,40	1,18	1,33	0,88
2	7	-0,55	0,21	-2,1	0,00	0,00	-0,05	2,00	-0,03	0,00	-0,47
2	8	0,70	1,13	19,3	4,06	4,06	4,41	-0,40	0,75	-0,33	0,52
2	10	0,30	4,40	57,7	2,43	2,43	2,16	-0,20	0,73	0,00	-1,84
2	11	0,20	0,13	3,5	0,26	0,26	0,32	0,40	0,13	0,00	0,40
2	12	0,50	1,43	15,9	1,63	1,63	1,85	0,00	0,43	-0,33	-1,60
2	15	-0,05	-0,13	7,0	-0,15	-0,15	-0,17	0,20	-0,03	0,00	0,06
2	16	-0,40	-0,26	10,7	-0,58	-0,58	-0,70	2,00	-0,20	0,33	1,16
2	20	1,10	4,46	77,3	3,26	3,26	3,44	1,20	1,15	2,00	7,16
2	22	1,95	0,41	1,1	0,18	0,18	0,17	3,00	1,25	0,00	0,02
2	24	0,95	0,32	7,3	0,26	0,26	0,36	-0,20	-0,13	-0,33	0,57
2	26	1,10	1,72	12,6	3,36	3,36	4,28	0,20	0,63	-0,67	8,44

Примечание: ХТ – химиотерапия, Группа 1 - опыт, 2 - контроль; ГПИ - гематологический показатель интоксикации, ЛИИО - индекс интоксикации по Островскому, ИСЛК - индекс сдвига лейкоцитов крови, ИД – индекс Даштаянца, ИА - индекс аллергизации, ИЯС - индекс ядерного сдвига, РОН - реактивный ответ нейтрофилов.

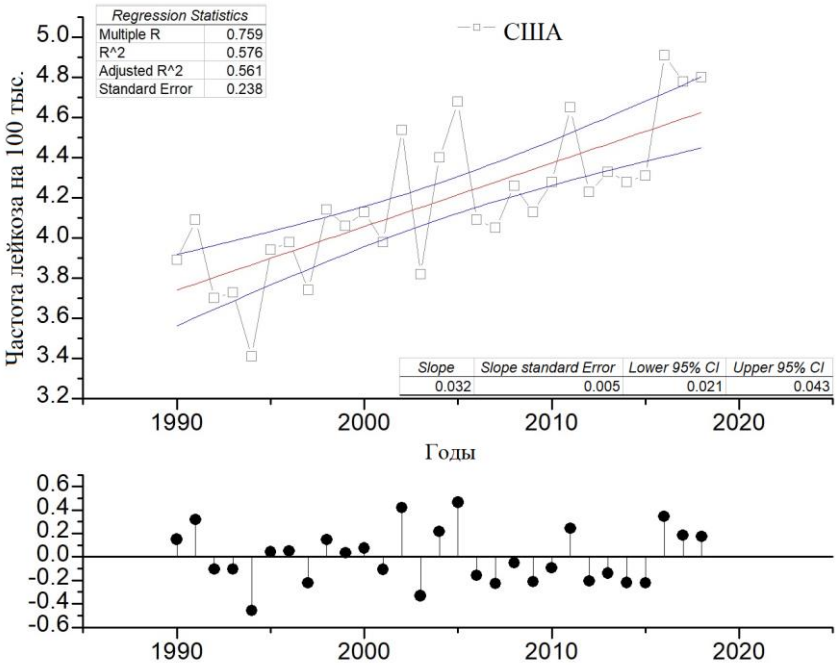


Рисунок П.1. Линейный регрессионный анализ ежегодных данных о заболеваемости лейкемией в США. На верхней панели отображаются квадраты, обозначающие уровень заболеваемости, наложенные красной линией линейной регрессии и синей доверительной полосой. На нижней панели изображены черные точки, обозначающие остаточные значения. Ключевые параметры регрессионной статистики представлены на верхней панели и сведены в Таблицу П.16 (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

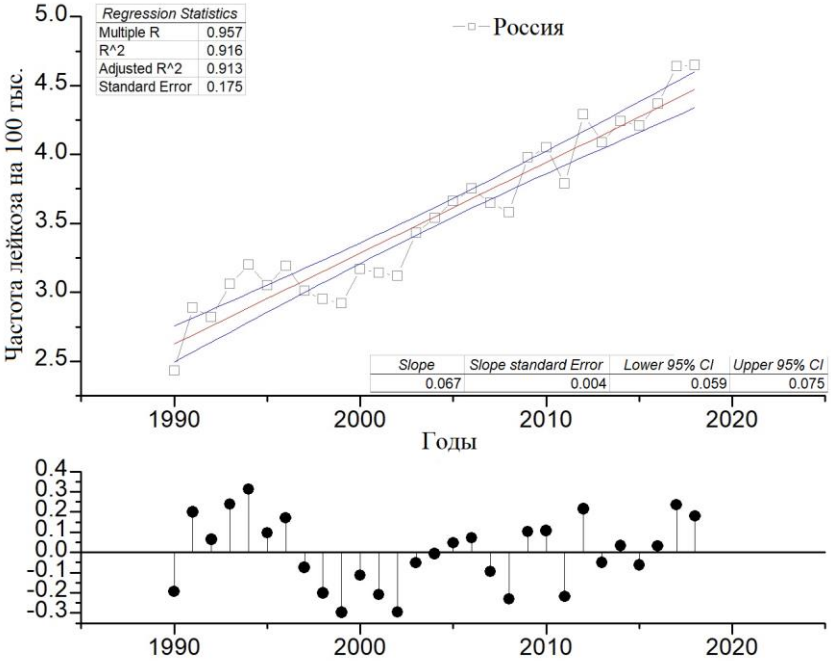


Рисунок П.2. Линейный регрессионный анализ заболеваемости лейкозами в России. Верхняя панель: квадраты – уровень заболеваемости, красная – линия линейной регрессии, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остаточные значения. Ключевые параметры регрессионной статистики представлены на верхней панели и сведены в Таблицу П.16 (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

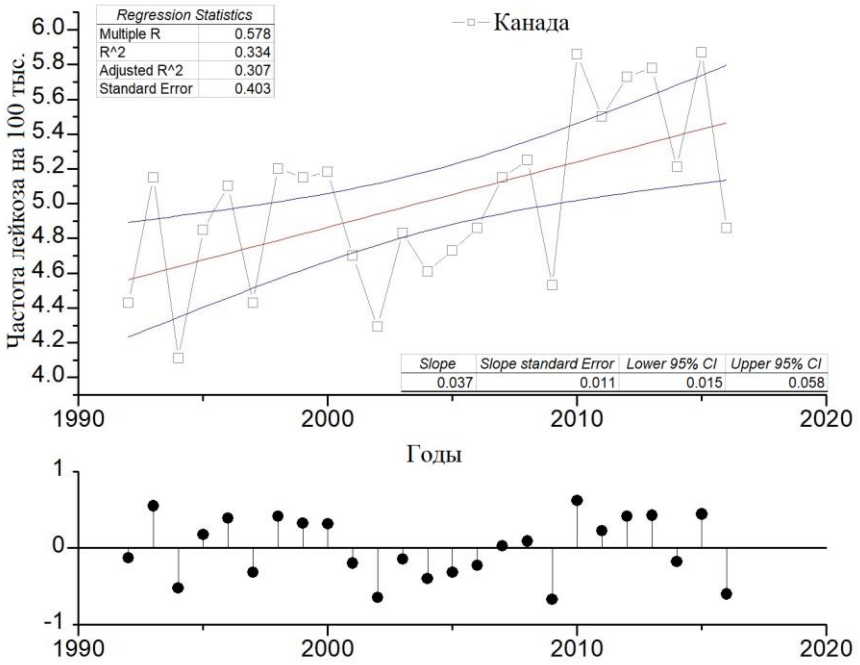


Рисунок П.3. Линейный регрессионный анализ уровня заболеваемости лейкемией в Канаде. Верхняя панель: квадраты – уровень заболеваемости, красная – линия линейной регрессии, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остаточные значения. Ключевые параметры регрессионной статистики представлены на верхней панели и сведены в Таблицу П.16 (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

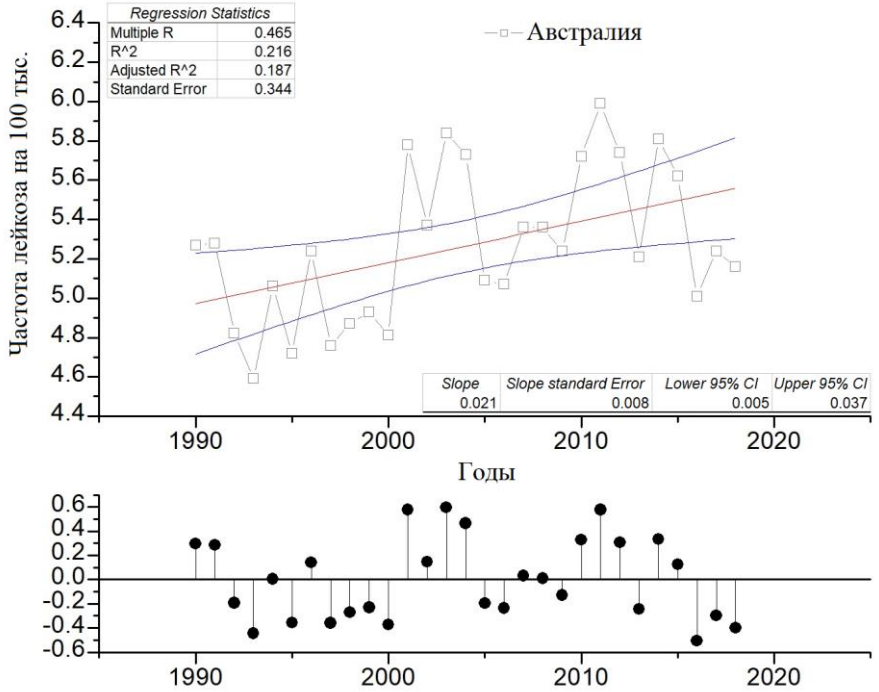


Рисунок П.4. Линейный регрессионный анализ заболеваемости лейкемией в Австралии. Верхняя панель: квадраты – уровень заболеваемости, красная – линия линейной регрессии, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остаточные значения. Ключевые параметры регрессионной статистики представлены на верхней панели и сведены в Табл. П.16 (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

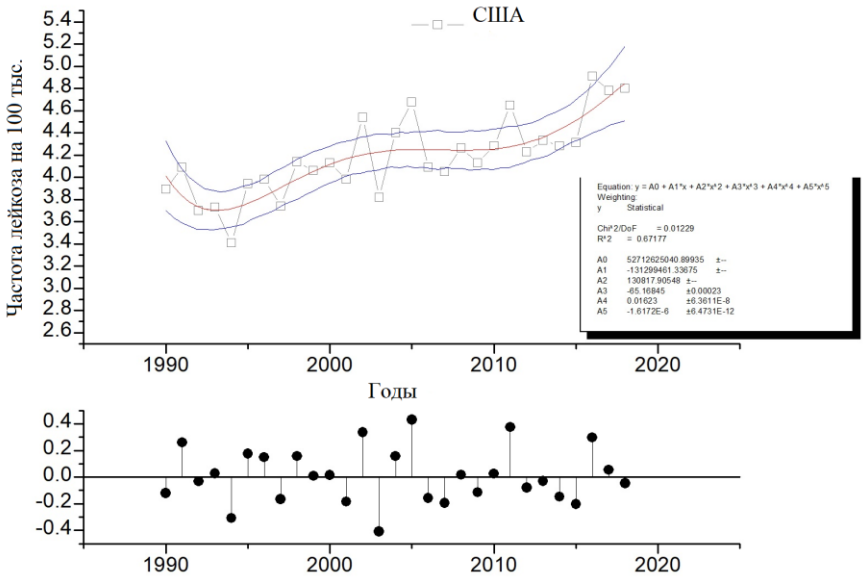


Рисунок П.5. Аппроксимация уровня заболеваемости лейкозом у детей в США полиномом пятой степени. Квадраты – уровень заболеваемости, красный – полиномиальный, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остатки. Коэффициенты уравнения y=A0+A1x1+A2x2+Anx3+A1x4+A2x5 Приведены в таблице на верхней панели, где y – уровень заболеваемости, x - год. Ключевые параметры статистики регрессии показаны на верхней панели (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

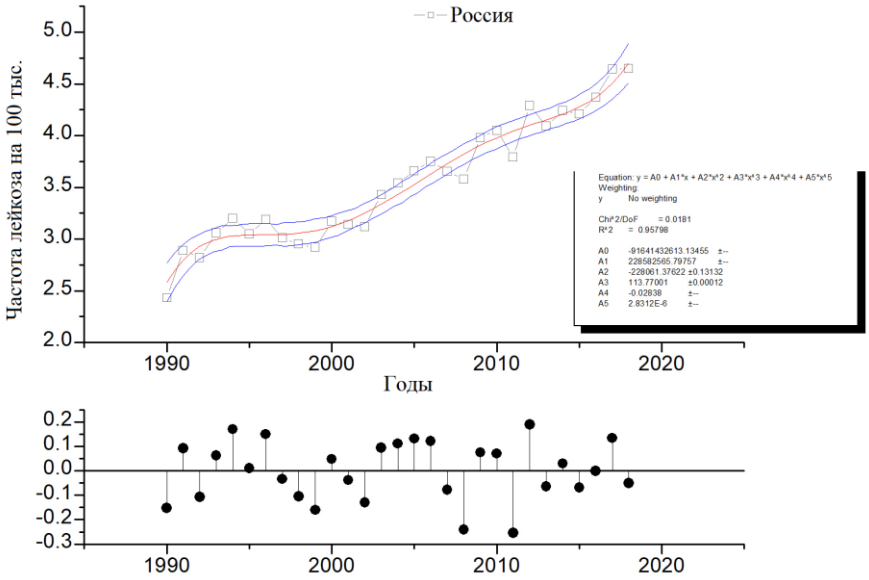


Рисунок П.6. Аппроксимация уровня заболеваемости лейкозом у детей в России полиномом пятой степени. Квадраты – уровень заболеваемости, красный – полиномиальный, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остатки. Коэффициенты уравнения y=A0+A1x1+A2x2+Anx3+A1x4+A2x5 приведены в таблице на верхней панели, где y это уровень заболеваемости, x - год. Ключевые параметры статистики регрессии показаны на верхней панели (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

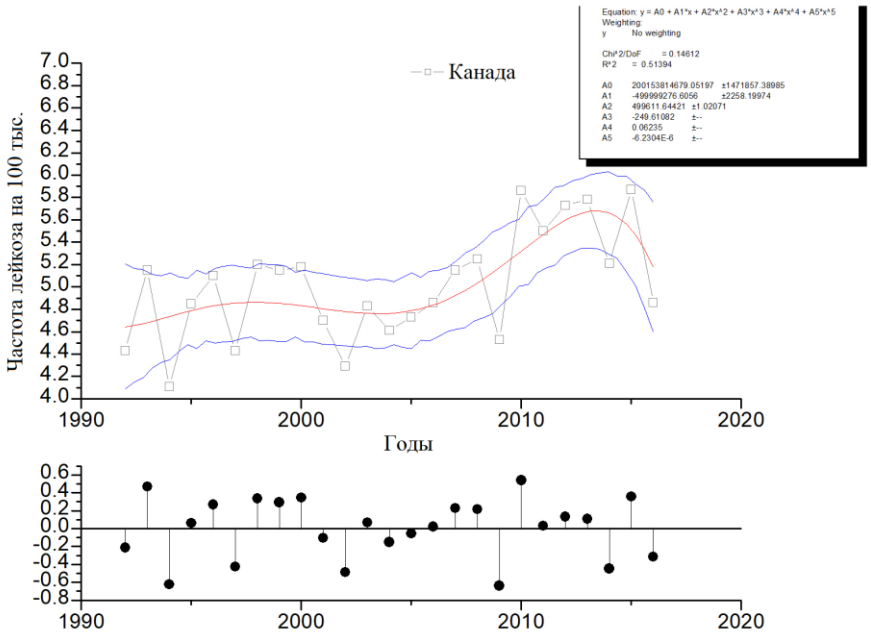


Рисунок П.7. Аппроксимация уровня заболеваемости детской лейкемией в Канаде полиномом пятой степени. Квадраты – уровень заболеваемости, красный – полиномиальный, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остатки. Коэффициенты уравнения y=A0+A1x1+A2x2+Anx3+A1x4+A2x5 приведены в таблице на верхней панели, где y - уровень заболеваемости, x - год. Ключевые параметры статистики регрессии показаны на верхней панели (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

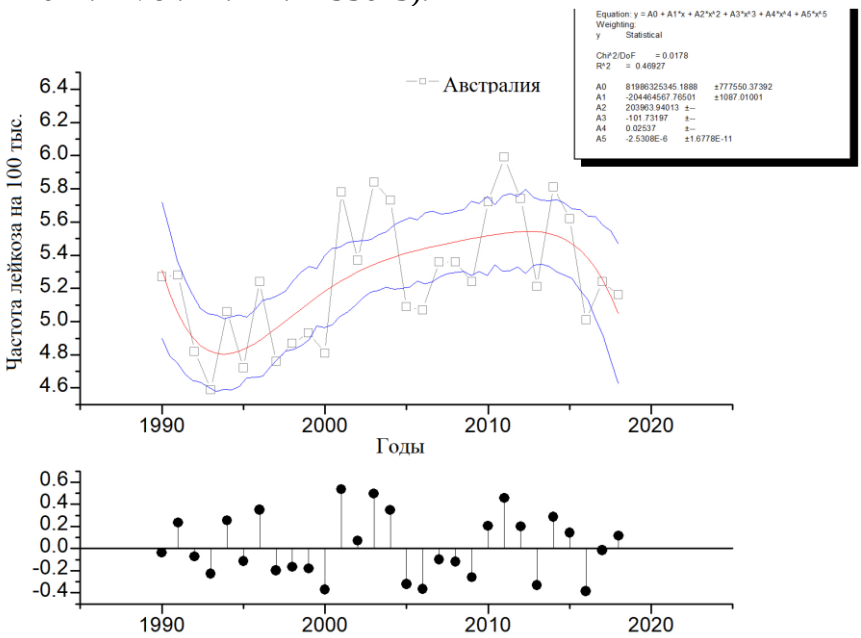


Рисунок П.8. Аппроксимация уровня заболеваемости детской лейкемией в Австралии полиномом пятой степени. Квадраты – уровень заболеваемости, красный – полиномиальный, синий – доверительный интервал, черные точки на нижней панели – остатки. Коэффициенты уравнения y=A0+A1x1+A2x2+Anx3+A1x4+A2x5 приведены в таблице на верхней панели, где y – уровень заболеваемость, x - год. Ключевые параметры статистики регрессии показаны на верхней панели (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

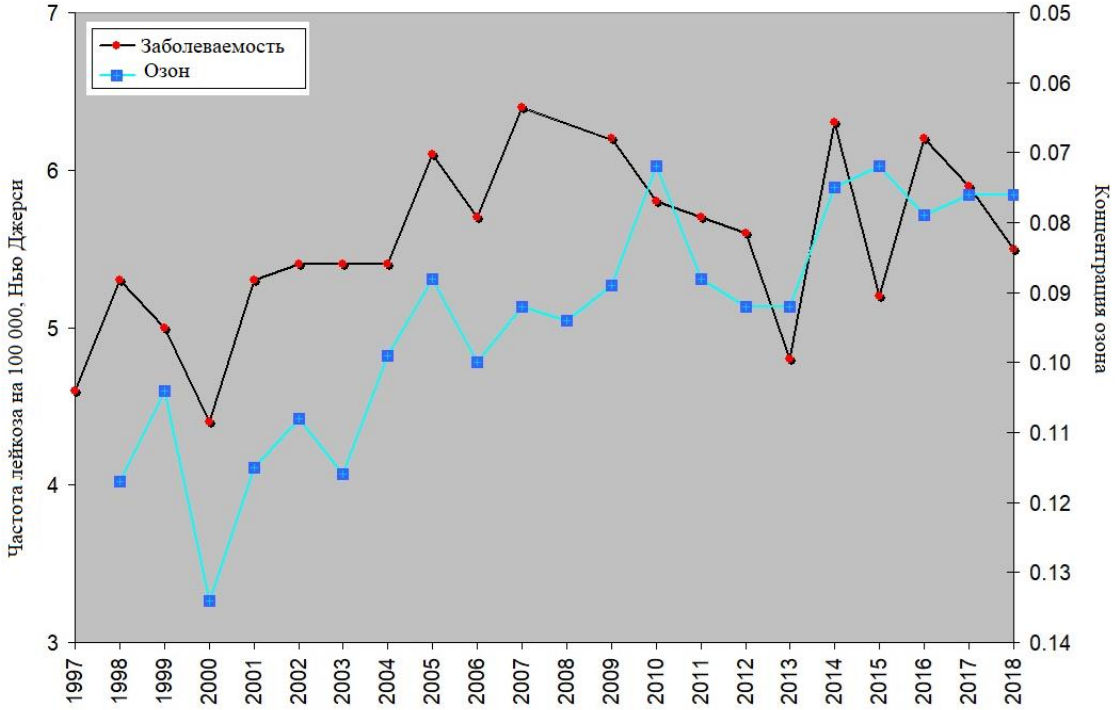


Рисунок П.9. Максимальная дневная средняя концентрация озона за 8 часов (частиц на миллион - ppm) в сравнении с уровнем заболеваемости детской лейкемией на 100 000 человек в Нью-Джерси, США (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

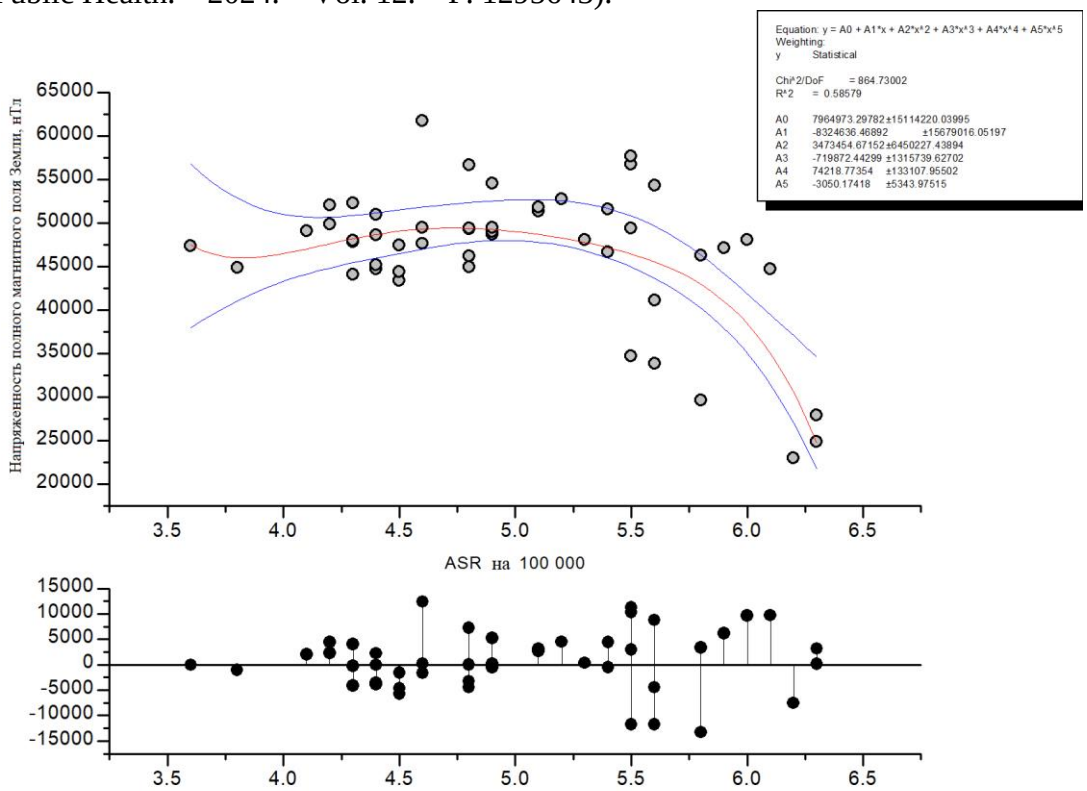


Рисунок П.10. Статистика ASR (заболеваемость, мировой стандарт) для 49 стран в зависимости от напряженности полного магнитного поля Земли F (нТл – нанотесла), и её аппроксимация полиномом 5-го порядка (Trends in childhood leukemia incidence in urban countries and their relation to environmental factors, including space weather / O. Khabarova, S.K. Pinaev, V.V. Chakov [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1295643).

Рисунок П.9 иллюстрирует возможное влияние космических лучей на возникновение лейкемии у детей вследствие разрушения озона в нижних слоях атмосферы. Концентрация озона в Нью-Джерси антикоррелирует с потоком КЛ. Кривая концентрации озона на Рисунке S9 сдвинута на один год относительно кривой заболеваемости лейкемией и показана в обратном порядке. Коэффициент корреляции между двумя рядами при сдвиге кривой концентрации озона на год вперед составляет -0,6. Данные по озону предоставлены Бюро мониторинга воздуха Департамента охраны окружающей среды Нью-Джерси в его отчете за 2020 год: https://www.nj.gov/dep/airmon/pdf/2020-nj-aq-report.pdf

Рисунок П.10 изображает регрессионный анализ, основанный на данных 3.99, в котором рассматривается статистика заболеваемости лейкемией в 49 странах в зависимости от общей напряженности магнитного поля Земли, как подробно описано в Таблице S4 выше. В отличие от Рис.3.99, на Рисунке П.10 данные не разделены на две группы. На Рис. 3.99 выделены страны, наиболее пострадавшие от космических лучей из-за недостаточной защиты от магнитного поля. На Рисунке П.10 кривая зависимости ASR от напряженности общего магнитного поля (F) аппроксимируется с использованием полинома 5-го порядка, что дает удовлетворительный результат (уровень R^2 = 0,6). Как упоминается в тексте диссертации, плато, наблюдаемое на промежуточном уровне напряженности полного магнитного поля Земли (F), указывает на страны с оптимальной защитой от космических лучей, обеспечиваемой магнитосферой.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022669925

Адаптация

Правообладатель: ***Логинов Леонид Викторович (RU)***

Авторы: ***Логинов Леонид Викторович (RU), Пинаев Сергей Константинович (RU)***

Заявка № **2022666304**
Дата поступления **02 сентября 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ ***26 октября 2022 г.***

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов