

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С КОЛЕБАНИЯМИ ЧАСТОТЫ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© 2021 г. ¹С. К. Пинаев, ²В. И. Торшин, ²И. В. Радыш, ²А. Я. Чижов, ¹О. Г. Пинаева

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва

Введение: Несмотря на успехи современной онкологии в раскрытии механизмов онкогенеза, вопрос о причинах так называемых спорадических колебаний частоты новообразований до настоящего времени остается без ответа. У детей младшего возраста (ДМВ) новообразования имеют преимущественно пренатальное происхождение, в связи с чем изучение особенностей заболеваемости опухолями в возрасте до 5 лет может позволить получить результаты в короткое время.

Цель: оценить связь колебаний частоты новообразований у детей с экологическими факторами (ЭФ).

Методы: Исследование включало в себя три этапа. На первом этапе на основе уточненных данных о заболеваемости был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона между частотой злокачественных новообразований (ЗН) и доброкачественных опухолей (ДО) в 11 когортах ДМВ (0–4 лет) 1976–1986 гг. рождения популяции г. Хабаровска с применением временного лага (0, –1, –2, –3 и +1, +2, +3 года). Второй этап заключался в изучении связи отдельных форм ДО и ЗН с ЭФ в когортах ДМВ с расширением временного периода до 17 когорт в масштабах Хабаровского края. На третьем этапе была исследована связь солнечной активности с частотой неходжкинских лимфом (НХЛ) в детской популяции 0–14 лет на территории Российской Федерации за 22 года (1997–2018 гг.).

Результаты: Выявлена сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,705$, $p = 0,015$) между частотой ДО и ЗН в когортах на 1 год старше, с колебаниями их частоты в противофазе: в когортах с высокими уровнями ДО показатели ЗН были низкими, и наоборот. Установлено наличие значимых корреляционных связей между активностью Солнца с лагом 1 год и заболеваемостью НХЛ в когортах ДМВ Хабаровского края 1976–1986 гг. рождения ($r = 0,644$, $p = 0,032$), а также частотой НХЛ у детей 0–14 лет в Российской Федерации в 1997–2012 гг. ($r = 0,621$, $p = 0,010$; лаг 5 лет).

Выводы: Годовые колебания заболеваемости как ДО, так и ЗН в популяции ДМВ не являются случайными. В значительной степени они обусловлены комплексом ЭФ, изменения которого характеризуются длительными многолетними циклами. Противоположно направленные изменения частоты ДО и ЗН у ДМВ могут предполагать альтернативные сценарии онкогенеза в зависимости от изменения параметров комплекса ЭФ, включая показатели солнечной активности.

Ключевые слова: экология, факторы окружающей среды, антенатальный, пренатальный, дети, новообразования

ECOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED WITH FLUCTUATIONS IN THE INCIDENCE OF NEOPLASMS IN CHILDREN

¹S. K. Pinaev, ²V. I. Torshin, ²I. V. Radysh, ²A. Ya. Chizhov, ¹O. G. Pinaeva

¹Far Eastern state medical university, Khabarovsk, Russia; ²Peoples' friendship university of Russia, Moscow

Introduction: Despite the increasing volume of knowledge on oncogenesis, the year-to-year fluctuations in the incidence of neoplasms remain poorly explained. Neoplasms in children <5 years have primarily prenatal origin. However, the number of studies from Russia on this topic is limited.

Aim: To study associations between fluctuations in the incidence of neoplasms among children <5 years and selected environmental factors (EF).

Methods: Firstly, we studied associations between the overall incidence of malignant- (MT) and benign tumors (BT) in the 11 cohorts of under 5 children born in 1976–1986 in the city of Khabarovsk using Pearson's correlation coefficients with lags from -3 to +3 years. Secondly, we studied correlations between specific forms of BT and MT with EF in the 17 cohorts in the Khabarovsk region. Thirdly, we assessed correlations between solar activity and the incidence of non-Hodgkin lymphomas (NHL) in 0–14 years old children 0–14 in Russia over 22 years (1997–2018).

Results. An inverse correlation ($r = -0.705$, $p = 0.015$) was observed between the incidence of BT and MT in cohorts 1 year older suggesting that their fluctuations were in an antiphase. In cohorts with greater incidence of BT the incidence of MT was lower and vice versa. Significant correlation between the solar activity with lag 1 and the incidence of non-Hodgkin lymphomas (NHL) was observed in the 17 cohorts of children in the Khabarovsk Territory ($r = 0.644$, $p = 0.032$). Corresponding correlation coefficient for the 0–14-year-old children using national data was 0.621, $p = 0.010$ with a lag of 5 years.

Conclusions. Annual fluctuations in the incidence of BT and MT are unlikely to be completely sporadic. An inverse association between the incidence of BT and the incidence of MT was observed potentially reflecting an alternative scenario of oncogenesis in these diseases influenced by a constellation of environmental factors.

Key words: ecology, environmental factors, antenatal, prenatal, child, neoplasms

Библиографическая ссылка:

Пинаев С. К., Торшин В. И., Радыш И. В., Чижов А. Я., Пинаева О. Г. Экологические факторы, связанные с колебаниями частоты новообразований у детей // Экология человека. 2021. № 6. С. 49–57.

For citing:

Pinaev S. K., Torshin V. I., Radysh I. V., Chizhov A. Ya., Pinaeva O. G. Ecological Factors Associated with Fluctuations in the Incidence of Neoplasms in Childrens. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 6, pp. 49-57.

Случайность — это то, что не удалось еще обобщить, «непознанная закономерность».

Аристотель

Современным представлениям об онкогенезе присущ дуализм: с одной стороны, накоплен обширный багаж знаний об этиологии опухолей и молекулярных механизмах опухолевой трансформации, с другой стороны, по-прежнему остаются без ответа многие основополагающие вопросы. Среди них, в частности, вопрос о причинах спорадических колебаний частоты различных новообразований.

Значение факторов внешней среды в возникновении злокачественных новообразований (ЗН) общепризнано [1], что делает изучение экологически обусловленного онкогенеза перспективным направлением для разработки мер профилактики ЗН и снижения уровней заболеваемости данной патологией [22]. Однако исследование роли экологических факторов (ЭФ) в онкогенезе у взрослых затруднено тем, что время реализации канцерогенных воздействий может составлять многие годы и даже десятилетия [14]. В отличие от взрослых, около половины случаев ЗН у детей имеют пренатальное происхождение и развиваются в возрасте до 5 лет [14, 17], в связи с чем изучение частоты новообразований в когортах детей младшего возраста (ДМВ) 0–4 лет можно рассматривать в качестве своеобразного чувствительного индикатора, позволяющего достаточно быстро оценить влияния средовых факторов на онкогенез.

На протяжении длительного времени ЗН у детей рассматривались как патологические процессы, характеризующиеся стабильными уровнями заболеваемости, а ежегодные колебания частоты расценивались как спорадические, поскольку их сглаживание демонстрировало отсутствие существенной динамики на большинстве территорий мира [13], в том числе в детской популяции Дальневосточного региона России [4]. Однако последующие наблюдения показали, что заболеваемость детей ЗН в мире в 2000–2010 гг. по сравнению с 1980-ми увеличилась на 13,4 % и достигла уровня 140,6 случая на миллион человеко-лет [27]. В России заболеваемость детей ЗН в 2018 году составила в стандартизованных показателях уровня 129,4 случая на миллион человеко-лет, а в Хабаровском крае достигла значения 144,1 случая на миллион человеко-лет [2]. Наблюдающийся глобальный рост частоты ЗН у детей требует объединения усилий врачей и исследователей всего мира для изучения причин этого явления и разработки мер профилактики неоплазий [22].

Применительно к роли ЭФ в возникновении ЗН у детей в настоящее время известно, что 5–10 % данной патологии связаны с ионизирующей радиацией [22]. Есть данные о корреляции частоты острого лимфобластного лейкоза, нейробластомы и лимфогранулематоза с сезонными колебаниями распространенности вирусных инфекций [26]. Сол-

нечное ультрафиолетовое излучение снижает риск развития острого лимфобластного лейкоза, гепатобластомы и неходжкинской лимфомы [21], однако увеличивает риск возникновения ретинобластомы [18]. Исследования роли ЭФ в возникновении доброкачественных опухолей (ДО) у детей нам не встретилось. В целом знания о роли ЭФ в возникновении новообразований у детей в настоящее время остаются неполными [22].

Мы решили подойти к изучению этих вопросов с применением в качестве инструмента математического моделирования. Особенностью используемого нами подхода является, прежде всего, одновременное исследование в рамках единой популяции частоты ДО и ЗН, поскольку, как справедливо замечено еще основоположником отечественной онкологии Н. Н. Петровым, «... 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» [7]. Между тем до настоящего времени остается неясным, вызываются ли ДО и ЗН одними и теми же ЭФ, либо они различны; какие ЭФ чаще приводят к возникновению ЗН, а какие являются причиной доброкачественных неоплазий. Также неясно, существует ли определенная последовательность онкогенеза с первичной доброкачественной трансформацией клетки и ее последующей малигнизацией или всегда изначально возникает либо доброкачественная, либо злокачественная опухоль. А в случае этапности онкогенеза — существует ли некий общий первоначальный этап с точкой дихотомии, после прохождения которой реализуется доброкачественный или злокачественный сценарий перерождения клетки? Поскольку, как нами было показано ранее [8], частота ДО у детей на порядок превосходит частоту ЗН, мы исходили из того, что изучение ДО окажется более чувствительным индикатором воздействия онкогенных ЭФ и одновременно позволит выявить различия онкогенеза при ДО и ЗН.

Методы

Для изучения роли ЭФ в онкогенезе у ДМВ мы разработали модель экосистемы. Она включает в себя следующие подсистемы: совокупность онкогенных факторов внешней среды, находящихся под воздействием магнитного поля Земли и атмосферы; биосфера и человеческая популяция как субъекты воздействия на окружающую среду; клетки-мишени родительских гонад, организма эмбриона, плода,

новорожденного и ребенка младшего возраста как объект прямого и косвенного воздействия экологических факторов; популяция детей младшего возраста (рис. 1).

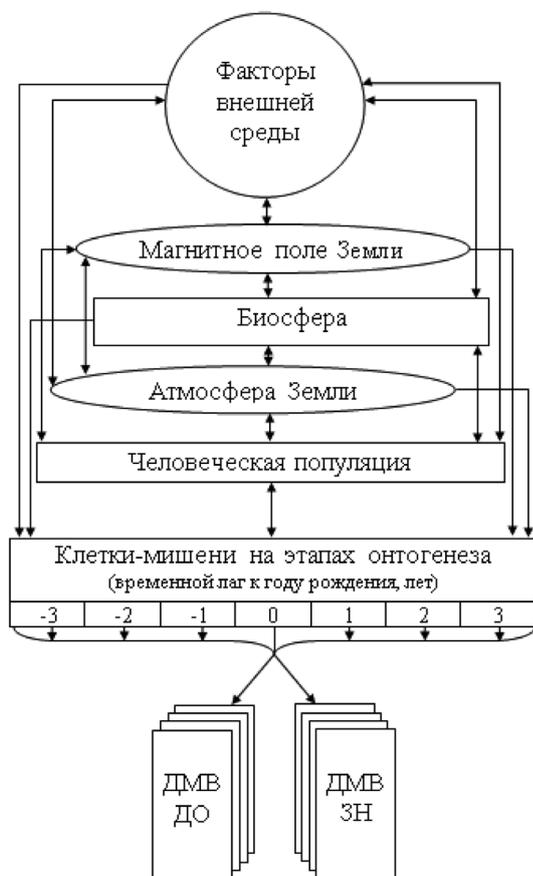


Рис. 1. Системно-детерминированная функциональная балансовая динамическая модель экосистемы «Факторы внешней среды – Клетки-мишени – Дети младшего возраста»

Сложность этой экосистемы определяется её многоуровневой структурой, большим числом сложных связей между объектами и уровнями, наличием временных лагов и петель обратных связей. Поэтому для ее изучения наиболее приемлема системно-детерминированная функциональная балансовая динамическая модель блочного типа [9]. Это обусловлено тем, что балансовые динамические модели позволяют оценить явления в их развитии как совокупность процессов переноса вещества и энергии. При этом функциональный характер модели дает возможность экстраполировать выявленные закономерности и производить на их основе прогнозирование будущих состояний объектов системы.

Для выявления связей между элементами макросистемы мы провели ее упрощение и в дальнейшем анализировали три объединенные подсистемы: онкогенные ЭФ, клетки-мишени на этапах онтогенеза и популяция ДМВ.

Поскольку в основе динамического моделирования лежит описание системы с помощью уравнений в

частных производных, параметры которых определяют по эмпирическим данным [9], на первом этапе исследования мы изучили уточненную заболеваемость новообразованиями в популяции ДМВ г. Хабаровска. Для этого был проведен анализ операционных и стационарных журналов всех отделений хирургического профиля, оказывающих помощь детям; журналов биопсий, протоколов аутопсий патологоанатомических отделений; журналов патогистологических и цитологических исследований морфологических лабораторий, а также врачебных свидетельств о смерти и актов записей о смерти городского бюро ЗАГС г. Хабаровска. Патологические процессы относились к ЗН и ДО на основании Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ/МАИР [30]. Всего было выявлено 693 случая ДО в когортах лиц 1976–1986 гг. рождения и 138 случаев ЗН в когортах 1972–1988 гг. рождения. На основании данных о числе родов из отчетов службы государственной статистики проведен расчет заболеваемости в когортах (для ДО на 10^5 , для ЗН на 10^6).

Полученные интервальные динамические ряды были подвергнуты парному корреляционному анализу по Пирсону при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 23 в семи итерациях с применением временного лага (0, -1, -2, -3 и +1, +2, +3 года).

В связи со значительно более низкой по сравнению с ДО частотой ЗН у детей для проведения второго этапа мы исследовали заболеваемость отдельными формами ЗН в 17 когортах ДМВ 1972–1988 гг. рождения на территории всего Хабаровского края. После этого была изучена взаимосвязь частоты ДО и различных форм ЗН в когортах для выявления закономерностей, позволяющих предположить участие общих ЭФ в их возникновении. Далее по описанной выше методике исследовали влияние ЭФ на частоту ДО и ЗН в когортах ДМВ.

На третьем этапе мы расширили временной и территориальный масштаб исследования, проведя анализ связи между ЭФ и заболеваемостью ЗН детей в возрасте 0–14 лет [2, 3] в девяти итерациях с временным лагом от 0 до 8 лет на территории всей Российской Федерации за 22 года, с 1997 по 2018 г. включительно.

Результаты

Анализ связи между частотой ЗН и ДО в когортах ДМВ 1976–1986 гг. рождения в г. Хабаровске выявил тенденцию обратной зависимости ($r = -0,446$, $p = 0,169$; рис. 2).

Обращает на себя внимание зеркальная симметрия полиномиальных трендов колебаний частоты ДО (достоверность аппроксимации $R^2 = 0,9081$) и ЗН (достоверность аппроксимации $R^2 = 0,6341$). Явно видно, что они находятся в противофазе: в когортах

с высокими уровнями заболеваемости ДО частота ЗН низкая, и наоборот.

Продолжение аналогичного исследования с применением временного лага показало достоверное усиление отрицательной связи между частотой ДО, и заболеваемостью ЗН в когортах детей на

1 год старше ($r = -0,705$, $p = 0,015$; рис. 3) с высокой величиной достоверности аппроксимации полиномиального тренда для ДО ($R^2 = 0,8447$) и умеренной достоверностью аппроксимации для злокачественных неоплазий ($R^2 = 0,4557$). При этом анализ в других итерациях с последователь-

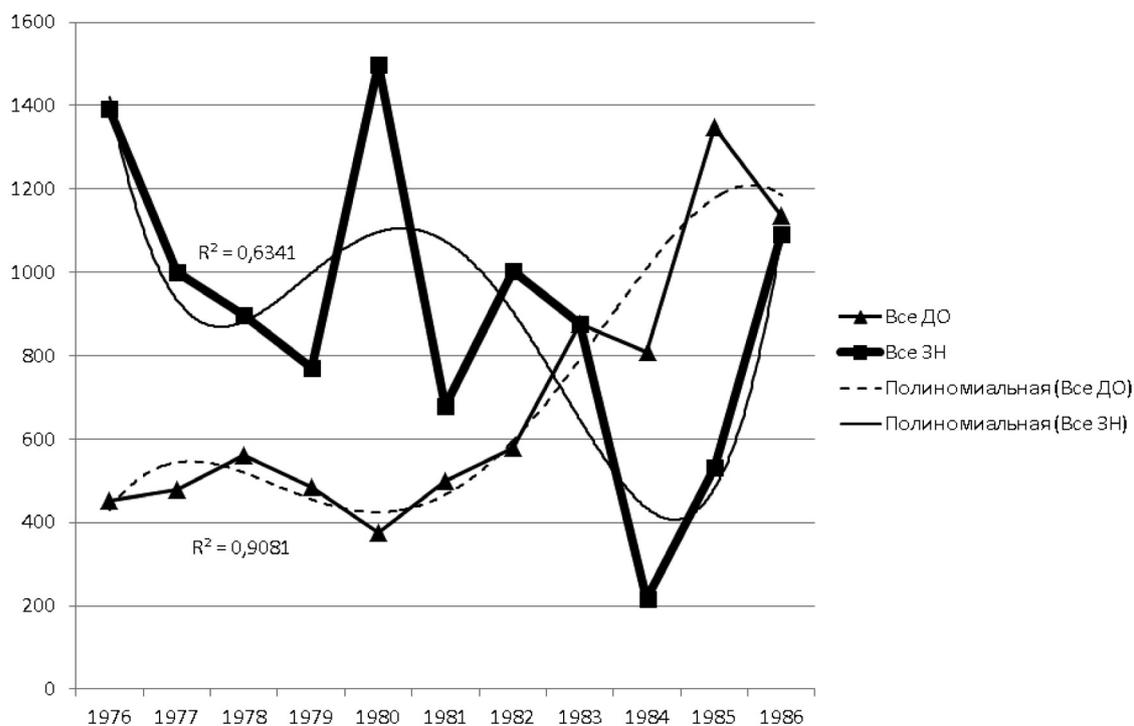


Рис. 2. Динамика частоты доброкачественных опухолей (на 10^5) и злокачественных новообразований (на 10^6) в когортах детей младшего возраста 1976–1986 гг. рождения г. Хабаровска

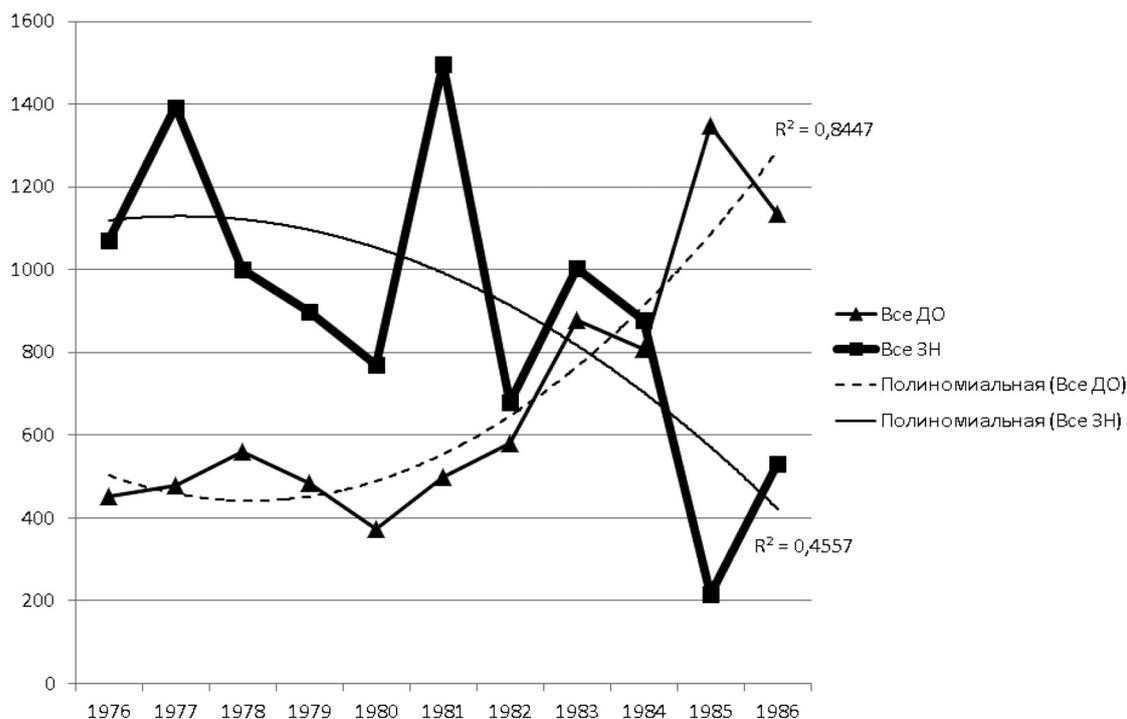


Рис. 3. Динамика частоты доброкачественных опухолей (на 10^5) в когортах детей младшего возраста 1976–1986 гг. рождения и злокачественных новообразований (на 10^6) в когортах детей младшего возраста 1975–1985 гг. рождения г. Хабаровска

ным изменением временного лага не обнаружил значимых тенденций.

На втором этапе изучение связи частоты ДО и отдельных форм ЗН в когортах ДМВ принесло неожиданные результаты. В противоположность общей закономерности в виде отрицательной кор-

реляции между ДО и ЗН была обнаружена сильная высокодостоверная положительная взаимосвязь ($r = 0,787$, $p = 0,004$) между заболеваемостью ДО и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в когортах детей на 2 года старше. Динамика заболеваемости как первыми, так и вторыми демонстрировала

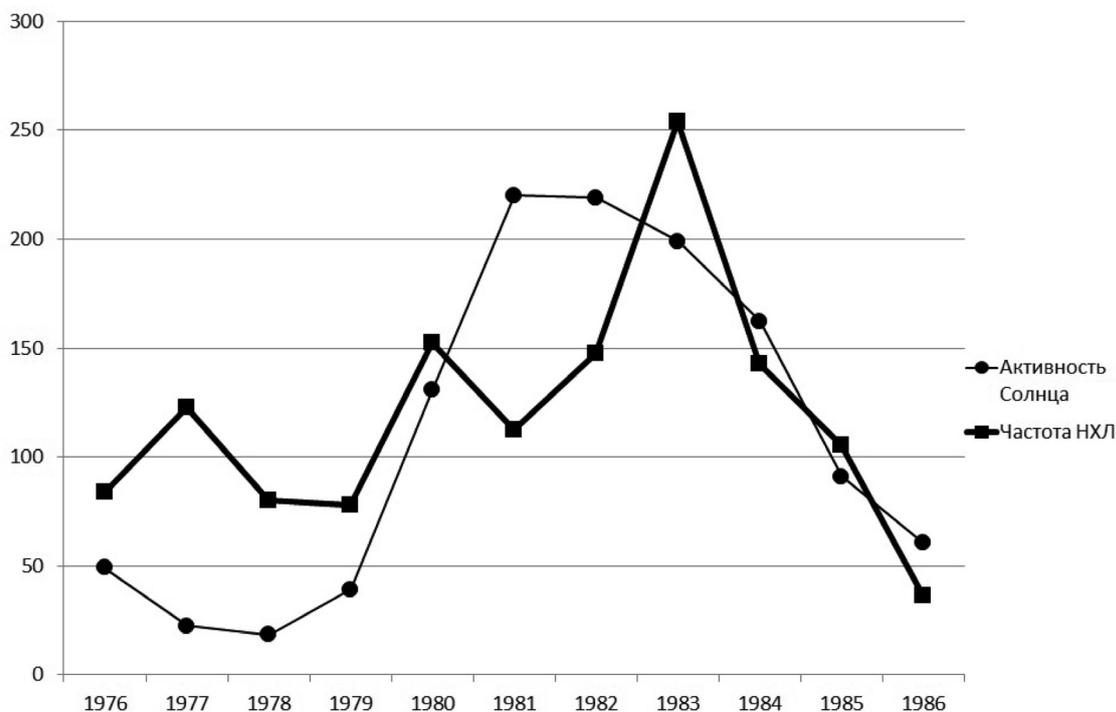


Рис. 4. Динамика частоты неходжкинских лимфом (на 10^6) в когортах детей младшего возраста 1972–1988 гг. рождения и активности Солнца за 1 год до их рождения (Хабаровский край).

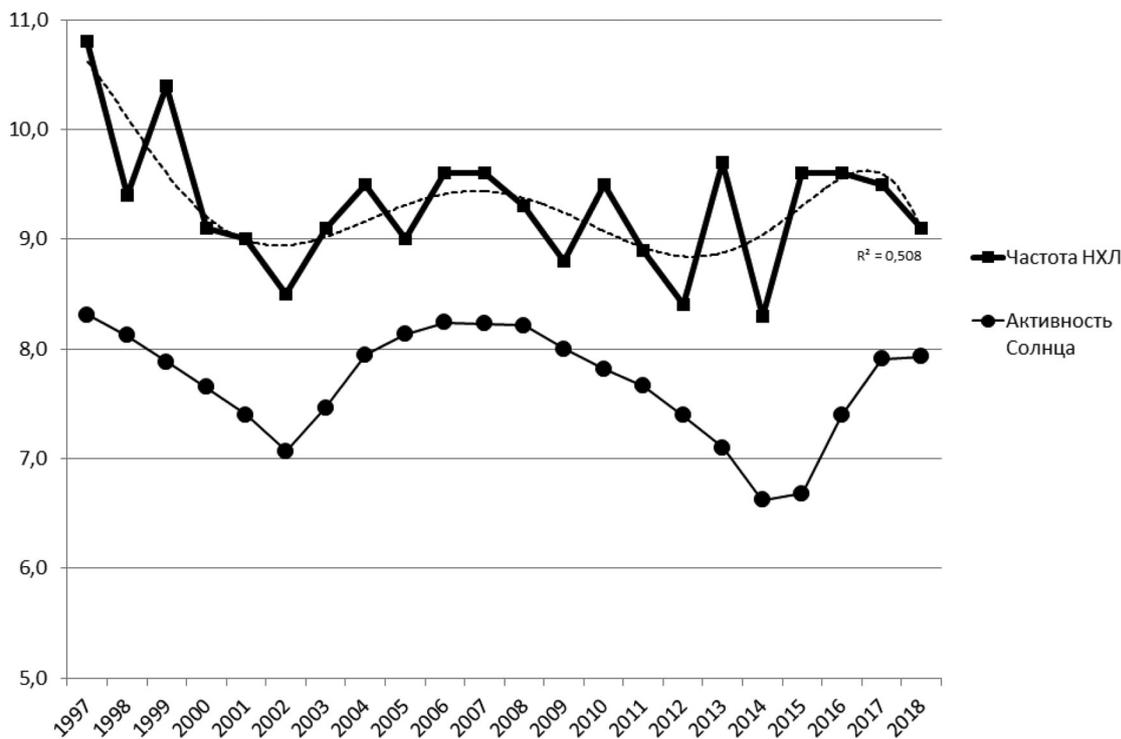


Рис. 5. Динамика активности Солнца и частоты неходжкинских лимфом (на 10^6 человеко-лет; лаг 5 лет) у детей 0–14 лет в Российской Федерации в 1997–2018 гг. (Активность Солнца = Log_{10} (число Вольфа) + 6).

длиннопериодические колебания со значительной амплитудой.

Размышления над природой обнаруженного явления привели нас к тому, что мы имеем дело с проявлением воздействия масштабного природного ЭФ. Авторы предположили, что спорадические колебания этих форм новообразований обусловлены таким фактором внешней среды, как активность Солнца. Дальнейший анализ подтвердил наше предположение. Оказалось, что ДО достоверно связаны с активностью Солнца за 3 года до рождения детей ($r = 0,785$; $p = 0,004$). Также была выявлена тенденция связи частоты НХЛ в когортах ДМВ с солнечной активностью за 1 год до их рождения, которая в когортах 1976–1986 гг. увеличилась до значительной ($r = 0,644$, $p = 0,032$, рис. 4). Следует отметить, что интервал в 2 года между когортами с повышенной частотой НХЛ и ДО представляет собой разницу лагов между солнечной активностью и возникновением доброкачественных опухолей (–3 года), с одной стороны, и аналогичного лага для лимфом (–1 год), с другой.

Выявленная закономерность подтвердилась при расширении временных и территориальных параметров исследования. Изучение влияния солнечной активности при лаге 5 лет на частоту НХЛ у детей 0–14 лет в Российской Федерации за 22 года на протяжении 1997–2018 гг. показало наличие значимой достоверной связи ($r = 0,490$, $p = 0,021$) с возрастанием ее в период с 1997 по 2012 гг. до значительной ($r = 0,621$, $p = 0,010$; рис. 5).

Обсуждение результатов

Разнонаправленные изменения частоты отдельных форм ДО и ЗН при воздействии комплекса факторов внешней среды свидетельствуют о кардинальном различии этиопатогенеза при различных опухолевых процессах. Обнаруженное явление названо авторами «альтернативным онкогенезом». Под ним мы подразумеваем обусловленное изменением параметров комплекса ЭФ преимущественное возникновение тех или иных форм злокачественных и доброкачественных неоплазий в определенный период времени.

Одним из наиболее значимых ЭФ является влияние Солнца, показавшее свою связь с частотой как ДО, так и НХЛ у детей. Причина этой связи, на наш взгляд, заключается в обусловленных Солнцем изменениях магнитного поля Земли, приводящим к сбоям гелиогеомагнитных ритмов. Данная гипотеза подтверждается сведениями о том, что профессиональная экспозиция к воздействию низкочастотных электромагнитных полей является предиктором канцерогенеза, до 3 раз повышая риск возникновения НХЛ [28]. Можно предположить, что именно многолетние колебания магнитного поля Земли, обусловленные изменениями активности Солнца, являются причиной значительных

колебаний частоты НХЛ у людей всех возрастов в мировом масштабе [19].

Обнаружение достоверной связи между активностью Солнца и частотой НХЛ у детей как на территории Хабаровского края, так и в масштабе всей России в протяженном периоде наблюдения суммарной длительностью в 33 года позволяет говорить о возможности принципиально нового взгляда на природу этой патологии.

Для объяснения альтернативного онкогенеза мы предлагаем гипотезу экологически обусловленной эпигеномной дисрегуляции семафоринов. Суть ее состоит в следующем. Главное отличие ЗН от ДО – способность первых к метастазированию благодаря наличию злокачественного фенотипа, важными компонентами которого являются снижение межклеточной адгезии, способность к аутокринной стимуляции и синтезу перфорина. Одним из факторов, определяющих формирование доброкачественного либо злокачественного фенотипа новообразования, является эпигеномная активация семафоринов.

Семафорины представляют собой большое семейство секреторируемых мембранных и плазматических мембран-ассоциируемых белков со многими биологическими функциями. Все семафорины относятся к домену SEMA и имеют много рецепторов, которые подразделяются на два больших семейства: плексины и нейропилины [11]. Семафорины и их рецепторы участвуют в эмбриогенезе и органогенезе, сигнальных процессах аксонального наведения, васкуляризации и иммунных реакциях, в том числе регулируя синтез перфорина [20], играют важную регуляторную роль в развитии и поддержании сосудистой и нервной сетей таких органов, как сетчатка и почка [11, 24].

Установлено также, что семафорины играют важную роль в регуляции опухолевого роста [11, 24]. Преимущественно противоопухолевым действием обладает SEMA3A, который функционирует как ингибитор ангиогенеза [24], а также SEMA3D, SEMA3F и SEMA3G [23, 25]. Напротив, SEMA4A, SEMA4D, SEMA5A и SEMA7A описаны как промоторы ангиогенеза и как промоторы опухолевой прогрессии [24, 25]. Важно отметить, что нейропилины также действуют как корцепторы для нескольких факторов роста и усиливают их сигнальную активность, в то время как семафорины 3 класса могут помешать этому [23]. А семафорины SEMA3B, SEMA3C, SEMA3E и SEMA6A демонстрируют двойственные потенциалы и охарактеризованы в ряде публикаций как индукторы прогрессирования опухоли, в то время как в других – в качестве ингибиторов опухолевого роста [23, 24]. Механизмы, ответственные за эту двойственность, еще не полностью ясны и, вероятно, в зависимости от стадии развития опухоли и тканеспецифического контекста, являются результатом посттрансляци-

онной обработки и образования сложных ассоциаций между рецепторами семафорин и другими типами связанных с мембраной рецепторов, таких как различные рецепторы адгезии, факторов роста и тирозинкиназ [15, 23, 24].

В выявленном нами альтернативном онкогенезе много неясного. Например, каким образом все богатство ЭФ, их множественность и разнонаправленность в конечном итоге реализуется в форме единого результирующего вектора, воздействующего на процесс возникновения опухолей? Почему онкогенез в различных исходных тканях, имеющих различную этиологию, под влиянием этого вектора проходит через некую точку дихотомии, после которой преимущественно развиваются либо доброкачественные, либо злокачественные неоплазии?

Мы полагаем, что вектором, объединяющим разнообразие экологические влияния на живой организм в процессе онкогенеза, может являться окислительный стресс [10]. При этом если мутагенез, как элемент онкогенеза, проявляется случайными мутациями в одиночных клетках, то эпигенез характеризуется системными процессами, охватывающими весь геном [5, 16], и весьма подвержен влиянию окислительного стресса [6]. Поэтому, хотя в литературе и описано возникновение ЗН либо ДО в зависимости от времени развития мутации в гене [12, 29], нам представляется, что эпигенез вследствие экологически обусловленного окислительного стресса в сравнении с мутагенезом является более вероятным кандидатом на роль «переключателя» в альтернативном онкогенезе [12].

На наш взгляд, наиболее вероятной причиной экологически обусловленного альтернативного онкогенеза являются природные ЭФ, поскольку для биогенных, абиогенных и космических влияний характерны многолетние циклы активности. Напротив, антропогенные воздействия обычно не подвержены значительным годовым колебаниям, за исключением событий катастрофического характера.

Выводы

Спорадические колебания заболеваемости как ДО, так и ЗН в популяции ДМВ являются случайными. Значительный вклад в их формирование вносят изменения комплекса ЭФ, характеризующиеся длительными многолетними циклами.

Направление дальнейшего изучения экологически обусловленного альтернативного онкогенеза мы видим, прежде всего, в проведении аналогичных исследований в расширенных временных и территориальных рамках с анализом связей между отдельными нозологическими формами ДО и ЗН. Математическое моделирование выявленных особенностей с подключением данных о накоплении ЗН во взятых под наблюдение когортах на протяжении последующей взрослой жизни, а также о динамике и степени выраженности ЭФ будет содействовать

прояснению роли конкретных пре- и постнатальных воздействий внешней среды в развитии различных форм опухолей.

Продолжение исследований в этом направлении с целью подтверждения либо опровержения наличия причинно-следственных связей, несомненно, требует расширения как спектра изучаемых факторов внешней среды, так и применяемого аналитического аппарата.

Авторство

Пинаев С. К. — концепция и дизайн исследования; Торшин В. И., Радыш И. В., Чижов А. Я. — анализ и интерпретация данных, утверждение присланной в редакцию рукописи; Пинаева О. Г. — участие в анализе данных.

Пинаев Сергей Константинович — SPIN 3986-4244; ORCID 0000-0003-0774-2376

Торшин Владимир Иванович — SPIN 8602-3159; ORCID 0000-0002-3950-8296

Радыш Иван Васильевич — SPIN 4780-5985; ORCID 0000-0003-0939-6411

Чижов Алексей Ярославович — SPIN 6701-2688; ORCID 0000-0003-0542-1552

Пинаева Ольга Геннадьевна — SPIN 1678-3743; ORCID 0000-0001-9676-845X

Благодарность

Благодарим Н. Э. Косых за помощь в сборе материалов.

Список литературы/ References

1. Агаджанян Н. А., Чижов А. Я., Ким Т. А. Болезни цивилизации // Экология человека. 2003. № 4. С. 8–11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-tsvivilizatsii> http://www.osu.ru/img/department/bio/otherpdffiles/part_2/05.pdf (дата обращения 06.02.2018).

Agadzhanyan N. A., Chizhov A. Ya., Kim T. A. Diseases of civilization. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2003, 4, pp. 8-11. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-tsvivilizatsii> http://www.osu.ru/img/department/bio/otherpdffiles/part_2/05.pdf (accessed: 06.02.2018). [In Russian]

2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 250 с. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf (дата обращения 02.11.2019).

Cancer in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2019, 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf (accessed: 02.11.2019).

3. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий». 2009. 244 с. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2007.pdf (дата обращения 02.11.2019).

Cancer in Russia in 2007 (incidence and mortality). Ed. V. I. Chissov, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. Moscow, 2009,

244 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2007.pdf (accessed: 02.11.2019).

4. Косых Н. Э., Савин С. З., Десятов А. Ю. Модели и методы популяционных эпидемиологических исследований социально значимых заболеваний (на примере злокачественных новообразований). Владивосток: Дальнаука, 2006. 148 с.

Kosykh N. E., Savin S. Z., Desyatov A. Yu. *Modeli i metody populyatsionnykh epidemiologicheskikh issledovaniy sotsial'no znachimykh zabolevaniy (na primere zlokachestvennykh novoobrazovaniy)* [Models and methods of population epidemiological studies of socially significant diseases (on the example of malignant neoplasms)]. Vladivostok, 2006, 148 p.

5. Лихтенштейн А. В. Генетическая и эпигенетическая составляющие канцерогенеза: Докл. 9. Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты», Нижний Новгород, 18–19 мая 2010 г. // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9, № 2. С. 54.

Likhtenshtein A. V. *Geneticheskaya i epigeneticheskaya sostavlyayushchie kantserogeneza: Dokl. 9. Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Otechestvennyye protivopukholveye preparaty», Nizhnii Novgorod, 18–19 maya 2010 g.* [Genetic and epigenetic components of carcinogenesis: Dokl. 9 All-Russian Scientific and Practical Conference «Domestic Antitumor Preparations», Nizhny Novgorod, May 18-19, 2010]. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]. 2010, 9 (2), p. 54.

6. Мелехова О. П. Свободнорадикальные процессы в эпигеномной регуляции развития. М.: Наука, 2010. 282 с.

Melekhova O. P. *Svobodnoradikal'nye protsessy v epigenomnoi regulyatsii razvitiya* [Free radical processes in the epigenome regulation of development]. Moscow, 2010, 282 p.

7. Петров Н. Н. О признаках однородности так называемых доброкачественных и злокачественных опухолей // Хирургия. 1956. № 2. С. 3–13.

Petrov N. N. On the signs of homogeneity of the so-called benign and malignant tumors. *Khirurgiya* [Surgery]. 1956, 2, pp. 3-13.

8. Пинаев С. К., Кустов В. И., Косых Н. Э. Подходы к изучению частоты доброкачественных опухолей в детской популяции // Вопросы онкологии. 1992. № 8. С. 969–974. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1300808> (дата обращения 02.11.2019).

Pinaev S. K., Kustov V. I., Kosykh N. E. Approaches to the study of the incidence of benign tumors into the child population. *Voprosy onkologii* [Problems in oncology]. 1992, 8, pp. 969-974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1300808> (accessed: 02.11.2019).

9. Хворова Л. А., Брыксин В. М., Гавриловская Н. В., Топаж А. Г. Математическое моделирование и информационные технологии в экологии и природопользовании: Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2013. 277 с.

Khvorova L. A., Bryksin V. M., Gavrilovskaya N. V., Topazh A. G. *Matematicheskoe modelirovanie i informatsionnye tekhnologii v ekologii i prirodopol'zovanii* [Mathematical modeling and information technologies in ecology and nature management]. Barnaul, 2013, 277 p.

10. Чижов А. Я., Пинаев С. К., Савин С. З. Экологически обусловленный оксидативный стресс как фактор онкогенеза // Технологии живых систем. 2012. № 1. С. 47–53.

Chizhov A. Ya., Pinaev S. K., Savin S. Z. Environmentally-related oxidative stress as a carcinogenesis factor. *Tekhnologii zhivykh sistem* [Technologies of living systems]. 2012, 1, pp. 47-53.

11. Abuetabh Y., Tiwari S., Chiu B., Sergi C. Semaphorins Biology and Their Significance in Cancer. *Austin. J. Clin. Pathol.* 2014, 1(2), p. 1009.

12. Agaimy A., Foulkes W. D. Hereditary SWI/SNF complex deficiency syndromes. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018 Feb 1. pii: S0740-2570(18)30002-9. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.01.002.

13. Breslow N. E., Langholz B. Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations. *Int. J. Cancer.* 1983, 32 (6), pp. 703-716.

14. Cancer in Adolescents and Young Adults: Pediatric Oncology / eds. A. Bleyer, R. Barr, L. Ries, J. Whelan, A. Ferrari; 2nd ed. Springer International Publishing AG, 2017, 825 p. DOI: 10.1007/978-3-319-33679-4.

15. Delloye-Bourgeois C., Bertin L., Thoinet K. et al. Microenvironment-Driven Shift of Cohesion/Detachment Balance within Tumors Induces a Switch toward Metastasis in Neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2017, 32 (4), pp. 427-443. e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.09.006.

16. Fucic A., Guszak V., Mantovani A. Transplacental exposure to environmental carcinogens: Association with childhood cancer risks and the role of modulating factors. *Reprod Toxicol.* 2017, 72, pp. 182-190. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.06.044.

17. Glenn M. Marshall, Daniel R. Carter, Belamy B. Cheung, Tao Liu, Marion K. Mateos, Justin G. Meyerowitz, William A. Weiss. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2014, 14 (4), pp. 277-289. DOI: 10.1038/nrc3679

18. Hooper M. L. Is sunlight an aetiological agent in the genesis of retinoblastoma? *Br J Cancer.* 1999, 79 (7-8), pp. 1273-1276.

19. Howell J. M., Auer-Grzesiak I., Zhang J., Andrews C. N., Stewart D., Urbanski S. J. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can. J. Gastroenterol.* 2012, 26 (7), pp. 452-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22803021> (accessed: 02.11.2019).

20. Ito D., Nojima S., Nishide M. et al. mTOR Complex Signaling through the SEMA4A-Plexin B2 Axis Is Required for Optimal Activation and Differentiation of CD8+ T Cells. *J Immunol.* 2015, 195(3), pp. 934-943. DOI: 10.4049/jimmunol.1403038.

21. Lombardi C., Heck J. E., Cockburn M., Ritz B. Solar UV radiation and cancer in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013, 22 (6), pp. 1118-1128. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1316.

22. Modonesi C., Oddone E., Panizza C., Gatta G. Childhood cancer and environmental integrity: a commentary and a proposal. *Rev Saude Publica.* 2017, 10 (51), p. 29. DOI: 10.1590/S1518-8787.2017051006744.

23. Nasarre P., Gemmill R., Drabkin H. The emerging role of class-3 semaphorins and their neuropilin receptors in oncology. *OncoTargets and Therapy.* 2014, 7, pp. 1663-1687. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S37744>.

24. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T. et al. The role of the semaphorins in cancer. *Cell Adh Migr.* 2016, 10 (6), pp. 652-674.

25. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T. et al. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor

progression. *Drug Resist Updat.* 2016, 29, pp. 1-12. DOI: 10.1016/j.drup.2016.08.001.

26. Shim K. S., Kim M. H., Shim C. N. et al. Seasonal trends of diagnosis of childhood malignant diseases and viral prevalence in South Korea. *Cancer Epidemiol.* 2017, 51, pp. 118-124. DOI: 10.1016/j.canep.2017.11.003.

27. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries A. G. L. et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology.* 2017, 18 (6), pp. 719-731. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9) (accessed: 02.11.2019).

28. Villeneuve P. J., Agnew D. A., Miller A. B., Corey P. N. Non-Hodgkin's lymphoma among electric utility workers in Ontario: the evaluation of alternate indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. *Occup. Environ. Med.* 2000, 57 (4), pp. 249-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10810111>. (accessed: 02.11.2019).

29. Vitte J., Gao F., Coppola G., Judkins A. R., Giovannini

M. Timing of Smarcb1 and Nf2 inactivation determines schwannoma versus rhabdoid tumor development. *Nat. Commun.* 2017, 8 (1), p. 300. DOI: 10.1038/s41467-017-00346-5.

30. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition. Available at: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours>. (accessed: 02.11.2019).

Контактная информация:

Пинаев Сергей Константинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом хирургии и эндоскопии ДПО ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

E-mail: pinaev@mail.ru

Тел. +7 914 544 02 20