

## КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ АДАПТАЦИИ К ДЫМУ И СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ НА ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2021 г. <sup>1</sup>С. К. Пинаев, <sup>2</sup>А. Я. Чижов, <sup>1</sup>О. Г. Пинаева

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Критические периоды адаптации (КПА) возникают при совпадении экологически обусловленных критических периодов, вызванных высокой интенсивностью факторов внешней среды (ФВС), и критических этапов онтогенеза, предопределяющих низкий уровень резистентности к этим факторам. В обзоре последовательно рассмотрен процесс дизадаптации от воздействия ФВС через развитие экологически обусловленного окислительного стресса (EROS) к эпигенезу, мутагенезу и онкогенезу. В качестве индикатора КПА рассматриваются новообразования, характерные для детей младшего возраста 0–4 лет: гемобластозы, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), эмбриональные опухоли и саркомы мягких тканей. Показана методика расчета критических этапов онтогенеза к дыму и солнечной активности, основанная на регрессионно-корреляционном анализе динамических рядов ФВС и частоты новообразований, с оценкой временной задержки (лага) между пиком экологического воздействия и всплеском заболеваемости. Предложен комплекс мероприятий по предупреждению КПА, включающий в себя диагностику и коррекцию адаптационных реакций, снижение риска развития EROS.

**Ключевые слова:** адаптация, дизадаптация, критические этапы онтогенеза, экология, факторы внешней среды, дым, солнечная активность, дети, рак, новообразования

## CRITICAL PERIODS OF ADAPTATION TO SMOKE AND SOLAR ACTIVITY IN HUMAN ONTOGENESIS: A REVIEW

<sup>1</sup>S. K. Pinaev, <sup>2</sup>A. Ya. Chizhov, <sup>1</sup>O. G. Pinaeva

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk; <sup>2</sup>Russian Peoples' Friendship University Moscow, Russia

Critical periods of adaptation occur when ecologically determined critical periods, caused by a high intensity of environmental factors, and critical stages of ontogenesis, predetermining a low level of resistance to these factors, coincide. We present a qualitative synthesis of the literature on human disadaptation caused by selected environmental factors through the mechanism of environmentally related oxidative stress (EROS) linked to epigenesis, mutagenesis, and oncogenesis. As an indicator of deleterious effects of exposure to environmental factors during critical periods we considered leukemia, lymphomas, tumors of the central nervous system, embryonic tumors and soft tissue sarcomas among children. We present a method for calculating the critical stages of ontogenesis and their sensitivity to smoke and solar activity time series analysis on the associations between environmental factors and the incidence of neoplasms with estimation of time lag between the exposures and the outcomes. Moreover, we propose a set of measures to reduce the negative impact of the environmental factors during critical periods of human ontogenesis.

**Key words:** adaptation, disadaptation, critical stages of ontogenesis, ecology, environmental factors, smoke, solar activity, children, cancer, neoplasms

### Библиографическая ссылка:

Пинаев С. К., Чижов А. Я., Пинаева О. Г. Критические периоды адаптации к дыму и солнечной активности на этапах онтогенеза (обзор литературы) // Экология человека. 2021. № 11. С. 4–11.

### For citing:

Pinaev S. K., Chizhov A. Ya., Pinaeva O. G. Critical Periods of Adaptation to Smoke and Solar Activity in Human Ontogenesis: a Review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 11, pp. 4-11.

Способность к адаптации в условиях изменяющихся параметров факторов внешней среды (ФВС) 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 на критическом этапе онтогенеза приводит к срыву в дизадаптацию даже при незначительных, триггерных изменениях параметров окружающего мира. Таким образом, способность либо неспособность к адаптации определяется балан-

сом между интенсивностью ФВС 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).

В настоящей работе мы исследовали возможность оценки КПА на основе как литературных данных, так и результатов собственных исследований о связях злокачественных новообразований с такими ФВС, как дым и солнечная активность.

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 [1]. В связи с этим пренатальный онтогенез согласно клинической практике традиционно подразделяется на четыре этапа: прогенез (гаметогенез), бластогенез, эмбриогенез, фетогенез [2].

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 [1].

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 [1]. Наряду с этим огромное значение имеет баланс между уровнем мутагенных воздействий и эффективностью системы репарации ДНК [1].

Важно отметить, что в развитии каждого эмбрионального зачатка есть свой критический этап онтогенеза, причем для различных органов и систем они 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 [1].

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 2–5-го месяцев внутриутробного развития, а также постнатальные этапы овогенеза и сперматогенеза [1, 12]. На преконцептивном этапе 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 [30].

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 функцио-

нальных систем, дифференцировки полового аппарата (20–24 недели) и непосредственно момент рождения. В постнатальной жизни критическими являются периоды новорожденности (до 28 дней), младенчества (до 1 года) и полового созревания (11–16 лет) [1]. Дети в период бурного развития с несформировавшейся адаптационной системой входят в группу, особо чувствительную к действию геомагнитных и метеорологических воздействий [3].

На возможности адаптации к ФВС помимо периода онтогенеза влияет интенсивность этих факторов. При этом срыв адаптации возможен как при воздействии фактора низкой интенсивности на этапе онтогенеза, предопределяющем критическую чувствительность, так и вследствие высокоинтенсивного воздействия, превышающего нормальный уровень резистентности. Воздействия последнего рода можно рассматривать как экологически обусловленные критические периоды.

Подразделить ФВС можно на антропогенные, вызванные деятельностью человека, и природные, обусловленные естественными причинами. Интенсивность антропогенных ФВС, 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 со сжиганием сельскохозяйственных отходов.

Природные экологические факторы, в отличие от антропогенных, чаще характеризуются не монотонными, а циклическими многолетними процессами со значительными перепадами интенсивности. Поэтому экологически обусловленные критические периоды связаны прежде всего с природными ФВС, что создает благоприятные условия для изучения их связей с дизадаптацией различного рода. В свою очередь, изучение ФВС, 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 оценить на основе сведений об эффектах воздействия на человеческую популяцию дыма лесных пожаров.

На человеческую популяцию воздействуют различные виды дыма: дым природных пожаров, дым вследствие использования органических материалов для отопления, промышленный дым, дым в результате сжигания отходов сельского хозяйства, выхлопные газы транспортных средств, дым вследствие курения табака, марихуаны и курительных смесей. Значительный вклад в задымление атмосферы вносят источники антропогенного происхождения. Общим для всех видов дыма, с точки зрения их онкогенного влияния,

является наличие микрочастиц углерода размерами 10 и 2,5 нанометра (PM10 и PM2.5), а также полициклических ароматических углеводородов.

Природные пожары в числе других ФВС угрожают самым 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 [15].

Другим природным фактором физической природы, оказывающим значительное влияние на все живое на Земле, является активность Солнца. Как заметил основоположник гелиобиологии Александр Леонидович Чижевский, «...и человек и микроб — существа не только земные, но и космические, связанные всей своей биологией, всеми молекулами, всеми частицами своих тел с космосом, с его лучами, потоками и полями» [13]. Несмотря на то, что влияние солнечной активности на живые организмы обсуждается на протяжении десятков лет, однозначные общепринятые представления до настоящего времени не сформированы. Видимо, это связано с малыми интенсивностями электромагнитных полей, расхождением теоретических представлений и междисциплинарностью исследований [3].

Известно, что многие ФВС реализуют свой потенциал через индукцию окислительного стресса. Установлено, что к развитию окислительного стресса приводят бисфенол А, активное и пассивное курение [18]. Количество в дыме микрочастиц углерода PM2,5 и PM10 вследствие использования биомассы в качестве топлива при приготовления пищи положительно коррелирует с истощением уровня антиоксидантных ферментов и усилением перекисного окисления липидов [44]. Переменное магнитное поле 50 Гц и статические магнитные поля вызывают повышение активности, концентрации и времени жизни парамагнитных свободных радикалов с развитием окислительного стресса [21, 28]. В свете изложенного экологически обусловленный окислительный стресс — EROS (аббревиатура от английского «Environmentally related oxidative stress») — можно рассматривать как «точку сборки» разнообразных ФВС в единый вектор [42].

После своего возникновения окислительный стресс обладает мощным потенциалом развития благодаря запуску цепной реакции образования вторичных радикалов. Также этому способствует нарастающий перекос в системе «оксиданты — антиоксиданты» вследствие истощения уровня антиоксидантных ферментов [44]. Ключевую роль в развитии и поддержании дисбаланса «оксиданты — антиоксиданты» играет состояние митохондрий, поскольку их дисфункция может явиться одной из причин повышенной чувствительности к воздействию ФВС, а после возникновения окислительного стресса стать его следствием, замкнув, таким образом, патологический круг [19].

Нарастающий EROS приводит к эпигеномным нарушениям, мутациям и в конечном итоге к опухолевой

трансформации клеток. На этапе плацентарного развития чувствительную мишень для EROS в организме эмбриона и плода представляют эмбриональный и фетальный гемоглобины, запускающие вследствие своей нестабильности цепную реакцию его усиления [26]. Дополнительное усиление окислительного стресса происходит в митохондриях всех активно пролиферирующих клеток, особенно конуса роста аксона, костного мозга и эндотелия, где присутствует SEMA 7 A. В норме этот семафорин обеспечивает аксональное наведение, ангиогенез и пролиферацию иммунных клеток. При возникновении нарушения в его работе возможен переход физиологической пролиферации в опухолевую трансформацию [36].

Воздействие загрязнения воздуха может вызвать изменения в способности к репарации ДНК у плода и новорожденного [37]. Курение матерей влияет на ключевые биологические пути у новорожденных через внутриутробную эпигенетическую модификацию, приводя к значительному метилированию в 15 генах, связанных с различными сигнальными путями, включая рак, клеточный цикл, сигнализацию рецептора ERα, ангиогенез и функцию иммунной системы [45].

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 [16], воздействием статического и переменного магнитного поля 50 Гц [21, 28]. Трансплацентарное внутриутробное воздействие твердых частиц связано с увеличением общей скорости плацентарных мутаций в сочетании с эпигенетическими изменениями в основных генах репарации ДНК и генах супрессоров опухолей [37].

Помимо мутагенеза вследствие EROS процесс опухолевой трансформации может быть запущен белками MICAL. Семейство MICAL представлено редокс-активными ферментами, опосредующими передачу сигналов семафорина и являющимися прямыми регуляторами формы и подвижности клеток. Белки MICAL работают через специфическое обратимое посттрансляционное окисление актина, обеспечивая разборку и реконструкцию цитоскелета, которая лежит в основе многих аспектов поведения как нормальных, так и раковых клеток [50].

Помимо запуска процесса канцерогенеза EROS оказывает также прямое иммуносупрессивное действие, поскольку клетки иммунной системы являются особо уязвимыми в силу высокой метаболической активности и собственной продукции активных форм кислорода [19]. Возникающий иммунодефицит, в свою очередь, повышает шансы на выживание у трансформированных клеток.

Таким образом, развитие ряда злокачественных новообразований можно рассматривать как маркер

КПА к определенным ФВС. Однако выявление этих факторов при новообразованиях у взрослых затруднено длительным временем реализации канцерогенных воздействий, которое может составлять многие годы и даже десятилетия. В отличие от взрослых около половины случаев злокачественных новообразований у детей имеет пренатальное происхождение и развивается в возрасте 0–4 лет [27]. В связи с этим изучение данных о частоте опухолей у детей можно использовать как чувствительный индикатор, позволяющий быстро и чутко улавливать признаки онкогенного воздействия на человеческую популяцию, а в качестве маркерных процессов, отражающих влияние ФВС, рассматривать наиболее характерные для детского возраста гемобластозы, эмбриональные неоплазии, опухоли мягких тканей и ЦНС.

Эпидемиологические исследования, проведенные методом «случай — контроль», а также путем изучения популяционной частоты злокачественных новообразований, дают представление об их связи с ФВС. Однако они не позволяют определить критические этапы онтогенеза к воздействию ФВС. Для их выявления мы разработали методику, суть которой заключается в изучении корреляции между динамическими рядами экологических факторов и злокачественных новообразований в последовательных итерациях с временной задержкой (лагом) от 0 до 10 лет. Лучше всего этот метод работает при изучении ФВС, имеющих значительный ежегодный размах интенсивности, поскольку при совпадении пиковых значений экологических факторов с критическими этапами онтогенеза возникают КПА, проявляющиеся всплесками онкологической заболеваемости у детей. При этом наличие достоверной корреляции указывает на наличие связи изучаемого ФВС с опухолями, а величина лага позволяет судить о критическом этапе онтогенеза у конкретной ткани-мишени к определенному онкогенному воздействию. Результаты применения этого метода показаны ниже.

Лейкоз, являющийся наиболее частой формой злокачественных новообразований у детей, последовательно демонстрирует положительные ассоциации с плотностью транспортного трафика [35]. Проведенный в Испании кластерный анализ случаев острого лейкоза у детей подтверждает в качестве экологического фактора, причастного к его возникновению, пренатальное воздействие табачного дыма [20]. Прекоцептивное влияние курения отца также достоверно ассоциировано с увеличением развития острого лейкоза у детей [38]. Согласно нашим данным, существует значительная связь частоты лейкоза в когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае с числом лесных пожаров при лаге 2 года [14]. Таким образом, прекоцептивный этап онтогенеза за 2 года до рождения можно рассматривать как критический к воздействию дыма при лейкозе.

Исследования связи ультрафиолетового излучения (УФИ) с частотой лейкоза у детей демонстрируют неоднозначные результаты. Так, проведенное во

Франции исследование 9 082 случаев лейкоза у детей, зарегистрированных с 1990 по 2009 г., показало связь более высокой заболеваемости острого лимфоидного лейкоза в детском возрасте с воздействием УФИ [22]. Продолжение этого исследования применительно к 1 511 случаям детского лейкоза, зарегистрированных во Франции в 2003–2004 и 2010–2011 гг., подтвердило наличие ранее установленной связи УФИ с острым лимфоидным лейкозом у детей и позволило предположить важность пренатального воздействия УФИ [23]. В то же время по данным канцер-регистра штата Калифорния установлено, что у детей младшего возраста УФИ Солнца уменьшает шанс развития острого лимфобластного лейкоза [34].

Эти различия могут быть обусловлены тем, что помимо УФИ к возникновению лейкоза у детей имеют отношение и 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 заболевания лейкозом детей в Дании 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 [39]. Результаты наших исследований показали, что существует значительная связь между солнечной активностью через 3 года после рождения детей и частотой возникновения лейкоза в когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае [14]. Последующее изучение заболеваемости лейкозом в детской популяции России 0–14 лет на протяжении 23 лет также показало наличие сильной связи с активностью Солнца в 1997–2019 гг. с лагом в 2 года [41].

При анализе данных популяционной заболеваемости для получения представления о критическом этапе онтогенеза следует вычесть полученный лаг из среднего возраста диагностирования, который при лейкозе составляет 6 лет [5]. В результате расчета мы приходим к тому, что критический возраст воздействия повышенной солнечной радиации в контексте увеличения частоты лейкоза приходится на 3–4 года, что совпадает с данными анализа заболеваемости в когортах детей 0–4 лет.

В отношении причин возникновения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей большинство исследователей указывают на обратную связь между инсоляцией и частотой данной патологии. Так, проведенное в Сингапуре исследование методом «случай — контроль» показало защитную роль пребывания на Солнце в отношении риска развития НХЛ у детей [49]. По данным Lombardi С. с соавторами [34], у детей младшего возраста УФИ Солнца уменьшает шанс развития НХЛ. 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 [40]. Напротив, при исследе-



довании, проведенном в различных областях Англии и Уэльса, обнаружен рост заболеваемости НХЛ при увеличении уровня УФИ [17].

Ранее при изучении заболеваемости НХЛ в когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае нами была выявлена ее связь с активностью Солнца за 1 год до рождения детей [8]. Исследование такой связи в детской популяции 0–14 лет в России в 1997–2008 гг. установило наличие корреляции с лагом 4–7 лет [41]. Средний возраст установления диагноза НХЛ у детей – 6 лет [5]. Вычитание из него величины лага позволяет определить критический к влиянию Солнца этап онтогенеза при возникновении НХЛ, который находится в диапазоне от преконцептивного (1 год до рождения) до возраста 2 года.

Связь с выхлопными газами обнаружена также при опухолях ЦНС у детей. 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 ЦНС, особенно эпендимомой [24]. 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 [29]. 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) [48]. Имеются свидетельства об онкогенном эффекте пренатального и постнатального воздействия древесного дыма при использовании закрытых дровяных печей, приводящего к увеличению риска развития опухолей ЦНС у детей [29]. Сообщений о связи солнечной активности с опухолями ЦНС нам не встретилось.

Результаты наших исследований не выявили связи опухолей ЦНС с активностью Солнца и подтвердили роль дыма в их возникновении. Было установлено, что частота новообразований ЦНС в когортах детей 0–4 лет в Хабаровском крае имеет значительную корреляционную связь с числом лесных пожаров через 1 год после рождения детей [8]. Это дает основание говорить о том, что на указанный возраст приходится наиболее уязвимый этап онтогенеза при данной патологии.

В ряде исследований обнаружена связь эмбриональных опухолей с дымом. По данным канцер-регистра Техаса, вероятность возникновения в возрасте до 5 лет нейробластомы, нефробластомы, ретинобластомы и гепатобластомы увеличена у потомства матерей, живущих в пределах 500 м от главной дороги (OR = 1,24), а наиболее сильные ассоциации отмечены для односторонней ретинобластомы (OR = 2,57) [33]. 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 [31]. Если оба родителя курящие, относительный риск гепатобластомы у потомства удваивается по сравнению с ситуацией, когда никто из родителей не курит [47]. Связь с интенсивностью УФИ Солнца в различных географических популяциях человека установлена при ретинобластоме [32].

Наши исследования в когортах детей младшего возраста 0–4 лет на территории Хабаровского края позволили уточнить связь ФВС с эмбриональными опухолями [7]. Согласно полученным данным, активность Солнца в год рождения детей связана с заболеваемостью саркомами мягких тканей, а число Вольфа в возрасте 3 года коррелирует с частотой нефробластомы. В то же время заболеваемость такими нейrogenными эмбриональными опухолями, как нейробластома и ретинобластома, оказалась связанной с числом лесных пожаров в год рождения детей.

Таким образом, применение лага при определении связи между динамическими рядами ФВС и частотой злокачественных новообразований как в когортах детей младшего возраста 0–4 лет, так и в детской популяции 0–14 лет в целом позволяет выявить этапы онтогенеза, наиболее уязвимые к развитию экологически обусловленных КПА. Это дает возможность, исходя из полученных данных, осуществлять целенаправленную профилактику.

Для предупреждения экологически обусловленной дизадаптации может быть использован метод диагностики адаптационных реакций с их последующей коррекцией препаратами адаптогенов, разработанный Гаркави Л. Х. с соавт. [4]. Исходя из роли EROS, для улучшения антиоксидантной защиты у будущих родителей, а также у молодых мам и детей младшего возраста рекомендуется употреблять достаточное количество свежих овощей, фруктов и витаминов [35].

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-1α) и за счет усиления антиоксидантных ферментов [43]. Способность активировать NRF2 установлена для куркумина [25] и группы соединений, относящихся к алкил катехолам. Алкил катехолы содержатся в традиционных ферментированных продуктах и напитках, образуясь там в результате микробного синтеза *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus collinoides* из содержащихся во фруктах и овощах фенольных кислот [46].

Возможность эффективной коррекции антенатальной гипоксии и профилактики развития окислительного стресса установлена в эксперименте для препаратов группы регуляторных пептидов [9–11].

Перспективным направлением для предупреждения экологически обусловленной дизадаптации, направленным на устранение иммуносупрессивного действия EROS, представляется использование препаратов трансфер фактора. Трансфер факторы представляют собой группу пептидов Т-клеточного происхождения, обладающих способностью передавать иммунный опыт от иммунного донора реципиенту, а также регулировать функции клеточного иммунитета НК-клеток и Т-лимфоцитов [6]. Применение в комплексе различных методов профилактики позволяет рассчитывать на значимое уменьшение риска развития экологически обусловленных КПА и уменьшение частоты возникновения обусловленных ими злокачественных новообразований.

#### Авторство

Пинаев С. К. — концепция и дизайн исследования; 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

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

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

#### Список литературы/ References

1. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб., 2007. 640 с.

Baranov V. S., Kuznetsova T. V. *Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects*. Saint Petersburg, 2007, 640 p. [In Russian]

2. Биркун А. А., Власюк В. В., Гуревич П. С. и др. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: руководство для врачей в 2 т. Т. 1 / под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. М.: Медицина, 1989. 384 с.

Birkun A. A., Vlasjuk V. V., Gurevich P. S. et al. *Pathological anatomy of diseases of the fetus and child. A guide for doctors in 2 vol., vol. 1*. Moscow, 1989, 384 p. [In Russian]

3. Бреус Т. К. Космическая и земная погода и их влияние на здоровье и самочувствие людей // Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика. Вып. 2 / под ред. Р. Р. Назирова. М.: КДУ, 2010. С. 99–110.

Breus T. K. Space and terrestrial weather and their impact on health and well-being of people. *Methods of nonlinear analysis in cardiology and oncology: Physical approaches and clinical practice*. Iss. 2. Moscow, 2010, pp. 99-110. [In Russian]

4. Гаркави Л. Х., Квакуина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедис, 1998. 565 с.

Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuzmenko T. S. *Antistress reactions and activation therapy*. Moscow, 1998, 565 p. [In Russian]

5. Желудкова О. Г., Поляков В. Г., Рыков М. Ю., Сусулева Н. А., Турабов И. А. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические реко-

мендации / под ред. В. Г. Полякова, М. Ю. Рыкова. СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2017. 52 с.

Zheludkova O. G., Polyakov V. G., Rykov M. Yu., Susuleva N. A., Turabov I. A. *Clinical manifestations of cancer in children: practical recommendations*. Saint Petersburg, 2017, 52 p. [In Russian]

6. Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием Трансфер Факторов: методическое письмо. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2004. 34 с.

*Immunorehabilitation for infectious-inflammatory and somatic diseases using Transfer Factors: Methodological letter*. Moscow, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 2004, 34 p. [In Russian]

7. Пинаев С. К., Чижов А. Я. Риск развития эмбриональных опухолей у детей в зависимости от радиации Солнца и дыма лесных пожаров // Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 1. С. 68–78. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-68-78.

Pinaev S. K., Chizhov A. Ya. Impact of solar activity and the wildfire smoke on the risk of embryonal tumors in young children. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2020, 29 (1), pp. 68-78. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-68-78. [In Russian]

8. Пинаев С. К., Чижов А. Я. Системный анализ влияния солнечной радиации и дыма лесных пожаров на риск развития злокачественных новообразований у детей // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5, № 4. Прил. С. 9. URL: <https://umo.abvpress.ru/jour/article/view/187/167> (дата обращения: 08.09.2021).

Pinaev S. K., Chizhov A. Ya. Systematic analysis of the effect of solar radiation and forest fire smoke on the risk of developing malignant neoplasms in children. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* [Advances in Molecular Oncology]. 2018, 5 (4), Spl., p. 9. Available at: <https://umo.abvpress.ru/jour/article/view/187/167> (accessed: 09.09.2021) [In Russian]

9. Пинаева О. Г., Лебедько О. А., Яковенко Д. В., Тимошин С. С., Пинаев С. К., Сазонова Е. Н. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые показатели тканевого гомеостаза печени белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157, № 3. С. 301–304. DOI: 10.1007/s10517-014-2557-2.

Pinaeva O. G., Lebed'ko O. A., Yakovenko D. V., Timoshin S. S., Pinaev S. K., Sazonova E. N. Effects of Antenatal Hypoxia on the Parameters of Tissue Homeostasis in the Liver of Albino Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014, 157 (3), pp. 327-329. DOI: 10.1007/s10517-014-2557-2. [In Russian]

10. Пинаева О. Г., Лебедько О. А., Пинаев С. К., Сазонова Е. Н. Влияние неонатального введения даларгина на морфометрические показатели гепатоцитов и свободнорадикальное окисление в организме белых крыс, перенесших антенатальную гипоксию // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 3. С. 67–71. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079671> (дата обращения: 08.09.2021).

Pinaeva O. G., Lebed'ko O. A., Pinaev S. K., Sazonova E. N. The effect of neonatal administration of dalargin on morphometric indexes of hepatocytes and free radicals oxidation in albino rats exposed to hypoxia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far Eastern medical journal]. 2017, 3, pp. 67-71. [In Russian]

11. Пинаева О. Г., Лебедько О. А., Пинаев С. К., Сазонова Е. Н. Гепатопротективное влияние неонатального введения неопиатного аналога лей-энкефалина на половозрелых белых крыс, перенесших антенатальную

гипоксию // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167, № 4. С. 409–412. DOI: 10.1007/s10517-019-04542-9.

Pinaeva O. G., Lebed'ko O. A., Pinaev S. K., Sazonova E. N. Hepatoprotective Effect of Neonatal Administration of Non-Opioid Leu-Enkephalin Analogue in Adult Albino Rats Subjected to Antenatal Hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019, 167 (4), pp. 409-412. DOI: 10.1007/s10517-019-04542-9. [In Russian]

12. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. 3-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. 560 с.

Smetnik V. P., Tumilovich L. G. *Non-Operative Gynecology: A Guide for Physicians*. Moscow, 2003, 560 p. [In Russian]

13. Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь. Изд. 2-е. М.: Мысль, 1976. 367 с.

Chizhevsky A. L. *Terrestrial echo of solar storms*. Moscow, 1976, 367 p. [In Russian]

14. Чижов А. Я., Пинаев С. К. Системный анализ влияния солнечной радиации и дыма лесных пожаров на риск лейкоза у детей // Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 4. С. 87–94. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-87-94.

Chizhov A. Ya., Pinaev S. K. Effects of solar radiation and woodsmoke on risk of childhood leukaemia: system analysis. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2018, 27 (4), pp. 87-94. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-87-94.

15. Щербов Б. Л., Лазарева Е. В., Журкова И. С. Лесные пожары и их последствия. Новосибирск: ГЕО, 2015. 211 с.

Shcherbov B. L., Lazareva E. V., Zhurkova I. S. *Forest fires and their consequences*. Novosibirsk, 2015, 211 p. [In Russian]

16. *Air pollution and cancer (IARC Scientific Publications; 161)*. Ed. by Straif K., Cohen F., Samet J., 170 p.

17. Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ*. 1996, 312 (7039), pp. 1128-1131. DOI: 10.1136/bmj.312.7039.1128.

18. Bono R., Bellisario V., Tassinari R., Squillacioti G., Manetta T., Bugiani M., Migliore E., Piccioni P. Bisphenol A, Tobacco Smoke, and Age as Predictors of Oxidative Stress in Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019, 16 (11), pii: E2025. DOI: 10.3390/ijerph16112025.

19. Breda C. N. S., Davanzo G. G., Basso P. J., Saraiva Câmara N. O., Moraes-Vieira P. M. M. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol*. 2019, 26, p. 101255. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101255.

20. Cárceles-Álvarez A., Ortega-García J. A., López-Hernández F. A., Orozco-Llamas M., Espinosa-López B., Tobarra-Sánchez E., Alvarez L. Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History. *Environ. Res*. 2017, 156, pp. 605-612. DOI: 10.1016/j.envres.2017.04.019.

21. Consales C., Cirotti C., Filomeni G., Panatta M., Butera A., Merla C., Lopresto V., Pinto R., Marino C., Benassi B. Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells. *Mol. Neurobiol*. 2018, 55 (7), pp. 5698-5714. DOI: 10.1007/s12035-017-0791-0.

22. Coste A., Goujon S., Boniol M., Marquant F., Faure L., Doré J. F., Hémon D., Clavel J. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes Control*. 2015, 26 (9), pp. 1339-49. DOI: 10.1007/s10552-015-0629-x.

23. Coste A., Hémon D., Orsi L., Boniol M., Doré J. F., Faure L., Clavel J., Goujon S. 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. *Cancer Causes Control*. 2017, 28 (10), pp. 1075-1083. DOI: 10.1007/s10552-017-0936-5.

24. Danysh H. E., Zhang K., Mitchell L. E., Scheurer M. E., Lupo P. J. Maternal residential proximity to major roadways at delivery and childhood central nervous system tumors. *Environ Res*. 2016, 146, pp. 315-322. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.012.

25. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015, 22 (3), pp. 377-388. DOI: 10.1038/cdd.2014.150.

26. Fossen Johnson S. Methemoglobinemia: Infants at risk. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2019, 49 (3), pp. 57-67. DOI: 10.1016/j.cppeds.2019.03.002.

27. 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.

28. Ghodbane S., Lahbib A., Sakly M., Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. *Biomed. Res. Int*. 2013, p. 602987. DOI: 10.1155/2013/602987.

29. Greenop K. R., Hinwood A. L., Fritschi L., Scott R. J., Attia J., Ashton L. J., Heath J. A., Armstrong B. K., Milne E. Vehicle refuelling, use of domestic wood heaters and the risk of childhood brain tumours: Results from an Australian case-control study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015, 62 (2), pp. 229-234. DOI: 10.1002/pbc.25268.

30. Hantsoo L., Jašarević E., Criniti S., McGeehan B., Tanes C., Sammel M. D., Elovitz M. A., Compher C., Wu G., Epperson C. N. Childhood adversity impact on gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy. *Brain Behav. Immun*. 2019, 75, pp. 240-250. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.005.

31. Heck J. E., Wu J., Lombardi C., Qiu J., Meyers T. J., Wilhelm M., Cockburn M., Ritz B. Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environ. Health Perspect*. 2013, 121 (11-12), pp. 1385-1391. DOI: 10.1289/ehp.1306761.

32. Hooper M. L. Is sunlight an aetiological agent in the genesis of retinoblastoma? *Br. J. Cancer*. 1999, 79 (7-8), pp. 1273-1276. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690204.

33. Kumar S. V., Lupo P. J., Pompeii L. A., Danysh H. E.. Maternal Residential Proximity to Major Roadways and Pediatric Embryonal Tumors in Offspring. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018, 15 (3), p. 505. DOI: 10.3390/ijerph15030505.

34. 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.

35. Metayer C., Dahl G., Wiemels J., Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016, 138 (Suppl. 1), S45-S55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940977> DOI: 10.1542/peds.2015-4268H.

36. 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.drug.2016.08.001.

37. Neven K. Y., Saenen N. D., Tarantini L. et al. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort



study. *Lancet Planet. Health*. 2018, 2 (4), e174-e183. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30049-4.

38. Orsi L., Rudant J., Ajrouche R., Leverger G., Baruchel A., Nelken B., Pasquet M., Michel G., Bertrand Y., Ducassou S., Gandemer V., Lutz P., Saumet L., Moreau P., Hemon D., Clavel J. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control*. 2015, 26 (7), pp. 1003-1017. DOI: 10.1007/s10552-015-0593-5.

39. Pedersen C., Johansen C., Schüz J., Olsen J. H., Raaschou-Nielsen O. Residential exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark. *Br. J. Cancer*. 2015, 113 (9), pp. 1370-1374. DOI: 10.1038/bjc.2015.365.

40. Petridou E. T., Dikaloti S. K., Skalkidou A., Andrie E., Dessypris N., Trichopoulos D. Childhood Hematology-Oncology Group. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control*. 2007, 18 (9), pp. 1031-1037. DOI: 10.1007/s10552-007-9044-2.

41. Pinaev S. K., Chizhov A. Ya., Pinaeva O. G. Critical periods of adaptation to oncogenic environmental factors at the stages of ontogenesis. *Actual Problems of Ecology and Environmental Management (APEEM 2021)*. E3S Web of Conferences 265, 06006 (2021). DOI: 10.1051/e3sconf/202126506006

42. Pinaev S. K., Pinaeva O. G., Chizhov A. Ya. Environmentally-induced alternative oncogenesis: EROS arrows. *Actual Problems of Ecology and Environmental Management: Cooperation for Sustainable Development and Environmental Safety (APEEM 2020)*. E3S Web of Conferences 169, 04006 (2020) DOI: 10.1051/e3sconf/202016904006.

43. Qian Q., Chen W., Cao Y., Cao Q., Cui Y., Li Y., Wu J. Targeting Reactive Oxygen Species in Cancer via Chinese Herbal Medicine. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 9240426. DOI: 10.1155/2019/9240426.

44. Rabha R., Ghosh S., Padhy P. K. Indoor air pollution in rural north-east India: Elemental compositions, changes in haematological indices, oxidative stress and health risks. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018, 165, pp. 393-403. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.014.

45. Rotroff D. M., Joubert B. R., Marvel S. W., Håberg S. E., Wu M. C., Nilsen R. M., Ueland P. M., Nystad W., London S. J., Motsinger-Reif A. Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in Utero. *BMC Genomics*. 2016, 17 (1), p. 976. DOI: 10.1186/s12864-016-3310-1.

46. Senger D. R., Li D., Jaminet S. C., Cao S. Activation of the Nrf2 Cell Defense Pathway by Ancient Foods: Disease Prevention by Important Molecules and Microbes Lost from the Modern Western Diet. *PLoS One*. 2016, 11 (2), e0148042. DOI: 10.1371/journal.pone.0148042.

47. Sorahan T., Lancashire R. J. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br. J. Cancer*. 2004, 90 (5), pp. 1016-1018. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601651.

48. Volk J., Heck J. E., Schmiegelow K., Hansen J. 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. *Occup. Environ. Med.* 2019, 76 (11), pp. 809-817. DOI: 10.1136/oemed-2019-105847.

49. Wong K. Y., Tai B. C., Chia S. E., Kuperan P., Lee K. M., Lim S. T., Loong S., Mow B., Ng S. B., Tan L., Tan S. Y., Tan S. H., Tao M., Wong A., Wong G. C., Seow A. Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore. *Cancer Causes Control*. 2012, 23 (7), pp. 1055-1064. DOI: 10.1007/s10552-012-9974-1.

50. Yoon J., Terman J. R. MICAL redox enzymes and actin remodeling: New links to classical tumorigenic and cancer pathways. *Mol. Cell. Oncol.* 2017, 5 (1), e1384881. DOI: 10.1080/23723556.2017.1384881.

#### 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