

УДК 523.98:616.714.1-007.125

## СОЛНЕЧНАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ДАУНА

© 2009 г. П. Е. Григорьев, \*Н. А. Афанасьева,  
\*\*А. М. Вайсерман

Таврический гуманитарно-экологический институт,

\*Крымский государственный медицинский университет

им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь, Украина

\*\*Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев, Украина

Проанализированы особенности гелиогеофизической обстановки накануне зачатия детей с простой формой синдрома Дауна по данным Крымского и Харьковского медико-генетических центров за 1974–2006 годы. Использованы группы сравнения и соответствующие контрольные группы с установленными диагнозами и сроками зачатия. Путем ретроспективного анализа гелиогеофизической обстановки с помощью метода наложения эпох установлено, что в неделю, предшествующую зачатию детей с синдромом Дауна, вероятна повышенная солнечная активность (относительно средних значений для данной фазы 11-летнего цикла). Данная статистически значимая особенность гелиогеофизической обстановки является единственной, воспроизводимой на двух независимых группах сравнения. Возрастание интенсивности ультрафиолетового излучения, связанное с повышением солнечной активности, может прямо или опосредованно воздействовать на процессы созревания яйцеклетки, увеличивая вероятность возникновения нерасхождения хромосом в процессе мейотических делений.

**Ключевые слова:** гелиогеофизические факторы, солнечная активность, синдром Дауна.

Синдром Дауна — самая частая форма хромосомной патологии у человека. Среди его цитогенетических форм наиболее распространены трисомия 21 хромосомы, или простая форма (94 % наблюдений), транслокационная форма (4 %), мозаицизм (2 %) [9]. Простая форма синдрома Дауна является ненаследственной; то есть возникает на уровне репродуктивного процесса в половых клетках родителей: в 86–95 % случаев имеет место материнское нерасхождение хромосом, лишь в 5–10 % — отцовское [11].

Помимо возраста родителей, режима половой жизни, проживания в зонах экологической напряженности, повышенного радиационного фона [2] отмечается необходимость существования природных планетарных факторов риска данного заболевания: на это указывает наличие цикличности в заболеваемости, ее синхронная динамика в разных странах и географических зонах [3, 4]. Однако пока не удается обнаружить сезонных эффектов в распределении рождений потомства с синдромом Дауна [18]. При этом имеются данные о существовании статистически достоверных связей заболеваемости синдромом Дауна с гелиогеофизическими факторами. В частности, количество рождений детей с синдромом Дауна в Северной Европе возрастает в годы с высокой солнечной активностью [10]; между количеством рождений детей с синдромом Дауна в Израиле и солнечной активностью в год, предшествующий рождению, существует отрицательная корреляция [19]; частота встречаемости синдрома Дауна, по данным г. Томска и области, возрастает в годы с низкой солнечной активностью [5]. Несогласованность результатов этих работ может объясняться не только региональными отличиями, но и особенностями выбора временного масштаба сопоставляемых показателей (в работах использовались годовые или месячные данные). Однако воздействие средовых факторов может носить кратковременный (в диапазоне суток — недель) характер, приурочиваясь к критическим периодам, когда структуры развивающегося организма наиболее чувствительны к любым внешним воздействиям [9].

Цель исследования — анализ особенностей гелиогеофизической обстановки накануне зачатия потомства с простой формой синдрома Дауна.

### Методы

Для данного исследования из документации мониторинга врожденных пороков развития в Крыму, проводимого Крымским республиканским медико-генетическим центром, для анализа были отобраны случаи рождения детей с простой формой синдрома Дауна с клинически подтвержденным диагнозом и с точной датировкой даты зачатия (исходя из

комплекса анамнестических данных) – 313 случаев за 1974–2006 годы. В качестве контроля для каждого случая рождения ребенка с синдромом Дауна фиксировалась информация о датах зачатия трех здоровых детей, время и место рождения которых были ближайшими по отношению к данному случаю из группы сравнения. Таким образом, контрольная группа включала 939 случаев рождения здоровых детей. Дополнительные выборки были получены (при содействии член-корр. АМН Украины Е. Я. Гречаниной) из документации Харьковского специализированного медико-генетического центра за период 1989–2002 годов: отобраны 93 случая рождения детей с простой формой синдрома Дауна с подтвержденным диагнозом и датой зачатия; контрольная группа – 93 случая рождений детей с нормальным кариотипом, ближайших по месту и времени рождения к группе сравнения.

В качестве показателей гелиогеофизической обстановки были использованы W-индекс солнечной активности (Числа Вольфа), Ар-индекс геомагнитной активности, полярность радиальной компоненты межпланетного магнитного поля (источники [ftp://ftp.ngdc.noaa.gov/](http://ftp.ngdc.noaa.gov/) [http://omniweb.gsfc.nasa.gov/html/polarity/polarity\\_tab.html](http://omniweb.gsfc.nasa.gov/html/polarity/polarity_tab.html)). Для каждого случая анализировались отрезки временных рядов космофизических индексов за срок от 94 суток до зачатия по 74 сутки после зачатия. Для придания одинакового статистического веса каждому случаю временные отрезки индексов переводились в форму z-статистики [13]: из каждого значения вычитается среднее арифметическое и результат делится на среднеквадратичное отклонение данного отрезка ряда.

Вероятная дата зачатия служила нулевой (отсчетной) точкой. Затем проводилось усреднение значений космофизических индексов по неделям, поскольку такова форма стандартного исчисления срока гестации. Нулевой неделей считался отрезок от –3 суток до зачатия по +3 сутки после зачатия. Относительно нулевой недели (недели зачатия) отсчитывались недели до и после зачатия. Дальнейший анализ проводился путем метода наложения эпох [6]: вариации гелиогеофизических индексов в интервале –13...+10 недель относительно недели зачатия в группах сравнения сопоставлялись с соответствующими контрольными группами. Значимость различий в уровне вариаций гелиогеофизических индексов устанавливалась с помощью статистического непараметрического критерия Вилкоксона для независимых выборок, поскольку этот критерий применим к данным, отличающимся по распределению от нормального, при этом по мощности он приближается к параметрическому критерию Стьюдента [7].

**Результаты**

Статистически значимые и воспроизводимые результаты были получены только для параметра солнечной активности, в отличие от геомагнитной активности и полярности межпланетного магнитного поля.

Вариации солнечной активности в интервале –13...+10 недель относительно недели зачатия детей с простой формой синдрома Дауна и нормальными кариотипами представлены на рис. 1 для крымской и на рис. 2 для харьковской статистики. В обеих группах сравнения максимумы солнечной активности наблюдаются на неделе, предшествующей зачатию.

На рис. 3 показаны уровни статистической значимости различий в уровне вариаций солнечной активности на протяжении исследуемого интервала для крымской и харьковской статистики. Значимые различия наблюдаются только на неделе, предшествующей зачатию: солнечная активность повышена в группах сравнения ( $p < 0,007$  для крымской статистики и  $p < 0,05$  для харьковской).

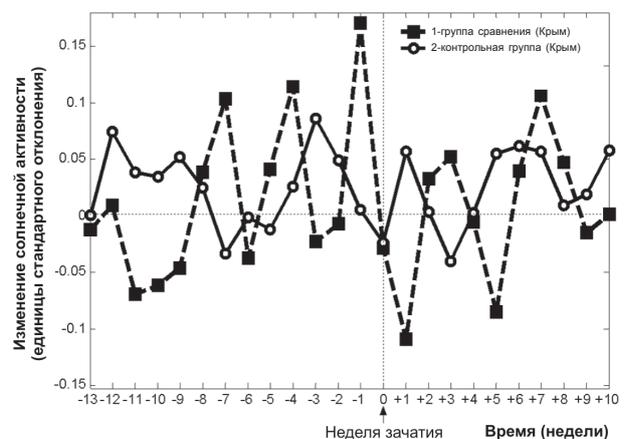


Рис. 1. Изменения солнечной активности в интервале –13...+10 недель (относительно недели зачатия) для крымской статистики за 1974–2006 гг.: 1 – выборка случаев рождения детей с простой формой синдрома Дауна (313 случаев); 2 – контрольная группа (939 случаев). По оси абсцисс – время, выраженное в неделях. По оси ординат – медианные значения вариаций индекса «Числа Вольфа» солнечной активности

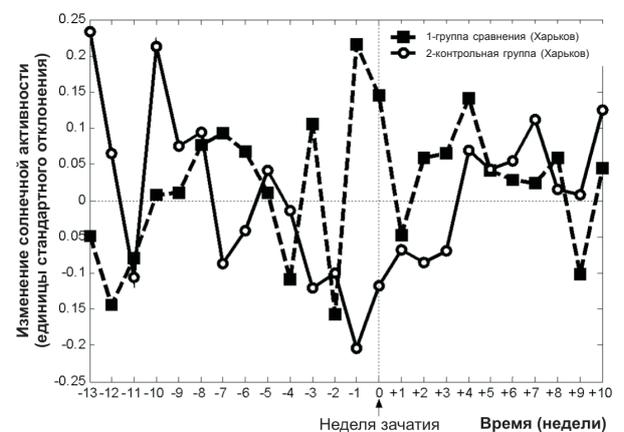


Рис. 2. Изменения солнечной активности в интервале –13...+10 недель (относительно недели зачатия) для харьковской статистики за 1989–2002 гг.: 1 – выборка случаев рождения детей с простой формой синдрома Дауна (93 случая); 2 – контрольная группа (93 случая). По оси абсцисс – время, выраженное в неделях. По оси ординат – медианные значения вариаций индекса «Числа Вольфа» солнечной активности

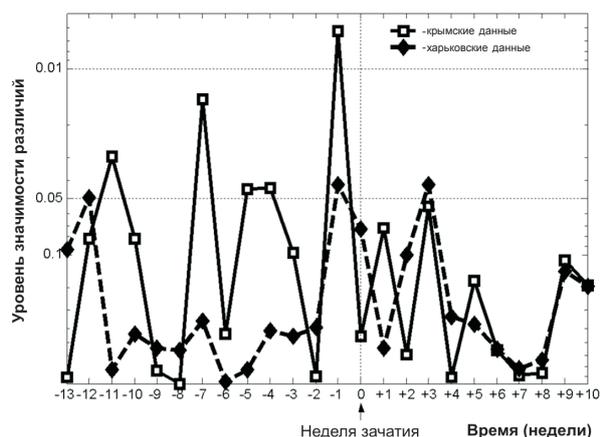


Рис. 3. Статистическая значимость различий в солнечной активности между группами сравнения и соответствующими контрольными группами в интервале -13...+10 недель (относительно недели зачатия): 1 — крымская статистика; 2 — харьковская статистика. По оси абсцисс — время, выраженное в неделях. По оси ординат — уровень статистической значимости, представленный в обратной шкале десятичного логарифма

### Обсуждение результатов

Максимум солнечной активности за неделю до зачатия является единственной особенностью гелиогеофизической обстановки, воспроизводящейся на двух выборках случаев рождения детей с синдромом Дауна в разных регионах. Кроме того, данная закономерность воспроизводится при рассмотрении отдельных частей групп сравнения (за разные годы). Поэтому можно предположить, что именно повышение солнечной активности на этом этапе является фактором риска возникновения простой формы синдрома Дауна.

Повышение солнечной активности при отсутствии существенных вариаций других гелиогеофизических факторов (геомагнитная активность, межпланетное магнитное поле) обуславливает возрастание интенсивности УФ-излучения в среде обитания на величину от нескольких до 30 процентов [1]. Доказано, что такие изменения УФ-излучения могут быть фактором возникновения мутаций в родительских половых клетках [14, 16], уменьшения стабильности генома [17]. На созревание яйцеклетки может влиять иммунная система организма матери, которая продуцирует цитокины в ответ на повышение интенсивности УФ-излучения [12].

Нерасхождение хромосом обусловлено прежде всего перезреванием герминативных клеток, в основе которого лежат процессы, ведущие к десинхронизации процессов овуляции и зачатия [9]. Созревание ооцита, которое происходит в первой половине менструального цикла, связано с целым рядом изменений в организации цитоплазмы, особенно организации цитоскелета; любые нарушения в этих процессах являются дополнительными факторами сбоев в мейотических делениях [8]. Кроме того, доказано, что повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в организме матери в начале фолликулиновой фазы менструального цикла является единственным прекоцепционным маркером

риска возникновения синдрома Дауна [15]. Стоит отметить, что данный отрезок времени как раз совпадает с периодом достоверного возрастания, установленного в обеих группах сравнения.

Таким образом, исходя из литературных данных, отрезок времени, предшествующий зачатию, является наиболее вероятным для инициации процессов, ведущих к возникновению простой формы синдрома Дауна. И именно на данном этапе в двух независимых выборках наблюдается повышенная солнечная активность. Следовательно, несмотря на отсутствие прямых экспериментальных доказательств тератогенности данного фактора, настоящее исследование вносит вклад в понимание механизмов влияния гелиогеофизических факторов на возникновение хромосомной патологии в половых клетках родителей.

### Список литературы

1. Владимирский Б. М. Влияние солнечной активности на биосферу — ноосферу (Гелиобиология от А. Л. Чижевского до наших дней) / Б. М. Владимирский, Н. А. Темуриянц. — М. : МНЭПУ, 2000. — 374 с.
2. Гинзбург Б. Г. Врожденные пороки развития на территориях, загрязненных радионуклидами после аварии на Чернобыльской АЭС / Б. Г. Гинзбург // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 2. — С. 34.
3. Гинзбург Б. Г. Динамика частоты синдрома Дауна в разных регионах / Б. Г. Гинзбург // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 3. — С. 58.
4. Давиденкова Е. Ф. Изучение происхождения дополнительной хромосомы 21 в семьях детей с болезнью Дауна / Е. Ф. Давиденкова, В. И. Бутомо, Н. В. Ковалева // Генетика. — 1988. — Т. 24, № 9. — С. 1671–1678.
5. Леонов В. П. Уровень врожденных пороков развития в томской популяции и действия геофизического фактора / В. П. Леонов, Н. И. Крикунова, Л. П. Назаренко // Сибирский медицинский журнал. — 2000. — № 4. — С. 26–31.
6. Мустель Э. Р. Метод наложения эпох / Э. Р. Мустель // Бюллетень «Научная информация Астрономического совета АН СССР». — 1968. — № 10. — С. 8.
7. Новиков Д. А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типичные случаи) / Д. А. Новиков, В. В. Новочадов. — Волгоград, 2005. — 84 с.
8. Серов О. А. Генетика развития / О. А. Серов. — Новосибирск : Изд-во НГУ, 1998. — 115 с.
9. Тератология человека : руководство для врачей / И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова, Г. В. Кручинский и др. — М. : Медицина, 1991. — 480 с.
10. Bos G. J. // J. Interdisc. Cycle Res. — 1972. — Vol. 3, N 4. Part II. — P. 267–268.
11. Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology / S. E. Antonarakis, R. Lyle, E. T. Dermitzakis, et al. // Nat. Rev. Genet. — 2004. — Vol. 5, N 10. — P. 725–738.
12. Green M., Petit-Frere C., Clingen P. // J. Epidemiol. — 1999. — N 9. — P. 48–57.
13. Larsen R. J.-M. An introduction to mathematical statistics and its applications / R. J.-M. Larsen, L. Morris. — Upper Saddle River, NJ : Pearson Prentice Hall, Pearson Education International, 2006. — 920 p.
14. Lowell E. L., Davis Jr. G. D. // Med. Hypotheses. — 2008. — Vol. 70. — P. 501–507.

15. *Montfrans J. M. van., Lambalk C. B., van Hooff M. H. A.* // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16, N 6. – P. 1270–1273.
16. *Regan J.* DNA as a solar dosimeter in the ocean / J. Regan, W. Carrier, H. Gucinski // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 56. – P. 35–42.
17. *Ries G.* Elevated UV-B radiation reduces genome stability in plants / G. Ries, W. Heller, H. Puchta // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 98–101.
18. *Stolwijk A. M., Jongbloet P. H., Zielhuis G. A., Gabreëls F. J.* // J. Epidemiol. Community Health. – 1997. – Vol. 51, N 4. – P. 350–353.
19. *Stoupe E. G., Frimer H., Appelman Z.* // Int. J. Biometeorol. – 2005. – Vol. 50, N 1. – P. 1–5.

#### **SOLAR ACTIVITY AS A HAZARD FACTOR FOR A DOWN'S SYNDROME**

**P. Ye. Grigoryev, N. A. Afanasyeva, A. M. Vaiserman**

*Tavrida Humanitarian Ecological Institute,  
\* S. I. Georgiyevskiy Crimean State Medical University,  
Simferopol, Ukraine  
\*\*Gerontology Institute of Ukrainian Academy of Medical  
Sciences, Kiev, Ukraine*

The heliogeophysical situation at the period close to dates of conception of born children with a simple form of

Down's syndrome using the monitoring data of Crimean and Kharkov medical genetic centres for 1974-2007 years was analyzed. Comparing the heliogeophysical variables for the independent comparison and control groups using superposed epochs method it was found that in both regions the increased Solar activity (related to mean values for that phase of 11-year cycle) is probable during a week previous to conception in the cases with Down's syndrome. This feature is only reproducible and statistically significant in both comparison groups. Enhanced environment ultraviolet radiation related to increase in Solar activity, may directly or indirectly influence on oocyte maturation, causing a higher probability of nondisjunction of chromosomes in meiotic divisions.

**Key words:** heliogeophysical factors, Solar activity, Down's syndrome.

#### **Контактная информация:**

*Григорьев Павел Евгеньевич* – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей психологии Таврического гуманитарно-экологического института

Адрес: 95015, Украина, АР Крым, г. Симферополь, ул. Севастопольская, д. 62а, ТГЭИ

Тел. +38-050-497-43-47

E-mail: 33946@mail.ru

Статья поступила 20.04.2009 г.