

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

4 2000

Научно-практическое издание

ТОМ 15

СОДЕРЖАНИЕ**ОТ РЕДАКЦИИ****КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Идрисова Е.М., Степачева Т.А.,
Боровкова Н.В., Кладиева Е.А.,

Карпов Р.С. Сравнение эффективности и переносимости терапии атенололом и изосорбида динитратом ретард у больных со стенокардией напряжения в сочетании с артериальной гипотензией

Горбунова Е.В., Дудко В.А.,

Солдатенко М.В., Макаров С.А. Лечение хронической сердечной недостаточности ингибитором ангиотензинпревращающего фермента у больных с искусственным водителем ритма в режиме VVI

Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Колодина М.В.,

Шахматов М.А., Трисс С.В.

Особенности гипотензивного действия эднита по данным суточного мониторирования артериального давления

Соколов А.А., Дудко В.А. Индивидуальная чувствительность к гипоксии - возможный критерий выбора метода лечения ишемической болезни сердца

ЛАБОРАТОРНЫЕ И**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Пан И.Р., Федорова Т.С., Кривова Н.А.,
Матвеева Л.А. Особенности состояния надэпителиального слизистого слоя дыхательных путей

и факторов местного иммунитета при бронхиальной астме у детей

Маянская С.Д., Куимов А.Д.,

Цырендоржиев Д.Д., Яковлев А.В.,

Ефремов А.В., Маянская Н.Н.,

Аукиша Е.Б. Антиоксидантная активность и биоцидность нейтрофилов крови у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда на фоне лечения триметазидином

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Крикунова Н.И., Назаренко Л.П.,

Леонов В.П., Минайчева Л.И.,

Черных В.Г. Уровень врожденных пороков развития в Томской популяции и действие гелиографического фактора

CONTENTS**EDITORIAL****CLINICAL INVESTIGATIONS**

Idrissova E.M., Stepacheva T.A.,
Borovkova N.V., Kladijeva E.A.,

Karpov R.S. Comparison of atenolol and isosorbide dinitrate retard therapy efficacy and tolerability in angina pectoris patients having arterial hypotension

10 Gorbunova E.V., Dudko V.A.,

Soldatenko M.V., Makarov S.A. Treatment of chronic heart failure by ACE inhibitor enalapril maleate in patients with artificial VVI - pacemaker

13 Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarski S.E.,
Semke G.V., Kolodina M.V.,

Shakhmatov M.A., Triss S.V. Assessment of ednit hypotensive efficacy using 24-h Holter monitoring of arterial pressure

16 Sokolov A.A., Dudko V.A. Individual sensibility to hypoxia - possible criterion to select method of coronary artery disease treatment

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

19 Pan I.R., Fedorova T.S., Krivova N.A.,
Matveeva L.A. Peculiarities of supraepithelial mucous layer of respiratory pathways and local immunity factor in children's bronchial asthma

23 Mayanskaya S.D., Kuimov A.D.,
Tsyrendorzhiev D.D., Jakovlev L.V.,
Efremov L.V., Mayanskaya N.N.,
Luksha E.B. Antioxidant activity and blood neutrophyls' biocidity in patients having unstable angina and acute myocardial infarction during trimetazidine treatment

26 SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

Krikunova N.I., Nazarenko L.P.,
Leonov V.P., Minaicheva L.I.,

Chernykh V.G. Inherent developmental defects level in the Tomsk population and influence of heliophysical factor

Фокин В.А., Новикова Т.В., Пеккер Я.С., Новицкий В.В. Концепция банка данных научных исследований в медицине В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д., Гюнтер В.Э. Совершенствование методов реабилитации больных раком гортани Бартфельд Н.Н., Животягина Н.А. О клинической эффективности гистаглобулина в сравнении с другими пролонгированными антиаллергическими препаратами Белик Д.В., Аронов А.М. Оценка риска применения медицинских изделий ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ Стукс И.Ю. Дефицит магния: факторы риска, диагностика, терапия, профилактика РЕЦЕНЗИИ И РЕФЕРАТЫ Рецензия на монографию: В.А. Дудко, А.А. Соколов "Моделированная гипоксия в клинической практике" ИНФОРМАЦИЯ ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ Федотов Н.П. Биографический словарь "Профессора медицинского факультета Томского университета и медицинского института за 75 лет его существования (1888-1963)" Васильев В.Н., Некрылов С.А., Фоминых С.Ф. Жизнь, посвященная науке. К 100-летию со дня рождения профессора-физиолога Бориса Ивановича Баяндурова Фоминых С.Ф., Некрылов С.А. Императорский Томский университет конца XIX века глазами студента	32 35 38 39 42 45 57 72 84 90	<i>Fokin V.A., Novikova T.V., Pekker Ja.S., Novitski V.V. Conception of scientific inves- tigation's database in medicine</i> HELP TO THE PHYSICIAN <i>Mukhamedov M.R., Balatskaya L.N., Kitsmanyuk Z.D., Gyunter V.E.</i> <i>Improvement of rehabilitation methods of</i> <i>patients with larynx carcinoma</i> <i>Bartfeld N.N., Zhivotjagina N.A.</i> <i>On clinical efficacy of hystaglobuline versus</i> <i>other prolonged anti allergic drugs.</i> <i>Belik D.V., Aronov A.M. Assessment of risk</i> <i>of medical devices using</i> REWIEWS AND LECTURES <i>Stux I.Ju. Lack of magnesium: risk factors,</i> <i>diagnosis, therapy, prophylaxis.</i> OPINIONS AND ABSTRACTS <i>Review of the book: V.A. Dudko,</i> <i>A.A. Sokolov. Simulated hypoxia in clinical</i> <i>practice- - Tomsk: STT, 2000. - 352 p.</i> INFORMATION HISTORY OF MEDICINE <i>Fedotov N.P. Biographical dictionary of</i> <i>medical faculty professors of the Tomsk uni-</i> <i>versity and Medical institute during 75 years</i> <i>of its being (1888-1963)</i> <i>Vassiljev V.N., Nekrylov S.A,</i> <i>Phominykh S.Ph. Life for science: to the</i> <i>100-th anniversary of the physiologist, pro-</i> <i>fessor Boris Ivanovich Bayandurov</i> <i>Phominykh S.Ph., Nekrylov S.A. The</i> <i>Imperor Tomsk university in the end of the</i> <i>19-th century by the student's eyes.</i>
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ	105	LETTERS TO EDITION
ЮБИЛЕИ	110	ANNIVERSARIES
УШЛИ ИЗ ЖИЗНИ	114	PASSED AWAY

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*Будущее принадлежит
медицине предохранительной.
Эта наука, идя об руку с лечебной,
принесет немалую пользу человечеству.*
Н.И. Пирогов

УДК 616 - 053.1 : 575 (571.16)

**Н.И. Крикунова, Л.П. Назаренко,
В.П. Леонов, Л.И. Минайчева, В.Г. Черных**

УРОВЕНЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ТОМСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ДЕЙСТВИЕ ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКОГО ФАКТОРА

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН,
Томский государственный университет

В последние десятилетия были выполнены исследования, касающиеся возможной опасности для здоровья населения естественных возмущений магнитного поля Земли, обусловленных солнечной активностью (СА) [1, 2]. Существует точка зрения, что у человека определенная часть мутаций возникает под влиянием естественных источников радиации. Организмы живут в условиях воздействия на них естественного радиоактивного фона, который складывается из космических лучей, земной радиации и радиоактивных изотопов, попадающих в организм [3]. Естественный фон радиации на поверхности Земли не является строго постоянной величиной и связан с изменениями космического фона или с прерывисто-глобальными аномалиями в коре Земли [4]. Ныне стало очевидно, что наша планета находится, по существу, в дальней короне Солнца и потому не только получает от него свет и тепло, но и непрерывно подвергается переменным воздействиям со стороны гамма-, рентгеновских и ультрафиолетовых излучений, а также — солнечного ветра и космических лучей. Все это соответствующим образом отзывается в магнитосфере, атмосфере, гидросфере, биосфере и, по-видимому, литосфере Земли; тут имеет место разветвление цепи многообразных процессов, у истока которых, в конечном счете, — солнечная активность [5].

Были попытки объяснить спонтанные мутации с позиции теории мишени. Однако расчеты показали, что естественный фон ионизирующего излучения слишком низок, чтобы за его счет можно было отнести существующую частоту спонтанных мутаций и хромосомных aberrаций [6,7]. В последние годы была показана возможность резонансной сенсбилизации клеток и клеточных органелл радиоволнами, которая может быть реализована не только подачей внешней энергии, но и внутриклеточными процессами. Эта теория основана на том, что в ходе химических реакций формируются радиоизлучения на основе неравновесного заселения зеемановских энергетических уровней, обусловленных взаимодействием моментов электронов и ядер с внешними электромагнитными полями [8]. С другой стороны, было доказано, что белковые структуры живых клеток способны генерировать иммуноспецифические излучения в оптическом диапазоне электромагнитных волн, а нуклеиновые кислоты являются ловушками излучений ультрафиолетового диапазона. Таким образом, в зависимости от структурного уровня организации хромосом резонансные частоты, на которые может реагировать геном живой клетки, лежат в достаточно широком диапазоне длины волн [9]. Сегодня некоторые экспериментальные данные позволяют предположить существование резонансного механизма, при котором слабое статическое магнитное поле, сравнимое по силе с геомагнитным, и меняющееся во времени магнитное поле в низкочастотном диапазоне могут вызывать значительные биологические эффекты [2]. Среди многих узловых проблем теоретической биологии и медицинской генетики остается открытым вопрос о природе сигналов, влияющих на генную активность в процессе клеточной дифференцировки во время эмбриогенеза. Поэтому изучение влияния естественных и техногенных низкочастотных полей на геном человека может приблизить нас к пониманию эволюционно закрепленных механизмов естественного мутационного процесса.

На сегодняшний день отсутствуют надежные методы, позволяющие оценить генетические эффекты комплексного воздействия факторов среды. Поэтому долгосрочная система мониторинга на основе обширных компьютеризированных баз данных, включающих подробные сведения о семьях с наследственной патологией и врожденными пороками развития, создает предпосылки для выявления факторов, участвующих в динамике генофондов популяций и изучения механизмов формирования генетического груза.

Цель настоящего исследования: на основе эпидемиологического исследования установить частоты врожденных пороков развития (ВПР) у новорожденных г. Томска. Оценить возможные статистические связи уровня солнечной активности (СА) и частоты ВПР.

Материал и методы

В настоящем исследовании использован эпидемиологический подход. Система генетического мониторинга в г. Томске основана на регистрации всего спектра врожденной патологии среди живорожденных, мертво-

рожденных и умерших детей в возрасте до одного года. В исследование были включены данные, полученные по архивным материалам родовспомогательных учреждений, прозекторской службы г. Томска и текущей регистрации. Сведения о семьях, имеющих детей с ВПР, уточняли в ходе медико-генетического консультирования и вносили в компьютеризированный регистр врожденных пороков развития.

Анализируемые данные представляли собой матрицу наблюдений, в которой содержались абсолютные и относительные показатели ежегодной рождаемости детей и отдельно данные о рождаемости детей с ВПР за период с 1979 г. по 1998 г. по г. Томску. Кроме того, матрица содержала такой показатель ежегодной солнечной активности, как число Вольфа (W). Число Вольфа — один из распространенных показателей СА. Он определяется по формуле:

$$W=k(10g+f)$$

где g — число групп пятен на диске Солнца в день наблюдения, f — число отдельных пятен, k — коэффициент, характеризующий наблюдательный прибор (порядка единицы). Числа Вольфа регистрируются с 1848 года. Мы использовали данные календаря солнечной активности главной астрономической обсерватории РАН [10]. Для изучения влияния СА на частоту ВПР весь массив наблюдений был разбит на две части: с низкой СА — до среднего значения W за исследуемый 20-летний период, равного 69,1, и с высокой СА — W выше 69,1.

В статье приведены результаты анализа матрицы наблюдений, полученные при использовании следующих статистических методов: сравнение частот с поправкой Иэйтса на непрерывность при вычислении квантиля Z нормального распределения N(0;1), ранговая корреляция по Спирмену, пошаговая полиномиальная регрессия, обратная множественная регрессия и логит-регрессия. Гипотеза о нормальности распределения остатков в регрессионном анализе проверялась тремя статистическими критериями — Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. Анализ данных производился с помощью пакетов SAS 6.12, SPSS 8.0 и STATISTICA 5.14. Кроме этого в данном исследовании использовались и такие методы анализа, как дисперсионный, факторный, кластерный и дискриминантный анализ, результаты применения которых будут приведены в отдельном сообщении.

Все выявленные в ходе исследования случаи ВПР были распределены в соответствии с тремя системами регистрации. Первая система регистрации предполагает учет полного спектра ВПР и распределение их по системам организма (классификация ВОЗ). Вторая система регистрации соответствует классификации Международного центра врожденных пороков развития ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) и включает 19 нозологических

форм. Третья система регистрации, включающая 9 форм ВПР, однозначно диагностируемых врачами всех специальностей, использовалась в практическом здравоохранении при организации медико-генетической службы на территориях бывшего Советского Союза.

Результаты и обсуждение

Средняя частота ВПР в г. Томске за 20-летний период наблюдения (1979-1998 гг.) составила 23,65%. Максимальная суммарная частота ВПР была зарегистрирована в 1987 и 1997 годах и составила 30,2% и 35,2% соответственно. Минимальная суммарная частота ВПР была зафиксирована в 1979 и 1989 годах и составила 14,49% и 13,90% соответственно. Кроме того, достоверное увеличение частоты ВПР относительно средней зарегистрировано в 1981, 1985, 1996 и 1998 годах, вместе с тем в 1983, 1989, 1990 годах зарегистрирована достоверно низкая частота ВПР (табл. 1). В целом, за весь период исследования с 1979 по 1998 гг., как показал регрессионный анализ изменения частоты ВПР во времени, статистически значимый временной тренд не установлен ($r = -0,3$; $P = 0,9$).

В ходе настоящего исследования мы установили, что колебание частоты ВПР в динамике носит циклический характер. Периоды между максимальными частотами ВПР (1987-1997 гг.) и периоды между минимальными частотами ВПР (1979-1989 гг.) составили одиннадцать лет (рис. 1). Амплитуда колебания частоты ВПР от минимума к максимуму (с 14,49% до 30,2%) в первом одиннадцатилетнем цикле составила 15,71%, а во втором (с 13,9% до 35,2%) — 21,3%, что выше на 5,59%. С другой стороны, известно, что примерно через одиннадцать лет магнитное поле Солнца кардинальным обра-

Таблица 1

Динамика частоты ВПР в г. Томске (1979-1998 гг.)

Годы	Полный спектр ВПР	19 нозологических форм ВПР	9 нозологических форм ВПР
		Частота 1 на 1000 новорожденных	
1979	14,49*	8,26*	3,81*
1980	24,22	14,11	9,24*
1981	28,44*	15,49	9,14*
1982	23,62	15,10	7,33
1983	19,68*	13,05	8,08
1984	23,72	14,34	9,06
1985	27,13*	15,33	8,71
1986	24,40	13,58	8,78
1987	30,21*	18,85*	11,59*
1988	24,22	16,35	9,79*
1989	13,90*	9,14*	4,63*
1990	18,09*	9,85*	4,91*
1991	20,52	9,52*	5,25
1992	23,63	11,24	6,59
1993	22,77	12,97	7,41
1994	22,55	10,90	6,84
1995	19,83	11,16	5,21
1996	31,28*	18,38*	7,22
1997	35,17*	16,40	4,53*
1998	31,98*	13,36	4,25*
Всего:	23,65	14,23	7,12

Примечание: * — статистически значимое отклонение ВПР относительно среднего значения $P < 0,05$; жирным шрифтом выделены минимальные и максимальные значения частоты ВПР.

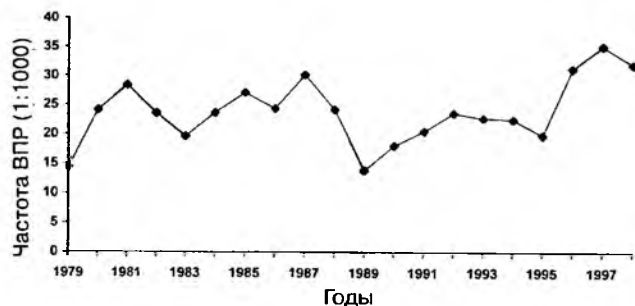


Рис. 1. Динамика суммарной частоты ВГР в г. Томске

зом преобразуется, а одиннадцатилетний цикл солнечной активности является самым высокоамплитудным из всех известных гелиоритмов. В связи с этим и была выдвинута гипотеза о возможной зависимости частоты ВГР от солнечной активности.

Для двух групп наблюдений, соответствующих разным периодам солнечной активности, определялись частоты ВГР. Массиву с высокой СА соответствуют периоды с 1979 по 1983 годы и с 1988 по 1993 годы. Массиву с низкой СА соответствуют периоды с 1983 по 1988 годы и с 1993 по 1998 годы. В ходе проверки гипотезы о равенстве частот ВГР в периоды низкой и высокой СА были обнаружены статистически значимые различия частот. Минимальная величина достигнутого уровня значимости наблюдалась при сравнении частот для полного спектра ВГР ($Z = 5,73; P = 0,000000$) (Табл. 2) и 19 нозологических форм ВГР, учтенных по классификации Международного центра врожденных пороков развития ICBDMS ($Z=3,70; P=0,000108$) (Табл. 3). В периоды низкой СА зафиксировано значимое повышение пороков развития сердечно-сосудистой системы ($Z=3,51; P=0,000208$), пороков костно-мышечной системы ($Z=3,35; P=0,000404$), пороков кожи и ее придатков ($Z=2,97; P=0,001489$), пороков половых органов ($Z=2,73; P=0,003168$), синдрома Дауна ($Z=2,14; P=0,016177$), множественных ВГР ($Z=1,85; P=0,032157$), агенезии/дисгенезии почек ($Z=1,71; P=0,043633$). Достоверное снижение в периоды низкой СА и повышение в периоды высокой СА зарегистрировано только для расщелины губы ($Z=2,01; P=0,022216$) и пороков последа ($Z=2,22; P=0,013209$), которые

включают грыжи пупочного канатика ($Z=2,44; P=0,007344$) (Табл. 2, табл. 3).

Корреляционный анализ установил наличие статистически значимой отрицательной корреляционной связи суммарной частоты полного нозологического спектра (первая система регистрации) ($r=-0,54, P=0,01$) и 19 нозологических форм (вторая система регистрации) ($r=-0,5, P=0,02$) ВГР с числом Вольфа. Аналогичный характер проявления корреляционной связи выявлен для синдрома Дауна ($r=-0,46, P=0,04$) и врожденных пороков сердца ($r=-0,49, P=0,03$). Для расщелины губы ($r=0,5, P=0,02$) и грыжи пупочного канатика ($r=-0,49, P=0,03$) обнаружена положительная корреляция с числом Вольфа (Табл. 4).

Наличие статистически значимой корреляции делает разумной и оценку регрессионных зависимостей частот ВГР и уровня СА. Было установлено, что для ряда пороков регрессионная зависимость доли ВГР от числа Вольфа описывается статистически значимым полиномом второй степени с ненулевым свободным членом. Ниже приведен график, отражающий такую зависимость между долей ВГР половых органов и солнечной активностью (Рис. 2). Отметим, что большинство статистически значимых связей между долей ВГР и солнечной активностью относительно невелики по своей интенсивности. Максимальные значения модулей коэффициентов корреляции имели значения порядка 0,5 и менее. Этот факт вполне объясним, поскольку число Вольфа является одним из многих характеристик солнечной активности, причем далеко не самым точным. Общее же число показателей солнечной активности на сегодня составляет несколько десятков. В этих условиях для характеристики интенсивности совместной связи спектра ВГР и уровня СА может быть использована обратная множественная регрессия. Остановимся на этом методе несколько подробнее. В случае регрессионной зависимости между двумя признаками, например X и Y, на основе матрицы наблюдений возможна оценка как прямого уравнения регрессии вида $Y=A+B*X$, так и обратного: $X=C+D*Y$. В нашем случае мы имеем набор нескольких парных уравнений регрессии, где в качестве предиктора выступает число Вольфа, а в качестве зависимого при-

Таблица 2

Структура врожденных пороков развития у новорожденных г. Томска

Системы организма	Частота (1:1000)		Критерий Z	Уровень значимости P
	Период низкой СА	Период высокой СА		
1. ЦНС и органы чувств	2,10	2,10	0,035	0,514
2. Пороки лица и шеи	2,56	2,24	1,162	0,123
3. Сердечно-сосудистая	4,07	2,95	3,487	0,000
4. Дыхательная	0,22	0,19	0,232	0,408
5. Органы пищеварения	1,23	1,10	0,611	0,271
6. Костно-мышечная	5,75	4,46	3,352	0,000
7. Мочевая	1,24	1,04	1,018	0,154
8. Половые органы	1,78	1,20	2,734	0,003
9. Эндокринные железы	0,11	0,088	0,171	0,432
10. Кожа и ее придатки	0,61	0,26	2,973	0,001
11. Пороки последа	0,38	0,66	2,224	0,013
12. Прочие пороки	0,65	0,78	0,759	0,224
13. МВГР	3,30	2,74	1,851	0,032
14. Синдром Дауна	1,92	1,44	2,144	0,016
Всего:	25,93	21,26	5,728	0,000

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; МВГР – множественные врожденные пороки развития

Частота 19 нозологических форм ВПР в различные периоды СА г. Томск (1979-1998 гг.)

Нозологические формы	Частота (1:1000)		Критерий Z	Уровень значимости P
	Период низкой СА	Период высокой СА		
1. Анэнцефалия	0,32	0,22	0,977	0,164
2. Спинномозговая грыжа	0,59	0,56	0,173	0,431
3. Энцефалоцеле	0,10	0,059	0,518	0,302
4. Гидроцефалия	0,84	0,85	0,004	0,498
5. Микротия	0,07	0,073	0,235	0,593
6. Расщелина губы	0,31	0,38	2,009	0,022
7. Расщелина неба	0,33	0,51	0,612	0,270
8. ВПС	4,08	2,95	3,528	0,000
9. Атрезия пищевода	0,24	0,12	1,472	0,071
10. Атрезия ануса	0,15	0,16	0,092	0,537
11. Гипоспадия	0,92	0,73	1,115	0,132
12. Редукционные пороки конечностей	0,15	0,13	0,108	0,457
13. Полидактилия	0,61	0,47	1,037	0,150
14. Диафрагмальные грыжи	0,13	0,18	0,555	0,289
15. Агенезия и дисгенезия почек	0,24	0,1	1,711	0,044
16. Грыжа пупочного канатика	0,32	0,62	2,442	0,007
17. Гастрошизис	0,03	0	0,671	0,251
18. Синдром Дауна	1,92	1,44	2,144	0,016
19. МВГР	3,30	2,74	1,851	0,032
Всего:	14,61	12,32	3,690	0,000

Примечание: ВПС — врожденные пороки сердца; МВГР — множественные врожденные пороки развития.

знака доля того или иного ВПР. Обратим направление зависимости, что с формальной точки зрения вполне допустимо, и проведем оценку множественного уравнения регрессии, в котором в качестве предикторов будут выступать доли различных ВПР, а зависимым признаком будет число Вольфа. Используя обратную множественную регрессию, мы выполнили несколько десятков таких оценок и независимо от алгоритмов регрессионного анализа получали достаточно близкие результаты. Наиболее интересные результаты были получены при использовании процедуры пошагового включения предикторов. Значения F-критерия Фишера для включения и исключения предикторов выбирались таким образом, чтобы обеспечить значение достигнутого уровня значимости признака, входящего на последнем шаге, не более 10%. Полученные таким образом уравнения регрессии имели достаточно высокие коэффициенты детерминации R-квадрат порядка 0,9, при этом в уравнение регрессии входило от 5 до 8 частот разных ВПР. Величина F-критерия Фишера при дисперсионном анализе адекватности уравнений множественной регрессии достигала нескольких десятков. Достигнутый уровень значимо-

сти всегда при этом был менее 5% и находился обычно в интервале 0,0001-0,00008. Все это позволяет говорить о достаточно надежной связи уровня СА и полного спектра относительных частот ВПР. Ниже приведен график, показывающий достаточно близкое расположение фактических и предсказанных значений числа Вольфа по одному из таких уравнений регрессии (рис. 3). Отметим, что остатки во всех подобных уравнениях подчинялись нормальному распределению.

Учитывая малые значения и узкий интервал изменения относительных частот ВПР, был проведен регрессионный анализ с использованием логит-преобразования. В этом случае в качестве зависимой переменной выступал логарифм отношения шансов $\ln[p/(1-p)]$, где «p» — доля ВПР. В качестве предикторов же использовалось значение числа Вольфа и его квадрат. Отметим, что в этом случае чаще всего в уравнение статистически значимо входил квадрат солнечной активности, а не этот же показатель в первой степени. Уравнение зависимости логита для доли всех ВПР по классификации из 19 нозологических форм (вторая система регистрации ВПР) имело значение R-квадрат, равное 0,5 ($p = 0,006$). При этом в уравнение регрессии значимо вошли свободный член и квадрат солнечной активности. Аналогичное уравнение при использовании классификации по 14 видам ВПР (полный спектр ВПР согласно первой системе регистрации) имело значение R-квадрат, также равное 0,5 ($p = 0,003$). В уравнение регрессии также значимо вошли свободный член и квадрат солнечной активности. Остатки во всех случаях подчинялись нормальному распределению.

Таким образом, полученные данные дают нам основания предполагать согласованную флуктуацию частоты ВПР с 11-летним циклическим изменением уровня СА. Это может свидетельствовать о влиянии глобальных

Таблица 4
Корреляционная связь между солнечной активностью и частотой врожденных пороков развития

Нозологическая форма ВПР	Коэффициент корреляции r	Уровень значимости P
Полный спектр ВПР	-0,54	0,01
19 нозологических форм	-0,5	0,02
Синдром Дауна	-0,46	0,04
Врожденные пороки сердца	-0,49	0,03
Грыжа пупочного канатика	-0,49	0,03
Расщелина губы	0,5	0,03



Рис. 2. Зависимость доли ВПР половых органов от солнечной активности $Y=0,003-5,256 \cdot 10^{-5} X+2,797 \cdot 10^{-7} X^2$



Рис. 3. Связь между фактической СА и вычисленной по ВПР. Отбор ВПР в уравнение регрессии производился из 19 ВПР.

факторов, в данном случае планетарного масштаба на частоту вновь возникающих мутаций и в конечном счете на эпидемиологию ВПР. Механизм влияния СА на частоту ВПР сложен и требует детального изучения. По литературным данным, известно, что потоки материи, движущиеся непосредственно под поверхностью Солнца, влияют на отдачу Солнцем тепла и изменение его магнитного поля. Показатель СА, выраженный в числах Вольфа, в некоторой степени отражает активность этих процессов. В свою очередь, естественный электромагнитный фон Земли формируется под действием комплекса гелиогеофизических факторов. Считается, что естественное электромагнитное окружение действует как неспецифический раздражитель и его влияние находится в пределах адаптационных возможностей организма. Имеются данные, подтверждающие влияние электромагнитных полей на биологические системы [11]. Уже сегодня исследователи отмечают, что сверхвысокая СА усиливает геопатические реакции: снижение неспецифической резистентности организма и ухудшение состояния здоровья населения [2]. По нашему предположению, в периоды высокой СА снижаются адаптационные возможности организма, что может инициировать активацию свободнорадикальных процессов в клетках. Достаточно длительное воздействие данного фактора в различные сроки эмбриогенеза может приводить к повреждению ДНК, нарушению процессов репарации и, как следствие, элиминации нежизнеспособных плодов с ВПР на ранних этапах эмбриогенеза. На популяционном уровне это может проявляться снижением частоты ВПР среди новорожденных в периоды высокой СА, что мы и наблюдали в нашем исследовании. С другой стороны, известно, что при спокойном Солнце ослабевает за-

щита Земли солнечными магнитными полями и растет поток космических лучей вблизи ее орбиты [12]. В связи с этим наблюдаемое снижение частоты ВПР в периоды высокой СА и повышение их в периоды низкой СА может быть обусловлено изменением уровня защиты Земли от космических лучей, которые, в свою очередь, являются повреждающим фактором. В связи с данным предположением интересно вспомнить работы А.Л. Чижевского, который наблюдал заметное ускорение роста и размножения клеток растений и микроорганизмов, даже опухолей под защитой толстых свинцовых стен, т.е. при изоляции биологических объектов от космических лучей. Независимо от Чижевского в 1930 г. П.М. Нагорский (Томск), на основании собственных экспериментов, сделал вывод, что даже частичное ограничение притока солнечной или космической радиации усиливает жизнедеятельность микробов и простейших. Таким образом, еще в 30-е годы было установлено, что, во-первых, пенетрантное, или проникающее, излучение достигает непосредственно биосферы! И, во-вторых, оно производит подавляющее действие на рост и размножение живых клеток [13].

Вероятно, солнечная активность способна оказывать значительное влияние на биосферу, в основном благодаря ее проявлениям в виде различных возмущений геомагнитного поля — магнитных бурь, короткопериодических пульсаций и т.д. [14]. С другой стороны, хорошо известно, что в эволюции живых организмов на Земле важнейшую роль играют мутации. Одним из главных мутагенных факторов принято считать ионизирующие излучения. Сегодня многие исследователи приходят к выводу, что излучения радиоактивных веществ и космические лучи играют, может быть, определяющую роль в естественной эволюции жизненных форм. [12, 15].

Если вариации потока космических лучей в далеком прошлом представляют интерес, в основном для понимания эволюции биосферы, то в наши дни действие гелиогеофизического фактора важно знать для понимания изменения естественного мутационного процесса у человека в связи с влиянием окружающей среды. Человек является биологическим видом, и, как у всех живых существ, его наследственная информация подвержена изменчивости путем мутаций и рекомбинаций. Мутации являются первоосновой генетического груза, значительная часть которого связана с поражениями внутриутробного развития, дефектами новорожденных и наличием наследственных заболеваний в постнатальном периоде [16]. Поэтому для оценки объема дополнительных мутаций, возникающих под действием антропогенных факторов среды, необходимо детальное изучение закономерностей спонтанного мутационного процесса, обусловленного действием различных внутренних и внешних факторов, в том числе и солнечной активности. В связи с этим, если учитывать данные нашего исследования, то можно предположить, что естественный мутационный процесс не является процессом стохастическим, а имеет циклический характер, подчинен определенным законам и связан с вариациями глобального электромагнитного поля как одного из факторов эволюции.

На сегодняшний день задачей генетического мониторинга становится одна из фундаментальных проблем современной науки в контексте экологической проблематики — это задача контроля выхода за пределы устойчивости системы «человек — среда обитания». В связи с этим должны быть найдены достаточно надежные критерии оценки, позволяющие учитывать вклад антропогенных факторов в генетические эффекты, с одной стороны, и влияние глобальных процессов, происходящих в нашей Солнечной системе, на адаптационные механизмы и формирование генофонда, с другой. В любом случае, на наш взгляд необходимы работы, направленные на исследование более тонких эффектов исследованного нами феномена, проводимые на гораздо больших объемах наблюдений и в большем количестве населенных пунктов. В частности, учитывая, что закладка различных органов происходит в разные периоды развития зародыша, увеличение массива данных позволит перейти от анализа среднегодовых связей частоты ВПР с уровнем СА к анализу более коротких периодов (месяцы, недели). Это позволит провести более детальный анализ таких связей для отдельных нозологических форм ВПР, а также включить в анализ помимо числа Вольфа и другие гелиогеофизические показатели. Не менее интересен в этом случае и географический аспект интенсивности таких зависимостей. Авторы приглашают исследователей, работающих в данной области, к объединению имеющихся у нас данных по ВПР в отдельных населенных пунктах и совместному проведению дальнейшего метаанализа таких объединенных массивов наблюдений. С предложениями о такой кооперации усилий обращаться к авторам по электронной почте по следующим адресам: Lnaz@img.tsu.ai и mailto:point@statleo.tomsk.su.

Литература

1. Гаркави А.Х., Квакина Е.Б., Шихлярова А.И. и др. Магнитные поля, адаптационные реакции и самоорганизация живых систем. // Биофизика. -1996. - Т.41.-№ 4.-С.898-905.
2. Птицына Н.Г., Виллорези Дж, Дорман Л.И., Ючи Н., Тясто М.И. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы, потенциально опасные для здоровья. // Успехи современной биологии. -1998. - Т. 168.-№ 7.-С. 767-791.
3. Дубинин Н.П. Общая генетика. //М.: Наука, 1976. - 460 с.
4. Степанов А.М. Эволюционный подход к определению генетически значимых доз радиации. В: Мутагенез при действии физических факторов. Дубинин Н.П. ред. // М.: Наука, 1980. - 224 с.
5. Голованов Л.В. Космическое естествознание. В: Чижевский А.А. Неизданное. Библиография. Размышления. Развитие идей: Доклады РАЕН. Министерство науки и технологии РФ // М., 1998. - 360 с.
6. Muller H.J., Mott-Smith L.M. Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of "natural" mutations. // Proc. Nat. Acad.Sci. USA - 1930. -№ 16.-P. 277-285.

7. Sparrow A.H. Tolerance of Tradescantia to continuous exposures to gamma radiation from cobalt 60. // Genetics. - 1950. - №35. - P. 135.
8. Бучаченко А.А., Берлинский В.А. Радиоизлучение в химических реакциях // Вестн. АН СССР. - 1981.- № 1.-С.91 -98.
9. Чиркова Э.Н. Волновая природа гешной активности. Живая клетка как фотонная вычислительная машина. // Успехи современной биологии. - 1994. Т. 114.-№6.-С. 659-678.
10. <http://web.gao.spb.ru>.
11. Бородин А.С. Сопряженность вариаций КНЧ электромагнитных полей и состояние организма человека: [Дисс. ...] канд. тех. наук. Томск: Сибирский физико-технический институт при Томском государственном университете. -1999.- 160с.
12. Мирошниченко Л.И. Биологические эффекты космических лучей. В: Мутагенез при действии физических факторов. Дубинин Н.П.ред. // М.: Наука, 1980. - 223 с.
13. Чижевский А.А., Шишина Ю.Г. В ритме солнечных бурь.// М.: Наука, 1969. - 111 с.
14. Владимирский Б.М. Активные процессы на солнце и биосфера.// Известия АН СССР. Серия физич. - 1976. Т. 41. - №2 - С. 403.
15. Неручев С.Г. Эпохи радиоактивности в истории Земли и развитие биосферы. // Геология и геофизика. - 1976. - № 2. - С.3.
16. Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики. // М.: Наука. - 1994. - 224 с.

INHERENT DEVELOPMENTAL DEFECTS LEVEL IN THE TOMSK POPULATION AND INFLUENCE OF HELIOPHYSICAL FACTOR

N.I. Krikunova, L.P. Nazarenko, V.P. Leonov, L.I. Minaicheva, V.G. Chernykh

SUMMARY

Epidemiologic study of congenital malformations (CM) performed from 1979 to 1998 using database of the Tomsk genetic register revealed coordinated fluctuation of CM rate with 11-year cyclic changes in solar activity (SA). CM rate varied from 13.9% to 35.2% (mean 23.65%). Statistically significant correlation between relative rate of a number of CM and SA level (relative sunspot number) was established. The majority of these interrelations show mean and weak negative correlation. Backward multiple regression and using logit-conversion of relative CM rates in the equation of regression confirmed presence of statistically significant dependence of CM on relative sunpot number.