

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Кельмаков В.В.¹, Трофимович Е.М.², Ступак Е.В.¹, Симонович А.Е.¹, Ступак В.В.¹

¹ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: VStupak@niito.ru;

²ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Новосибирск, e-mail: ngi@niig.su

На протяжении последних десятилетий в мире отмечается тенденция роста нейроонкологических заболеваний. Неспецифичные клинические симптомы опухолей головного и спинного мозга являются причиной поздних обращений к нейрохирургу. Именно с этим связан непропорционально большой процент смертности от этой патологии – выживают более 5 лет после постановки диагноза лишь одна треть больных. Кроме того, опухоли центральной нервной системы сопровождаются высокой инвалидизацией. В настоящей статье рассмотрены и систематизированы литературные данные о воздействии токсических факторов окружающей среды как фактора, способствующего появлению первичных опухолей центральной нервной системы. Некоторые техногенные токсические продукты окружающей внешней среды исследовались как потенциальные факторы риска появления первичных опухолей центральной нервной системы, однако научных доказательств до сих пор недостаточно. С этой целью проведены поиск и анализ литературных ресурсов в базах индексации научных статей и открытых репозиториях за период с 2000 по 2022 гг. Полученные данные об исследуемой проблеме дают возможность определить пути междисциплинарных исследований в целях совершенствования системы региональных регистров онкологических заболеваний опухолей головного и спинного мозга у населения на территориях гигиенического риска.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, эпидемиология, фактор риска, экзогенные химические факторы риска воздуха.

ENVIRONMENTAL FACTORS AND MORBIDITY OF THE POPULATION WITH PRIMARY TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Kelmakov V.V.¹, Trofimovich E.M.², Stupak E.V.¹, Simonovich A.E.¹, Stupak V.V.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: stupakphoto@mail.ru;

²Federal Budgetary Scientific Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rosпотребнадзор, Novosibirsk, e-mail: ngi@niig.su

In recent decades, there has been a trend in the growth of neurooncological diseases in the world. Nonspecific clinical symptoms of tumors of the brain and spinal cord are the reason for late visits to a neurosurgeon. It is with this that a disproportionately large percentage of mortality from this pathology is associated - only a third of patients survive more than 5 years after diagnosis. In addition, CNS tumors are accompanied by high disability. This article reviews and systematizes the literature data on the influence of toxic environmental factors as a factor contributing to the emergence of primary tumors of the central nervous system. Several anthropogenic environmental toxic products have been investigated as potential risk factors for primary tumors of the central nervous system, but scientific evidence is still insufficient. For this purpose, a search and analysis of literary resources in the indexing databases of scientific articles and open repositories for the period from 2000 to 2022 was carried out. The data obtained on the problem under study make it possible to determine the ways of interdisciplinary research in order to improve the system of regional registries of oncological diseases of tumors of the brain and spinal cord in the population in areas of hygiene risk.

Keywords: central nervous system tumors, epidemiology, risk factors, exogenous chemical risk factors of air.

У взрослых первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) встречаются достаточно редко: частота 7,0 на 100 000 человек в год в Европе [1]. В структуре общей онкологии в России опухоли головного и спинного мозга составляют лишь 1,5–2% [2]. В США в 2021 г. опухоли ЦНС диагностированы у 83 570 человек (24 530 – злокачественные опухоли; 59 040 – доброкачественные новообразования), из них 18 600 человек умерли в

результате прогрессирования онкологического заболевания [3]. Около 1,5% от всех злокачественных новообразований составляют первичные злокачественные опухоли ЦНС (C70-C72), их частота варьирует от 1,2 до 24,5 на 100 000 населения [4].

Своевременная диагностика, поиск причин появления опухолей ЦНС (особенно злокачественных) – вопросы, которые в данный момент остаются чрезвычайно актуальными. Об этом свидетельствует тот факт, что, несмотря на, казалось бы, небольшой удельный вес среди всей онкологической патологии, для них характерен непропорционально большой процент смертности: лишь одна треть больных выживают дольше 5 лет с момента постановки диагноза [5]. По данным J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, et al. (2018), уровень годовой смертности составляет 5,4 на 100 000 человек [1]. В некоторых странах Евросоюза в последние десятилетия зафиксирована тенденция к росту заболеваемости [1, 3]. Клинические проявления опухолей головного мозга распространены в популяции населения и являются неспецифичными, что часто провоцирует позднее обращение к нейрохирургу. Кроме того, опухоли ЦНС сопровождаются высокой инвалидизацией и являются основной причиной смерти от онкологии среди мужчин старше 40 лет и женщин старше 20 лет [3].

Экзогенные токсические факторы внешней среды занимают важное место в гипотезах возникновения и увеличения числа людей с первичными опухолями головного мозга [6]. Некоторые техногенные токсические продукты окружающей внешней среды исследовались как потенциальные факторы риска появления первичных опухолей центральной нервной системы, однако научных доказательств до сих пор недостаточно. Наиболее изученный на сегодняшний день физический фактор внешней среды – ионизирующее излучение. Изучение других факторов риска – на этапе накопления клинического материала и обсуждения полученных результатов.

Цель исследования – обобщение литературных данных о влиянии токсических факторов внешней среды как фактора риска возникновения первичных опухолей центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования

Нами были проведены поиск и анализ литературных источников в базах индексации научных статей и открытых репозиториях за период с 2000 по 2022 гг. Основные базы поиска: PubMed, Google Scholar и eLibrary. Для формирования поисковых запросов использовались ключевые слова: «опухоли центральной нервной системы», фактор риска, эпидемиология, «экзогенные факторы риска», «загрязнение воздуха», «tumors of the central nervous system», «environmental risk factor», «air pollution».

Результаты исследования и их обсуждение

Оценку канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни человека проводят рабочие группы международного агентства изучения рака (МАИР), основываясь на аналитическом обзоре научных публикаций в области изучения канцерогенности оцениваемого фактора, включая исследования *in vitro* и *in vivo*, а также эпидемиологические исследования [7]. В зависимости от результатов анализа факторы (вещество, физический фактор, фактор образа жизни и окружающей среды) классифицируются следующим образом.

Группа 1. Фактор является канцерогенным для человека. Эта категория классификации применяется при наличии достаточных доказательств канцерогенности для человека, подтвержденных эпидемиологическими исследованиями. В исключительных случаях используется при недостаточных доказательствах канцерогенности для человека, если существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных и есть весомые основания полагать, что механизм канцерогенного действия на человека соответствует механизму действия на экспериментальных животных.

Группа 2А. Фактор вероятно является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда имеются ограниченные доказательства канцерогенности для человека, но существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В некоторых случаях при наличии недостаточных доказательств канцерогенности для человека, но достаточных доказательств для экспериментальных животных, если механизм канцерогенеза в результате воздействия аналогичен механизму действия на человека. В исключительных случаях, если имеются только ограниченные доказательства канцерогенности для человека.

Группа 2Б. Фактор возможно является канцерогенным для человека. Данная категория используется в тех случаях, когда есть ограниченные доказательства канцерогенности для человека и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. Также если существуют недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства для экспериментальных животных. В некоторых случаях – если имеются ограниченные доказательства канцерогенности для человека и ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных, но существуют дополнительные адекватные поддерживающие данные.

Группа 3. Данных по канцерогенности для человека недостаточно. Категория актуальна, когда доказательства канцерогенности для человека недостаточные и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В исключительных случаях – когда имеются недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных

животных, если механизм канцерогенного действия на экспериментальных животных неадекватен для человека.

Группа 4. Фактор вероятно не является канцерогенным для человека. Используется тогда, когда нет доказательств канцерогенности как для человека, так и для экспериментальных животных. Также в случае недостаточных доказательств канцерогенности для человека и экспериментальных животных [8].

Примеси в воздухе – это длительное наличие в воздухе одного или ряда веществ в концентрации, превышающей их естественный уровень, что способно неблагоприятно воздействовать на человеческий организм. Некоторые примеси являются антропогенными или природными, например хлорфторуглероды, некоторые продукты сгорания ископаемого топлива. При этом многие из них (озон, двуокись серы (SO₂), окись углерода (CO) и полициклические ароматические углеводороды) образуются в результате природных процессов. В результате антропогенной деятельности увеличилось количество загрязнителей воздуха до уровней, способных оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье людей и окружающую среду, что требует разработки новых гигиенических методов оценки влияния антропо-техногенных примесей в воздухе на здоровье населения [9].

Загрязнение воздуха городов и близость промышленных предприятий к местам проживания людей провоцируют повышенный риск опухолевых заболеваний. Канцерогенные вещества, загрязняющие воздух: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), формальдегид, бензол, хром, асбест и т.д. Индикатором загрязнения воздуха ПАУ считается бенз(а)пирен. Основные источники химических примесей в атмосферном воздухе: предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей и алюминиевой промышленности, теплоэлектроцентрали, автомобильный транспорт [8].

Сжигание органического ископаемого топлива является причиной токсической нагрузки оксида азота, летучих органических соединений и углеродистых твердых частиц. Участие этих соединений в атмосферных реакциях служит дополнительным фактором, способствующим увеличению уровня других соединений, например озона. Химические примеси в топливе (например, сера и металлы, в том числе ртуть) также выбрасываются, иногда в виде газа (например, SO₂) или в виде твердых частиц (летучая зола, металлы, такие как селен, ванадий и никель), или в виде того и другого (например, ртуть). Сложный процесс горения является причиной образования столь же сложной смеси органических газов и твердых частиц, включающей те вещества, которые изначально присутствовали в топливе (например, бензол), и продукты неполного сгорания. В свою очередь, в состав некоторых продуктов неполного сгорания входят частично окисленные органические компоненты

(например, альдегиды), продукты пиролиза (например, 1,3-бутадиен и углеродистый аэрозоль) и более окисленные продукты (например, СО и диоксид углерода (СО₂) и ПАУ) [8].

Автомобили производят выбросы не только из выхлопной трубы, но и в результате износа тормозов и шин: образуются выбросы меди, асбеста, вторичной пыли. Особую роль в повышении уровня загрязняющих веществ, включая тяжелые металлы и органические токсичные вещества, играют химические заводы и другие отрасли промышленности. Утечки на заводе, неполное сгорание при факельном сжигании, используемом для контроля выбросов, вызывают токсичность воздуха [7]. Концентрация примесей в воздухе неоднородна и увеличивается из-за разнообразия городских выбросов, характерных для населенных пунктов в пространственных масштабах, аналогичных размеру города (от 1 км до десятков километров), что приводит к различным уровням токсических аэрогенных нагрузок вредных веществ на организм человека. Особенно высокий уровень загрязнения воздуха фиксируется на участках вблизи дорог и на дорогах (в том числе в транспортных средствах). Так, вблизи проезжей части концентрация СО снижается на 90% (уровень, близкий к фоновому) примерно на высоте 170 м, а концентрация большинства других видов загрязнений, выбрасываемых проезжей частью, снижаются до уровня, близкого к фоновому, на высоте 570 м [7, 10].

Области вокруг промышленных предприятий отличаются по содержанию вредных примесей. Уровень ПАУ в атмосферном воздухе значительно превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) $1 \text{ нг} / 1 \text{ м}^3$. Например, коксохимический и металлургический заводы выбрасывают в сутки более 2 кг бенз(а)пирена, в то время как нефтеперерабатывающие – больше 3 кг. Концентрации бенз(а)пирена в выбросах таких производств чрезвычайно высоки как для рабочей зоны, так и для окружающих населенных пунктов. Исследования показали, что рассеивание выбросов за границу санитарно-защитной зоны создает превышение ПДК для коксохимического производства в 50 раз, а для нефтеперерабатывающих заводов – в 20 раз. Превышение ПДК распространяется на расстояния до 10 км от предприятий [11].

Загрязнение атмосферного воздуха является глобальной проблемой общественного здравоохранения, особенно актуальной для мегаполисов развитых стран [12]. Этому способствуют такие источники, как: промышленная деятельность, транспорт, производство электроэнергии, сжигание биомассы, домашнее отопление, освещение и приготовление пищи [13]. Атмосферный воздух существенно различается как в пространстве, так и во времени из-за сочетания источников и внешних воздействий, включая окисление и погоду.

В 2013 г. члены МАИР единогласно классифицировали загрязнение атмосферного воздуха как канцерогенное, с выраженной причинно-следственной связью, в частности с раком легких [14]. Некоторые заболевания ЦНС, в том числе ишемический инсульт [15] и болезнь Паркинсона, были связаны с воздействием загрязнения [16]. Загрязнение атмосферного воздуха включает несколько потенциально канцерогенных факторов: твердые частицы (ТЧ), черный углерод, тяжелые металлы (например, ванадий, никель и марганец), табачный дым в окружающей среде, органические соединения (например, полициклические ароматические углеводороды и эндотоксины) и газообразные загрязнители [17].

Данные относительно влияния токсических факторов атмосферы на частоту возникновения первичных опухолей ЦНС до сих пор скудны и неоднозначны. Кроме биологических моделей и моделей на животных, существует лишь несколько эпидемиологических исследований: экологические научные работы [18], когортные исследования [19, 20] и случай-контроль [21]. Эксперименты на животных свидетельствуют о проникновении частиц и минерального магнетита в ЦНС, что провоцирует возникновение нейровоспаления [22]. Считается, что воспаление головного мозга в микроокружении опухоли увеличивает окислительный стресс и повреждение ДНК, тем самым стимулируя развитие генетических и эпигенетических изменений, происходящих во время эволюции опухоли [23].

Результаты эпидемиологических исследований противоречивы. Например, европейское когортное исследование последствий загрязнения воздуха [20] выявило связи между загрязнением воздуха, обусловленным дорожным движением, и опухолями нервной системы. Вместе с тем Valberg et al. (2012) установили отрицательную связь между влиянием диоксида серы, диоксида азота и угарного газа и смертностью или заболеваемостью опухолями нервной системы [18]. Авторы предположили, что защитный эффект индуцируется хронической иммунной стимуляцией.

Для аллергии и бронхиальной астмы характерна иммунная гиперактивность, оба состояния обратно коррелируют с риском развития опухолей ЦНС. Длительный период аллергического состояния (10 лет и более) связан со сниженным риском последующего рака мозга [24]. A.H. Poulsen et al. (2011) обнаружили линейную связь «воздействие – реакция» между оксидами азота в жилых помещениях как показателем загрязнения окружающей среды и риском опухолей мозга. В то же время в другом общенациональном исследовании случай-контроль [21] не смогли воспроизвести эту связь, поэтому получили противоречивые данные. Тем не менее, во втором исследовании выявлен повышенный риск неглиальных опухолей при высоких дозах воздействия.

В отечественной литературе исследований, посвященных факторам окружающей среды как причине возникновения опухолей центральной нервной системы, немного. В работе А.Ю. Улитина и соавт. (2006) указана распространенность опухолей ЦНС в различных регионах РФ: в Санкт-Петербурге – 13,9 на 100 000 населения в год; в Ставропольском крае – 9,2 на 100 000 населения в год; в Татарстане – 9,9 на 100 000 в год. В данной работе указано на необходимость выявления экзогенных факторов, играющих роль в возникновении нейроонкологических заболеваний [2]. А.Г. Алексеевым и соавт. [25] проведен сравнительный анализ заболеваемости первичными опухолями ЦНС у жителей Республики Татарстан, занятых в различных отраслях. К группам риска отнесены работники транспорта, электроэнергетики, химической и нефтехимической, топливной промышленности. В 2013 г. А.А. Дяченко и соавт. в своей работе заметили, что факторы внешней среды, урбанизации имеют определенное значение при заболеваемости опухолями ЦНС [26]. Имеется существенная разница в заболеваемости опухолями ЦНС в странах с высоким и в странах с низким уровнем развития [27]. Низкий уровень заболеваемости в слаборазвитых странах объясняют меньшей доступностью и недостаточно развитой диагностикой, низким уровнем оказания медицинской помощи. В Санкт-Петербурге опухоли ЦНС встречаются чаще (7,4 на 100 000 населения), чем в прилежащих населенных пунктах (5 на 100 000 населения) [2]. Эту разницу возможно объяснить фактором урбанизации.

В отечественной литературе влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения раскрывается в работе М.А. Садового и соавт. (2004), где доказана связь структурной вертебропатологии и дозовой токсической нагрузки техногенных примесей в атмосферном воздухе на организм ребенка [28].

Имеющиеся данные о развитии опухолей ЦНС не предоставляют абсолютных доказательств, подтверждающих существование стабильной взаимосвязи между ростом онкозаболеваний и всем спектром примесей в атмосфере. Отсутствуют системные специфические исследования и межотраслевые клинико-гигиенические материалы. Данные о воздействии техногенных примесей в атмосферном воздухе на канцерогенез головного мозга основаны на небольшом количестве работ, носящих фрагментарный характер.

Можно сделать вывод, что на сегодняшний день не существует достаточных доказательств, позволяющих утверждать, что загрязнение воздуха токсическими факторами оказывает влияние на частоту развития опухолей центральной нервной системы.

Ионизирующее излучение как фактор риска развития опухолей ЦНС достаточно изучено, особенно у пациентов, перенесших радиационное воздействие [29]. Среди 10 834 пациентов, получавших облучение головы и шеи в низких дозах по поводу дерматомикоза головы. При средней дозе воздействия на нервную ткань в 1,5 Гр относительный риск

возникновения опухоли составляет 6,9 на 1000 человек, а риск глиомы – 2,6 на 1000 человек [30]. Компьютерная томография головы в детском возрасте подвергает мозг воздействию облучения в дозе до 40–50 мГр. Результат проведенного исследования большой выборки детей и подростков, которые перенесли диагностическую КТ головы в возрасте до 10 лет: 1 опухоль головного мозга на 10 000 пациентов [31]. Однако на данный момент не выявлено никакой взаимосвязи КТ головного мозга с риском возникновения опухоли ЦНС у взрослых. Облучение головного мозга даже в небольших дозах, в особенности в детском возрасте, является фактором риска опухоли ЦНС.

Ионизирующее излучение не является обычным фактором окружающей среды. Не ятрогенное ионизирующее излучение во время взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки спровоцировало высокую частоту возникновения опухолей ЦНС у населения. Shintani et al. (1999) объявили об увеличении заболеваемости менингиомами у взрослых спустя 5 лет после бомбардировки (5 на 100 000), через 20 лет эта цифра увеличилась до 15 на 100 000 [32]. Заболеваемость коррелировала с полученной дозой облучения (оценивалась по расстоянию от эпицентра). Для каждого типа опухоли ЦНС отношение доза/реакция, измеряемое как соотношение относительный риск на Гр, было выше при облучении в более молодом возрасте [33].

Одним из факторов риска возникновения опухоли ЦНС являются N-нитрозамины (NOC), которые классифицируются МАИР в группе 2А (вероятный канцероген). Эксперименты на животных подтверждают, что NOCs являются фактором риска развития опухоли ЦНС. Трансплацентарное воздействие этилнитрозомочевины, нитрозида становится причиной образования опухолей ЦНС, включая глиомы, у грызунов и приматов [34]. NOC включают нитрозамины, требующие метаболической активации до канцерогенной формы, и нитрозамиды, не требующие активации. Нитрозамины способны образовываться эндогенно из продуктов, обработанных нитритом натрия, а некоторые продукты (например, бекон), содержат предварительно сформированные нитроамины [35].

Нитроамины, которые содержатся в косметике, табаке, колбасных изделиях, салонах автомобилей, резиновых изделиях (детских пустышках, сосках), и лекарства, включая антигистаминные препараты, диуретики, антибиотики, транквилизаторы, пероральные гипогликемические средства, наркотики, являются самыми известными экзогенными источниками этих веществ.

Эндогенное образование NOC – это сложный процесс, который происходит в желудке. Он зависит от многих факторов: наличия предшественников NOC, pH желудка, присутствия бактерий и других физиологических параметров [36]. Совместное объединенное исследование «случай-контроль» потребления вяленого мяса и риска опухоли ЦНС [37] не

выявили взаимосвязи. Michaud et al. (2009) проанализировали объединенные данные трех проспективных когортных исследований, проведенных в США: 335 случаев глиомы у взрослых, диагностированных на протяжении 24 лет наблюдения. Связи между потреблением красного мяса, обработанного мяса, бекона, хот-догов и риском развития глиомы не наблюдалось [38]. Другое масштабное когортное исследование в США, в котором приняли участие 585 взрослых пациентов с диагнозом «глиома», не выявило значительных тенденций риска развития глиомы при употреблении красного или переработанного мяса [39]. Неточности и отклонения в выборках этих крупных исследований не дают доказательств в пользу гипотезы NOC.

Заключение. Проведенный обзор литературы позволяет утверждать, что выявление потенциальных этиологических причин или факторов риска возникновения первичных опухолей головного и спинного мозга на данный момент является актуальным. В условиях интенсивной индустриализации и урбанизации крайне важно обратиться к методике клинико-гигиенического скрининга онкологии центральной нервной системы как неинфекционной антропатологии, развивающейся на базе единства внутренней и внешней среды организма. Она основывается на каузальной связи болезней, а также пожизненных диагнозов и факторов окружающей среды. Методика позволяет применять современные методы определения количественной и качественной токсической нагрузки химических факторов техногенной природы на здоровье населения, ранжирования факторов по степени опасности для человеческого организма и этиологической направленности. Подобные междисциплинарные исследования позволят совершенствовать и актуализировать систему региональных регистров онкологических заболеваний опухолей головного и спинного мозга в зависимости от локализации, возраста и гистологических принадлежностей у населения на территориях гигиенического риска.

Список литературы

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer.* 2018. vol. 103. P. 356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Кондаков Е.Н., Лосев Ю.А., Можейко Р.А., Алексеев А.В. Эпидемиология опухолей головного мозга в некоторых регионах России // *Сибирский онкологический журнал.* 2006. № S1. С. 129-130.

3. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in CA Cancer J. Clin. 2021. vol. 71 (4). P. 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
4. Lin L., Li Z., Yan L., Liu Y., Yang H., Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. J. Hematol Oncol. 2021. vol. 14. P. 197. DOI: 10.1186/s13045-021-01213-z.
5. Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C., Patil N., Tihan T., Cioffi G., Fuchs H.E., Waite K.A., Jemal A., Siegel R.L., Barnholtz-Sloan J.S. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. CA Cancer J. Clin. 2021. vol. 71. P. 381–406. DOI: 10.3322/caac.21693.
6. Philips A., Henshaw D.L., Lamburn G., O’Carroll M.J. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995–2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. J. Environ Public Health. 2018. 7910754. DOI: 10.1155/2018/7910754.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Outdoor Air Pollution. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2015. vol. 109. P. 9-444.
8. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. 2017. Т. 4. № 2. С. 8-25. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25.
9. Seinfeld J.H., Pandis S.N. Atmospheric Chemistry and Physics: From Air Pollution to Climate Change. 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 2016.
10. Blanco M.N., Gasset A., Gould T., Doubleday A., Slager D.L., Austin E., Seto E., Larson T.V., Marshall J.D., Sheppard L. Characterization of Annual Average Traffic-Related Air Pollution Concentrations in the Greater Seattle Area from a Year-Long Mobile Monitoring Campaign. Environ Sci Technol. 2022. vol. 56. no. 16. P. 11460-11472. DOI: 10.1021/acs.est.2c01077.
11. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. 2017. Т. 4. № 2. С. 8-25. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25.
12. Molina L.T. Introductory lecture: air quality in megacities. Faraday Discuss. 2021 vol. 226. P. 9-52. DOI: 10.1039/d0fd00123f.
13. Gordon S.B., Bruce N.G., Grigg J., Hibberd P.L., Kurmi O.P., Lam K.B., Mortimer K., Asante K.P., Balakrishnan K., Balmes J., Bar-Zeev N., Bates M.N., Breyse P.N., Buist S., Chen Z., Havens D., Jack D., Jindal S., Kan H., Mehta S., Moschovis P., Naeher L., Patel A., Perez-Padilla R., Pope D., Rylance J., Semple S., Martin W.J. 2nd. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. The Lancet. Respiratory medicine 2014. vol. 2. P. 823-60. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7.

14. Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Baan R., Mattock H., Straif K. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013. vol. 14. P. 1262–1263. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70487-x.
15. Ho J.S.Y., Jou E., Tan B.Y.Q., Sharma V.K. Air Pollution and Ischaemic Stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022. vol. 25. Sup. 1. P. S26-S34. DOI: 10.4103/aian.aian_1130_21.
16. Jo S., Kim Y.J., Park K.W., Hwang Y.S., Lee S.H., Kim B.J., Chung S.J. Association of NO₂ and Other Air Pollution Exposures With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2021. vol. 78. no. 7. P. 800-808. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1335.
17. Rajagopalan S., Brauer M., Bhatnagar A., Bhatt D.L., Brook J.R., Huang W., Münzel T., Newby D., Siegel J., Brook R.D. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Personal-Level Protective Actions Against Particulate Matter Air Pollution Exposure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020. vol. 142. n23. P. e411-e431. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000931.
18. Valberg P.A., Long C.M. Do brain cancer rates correlate with ambient exposure levels of criteria air pollutants or hazardous air pollutants (HAPs)? *Air Qual Atmosphere Health.* 2012. vol. 5. P. 115-123. DOI: 10.1007/s11869-010-0122-3.
19. Jorgensen J.T., Johansen M.S., Ravnskjaer L., Andersen K.K., Brauner E.V., Loft S., Ketzel M., Becker T., Brandt J., Hertel O., Andersen Z.J. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumours: the Danish Nurse Cohort. *Neurotoxicology.* 2016. vol. 55. P. 122-130. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.003.
20. Andersen Z.J., Pedersen M., Weinmayr G., Stafoggia M., Galassi C., Jorgensen J.T., Sommar J.N., Forsberg B., Olsson D., Oftedal B., Aasvang G.M., Schwarze P., Pyko A., Pershagen G., Korek M., Faire U., Ostenson C.G., Fratiglioni L., Eriksen K.T., Poulsen A.H., Tjønneland A., Brauner E.V., Peeters P.H., Bueno-de-Mesquita B., Jaensch A., Nagel G., Lang A., Wang M., Tsai M.Y., Grioni S., Marcon A., Krogh V., Ricceri F., Sacerdote C., Migliore E., Vermeulen R., Sokhi R., Keuken M., de Hoogh K., Beelen R., Vineis P., Cesaroni G., Brunekreef B., Hoek G., Raaschou-Nielsen O. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro-Oncol* 2018. vol. 20. P. 420-432. DOI: 10.1093/neuonc/nox163.
21. Poulsen A.H., Sorensen M., Andersen Z.J., Ketzel M., Raaschou-Nielsen O. Air pollution from traffic and risk for brain tumors: a nationwide study in Denmark. *Cancer Causes Control.* 2016. vol. 27. no. 4. P. 473-480. DOI: 10.1007/s10552-016-0721-x.

22. Maher B.A., Ahmed I.A., Karloukovski V., MacLaren D.A., Foulds P.G., Allsop D., Mann D.M., Torres-Jardon R., Calderon-Garciduenas L. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016. vol. 113. no. 39. P. 10797-10801. DOI: 10.1073/pnas.1605941113.
23. Sowers J.L., Johnson K.M., Conrad C., Patterson J.T., Sowers L.C. The role of inflammation in brain cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014. vol. 816. P 75-105. DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8_4.
24. Cahoon E.K., Inskip P.D., Gridley G., Brenner A.V. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J. Cancer*. 2014. vol. 110. no. 7. P. 1825-1833. DOI: 10.1038/bjc.2014.97.
25. Алексеев А.Г., Данилов В.И. Социально-гигиенические характеристики заболеваемости первичными опухолями ЦНС в Республике Татарстан // Материалы IV съезда нейрохирургов России. М., 2006. С. 141-142.
26. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2013. № 13-1. С. 11.
27. Wrensch M., Minn Y., Chew T., Bondy M., Berger M.S. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002. vol. 4. no. 4. P. 278-299. DOI: 10.1093/neuonc/4.4.278.
28. Садовой М.А., Трофимович Е.М., Садовая Т.Н. Превентивная детская вертебрология в проблеме гигиенической антропатологии // Хирургия позвоночника. 2004. № 2. С. 79–87.
29. Brenner A.V., Sugiyama H., Preston D.L., Sakata R., French B., Sadakane A., Cahoon E.K., Utada M., Mabuchi K., Ozasa K. Radiation risk of central nervous system tumors in the Life Span Study of atomic bomb survivors, 1958-2009. *Eur. J. Epidemiol*. 2020. vol. 35. no. 6. P. 591-600. DOI: 10.1007/s10654-019-00599-y.
30. Shore R.E., Albert R.E., Pasternack B.S. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch Environ Health*. 1976. vol. 31. P. 21-28. DOI: 10.1080/00039896.1976.10667184.
31. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z., Butler M.W., Goergen S.K., Byrnes G.B. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013. vol. 346. f2360. DOI: 10.1136/bmj.f2360.
32. Shintani T., Hayakawa N., Hoshi M., Sumida M., Kurisu K., Oki S., Kodama Y., Kajikawa H., Inai K., Kamada N. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J. Radiat Res*. 1999. vol. 40. P. 49–57. DOI: 10.1269/jrr.40.49.

33. Smoll N.R., Brady Z., Scurrah K., Mathews J.D. Exposure to ionizing radiation and brain cancer incidence: the Life Span Study cohort. *Cancer Epidemiol.* 2016. vol. 42. P. 60-65. DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.006.
34. Rice J.M., Rehm S., Donovan P.J., Perantoni A.O. Comparative transplacental carcinogenesis by directly acting and metabolism-dependent alkylating agents in rodents and nonhuman primates. *IARC Sci Publ.* 1989. vol. 96. P. 17-34.
35. Chazelas E., Pierre F., Druesne-Pecollo N., Esseddik Y., Szabo de Edelenyi F., Agaesse C., De Sa A., Lutchia R., Gigandet S., Srour B., Debras C., Huybrechts I., Julia C., Kesse-Guyot E., Allès B., Galan P., Hercberg S., Deschasaux-Tanguy M., Touvier M. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2022. vol. 51. no. 4. P. 1106-1119. DOI: 10.1093/ije/dyac046.
36. Kyrtopoulos S.A. N-nitroso compound formation in human gastric juice. *Cancer Surv.* 1989. vol. 8. P. 423–442.
37. Terry M.B., Howe G., Pogoda J.M., Zhang F.F., Ahlbom A., Choi W., Giles G.G., Little J., Lubin F., Menegoz F., Ryan P., Schlehofer B., Preston-Martin S. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol.* 2009. vol. 19. P. 161–171. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.010.
38. Michaud D.S., Holick C.N., Batchelor T.T., Giovannucci E., Hunter D.J. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am J. Clin Nutr.* 2009. vol. 90. P. 570-577. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27199.
39. Dubrow R., Darefsky A.S., Park Y., Mayne S.T., Moore S.C., Kilfoy B., Cross A.J., Sinha R., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Ward M.H. Dietary components related to N-nitroso compound formation: a prospective study of adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010. vol. 19. P. 1709-1722. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0225.