



Гуляева О.Н.¹, Терешкин И.Е.¹, Уланова Е.В.¹, Михайлова Н.Н.¹,
Чифранова М.В.², Ренге Л.В.²

Влияние уровня загрязнения атмосферного воздуха и системы биотрансформации ксенобиотиков на частоту рака молочной железы

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В условиях высокой антропогенной нагрузки актуален поиск биомаркёров экспозиции и генетической чувствительности для персонализированной профилактики злокачественных новообразований. Кемеровская область – Кузбасс относится к регионам с критическим уровнем загрязнения атмосферы. Рак молочной железы лидирует в структуре онкозаболеваемости женщин региона.

Материалы и методы. Проанализированы данные канцер-регистра Кемеровской области, показатели загрязнения атмосферы (формальдегид, бенз(а)пирен, валовые выбросы) и полиморфизм генов *GSTT1/GSTM1* у 159 жительниц Новокузнецка. Использовали кросс-корреляционный и регрессионный анализ с распределёнными лагами (0–4 года), расчёт кумулятивных эффектов. Генотипирование *GSTT1/GSTM1* выполнено методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. За 2014–2025 гг. заболеваемость раком молочной железы в Новокузнецке выросла на 23,3%, преимущественно за счёт ранних стадий (I + II; + 45%). Концентрация формальдегида в атмосфере увеличилась в 6,6 раза. Установлена сильная прямая корреляция между концентрацией в атмосфере формальдегида и заболеваемостью раком молочной железы ($r = 0,868$ для всех случаев, $r = 0,9$ для ранних стадий; лаг 0). Регрессионные модели объяснили до 93,6% дисперсии заболеваемости. Выявлены значимые ассоциации делеционных полиморфизмов *GSTT1* (ОШ = 3,51; 95% ДИ: 1,27–9,69; $p = 0,012$) и *GSTM1* (ОШ = 2,41; 95% ДИ: 1,23–4,74; $p = 0,01$) с риском развития рака молочной железы. Для бенз(а)пирена и валовых выбросов значимых связей не получено.

Ограничения исследования: малый объём выборки, отсутствие данных о генетических полиморфизмах (*ALDH2*, *ADH5*, *BRCA2*) в исследуемой популяции.

Заключение. Рост концентрации формальдегида в атмосферном воздухе ассоциирован с повышением заболеваемости раком молочной железы, особенно на ранних стадиях. Генетическими маркёрами повышенной чувствительности служат нулевые генотипы *GSTT1* и *GSTM1*. В районах с высокой антропогенной нагрузкой целесообразно усилить мониторинг формальдегида в зонах влияния промышленных предприятий, проводить молекулярно-эпидемиологические исследования с учётом генетических полиморфизмов *GSTT1*, *GSTM1*, *ALDH2*, *ADH5* и *BRCA2*, активный скрининг РМЖ и рассмотреть возможность использования антиоксидантов или ловушек альдегидов в качестве профилактической стратегии для групп повышенного риска.

Ключевые слова: промышленный регион; формальдегид; гены *GSTT1/GSTM1*; рак молочной железы; Distributed Lag Model; кросс-корреляционный анализ; нестационарные ряды

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 2, § 2, от 11 марта 2025 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.).

Для цитирования: Гуляева О.Н., Терешкин И.Е., Уланова Е.В., Михайлова Н.Н., Чифранова М.В., Ренге Л.В. Влияние уровня загрязнения атмосферного воздуха и системы биотрансформации ксенобиотиков на частоту рака молочной железы. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(7): 800–806. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-7-800-806> <https://elibrary.ru/ycnliz>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Вклад авторов: Гуляева О.Н. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, обработка материала, написание текста; Терешкин И.Е. — обработка материала, написание текста; Уланова Е.В. — обработка материала; Михайлова Н.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Чифранова М.В. — сбор материала; Ренге Л.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 01.06.2026 / Принята к печати: 01.07.2026 / Опубликовано: 14.08.2026

Olga N. Gulyaeva¹, Ivan E. Tereshkin¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Nadezhda N. Mikhailova¹, Maria V. Chifranova², Lyudmila V. Renge²

Impact of the atmospheric air pollution level and xenobiotic biotransformation systems on the incidence of breast cancer

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Under the conditions of high anthropogenic load, the search for exposure biomarkers and genetic susceptibility markers for personalized prevention of oncological diseases is relevant. The Kemerovo Region – Kuzbass is among the territories with critical level of air pollution. Breast cancer is the leader in the structure of female cancer incidence in the region.

Materials and methods. Data from the Kemerovo Region Cancer Registry, air pollution parameters (formaldehyde, benzo(a)pyrene, gross emissions), and polymorphism of the GSTT1/GSTM1 genes were analyzed in one hundred fifty nine female residents of Novokuznetsk. Cross-correlation and regression analyses with distributed lags (0–4 years) and calculation of cumulative effects were used. Genotyping of GSTT1/GSTM1 was performed by real-time PCR.

Results. During 2014–2025, breast cancer incidence in Novokuznetsk increased by 23.3%, mainly due to cases at early stages (I+II; +45%). Atmospheric formaldehyde concentration increased by 6.6 times. A strong direct correlation was found between formaldehyde level and breast cancer incidence ($r=0.868$ for all cases, $r=0.900$ for early stages; lag 0). Regression models explained up to 93.6% of the incidence variance. Significant associations of deletion polymorphisms of GSTT1 (OR=3.51; 95% CI 1.27–9.69; $p=0.012$) and GSTM1 (OR=2.41; 95% CI 1.23–4.74; $p=0.010$) with the risk of breast cancer were revealed. No significant associations were found for benzo(a)pyrene or gross emissions.

Limitations. Small sample size, lack of data on genetic polymorphisms (ALDH2, ADH5, BRCA2) in the study population.

Conclusion. An increase in formaldehyde concentration in the air is associated with a gain in breast cancer incidence, especially at the early stages. The genetic markers of hypersensitivity are the null genotypes GSTT1 and GSTM1. To reduce the population risk, it is advisable to strengthen formaldehyde monitoring, implement molecular epidemiological screening of these polymorphisms and active detection of breast cancer in genetically determined risk groups.

Keywords: industrial region; formaldehyde; GSTT1/GSTM1 genes; breast cancer; Distributed Lag Model; cross-correlation analysis; non-stationary series

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Minutes of meeting No. 2, § 2 of March 11, 2025), and was conducted in accordance with the commonly accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2013 edition).

For citation: Gulyaeva O.N., Tereshkin I.E., Ulanova E.V., Mikhailova N.N., Chifranova M.V., Renge L.V. Impact of the atmospheric air pollution level and xenobiotic biotransformation systems on the incidence of breast cancer. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2026; 105(7): 800–806. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-7-800-806> <https://elibrary.ru/ycnliz> (In Russ.)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Contribution: Gulyaeva O.N. – concept and design of the study, literature review, material processing, writing the text; Tereshkin I.E. – material processing, writing the text; Ulanova E.V. – material processing; Mikhailova N.N. – concept and design of the study, editing; Chifranova M.V. – collection of material; Renge L.V. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all its parts.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: June 1, 2026 / Accepted: July 1, 2026 / Published: August 14, 2026

Введение

Одна из стратегических задач здравоохранения – развитие персонализированной медицины, основанной на внедрении молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга болезней (Указ Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года»¹). Экологическое неблагополучие территорий относится к статистически значимым детерминантам общественного здоровья. Согласно обобщённым данным Организации Объединённых Наций (ООН), вклад низкого качества среды обитания в глобальную заболеваемость достигает 25–33% [1]. Ещё более высокую атрибутивную нагрузку фиксирует Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): неблагоприятные факторы окружающей среды ответственны почти за четверть (24%) совокупного бремени болезней, измеряемого в годах потерянной здоровой жизни (DALY), и за 23% всех случаев преждевременной смертности в мире [2, 3]. При этом ВОЗ признаёт, что загрязнение воздуха является критическим фактором риска для развития неинфекционных болезней и вызывает, согласно оценкам, практически четверть (24%) всех смертей взрослых от болез-

ней сердца, 25% – от инсульта, 43% – от хронической обструктивной болезни лёгких и 29% – от рака лёгких [4].

На территории Российской Федерации (РФ) примерно 74% населения (106,1 млн человек) проживают в условиях неудовлетворительного качества окружающей среды, из них 17,1 млн человек проживают в городах с высоким и очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (Указ Президента Российской Федерации от 19.04.2017 г. № 176 «О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года»²). Кузбасс представляет собой регион с исторически обусловленной высокой техногенной нагрузкой, сформированной концентрацией предприятий металлургической, угледобывающей и химической промышленности. Интегральная оценка экологической ёмкости территории свидетельствует о критическом уровне деградации среды: более 40% площади области классифицируется как зона кризисной экологической ситуации [5]. Промышленным ядром региона является Новокузнецк, где, согласно критериям Росгидромета, фиксируется очень высокий индекс загрязнения атмосферы.

Репродуктивное здоровье женщин, значимый вклад в нарушение которого вносят злокачественные новообразования (ЗНО) женских половых органов, – важнейшая часть

¹ Указ Президента РФ от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года. URL: <https://kremlin.ru/acts/news/63728>

² Указ Президента Российской Федерации от 19.04.2017 г. № 176 «О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года». URL: <https://www.kremlin.ru/acts/bank/41879>

популяционного здоровья. Среди ЗНО женщин РФ рак молочной железы (РМЖ) лидирует, достигая в Кемеровской области практически 30%. За последнее десятилетие заболеваемость РМЖ в России выросла на четверть. Среди ЗНО РМЖ является главной причиной смертности у женщин, при этом 30% умерших трудоспособного возраста [6–10].

Для снижения уровня заболеваемости и преждевременной смертности населения, связанных с воздействием вредных факторов окружающей среды, особую важность имеют исследования, направленные на выявление причинно-следственных связей негативных последствий для здоровья с воздействием факторов окружающей среды. Особое внимание приобретают биологические маркёры, отражающие факт воздействия (экспозиции), степень чувствительности организма к воздействию и развитие ответных реакций в виде негативных эффектов при воздействии факторов риска [11, 12]. К биомаркёрам экспозиции относятся экзогенные химические вещества (бенз(а)пирен, формальдегид, углерод (сажа) и др.), к биомаркёрам генетической чувствительности — активность работы систем биотрансформации данных веществ, от которой зависит количество аддуктов ДНК, накапливающихся в клетках. За конъюгацию этих соединений с глутатионом для снижения их химической реактивности и выведения из организма отвечают глутатион-S-трансферазы (GST), ферменты второй фазы биотрансформации [13, 14].

Цель исследования — выявить взаимосвязь загрязнения атмосферного воздуха, частоты РМЖ и полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*.

Материалы и методы

Изучение заболеваемости РМЖ и смертности от него было основано на анализе материалов территориального «Канцер-регистра 6ФВ» по Кемеровской области за период 2014–2025 гг.

Оценка валовых атмосферных выбросов и среднегодовых концентраций загрязняющих веществ в Новокузнецке проведена за период с 2014 по 2024 г. Использовали данные Кемеровского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды».

Статистическую обработку проводили с применением языка программирования Python (библиотеки *pandas*, *pumpry*, *statsmodels*, *scipy*, *matplotlib*). Для визуализации временных динамик и структуры заболеваемости использованы линейные графики и диаграммы с накоплением. Для оценки стационарности временных рядов применён расширенный тест Дики — Фуллера (ADF) с критическим уровнем значимости $p < 0,05$. С целью выявления временной задержки (лага) между изменением концентраций загрязняющих веществ и последующим изменением заболеваемости РМЖ проведён кросс-корреляционный анализ с расчётом кросс-корреляционной функции (CCF). Лаги анализировали в диапазоне от 0 до 4 лет. Значимость коэффициентов кросс-корреляции оценивали по превышению порога $1,96/n$, где n — число наблюдений.

Для количественной оценки силы связи между концентрациями загрязнителей и заболеваемостью РМЖ (общей, ранними и поздними стадиями) с учётом потенциального лага построены линейные регрессионные модели с распределёнными лаговыми переменными (лаги 1–3 года). Рассчитывали следующие показатели:

β (нестандартизованный коэффициент регрессии), показывающий, на сколько случаев изменяется заболеваемость при увеличении концентрации загрязнителя на 1 мг/м^3 . Ввиду различий в масштабах переменных большие абсолютные значения β не указывают на нереально сильный эффект, а обусловлены единицами измерения предиктора (тысячные доли мг/м^3). Для интерпретации реалистичного эффекта пересчёт выполняется на изменение концентрации на $0,001 \text{ мг/м}^3$;

R -значение — вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу об отсутствии связи. Результат считается статистически значимым при $p < 0,05$, высокозначимым — при $p < 0,01$.

R^2 (коэффициент детерминации) — доля дисперсии заболеваемости, объясняемая моделью. Значения R^2 интерпретируются следующим образом: менее 0,3 — низкая объяснительная способность; 0,3–0,7 — умеренная; 0,7 и более — высокая.

Для оценки кумулятивного эффекта (накопленного воздействия) рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона между заболеваемостью и средними концентрациями загрязнителей за предшествующие два и три года. Теснота связи по коэффициенту корреляции Пирсона интерпретировалась следующим образом: $|r| < 0,3$ — слабая теснота связи; $0,3 \leq |r| < 0,7$ — умеренная теснота связи; $|r| \geq 0,7$ — высокая теснота связи. Отрицательное значение коэффициента указывает на наличие обратной связи между переменными.

Изучение полиморфизма генов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) проведено у 159 женщин, проживающих в разных районах Новокузнецка, из них 104 имели диагноз «рак молочной железы», у 55 женщин по результатам маммографии подозрение на эту патологию не было обнаружено. Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [15]. Типирование генов проводили методом Real Time на приборе DTPRIME 4 ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* были разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК». Описательная статистика представлена абсолютными значениями (n) и относительными частотами (%). Сравнение частот встречаемости генотипов с целью выявления ассоциации с риском развития рака молочной железы проводили с использованием критерия χ^2 . Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. Для каждого гена представлены отношения шансов и их 95%-е доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [16, 17].

Результаты

За период 2014–2025 гг. в Новокузнецке отмечен рост абсолютного числа впервые выявленных случаев рака молочной железы у женщин: с 279 до 344 случаев (+ 23,3%). Наиболее выраженный рост наблюдался для I стадии (+ 109%) и ранних стадий в целом (I + II) — на 45%, тогда как число случаев III стадии снизилось на 41%. Соотношение ранних (I + II) и поздних (III + IV) стадий увеличилось с 2,2 : 1 в 2014 г. до 4,1 : 1 в 2025 г.

Валовый выброс загрязняющих веществ за период 2014–2024 гг. снизился с 276,4 до 256,7 тыс. тонн. При этом концентрации формальдегида в атмосферном воздухе продемонстрировали устойчивый рост: с $0,0018 \text{ мг/м}^3$ в 2014 г. до $0,01185 \text{ мг/м}^3$ в 2024 г. (кратность увеличения — 6,6 раза). Содержание бенз(а)пирена характеризовалось выраженной временной вариабельностью без устойчивого тренда. Проведённый кросс-корреляционный анализ выявил значимые связи между заболеваемостью РМЖ и концентрацией формальдегида при нулевом и первом годах лага (рис. 1).

Наиболее высокие коэффициенты корреляции наблюдали для общей заболеваемости ($r = 0,868$, лаг 0) и заболеваемости РМЖ ранних стадий ($r = 0,900$, лаг 0). Для поздних стадий значимых корреляций с формальдегидом не установлено (табл. 1).

Значимых корреляций между заболеваемостью РМЖ и валовыми выбросами, а также концентрацией бенз(а)пирена выявлено не было (все $|r| < 0,591$).

Для оценки силы влияния загрязнителей с учётом временной задержки были построены линейные регрессионные модели с лаговыми переменными (лаги 1–3 года). В связи с ограниченным числом наблюдений ($n = 8$) результаты но-

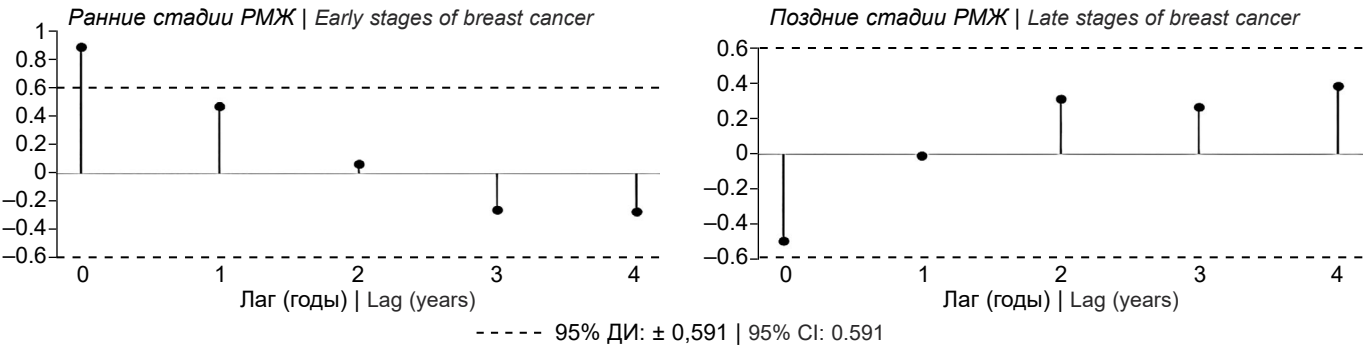


Рис. 1. Кросс-корреляция выбросов формальдегида и заболеваемости раком молочной железы с учётом лагов.
Fig. 1. Cross-correlation of formaldehyde emissions and breast cancer incidence with taking lags in account.

Таблица 1 / Table 1

Значимые коэффициенты кросс-корреляции ($|r| > 0,591$)
Significant cross-correlation coefficients ($|r| > 0.591$)

Показатель заболеваемости Incidence index	Загрязняющее вещество Pollutant	Лаг (лет) Lag (years)	Коэффициент корреляции Пирсона Pearson correlation coefficient <i>r</i>
Все случаи All cases	Формальдегид Formaldehyde	0	0.868
		1	0.599
Ранние стадии (I + II) Early stages (I + II)	Формальдегид Formaldehyde	0	0.900

Примечание. Лаг – временной сдвиг (в годах) между значениями загрязнителя и заболеваемости.
Note: Lag is the time shift (in years) between the pollutant and disease incidence values.

сят предварительный характер, однако для формальдегида получены статистически значимые модели (**рис. 2**). Модель для общей заболеваемости РМЖ с использованием концентраций формальдегида объяснила 93,6% дисперсии зависимой переменной ($R^2 = 0,936$; $p = 0,0074$). Значимыми оказались коэффициенты при лагах 1, 2 и 3 года ($p < 0,05$), что указывает на сложную временную структуру эффекта. Для ранних стадий (I + II) модель формальдегида также была значимой ($R^2 = 0,923$; $p = 0,0109$) с выраженным положительным коэффициентом при лаге 1 год ($\beta = 10742,13$; $p = 0,014$), результаты представлены в **табл. 2**.

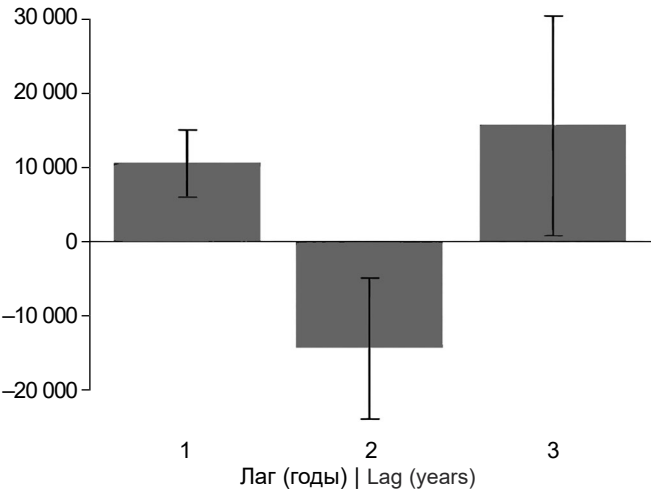


Рис. 2. Коэффициенты регрессионной модели при увеличении концентрации загрязнителя формальдегида на 1 мг/м³.
Fig. 2. Regression model coefficients under an gain taking in pollutant (formaldehyde) concentration by 1 mg/m³.

Для валовых выбросов и бенз(а)пирена значимых моделей или значимых коэффициентов при отдельных лагах не получено. Анализ кумулятивного воздействия (средние концентрации за два и три предшествующих года) показал, что формальдегид сохраняет устойчивую положительную связь с заболеваемостью РМЖ ранних стадий ($r = 0,881$ для 2-летнего среднего, $p = 0,004$; $r = 0,868$ для 3-летнего среднего, $p = 0,005$). При этом для формальдегида выявлена отрицательная корреляция с поздними стадиями ($r = -0,781$ для 2-летнего среднего; $p = 0,022$), что может отражать улучшение выявляемости на фоне роста концентраций. Валовые выбросы продемонстрировали устойчивую отрицательную связь с ранними стадиями ($r = -0,805$ для 3-летнего среднего; $p = 0,016$) и положительную – с поздними ($r = 0,717$; $p = 0,045$), что, вероятно, связано с разнонаправленными трендами (рост заболеваемости при снижении валовых выбросов). Проверка рядов на стационарность с помощью расширенного теста Дики – Фуллера (ADF) показала, что все анализируемые ряды являются нестационарными ($p > 0,05$), что характерно для временных рядов с выраженным трендом. Это накладывает ограничения на интерпретацию регрессионных моделей и требует подтверждения полученных результатов на более длительных временных рядах или с использованием методов, учитывающих нестационарность. Для генов системы глутатион-S-трансфераз выявлены следующие статистически значимые ассоциации: делеционный полиморфизм *GSTT1* связан с повышением риска развития РМЖ (ОШ = 3,51; 95% ДИ: 1,27–9,69; $p = 0,012$), частота делеций в группе РМЖ составила 26% против 9,1% в контроле; аналогичная ассоциация установлена для гена *GSTM1*: частота делеций в группе РМЖ – 51,9%, в контроле – 30,9% (ОШ = 2,41; 95% ДИ: 1,23–4,74; $p = 0,01$), результаты представлены в **табл. 3**.

Таблица 2 / Table 2

Результаты регрессионного анализа для формальдегида
Regression analysis results for formaldehyde

Зависимая переменная Dependent variable	R^2	p -значение модели model p -value	Значимые лаги (β , p) Significant lags (β , p)
Все случаи All cases	0.936	0.0074	Лар 1: $\beta = 10.512$ ($p = 0.003$) Лар 2: $\beta = -14.280$ ($p = 0.014$) Лар 3: $\beta = 15.532$ ($p = 0.043$)
Ранние стадии (I + II) Early stages (I + II)	0.923	0.0109	Лар 1: $\beta = 10.742$ ($p = 0.014$)

Примечание. R^2 — коэффициент детерминации; p -значение — вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу при условии, что она верна; β — коэффициент регрессии (нестандартизованный).
Note: R^2 — the coefficient of determination; p -value is the probability of incorrectly rejecting the null hypothesis given that it is true; β — the regression coefficient (unstandardized).

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском развития рака молочной железы
Polymorphisms of the *GSTT1* and *GSTM1* genes of the second phase of the xenobiotic biotransformation system associated with a high risk of breast cancer

Ген Gene	Генотип Genotype	Контроль Control $n = 55$	Рак молочной железы Breast cancer $n = 104$	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p^*
<i>GSTT1</i>	Норма Norm	50 (90.9%)	77 (74.0%)	1.00	0.012
	Делеция Deletion	5 (9.1%)	27 (26.0%)	3.51 [1.27; 9.69]	
<i>GSTM1</i>	Норма Norm	38 (69.1%)	50 (48.1%)	1.00	0.010
	Делеция Deletion	17 (30.9%)	54 (51.9%)	2.41 [1.23; 4.74]	

Примечание. ОШ — отношение шансов; * — применялся критерий χ^2 (точный критерий Фишера при наличии ячеек со значениями ≤ 5).
Note: OR — odds ratio; * — χ^2 test was used (Fisher's exact test when there were cells with values ≤ 5).

Обсуждение

Проведённое исследование выявило устойчивую статистическую связь между концентрацией формальдегида в атмосферном воздухе Новокузнецка и заболеваемостью женского населения раком молочной железы. Наиболее сильные ассоциации зафиксированы для ранних стадий болезни (I + II), что может указывать на роль формальдегида как промотора канцерогенеза, ускоряющего клиническую манифестацию уже существующих опухолей.

По классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР) формальдегид относится к канцерогенам 1-й группы с доказанным риском развития рака носоглотки и лейкозов. Молекулярные механизмы канцерогенности формальдегида активно изучаются в последние годы. Согласно современным данным, формальдегид индуцирует образование сшивок ДНК с белками (DNA-protein crosslinks, DPCs) — специфического типа повреждений, при которых белковые молекулы ковалентно связываются с ДНК. DPCs, индуцированные формальдегидом, распределяются по геному не случайно, а эффективность их удаления зависит от транскрипционной активности генов, транскрибируемых РНК-полимеразой II [18]. Параллельно с этим формальдегид подавляет работу систем репарации ДНК, вызывая деградацию белка BRCA2 — ключевого супрессора опухолевого роста, участвующего в гомологичной рекомбинации. У носителей мутантной аллели гена *BRCA2* воздействие формальдегида снижает уровень функционального BRCA2 ниже критического порога, что ведёт к геномной нестабильности и повышает риск развития рака молочной железы [19].

Важным фактором индивидуальной чувствительности к формальдегиду являются полиморфизмы генов системы

биотрансформации альдегидов, таких как *ALDH2* и *ADH5*. Показано, что у мышей с дефицитом обеих систем детоксикации развиваются лейкоз и выраженные нарушения гемопоэза, а в костном мозге накапливаются ДНК-аддукты формальдегида [20]. В утилизации таких реакционноспособных продуктов важную роль играет глутатион-зависимая защита, в том числе ферменты семейства GST, которые ограничивают повреждение клетки и способствуют утилизации реакционноспособных продуктов. Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой суперсемейство ферментов II фазы детоксикации, катализирующих конъюгацию восстановленного глутатиона с электрофильными ксенобиотиками. В контексте метаболизма формальдегида ключевое значение имеют изоферменты *GSTT1* и *GSTM1*. Формальдегид конъюгирует с глутатионом с образованием S-гидроксиметилглутатиона, который затем метаболизируется до муравьиной кислоты (FO) и CO₂. От каталитической активности этих ферментов зависит индивидуальная чувствительность человека к воздействию формальдегида [21, 22].

В популяциях человека распространены гомозиготные делеции (нулевые генотипы) генов *GSTT1* и *GSTM1*, приводящие к полной потере ферментативной активности, замедлению выведения формальдегида, повышающие его накопление в жировой ткани груди и частоту мутационных событий. В промышленных зонах, таких как Кемеровская область — Кузбасс, это взаимодействие может увеличивать локальный риск развития рака молочной железы [23–25].

Крупное когортное исследование, проведённое в Калифорнии, выявило ассоциацию между воздействием формальдегида и риском развития гормон-негативного рака молочной железы (HR = 1,44; 95% ДИ: 1,15–1,73). Это согласуется с нашими данными: наиболее сильная связь

формальдегида наблюдалась с ранними стадиями болезни, которые чаще характеризуются определённым рецепторным статусом [26].

Систематический обзор 2021 г. подтвердил, что, несмотря на наличие убедительных экспериментальных данных о канцерогенности формальдегида, эпидемиологические исследования в профессиональных когортах не всегда выявляют чёткие ассоциации, что связано с трудностями оценки реальных уровней воздействия и наличием смешивающих факторов. В нашем исследовании использование данных о среднегодовых концентрациях формальдегида в атмосферном воздухе, а не только о профессиональной экспозиции, позволило оценить эффект на популяционном уровне [27]. Обнаруженная нами максимальная корреляция при нулевом и первом годах лага (лаг 0–1) нехарактерна для классического канцерогенеза с длительным латентным периодом (10–20 лет). Это может объясняться несколькими механизмами.

Промоторный эффект: формальдегид может не столько инициировать трансформацию здоровых клеток, сколько ускорять рост уже существующих субклинических опухолей. Это согласуется с данными о том, что формальдегид, нарушая работу систем репарации ДНК (BRCA2-зависимой), может приводить к ускоренному накоплению вторичных мутаций в уже инициированных клетках.

Улучшение диагностики на фоне роста загрязнения: нельзя исключать, что часть наблюдаемой связи обусловлена систематическими изменениями в выявляемости РМЖ. Резкий рост ранних стадий на фоне повышения концентраций формальдегида может отражать как реальное увеличение заболеваемости, так и активизацию скрининговых программ.

Ограниченность временного ряда: 11-летний период наблюдения может быть недостаточным для выявления эффектов с длительным латентным периодом, особенно для бенз(а)пирена, классического канцерогена с латентностью 10–20 лет.

Ограничения исследования: малый объём выборки, отсутствие данных о генетических полиморфизмах (*ALDH2*, *ADH5*, *BRCA2*) в исследуемой популяции.

Заключение

В Новокузнецке в 2014–2025 гг. выявлена устойчивая статистическая ассоциация между ростом концентраций формальдегида в атмосферном воздухе и увеличением заболеваемости раком молочной железы, преимущественно за счёт ранних стадий.

Формальдегид индуцирует образование ДНК-белковых сшивок, нарушает работу систем репарации (в частности, *BRCA2*-зависимой гомологичной рекомбинации) и накапливается в организме при наличии делеционных полиморфизмов *GSTT1* и *GSTM1*.

В районах с высокой антропогенной нагрузкой целесообразно усилить мониторинг формальдегида в зонах влияния промышленных предприятий, проводить молекулярно-эпидемиологические исследования с учётом генетических полиморфизмов *GSTT1*, *GSTM1*, *ALDH2*, *ADH5* и *BRCA2*, активный скрининг РМЖ и рассмотреть возможность использования антиоксидантов или ловушек альдегидов в качестве профилактической стратегии для групп повышенного риска.

Литература

(п.п. 1, 3, 5, 17–22, 24–27 см. References)

- ВОЗ. Резюме Доклада о состоянии здравоохранения в Европе 2012 г.: содействовать движению Европы по пути к здоровью и благополучию; 2012. Доступно: <https://iris.who.int/handle/10665/336459>
- ВОЗ. Во всем мире 9 человек из 10 дышат загрязненным воздухом; 2018. Доступно: <https://who.int/ru/news/item/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2017. <https://elibrary.ru/yzjddz>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Золотарёв Н.Ю. *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость)*. М.; 2025. Доступно: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022. Доступно: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
- Ткаченко А.А. Социально-экономическая оценка развития демографической ситуации в России. *Социально-трудовые исследования*. 2021; (4): 89–97. <https://doi.org/10.34022/2658-3712-2021-45-4-89-97> <https://elibrary.ru/jkjlglf>
- Литвиненко В.С., Пашкевич Н.В., Шувалов Ю.В. Экологическая ёмкость природной среды Кемеровской области. Перспективы развития промышленности. *ЭКО-бюллетень ИнЭКА*. 2008; (3): 28–34. <https://elibrary.ru/qxtdbc>
- Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; 53(1): 38–42.
- Эрднеева Э.Б., Борхонова И.В., Дулмажапова С.Ж., Баргеева Э.А., Балданова И.Р. Иммуногистохимическое исследование рака молочной железы. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2022; (2): 14–8. <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2022-2-14-18> <https://elibrary.ru/jpznw>
- Павлова Н.В., Дёмин С.С., Чурносоев М.И., Пономаренко И.В. Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2023; 10(3): 15–23. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23> <https://elibrary.ru/oiwkh>
- Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе: аналитический обзор. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000; (57): 1–85. <https://elibrary.ru/hkznnl>
- Костюк С.А. Препаративная медицина и методы генетического тестирования. *Медицинские новости*. 2016; (4): 11–4. <https://elibrary.ru/vxpdn>
- Спицын В.А. *Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты)*. М.: МГУ; 1985.
- Павлова Н.В., Амромина А.М., Берёза И.А., Шастин А.С., Газимова В.Г., Сутункова М.П. и др. Влияние генетического полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* на содержание металлов в крови у плавильщиков производства сплавов цветных металлов. *Анализ риска здоровью*. 2022; (3): 176–81. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.17> <https://elibrary.ru/gvggfh>

References

- WHO. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 155: Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. Geneva; 1993. Available at: <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>
- WHO. Executive summary of the European health report 2012: moving Europe towards health and well-being; 2012. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/336485>
- WHO. Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease; 2006. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9241593822>
- WHO. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action; 2018. Available at: <https://who.int/news/item/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
- WHO. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment: WHO Training Package for the Health Sector; 2011. Available at: <https://who.int/publications/i/item/WHO-HSE-PHE-EPE-11.01.05>
- Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Malignant Neoplasms in Russia in 2015 (Morbidity and Mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2017. <https://elibrary.ru/yzjddz> (in Russian)
- Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., Zolotarev N.Yu. *Malignant Neoplasms in Russia in 2024 (Morbidity) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2024 godu (zabolevaemost')]*. Moscow; 2025. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf (in Russian)
- Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant Neoplasms Identified in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2022. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf (in Russian)

9. Tkachenko A.A. Socio-economic assessment of the demographic situation in Russia. *Sotsial'no-trudovye issledovaniya*. 2021; (4): 89–97. <https://doi.org/10.34022/2658-3712-2021-45-4-89-97> <https://elibrary.ru/jkjlfg> (in Russian)
10. Litvinenko V.S., Pashkevich N.V., Shuvalov Yu.V. Ecological capacity of the natural environment of the Kemerovo region. Prospects for industrial development. *EKO-hyulleten' InEkA*. 2008; (3): 28–34. <https://elibrary.ru/qxtdbc> (in Russian)
11. Artamonova V.G. Current issues of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 1998; 53(1): 38–42. (in Russian)
12. Erdyneeva E.B., Dulmagapova S.Zh., Borkhonova I.V., Bargeeva E.A., Baldanova I.R. Immunohistochemical study breast cancer. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya*. 2022; (2): 14–8. <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2022-2-14-18> <https://elibrary.ru/jpzgnw> (in Russian)
13. Pavlova N.P., Dyomin S.S., Churnosov M.I., Ponomarenko I.V. Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii*. 2023; 10(3): 15–23. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23> <https://elibrary.ru/oiwkth> (in Russian)
14. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis. *Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoi literatury*. 2000; (57): 1–85. <https://elibrary.ru/hkznnl> (in Russian)
15. Kostiuik S.A. Predictive medicine and methods of genetic testing. *Meditsinskie novosti*. 2016; (4): 11–4. <https://elibrary.ru/vxpjdn> (in Russian)
16. Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism (Anthropological Aspects) [Biokhimicheskii polimorfizm cheloveka (antropologicheskie aspekty)]*. Moscow: Moscow State University; 1985. (in Russian)
17. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
18. Alsharief D., Nguyen C.T., Tucker K.N., Gearhart M.D., Tretyakova N.Y., Campbell C. Genome-wide mapping of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks reveals unique patterns of formation and transcription-coupled removal in mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 2025; 53(14): gkaf720. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf720> <https://elibrary.ru/eetwgs>
19. Tan S.L.W., Chadha S., Liu Y., Gabasova E., Perera D., Ahmed K., et al. A class of environmental and endogenous toxins induces *BRC2* haploinsufficiency and genome instability. *Cell*. 2017; 169(6): 1105–18.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.010> <https://elibrary.ru/yeytg>
20. Dingler F.A., Wang M., Mu A., Millington C.L., Oberbeck N., Watcham S., et al. Two aldehyde clearance systems are essential to prevent lethal formaldehyde accumulation in mice and humans. *Mol. Cell*. 2020; 80(6): 996–1012.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.10.012> <https://elibrary.ru/zwqyiy>
21. Bolt H.M., Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione-S-transferases *GSTT1* and *GSTM1* in pharmacology and toxicology. *Curr. Drug Metab*. 2006; 7(6): 613–28. <https://doi.org/10.2174/138920006778017786> <https://elibrary.ru/mhpidt>
22. Casanova M., Bell D.A., Heck H.D. Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione-S-transferase *T1* and *M1* genes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997; 37(2): 168–80. <https://elibrary.ru/iwninp>
23. Shaikhova D.R., Amromina A.M., Bereza I.A., Shastin A.S., Gazimova V.G., Sutunkova M.P., et al. Effects of genetic polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes on blood metal levels in non-ferrous metal alloy smelter operators. *Health Risk Analysis*. 2022; (3): 176–81. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.17> <https://elibrary.ru/cjgik>
24. Pourbabaki R., Soleimani E., Yousefinejad S., Saadat M. Genetic variation in *GST* genes and urinary formic acid: a study in formaldehyde-exposed workers. *EXCLI J*. 2025; 24: 1606–8. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8955>
25. Pourbabaki R., Siadat S.A., Yousefinejad S., Soleimani E. Genetic polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* genes: effects on susceptibility to formaldehyde-induced hematotoxicity. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2026; 15(1): 71–91. <https://doi.org/10.22099/mbrc.2025.54313.2213>
26. Woo A.Y., Jia L. *ALDH2* mutations and defense against genotoxic aldehydes in cancer and inherited bone marrow failure syndromes. *Mutat. Res*. 2024; 829: 111870. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2024.111870> <https://elibrary.ru/nuovoe>
27. Protano C., Buomprisco G., Cammalleri V., Pocino R.N., Marotta D., Simonazzi S., et al. The carcinogenic effects of formaldehyde occupational exposure: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021; 14(1): 165. <https://doi.org/10.3390/cancers14010165> <https://elibrary.ru/ejtdrp>

Сведения об авторах

Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Терешкин Иван Евгеньевич, программист лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ivantereshkin228@gmail.com

Кислицына Вера Викторовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экологии человека и гигиены окружающей среды ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Уланова Евгения Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Михайлова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. научно-организационного отд. ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: napmih@mail.ru

Чифранова Мария Викторовна, зам. руководителя филиала по медицинской части Новокузнецкого филиала ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: pokachalova_mv@mail.ru

Ренге Людмила Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru

About the authors

Olga N. Gulyaeva, senior researcher, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923> E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Ivan E. Tereshkin, programmer, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-5441-7381> E-mail: ivantereshkin228@gmail.com

Vera V. Kislicyna, PhD (Medicine), leading researcher, Human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2495-6731> E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Evgeniya V. Ulanova, PhD (Biology), senior researcher, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862> E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Nadezhda N. Mikhailova, DSc (Biology), professor, chief researcher, scientific and organizational department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980> E-mail: napmih@mail.ru

Maria V. Chifranova, deputy head, Branch on Medical Affairs, Novokuznetsk Branch, Kuzbass Clinical Oncological Dispensary named after M.S. Rappoport, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5356-5115> E-mail: pokachalova_mv@mail.ru

Ludmila V. Renge, DSc (Medicine), associate professor, head, Obstetrics and gynecology sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7237-9721> E-mail: l.renge@mail.ru