

УДК 575:614.878:618.7:612.648

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИЦ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гайнуллина М.К.¹, Каримов Д.О.^{1,2}, Насертдинова А.Ф.¹, Каримов Д.Д.¹,
Зиатдинова М.М.¹, Каримова Ф.Ф.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

Воздействие вредных химических веществ на женщин в процессе трудовой деятельности влияет на течение, исходы беременности, что, в свою очередь, может сказаться на здоровье детей. Отсюда следует, что вопрос охраны репродуктивного здоровья работников-женщин остается актуальным в современных условиях и является одной из проблем медицины труда. Данные изучения эпигенетических механизмов нарушений репродуктивного здоровья работниц нефтехимических производств и их новорожденных в научной литературе за последние 10 лет не были обнаружены, что определило актуальность исследования.

Цель работы – выявить особенности формирования эпигенетических механизмов репродуктивных нарушений у работниц нефтехимического комплекса и здоровья новорожденных.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 273 карт течения беременности у женщин-работниц НХК основной группы и 114 – в контроле и столько же историй родов (форма № 096/1у-20).

Оценку уровня метилирования ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с предварительной обработкой геномной ДНК эпигенетически чувствительными рестриктазами (метилчувствительными и метилзависимыми эндонуклеазами). Метод основан на сравнении количества амплифицируемой ДНК в образцах, подвергнутых действию различных комбинаций рестриктаз, с необработанным контролем, что позволяет количественно оценить долю метилированных и неметилированных CpG-сайтов в выбранном локусе.

Заболеваемость рассчитывалась по определенным нозологиям согласно МКБ-10. Профессиональную обусловленность полученных данных осуществляли на основании расчета относительного риска (RR), этиологической доли (EF, %) и ее степени. Статистическая обработка клинических данных выполнена с помощью

программы Statistica 10.0.1011. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Уровень статистической значимости учитывался при $p \leq 0,05$.

Статистическую обработку проводили с использованием пакетов STATISTICA (v.10.0, StatSoftInc.), R (v.4.x) и среды Python 3.x (библиотеки pandas, numpy, scipy, statsmodels). Для количественных признаков рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) при приближенно нормальном распределении либо медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q1-Q3$) при ненормальном распределении. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка¹. Категориальные признаки описывали в виде абсолютных значений и долей (%).

Результаты. Работа женщин во вредных условиях труда на нефтехимическом комплексе (НХК), характеризующаяся комбинированным воздействием комплекса химических веществ, часть из которых обладала репродуктивно токсичными свойствами и коэффициентом суммации предельно допустимых концентраций более 1,0, была риском развития патологии течения беременности и родов. Гестационный период у работниц НХК чаще, чем в контроле, осложнялся анемией, гипертензией и преэклампсией во время беременности и родов, угрозой abortивного исхода беременности; в родах – несвоевременное излитие околоплодных вод, нарушения родовой деятельности, послеродовые осложнения. Установлена средняя степень профессиональной обусловленности (EF от 40 до 44%) патологии течения беременности - анемия, преэклампсия, угроза abortивного исхода беременности; высокая степень (EF от 58,8 до 66,7%) - осложнения течения родов, такие как преждевременные роды, нарушения родовой деятельности, послеродовые осложнения.

Установлены эпигенетические изменения и связанные с ними риски для репродуктивного здоровья женщин, работающих на нефтехимических производствах, и их новорожденных. Обнаружено, что профессиональный контакт с химическими веществами у беременных женщин ассоциирован с эпигенетическими сдвигами: у них отмечается умеренное снижение метилирования транспозона LINE-1 (Long interspersed nuclear element-1) и повышение промоторной метилиции p16 (ингибитор циклинзависимой киназы 2A),

¹ Критерий Шапиро-Уилка является наиболее эффективным критерием проверки гипотезы о принадлежности выборки к нормальному закону распределения. Следует отметить, что критерий работает одинаково эффективно и при малых, и при больших объемах выборки. Критерий можно применять при объеме выборки $n \geq 3$.

а у новорожденных – снижение глобальной метиляции Alu-элемента (короткий участок ДНК, изначально охарактеризованный действием *Arthrobacter luteus*) в пуповинной крови. Эти эффекты устойчиво выявляются в однофакторном анализе и согласуются с токсикологической концепцией индуцируемой ксенобиотиками гипометиляции повторяющихся элементов.

Ограничение исследования. Выполнены ограниченные исследования на одном конкретном предприятии химической отрасли промышленности.

Заключение. Работа женщин во вредных условиях труда на нефтехимических производствах является риском развития осложнений в течение беременности, родов и послеродового периода, патологии плода и новорожденных. Выявлена средняя степень профессиональной обусловленности (ЕФ от 40 до 44%) анемии беременных, преэклампсии, угрозы abortивного исхода беременности; высокая степень (ЕФ от 58,8 до 66,7%) - осложнений течения родов, таких как преждевременные роды, нарушения родовой деятельности, послеродовые осложнения. Профессиональный контакт с химическими веществами у беременных женщин ассоциирован с эпигенетическими сдвигами, обусловленными умеренным снижением глобальной метиляции LINE-1 и повышением метилирования промотора p16; у новорожденных – снижением уровня метилирования Alu в пуповинной крови.

Ключевые слова: нефтехимическое производство, работницы, условия труда, репродуктивное здоровье, особенности периода гестации, профессиональный риск, эпигенетические изменения

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование течения беременности, родов и послеродового периода (учетная форма 096/1у – 20) у женщин-работниц НХК и контрольной группы, что не требует заключения биоэтического комитета. Забор венозной крови у рожениц и пуповинной крови у новорожденных осуществлялся с информированного согласия самих женщин.

Использование инструментов искусственного интеллекта: авторы заявляют, что при подготовке настоящей рукописи системы искусственного интеллекта не применялись.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гайнуллина М.К., Каримов Д.О., Насертдинова А.Ф., Каримов Д.Д., Зиятдинова М.М., Каримова Ф.Ф. Эпигенетические изменения, вызванные воздействием вредных химических веществ на репродуктивное здоровье работниц и их новорожденных. Медицина труда и экология человека. 2026; 2:6-36.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10201>

Для корреспонденции: Махмуза Калимовна Гайнуллина, e-mail: gainullinamk@mail.ru

EPIGENETIC CHANGES CAUSED BY THE EXPOSURE OF HARMFUL CHEMICALS ON THE REPRODUCTIVE HEALTH OF WORKERS AND THEIR NEWBORNS

Makhmuza K. Gainullina¹, Denis O. Karimov^{1,2}, Alsu F. Nasertdinova¹, Denis D. Karimov¹, Munira M. Ziatdinova¹, Firuza F. Karimova¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational health and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

² The Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Exposure to harmful chemicals during work affects the course and outcomes of pregnancy, which in turn can affect the health of children. Therefore, protecting the reproductive health of female workers remains relevant in today's conditions and is one of the challenges in occupational medicine. Over the past 10 years, there have been no studies on the epigenetic mechanisms of reproductive health disorders in female workers in the petrochemical industry and their newborns, which has made this research particularly relevant.

The purpose of the study. To identify the features of the formation of epigenetic mechanisms of reproductive disorders in female workers of the petrochemical complex and the health of newborns.

Materials and methods. The data of 273 pregnancy charts of the main group of NHC female employees and 114 in the control group, as well as the same number of delivery histories (Form No. 096/1u-20), were retrospectively analyzed.

The level of DNA methylation was assessed using real-time polymerase chain reaction with pre-treatment of genomic DNA with epigenetically sensitive restriction enzymes (methyl-sensitive and methyl-dependent endonucleases). The method is based on comparing the amount of amplified DNA in samples exposed to different combinations

of restriction enzymes with an untreated control, which allows for the quantification of the proportion of methylated and unmethylated CpG sites in a selected locus. The incidence was calculated based on specific nosologies according to the ICD-10. The occupational relevance of the obtained data was determined by calculating the relative risk (RR), etiological fraction (EF, %), and its degree. Statistical processing of clinical data was performed using the Statistica 10 program.

Results. Women's work in hazardous conditions in petrochemical industries is a risk of complications during pregnancy, childbirth, and the postpartum period, as well as fetal and neonatal pathologies. There is an average degree of occupational causation (EF from 40 to 44%) of anemia in pregnant women, preeclampsia, and the threat of an abortion-like outcome of pregnancy; a high degree (EF from 58.8 to 66.7%) of complications during childbirth, such as premature birth, abnormal labor, and postpartum complications. Occupational exposure to chemicals in pregnant women is associated with epigenetic changes, including a moderate decrease in global LINE-1 methylation and an increase in p16 promoter methylation; in newborns, there is a decrease in Alu methylation in cord blood.

Study limitations. Limited research has been conducted at a specific chemical industry enterprise.

Conclusion. Women's work in hazardous conditions in petrochemical industries is a risk of complications during pregnancy, childbirth, and the postpartum period, as well as fetal and neonatal pathologies. There is an average degree of occupational causation (EF from 40 to 44%) of anemia in pregnant women, preeclampsia, and the threat of an abortion-like outcome of pregnancy; a high degree (EF from 58.8 to 66.7%) of complications during childbirth, such as premature birth, abnormal labor, and postpartum complications. Occupational exposure to chemicals in pregnant women is associated with epigenetic changes, including a moderate decrease in global LINE-1 methylation and an increase in p16 promoter methylation; in newborns, there is a decrease in global Alu methylation in cord blood.

Keywords: petrochemical production, female workers, working conditions, reproductive health, gestation period characteristics, occupational risk, epigenetic changes

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the rules of good clinical practice and the Helsinki Declaration. A retrospective observational study of the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period (registration form 096/1u-20) was conducted among female employees of NHC and the control

group, which does not require approval from a bioethics committee. Venous blood samples were collected from pregnant women and umbilical cord blood samples were collected from newborns with the informed consent of the women themselves.

Declaration of AI use. The authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

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

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Gainullina M.K., Karimov D.O., Nasertdinova A.F., Karimov D.D., Ziatdinova M.M., Karimova F.F. Epigenetic changes caused by exposure to harmful chemicals on the reproductive health of female workers and their newborns. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2026; 2:6-36.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10201>

For correspondence: Makhmuza K. Gainullina, e-mail: gainullinamk@mail.ru

Современная демографическая ситуация в Российской Федерации (РФ), характеризующаяся отрицательным естественным приростом населения в силу снижения рождаемости и увеличения смертности, формирует предпосылки для системного дефицита трудовых ресурсов, влияет на обороноспособность, научное, социальное и экономическое развитие государства, а также сохранение генофонда [1,2].

Женщины трудятся в различных отраслях экономики, в том числе на производствах, где подвергаются воздействию вредных факторов рабочей среды и трудового процесса, что может отрицательно сказаться на их репродуктивном здоровье [3-7]. В связи с этим охрана репродуктивного здоровья женщин-работниц, занятых во вредных условиях труда работающего населения, а также здоровья их детей приобретает особую научную значимость [8,9].

Топливо-энергетический комплекс РФ занимает лидирующую позицию в экономике страны. До 30% от числа работающих на нефтехимическом комплексе (НХК) это женщины, которые заняты во вспомогательных подразделениях, химико-аналитических, научно-исследовательских лабораториях и др. На НХК работницам приходится сталкиваться с ксенобиотиками - продуктами переработки нефти и газа - и напряженностью трудового процесса, вызванной 3-сменным

характером работы, включая работу и ночью. Вредные вещества на нефтехимических комплексах представляют «букет» органических (предельные, непредельные, ароматические углеводороды и их производные) и неорганических соединений (соединения серы, азота, углерода и др.), которые оказывают комбинированное воздействие на работников [10,11].

Одним из ключевых направлений современных биомедицинских исследований стало изучение эпигенетических механизмов. Эпигенетика (термин введен Конрадом Уоддингтоном в 1942 году) изучает влияние факторов окружающей среды на фенотипическое проявление генов без изменения генетического кода. В отличие от генетических мутаций, эпигенетические модификации регулируют доступность генов для транскрипционных факторов, влияя на экспрессию генов. Эти изменения обратимы, динамичны и могут передаваться по наследству, оказывая долгосрочное воздействие на здоровье, в том числе репродуктивные функции.

Эпигенетическая регуляция осуществляется через три ключевых механизма – это метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция с помощью некодирующих РНК. Наиболее изученным считается процесс метилирования ДНК. Метилирование служит стабильным, но чувствительным к внешним воздействиям маркером, интегрирующим влияние химических экспозиций.

Эпигенетические механизмы критически важны для клеточной дифференцировки, эмбрионального развития, адаптации организма к внешним условиям, регуляции оогенеза, имплантации эмбриона и плацентации [12-15].

Хроническое воздействие факторов окружающей и производственной среды может вызывать эпигенетические изменения, приводящие у женщин к нарушению овариального резерва, преждевременному старению яичников, расстройствам менструального цикла и бесплодию. У потомства же это может вызвать врожденные аномалии, повышенный риск метаболических и онкологических заболеваний [16-20].

Для оценки глобального уровня метилирования ДНК в эпидемиологических исследованиях анализируют статус метилирования повторяющихся элементов генома – LINE-1 и Alu. Эти ретротранспозоны занимают значительную долю генома, и поддержание их метилированного состояния имеет важное значение для обеспечения геномной стабильности. Снижение уровня метилирования LINE-1 и Alu ассоциировано с хроническим воздействием ксенобиотиков, процессами

старения, а также с повышенным риском развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [12-14].

Локус-специфические изменения метилирования в промоторных областях генов также имеют существенное значение. Например, ген p16 (CDKN2A) является ключевым супрессором опухолевого роста. Гиперметилирование промотора p16 выступает маркером воздействия канцерогенов и ассоциировано с риском опухолевой трансформации у лиц, подвергшихся воздействию вредных факторов. Анализ статуса метилирования этого гена у беременных женщин и их детей служит индикатором влияния нефтехимических экспозиций на регуляцию клеточного цикла в раннем онтогенезе [12-15].

Связь внутриутробной среды с эпигенетическими модификациями, в частности с метилированием ДНК, подтверждается влиянием пренатальных факторов [21]. К наиболее значимым из них относятся курение во время беременности, вызывающее устойчивые нарушения метилирования ДНК и негативно сказывающееся на здоровье матери и развитии плода [22, 23], а также профессиональный контакт с химическими веществами. Степень последнего определяется уровнем фонового загрязнения, длительностью профессионального стажа, режимом трудовой занятости в период беременности, репродуктивным анамнезом и наличием перенесенных гинекологических заболеваний.

Для обоснования необходимости мер по улучшению санитарно-эпидемиологической ситуации, профилактике производственно обусловленных заболеваний, а также принятия управленческих решений, первоочередной задачей является анализ механизмов нарушения репродуктивного здоровья работниц.

Цель работы – выявить особенности формирования эпигенетических механизмов репродуктивных нарушений у работниц нефтехимического комплекса и здоровья их детей.

Объекты, объем и методы исследований. Научные исследования проведены на крупном нефтехимическом предприятии Республики Башкортостан (РБ). Ретроспективно проанализированы данные 273 карт течения беременности у женщин-работниц НХК основной группы и 114 – в контроле и столько же историй родов (форма № 096/1у-20). Заболеваемость рассчитывалась по определенным нозологиям согласно МКБ-10. Профессиональную обусловленность полученных данных осуществляли на основании расчета относительного риска (RR), этиологической доли (EF, %) и ее степени [24-25].

Статистическая обработка клинических исследований выполнена с помощью программы Statistica 10.0.1011. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Уровень статистической значимости учитывался при $p \leq 0,05$.

Эпигенетическое исследование выполнено у 28 пар «мать-новорожденный» после получения информированного согласия матерей. Материалом служили венозная кровь рожениц и пуповинная кровь новорожденных, собранные в вакуумные пробирки с ЭДТА в объеме 5 мл. Образцы хранили при $+4^\circ\text{C}$ не более 24 часов до выделения ДНК.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции крови фенольно-хлороформным методом в модификации микрометода [27] с использованием коммерческих наборов согласно инструкции производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали спектрофотометрически по соотношению A_{260}/A_{280} . Для анализа использовали образцы со значениями 1,7-2,0. До исследования ДНК хранили при -20°C .

Уровень метилирования ДНК² определяли методом ПЦР в реальном времени после предварительной обработки геномной ДНК метилчувствительными и метилзависимыми рестриктазами. Анализировали уровень метилирования повторяющихся элементов LINE-1³ и Alu-повторов⁴, а также уровень метилирования промотора гена $p16/CDKN2A$ ⁵ с использованием коммерческого набора реагентов и локус-специфических праймеров. Количественную оценку выполняли по разнице пороговых циклов C_t между рестрицированными

² Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. Метилирование в промоторной зоне оперона, как правило, приводит к подавлению соответствующего гена (генов). Метилированный цитозин может затем окисляться особыми ферментами, что в конечном итоге приводит к его деметилированию обратно в цитозин.

³ LINE-1 [сокращение от длинный диспергированный ядерный элемент-1 (англ. - Long interspersed nuclear element-1), также известный как L1 и LINE-1] – это семейство родственных транспозируемых элементов класса I в ДНК многих групп эукариот, включая животных и растения, относящееся к длинным диспергированным ядерным элементам (LINE).

⁴ Alu-элемент – это короткий участок ДНК, изначально охарактеризованный действием *Arthrobacter luteus* (*Alu*) эндонуклеазы рестрикции. *Alu*-элементы – это наиболее распространенные транспозируемые элементы в геноме человека, их количество превышает миллион. Считается, что большинство *Alu*-элементов являются эгоистичными или паразитическими ДНК.

⁵ $p16$ ($CDKN2A$) – белок, кодируемый геном $CDKN2A$ (ингибитор циклинзависимой киназы 2A). Расположен на хромосоме 9, полоса p21.3.

образцами и необработанным контролем согласно методике производителя. Результаты выражали как процент метилированной ДНК.

Аmplификацию проводили на термоциклере с детекцией флуоресценции в режиме реального времени (Rotor-Gene, QIAGEN, Германия). Каждый образец анализировали не менее чем в двух технических повторах. В постановку включали отрицательные и калибровочные контроли.

Статистическую обработку выполняли в STATISTICA 10.0, R 4.x и Python 3.x. Количественные данные представляли как среднее и стандартную ошибку среднего либо медиану и интерквартильный размах. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка⁶. Межгрупповые различия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, t-критерия Уэлча или критерия Манна-Уитни в зависимости от распределения и однородности дисперсий. Для парных сравнений применяли парный t-критерий или критерий Уилкоксона⁷. Категориальные признаки сравнивали с помощью χ^2 -критерия или точного критерия Фишера. Устойчивость результатов дополнительно проверяли двусторонним перестановочным тестом с 10 000 перестановок. Для множественных сравнений применяли поправку Бенджамини-Хохберга [28,29]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Работницы НХК в основном заняты трудовой деятельностью в лабораториях, на отборе проб, в отделах технического контроля и научно-исследовательского анализа и др. Лаборатории располагаются как в отдельных помещениях на территории предприятия, так и непосредственно в цехах. Учитывая непрерывность технологических процессов, согласно регламенту, работа ведется в 3 смены.

Предыдущими гигиеническими исследованиями условий труда женщин-работниц НХК [11,29] установлено загрязнение воздуха рабочей среды вредными химическими веществами, характерными для конкретных производств при отборе проб, их доставке на анализ и проведении химико-аналитических исследований (на НХК производится до 100 наименований веществ – сырья, промежуточных и

⁶ Критерий Шапиро-Уилка является наиболее эффективным критерием проверки гипотезы о принадлежности выборки к нормальному закону распределения. Следует отметить, что критерий работает одинаково эффективно и при малых, и при больших объемах выборки. Критерий можно применять при объеме выборки $n \geq 3$.

⁷ Т-критерий Уилкоксона – непараметрический статистический тест (критерий), используемый для проверки различий между двумя выборками парных измерений.

готовых продуктов). Также в аварийных ситуациях или при несоблюдении требований безопасности комплекс вредных веществ 2–4 классов опасности на НХК включал органические (предельные, непредельные, ароматические углеводороды и их производные) и неорганические соединения (соединения серы, азота, углерода и др.), обладающие разным характером действия на организм человека, способные вызвать те или иные нарушения в разных органах и системах. Воздействие химического фактора на работающих носило комбинированный и комплексный характер [10]. При одновременном содержании в воздухе рабочей зоны нескольких вредных веществ однонаправленного действия сумма отношений фактических концентраций каждого из них (K_1, K_2, \dots, K_n) в воздухе рабочей зоны к их ПДК (ПДК 1, ПДК 2, ... ПДК n) не должна превышать единицы. Органические соединения с однонаправленным действием и репродуктивно-токсичными свойствами при $K_{\text{сумм}} > 1$ характеризуют условия труда как вредные (3.1) [30,31].

С целью выявления профессионально-производственных факторов на период гестации проведен анализ основных показателей, характеризующих течение беременности. При оценке гестационного периода работницы НХК были подразделены на 2 группы: основная группа включала 273 женщин-работниц, контрольная группа – 114 женщин.

У большинства женщин-работниц НХК ($89 \pm 1,9\%$) в период беременности наблюдались осложнения. Только у $11 \pm 1,9\%$ из них беременность протекала без осложнений, в то время как в контрольной группе этот показатель составил $23,7 \pm 4,0\%$ (в 2 раза выше), $p < 0,05$.

Среди работниц основной группы НХК выявлена сочетанная патология беременности в 23,8% случаев, против 20,3% в контроле. Процент наиболее часто встречающихся осложнений в периоде гестации у работниц НХК приведен в таблице 1. Исходя из данных таблицы, можно сказать, что частота наиболее значимых осложнений в период беременности у работниц НХК была достоверно выше, чем в контрольной группе. У работниц основной группы НХК по сравнению с женщинами контрольной группой имеется контакт с токсическими веществами, поэтому можно с высокой степенью вероятности говорить о роли токсических веществ в развитии осложнений беременности.

Таблица 1. Частота отдельных осложнений в периоде беременности у работниц НХК (%)

Table 1. Frequency of individual complications during pregnancy among female workers of the Petrochemical Complex (%)

Профессиональные группы, класс условий труда (Р2.2.2005-06)	Основные осложнения в периоде беременности (код по МКБ-10)			
	Частота осложнений в периоде беременности	Анемия (D50-D 53)	Гипертензия, преэклампсия II половины беременности (O10-O16)	Угроза abortивного исхода беременности (O 00-O 08)
Работницы НХК, 3.1, n=273	89,0±1,9	52,7±3,0	49,5±3,0	24,5±2,6
p	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
Контроль, n=114	76,3±4,0	29,8±4,4	29,8±4,4	14,0±3,3

Примечание: p – достоверность различий

Note: p – significance of differences

Наиболее часто у работниц НХК были диагностированы анемии беременных во второй половине беременности. При сравнении с контрольной группой различия выявленных осложнений были достоверны, что согласуется с данными других авторов [32]. В Республике Башкортостан данная патология наблюдается у 30-37% беременных женщин.

Угроза прерывания беременности отмечена у работниц НХК в 1,8 раза чаще, чем у лиц контрольной группы. Можно предположить, что вредные химические вещества, обладающие репродуктивно токсичными свойствами, которые обнаруживаются в воздухе рабочей зоны на НХК, могут оказать воздействие на все стадии внутриутробного развития плода. Угроза abortивного исхода беременности может привести к повышению частоты перинатальной патологии, осложнениям со стороны плода и новорожденного [33].

Частым осложнением периода гестации у работниц НХК является преэклампсия II половины беременности, которая может включать в себя клинические проявления в виде отеков, протеинурии, гипертензивных состояний.

В таблице 2 представлены данные расчета относительного риска и этиологической доли профессионально обусловленных нарушений течения беременности у женщин НХК. Из таблицы следует, что средняя степень профессиональной обусловленности установлена для гипертензивных расстройств, преэклампсии во второй половине беременности, угрозы прерывания беременности и анемии у беременных. Это подтверждает влияние условий труда на формирование полиэтиологических нарушений гестационного периода у женщин-работниц НХК.

Таблица 2. Показатели нарушений в периоде гестации у работниц нефтехимического комплекса и эпидемиологические критерии

Table 2. Indicators of disorders during the gestation period in female workers of the petrochemical complex and epidemiological criteria

Период гестации	Нарушения (код по МКБ-10)	Частота, % \pm m	RR	EF, %	Степень обусловленности
Женщина в периоде беременности	Анемия беременных (D50-D53)	52,7 \pm 3,0	1,8	44	средняя
	Гипертензивные состояния, преэклампсия II половины беременности (O10-O16)	49,5 \pm 3,0	1,7	40	средняя
	Угроза abortивного исхода беременности (O 00-O 08)	24,5 \pm 2,6	1,8	44	средняя

Примечание: RR - относительный риск; EF - этиологическая доля

Note: RR - relative risk; EF - etiologic proportion

Учитывая значительную частоту осложнений беременности среди работниц НХК, вероятно развитие патологии в родах. Расчеты выявили, что доля неосложненных родов у работниц НХК составила лишь 17,9 \pm 2,3%, что существенно ниже, чем в контрольной группе – 46,2 \pm 4,7%.

Частота и характер некоторых осложнений в родах в раннем послеродовом периоде приведены в таблице 3. В наших исследованиях, как показано в таблице, преждевременные роды у работниц НХК наступили в $5,5 \pm 1,4\%$, в контроле - $1,8 \pm 1,2\%$ случаев. Полученные данные не выходят за пределы показателей по РФ и РБ. Однако преждевременные роды имеют достоверное различие по частоте ($p < 0,05$) у работниц НХК по сравнению с контролем, при котором установлена высокая степень профессиональной обусловленности.

Таблица 3. Частота осложненного течения родов у работниц НХК (%)

Table 3. Frequency of complicated childbirth among female workers of the Petrochemical Complex (%)

Нарушения (код по МКБ-10)	Профессиональные группы, класс условий труда (Р.2.2. 2006-05)			Относи тельный риск	Этиоло гическая доля, %	Степень обусловле нности
	Работницы НХК, 3.1, n =273	Контрольн ая группа, 2.0, n =114	p			
Осложненные роды	$82,1 \pm 2,3$	$53,8 \pm 4,5$	$<0,001$	1,53	34,6	средняя
Преждевременн ые роды (O60)	$5,5 \pm 1,4$	$1,8 \pm 1,2$	$<0,05$	3,0	66,7	высокая
Несвоевременн ое излитие околоплодных вод (O42)	$35,9 \pm 2,9$	$18,4 \pm 3,6$	$<0,05$	1,9	47	средняя
Нарушения родовой деятельности - (O62)	$14,6 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,3$	$<0,05$	2,4	58	высокая
Послеродовые осложнения (O75)	$12,8 \pm 2,0$	$4,4 \pm 1,9$	$<0,01$	2,9	65,5	высокая

Примечание: p – достоверность различий, $<0,05$

Note: p – significance of differences, <0.05

Надо полагать, что одной из причин невынашивания беременности у работниц НХК является повышенная частота развития у них преэклампсий второй половины беременности – $49,5 \pm 3,0\%$, $p < 0,01$, которые были представлены в таблице 3.

Аномалии родовой деятельности развивались почти в 2 раза чаще у работниц НХК по сравнению с контролем. Токсические производственные факторы, гормональный дисбаланс со стороны яичников и плаценты, а также нарушения их нервной регуляции могли способствовать развитию патологии сократительной активности матки.

Послеродовые осложнения, такие как эндометриты, тромбозы, маститы и др., у работниц НХК наблюдались более чем в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Итак, полученные данные позволяют сделать вывод, что у женщин, имеющих контакт с токсическими веществами, часто возникают осложнения в родах, такие как несвоевременное излитие околоплодных вод, нарушения родовой деятельности, что, в свою очередь, может отрицательно сказаться на состоянии плода и новорожденного. Поэтому важным было выявить эпигенетические модификации, индуцированные воздействием производственных химических факторов на репродуктивное здоровье работниц и их детей.

В системе «мать–ребенок» был охарактеризован уровень метилирования повторяющихся элементов LINE-1 и Alu, а также протоонкогена p16/CDKN2A в периферической крови беременных женщин и пуповинной крови новорожденных. Основной задачей данного этапа являлась оценка связи указанных эпигенетических маркеров с профессиональным контактом матерей с химическими веществами.

У матерей профессиональная экспозиция ассоциировалась со снижением уровня метилирования LINE-1. В группе без контакта было 15 наблюдений. Средний уровень метилирования составил 77,28% при ошибке среднего 0,6896. В группе с подтвержденным контактом ($n = 13$) показатель был ниже и составил 75,2615% при ошибке среднего 0,6346. Разность средних составила $\Delta = -2,0185$ процентного пункта, что указывает на смещение эпигенетического профиля в сторону относительной гипометилиации у женщин, имевших профессиональный контакт с химическими веществами. Статистически данный эффект подтверждался как t -критерием Уэлча ($p = 0,0313$), так и двусторонним перестановочным тестом с 20 000 пермутациями ($p = 0,0428$). На рисунке 1 видно, что различия обусловлены не

единичными выбросами, а общим сдвигом распределения значений LINE-1 в контактной группе.

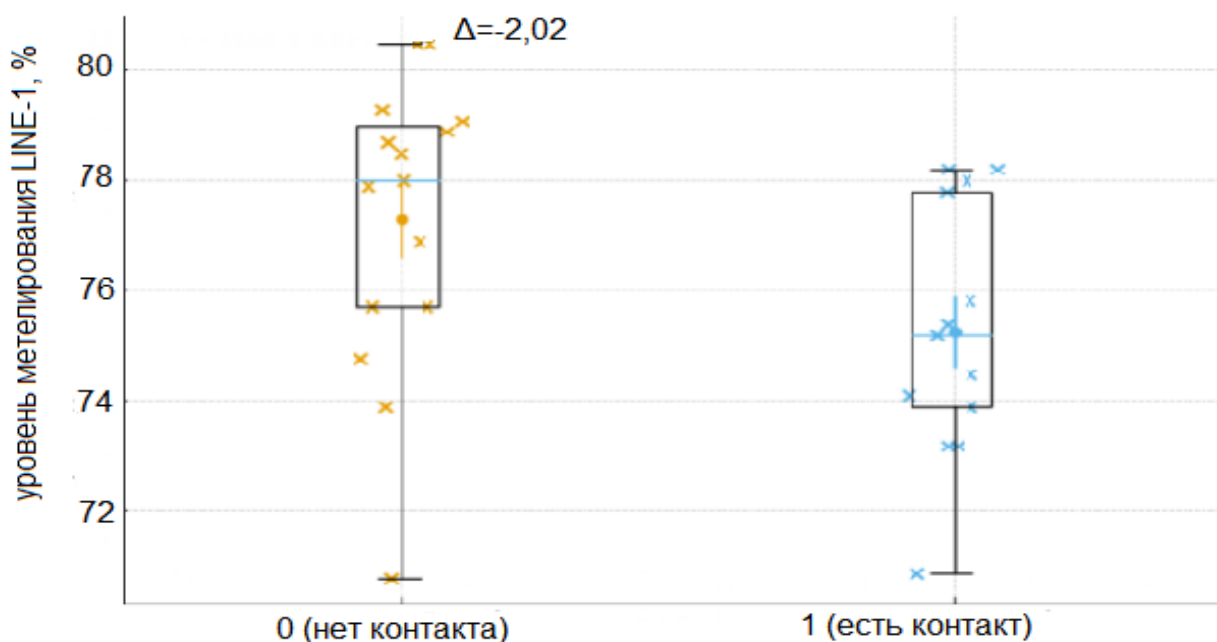


Рисунок 1. Уровень метилирования LINE-1 в ДНК матерей в зависимости от наличия профессионального контакта

Figure 1. Maternal DNA LINE-1 methylation levels depending on occupational exposure

В отличие от LINE-1, уровень метилирования Alu в крови матерей не демонстрировал статистически значимой связи с профессиональным контактом. В группе без контакта среднее значение составило 26,8067% при ошибке среднего 0,6424, тогда как в группе контакта – 27,4562% при ошибке среднего 0,7937. Разность средних была небольшой и составила $\Delta = 0,6395$ процентного пункта. Межгрупповые распределения существенно перекрывались, что подтверждается отсутствием статистической значимости по t-критерию Уэлча ($p = 0,5311$) и перестановочному тесту ($p = 0,5341$). Следовательно, в данной выборке метилирование Alu у матерей не может рассматриваться как чувствительный маркер профессиональной химической экспозиции.

Для метилирования промотора гена p16/CDKN2A у матерей выявлен противоположно направленный эффект – повышение уровня метилирования в

группе профессионального контакта. У женщин без контакта среднее значение составило 9,4467% при ошибке среднего 0,5939, тогда как у женщин с профессиональной экспозицией – 11,0% при ошибке среднего 0,3552. Разность средних достигала $\Delta = 1,5533$ процентного пункта. Различия были статистически значимыми как по t-критерию Уэлча ($p = 0,0248$), так и по перестановочному тесту ($p = 0,0399$). Данный результат указывает на возможную локус-специфическую эпигенетическую перестройку гена, участвующего в регуляции клеточного цикла, клеточного старения и ответа на повреждение ДНК. Поэтому повышение метилирования r16 следует интерпретировать не как указание на опухолевый процесс, а как потенциальный маркер токсикант-ассоциированного нарушения регуляции клеточного стресс-ответа.

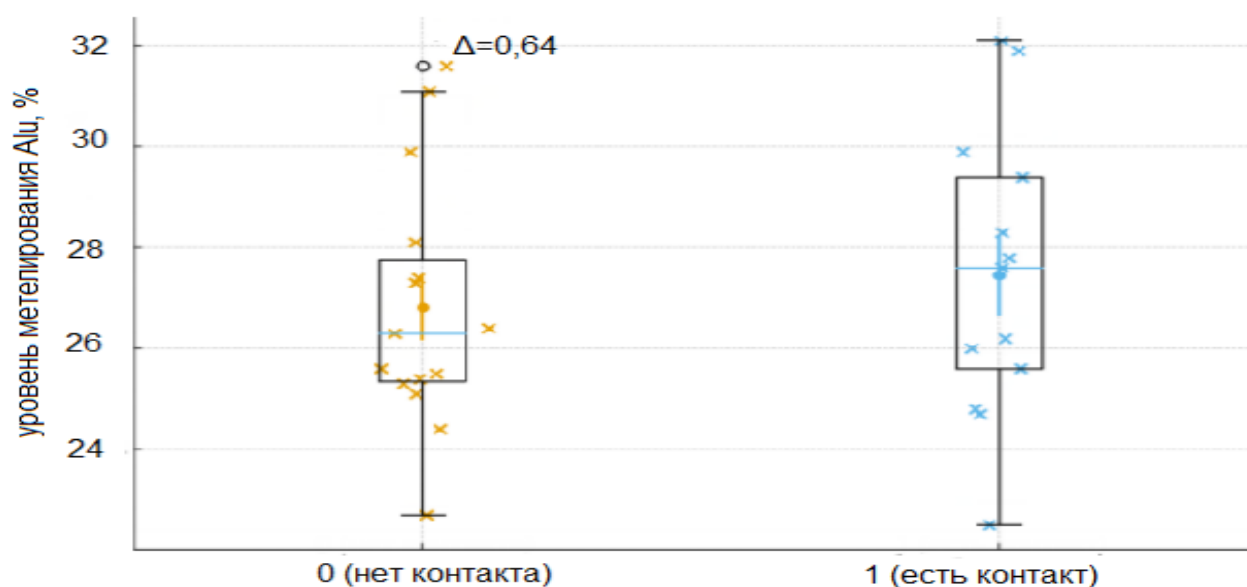


Рисунок 2. Уровень метилирования Alu в ДНК матерей в зависимости от наличия профессионального контакта

Figure 2. The level of Alu methylation in maternal DNA depending on the presence of professional contact

В пуповинной крови новорожденных ассоциация с профессиональной экспозицией матери имела иной профиль. Для LINE-1 различий между группами практически не выявлено. У детей матерей без контакта средний уровень метилирования составил 78,58 при ошибке среднего 0,549, а у детей экспонированных матерей – 78,6846 при ошибке среднего 0,7637. Разность средних была минимальной ($\Delta = 0,1046$ процентного пункта) и статистически незначимой по t-критерию Уэлча ($p = 0,9114$) и перестановочному тесту ($p = 0,9163$).

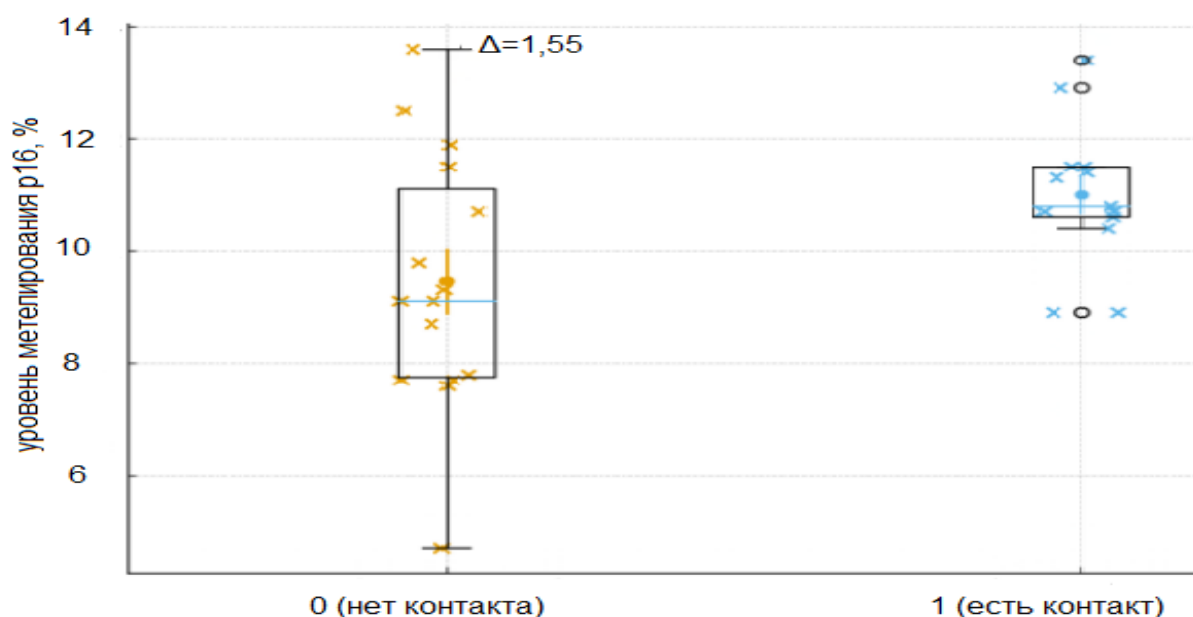


Рисунок 3. Уровень метилирования p16 в ДНК матерей в зависимости от наличия профессионального контакта

Figure 3. Maternal DNA p16 methylation levels depending on the presence of professional exposure

Наиболее выраженный эффект в пуповинной крови был выявлен для Alu. У новорожденных от матерей без контакта средний уровень метилирования составил 25,5467 при ошибке среднего 0,5329. У детей экспонированных матерей показатель был ниже, при ошибке среднего 0,9116. Разность средних составила $\Delta = -2,3544$ процентного пункта. У новорожденных от женщин, имевших профессиональный контакт с химическими веществами, метилирование Alu-элементов было ниже, и это различие оказалось статистически значимым по t-критерию Уэлча ($p = 0,0258$) и перестановочному тесту ($p = 0,0301$). Полученные данные позволяют рассматривать Alu в пуповинной крови как наиболее чувствительный маркер возможного внутриутробного эпигенетического ответа на профессиональную химическую экспозицию матери.

Для p16/CDKN2A в пуповинной крови ассоциации с профессиональным контактом матери не выявлено. У детей женщин без контакта средний уровень метилирования составил 8,5533 при ошибке среднего 0,4033, у детей экспонированных матерей – 8,5923 при ошибке среднего 0,2548. Разность средних была практически нулевой ($\Delta = 0,039$ процентного пункта), что указывает на отсутствие биологически значимого сдвига данного локуса в пуповинной крови.

Таким образом, профессиональный контакт с химическими веществами был ассоциирован с различными эпигенетическими паттернами в материнской и пуповинной крови. У матерей наиболее выраженными изменениями были снижение метилирования LINE-1 на 2,0185 процентного пункта и повышение метилирования промотора 16/CDKN2A на 1,5533 процентного пункта. У новорожденных ключевой ассоциацией являлось снижение метилирования Aи на 2,3544 процентного пункта при отсутствии значимых изменений LINE-1 и p16. Эти результаты указывают на ткане- и локус-специфический характер эпигенетического ответа в системе «мать-ребенок» и могут рассматриваться как предварительное молекулярно-эпидемиологическое свидетельство чувствительности отдельных маркеров метилирования ДНК к профессиональной химической экспозиции. С учетом ограниченного размера выборки и множественности сравнений выявленные ассоциации требуют последующей верификации в расширенной когорте с применением многофакторных регрессионных моделей.

Обсуждение. Объектом исследования явились работницы крупного НХК, расположенного на территории Республики Башкортостан.

Оценено течение беременности, родов и послеродового периода, эпигенетические механизмы нарушений репродуктивной функции работниц и их потомства.

Проведенными ранее гигиеническими исследованиями установлено, что в воздухе рабочей зоны лабораторий НХК на работниц комбинированное воздействие оказывал комплекс вредных химических веществ органической и неорганической природы разного класса опасности (2-4 классов), которые могли проявить канцерогенное, репродуктивно-токсичное и др. действие. Близкие по химическому строению вещества обладают эффектом суммации [11,29-31]. При этом среднесменные концентрации вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны лабораторий НХК, как правило, не превышали их ПДК. Коэффициент суммации веществ однонаправленного действия, в том числе опасных для репродуктивного здоровья, составил больше 1,0. Согласно Руководству, Р.2.2.2006-05 [38] при Ксумм. больше единицы и меньше двух условия труда были оценены как первая степень вредного класса условий труда (3.1).

По мнению многих авторов, при воздействии вредных производственных факторов химической этиологии на работниц могут наблюдаться нарушения их репродуктивного здоровья и здоровья ими рожденных детей [1-5,11, 24].

При существующем риске воздействия на женщин-работниц НХК факторов малой интенсивности нами была оценена профессиональная обусловленность у них нарушений [29,30]. Совокупность негативных факторов, которые могли встречаться до и в периоде гестации у работниц НХК, могли вызвать осложнения течения беременности, родов, что, в свою очередь, могло оказать отрицательное влияние на развитие внутриутробного плода и состояние здоровья новорожденных [4, 34,35].

Во время беременности у работниц основной группы чаще наблюдались осложнения в виде угрозы abortивного исхода беременности, гипертензивных состояний, преэклампсии, анемии беременных.

Патогенез осложненного течения беременности у работниц, контактирующих с вредными производственными факторами, представляется сложным. По всей вероятности, химические вещества, как вещества общетоксического и нейротропного действия, кроме того, обладают репродуктивной токсичностью и оказывают негативное воздействие на органы и системы беременной женщины [31]. Выявленная у работниц НХК патология беременности, возможно, отражается на течении родов, способствует преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам. Установлена средняя степень профессиональной обусловленности (ЕФ от 40 до 44%) патологии течения беременности - анемия, преэклампсия, угроза abortивного исхода беременности, высокая степень (ЕФ от 58,8 до 66,7%) - осложнения течения родов, такие как преждевременные роды, нарушения родовой деятельности, послеродовые осложнения.

В последние годы эпигенетические механизмы все чаще рассматриваются как ключевое звено, через которое воздействия факторов производственной и окружающей среды реализуют отдаленные эффекты на здоровье, включая нарушения репродуктивной функции и программирование заболеваний у потомства. Все больше в исследованиях в области экологической эпигенетики предоставляют доказательств того, что пренатальное воздействие влияет на их маркеры, в частности на метилирование ДНК [12-14,36,37]. Роль метилирования ДНК в программировании развития в раннем возрасте и рассматривают как доказательство связи внутриутробной среды с эпигенетическими модификациями, уделяя особое внимание воздействию табачного дыма [22,23,38], металлов и химических веществ, нарушающих работу эндокринной и других систем организма [15,16,38]. Достижения в области экологической эпигенетики могут изменить наше представление о воздействии на организм в раннем возрасте и стать

основой для новых подходов к поддержанию здоровья в долгосрочной перспективе.

В настоящем исследовании оценка эпигенетических механизмов нарушений репродуктивного здоровья работниц и их потомства показала, что эпигенетический профиль системы «мать–новорожденный» в условиях потенциального воздействия нефтехимических факторов в целом остается относительно стабильным, однако отдельные маркеры демонстрируют направленные сдвиги, согласующиеся с современными представлениями о влиянии хронических химических экспозиций на глобальное и локус-специфическое метилирование ДНК.

Наиболее выраженный молекулярно-эпидемиологический сигнал был связан с профессиональным контактом с химическими веществами нефтехимического комплекса. У матерей наличие контакта ассоциировалось гипометилированием LINE-1. Средний уровень метилирования был ниже примерно на 2 процентных пункта по сравнению с группой без контакта, при значимости $p \approx 0,04$ по перестановочному тесту. Одновременно выявлено повышение метилирования промотора 6/CDKN2A приблизительно на 1,6 процентного пункта также при $p \approx 0,04$. Согласованность параметрического и перестановочного анализа позволяет рассматривать эти изменения как биологически правдоподобные кандидаты на эпигенетические маркеры хронической профессиональной экспозиции к ксенобиотикам. В то же время метилирование Alu в крови матерей не демонстрировало значимых различий по признаку контакта ($\Delta \approx +0,6$ процентного пункта, $p \approx 0,53$ по перестановочному тесту), что указывает на неодинаковую чувствительность различных классов повторяющихся элементов к производственным воздействиям.

У новорожденных структура ассоциаций отличалась от материнской. Метилирование LINE-1 в пуповинной крови практически не различалось между детьми экспонированных и неэкспонированных матерей ($\Delta \approx +0,1$ процентного пункта, $p > 0,9$ по перестановочному тесту). Напротив, для Alu выявлено гипометилирование у потомства женщин с профессиональным контактом, где снижение среднего уровня составило около 2,35 процентного пункта, $p \approx 0,03$. Это позволяет рассматривать метилирование Alu в пуповинной крови как один из наиболее чувствительных кандидатов на эпигенетический индикатор внутриутробного воздействия. Данный результат имеет биологическую значимость, поскольку Alu-элементы являются наиболее многочисленным

классом коротких интерсперсных повторов в геноме человека – их число превышает один миллион копий. Изменение метилирования этих элементов может отражать сдвиги в глобальной эпигенетической регуляции и потенциально быть связано с изменением стабильности генома.

Для p16/CDKN2A в пуповинной крови признаков контакт-ассоциированного сдвига не выявлено ($\Delta \approx 0,04$ процентного пункта, $p \approx 0,94$). Это указывает на различие эпигенетической реакции промоторного локуса у матери и ребенка и подчеркивает ткане-, возраст- и локус-специфический характер ответа на профессиональные химические воздействия.

Следует подчеркнуть, что упоминание p16/CDKN2A как гена-супрессора опухолей не означает, что полученные данные указывают на опухолевый процесс у обследованных женщин или новорожденных. В данном исследовании p16 рассматривается не как онкологический маркер в клиническом смысле, а как регулятор клеточного цикла, клеточного старения, ответа на повреждение ДНК и стресс-индуцированных изменений. Поэтому более корректно формулировать вывод не через «гиперметилирование гена-супрессора опухолей», а через локус-специфическую эпигенетическую модификацию гена p16/CDKN2A, вовлеченного в контроль клеточного цикла и клеточного стресс-ответа.

Таким образом, проведенный анализ показал, что профессиональный контакт беременных женщин с химическими веществами нефтехимического комплекса ассоциирован не только с повышенным риском осложненного течения беременности и родов, но и с отдельными эпигенетическими сдвигами в системе «мать–новорожденный». У матерей наиболее значимыми изменениями были снижение уровня метилирования LINE-1 и повышение метилирования промотора 16/CDKN2A, а у новорожденных – снижение метилирования Alu в пуповинной крови. Эти данные согласуются с концепцией ксенобиотик-индуцированной перестройки эпигенетической регуляции, однако в силу ограниченного объема выборки и наблюдательного дизайна исследования должны рассматриваться как предварительные.

Заключение. 1. Работа женщин во вредных условиях труда на НХК была риском развития у них патологии течения беременности и родов. Гестационный период у работниц НХК чаще, чем в контроле, осложнялся анемией, гипертензией и преэклампсией во время беременности и родов, угрозой abortивного исхода беременности; в родах – несвоевременным излитием околоплодных вод, нарушениями родовой деятельности, послеродовыми осложнениями. 2. Выявлена

средняя степень профессиональной обусловленности (ЕФ от 40 до 44%) патологии течения беременности - анемия, преэклампсия, угроза abortивного исхода беременности, высокая степень (ЕФ от 58,8 до 66,7%) - осложнения течения родов, такие как преждевременные роды, нарушения родовой деятельности, послеродовые осложнения. 3. Установлены эпигенетические изменения и связанные с ними риски для репродуктивного здоровья женщин, работающих на нефтехимических производствах и их новорожденных. Профессиональный контакт с химическими веществами у беременных женщин ассоциирован с эпигенетическими сдвигами: у них отмечается умеренное снижение уровня метилирования LINE-1 и повышение метилирования промотора p16; у новорожденных – снижение уровня метилирования Alu в пуповинной крови. 4. Эти эффекты устойчиво выявляются в однофакторном анализе и согласуются с токсикологической концепцией индуцируемого ксенобиотиками изменения паттернов метилирования генома. 5. Выявленные ассоциации следует рассматривать как предварительные; для их валидации необходимы более крупные проспективные исследования с многофакторным моделированием, детализированной характеристикой профессиональных и бытовых экспозиций и оценкой долгосрочных клинических исходов у потомства.

Вклад авторов:

Гайнуллина М.К. – дизайн исследования; сбор материала и статистическая обработка данных, написание текста, редактирование;

Каримов Д.О. - анализ генетического материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование;

Насертдинова А.Ф. - сбор первичных данных, работа с литературными источниками;

Каримов Д.Д. - анализ генетического материала;

Зиатдинова М.М. – редактирование, работа с литературными источниками;

Каримова Ф.Ф. - сбор первичных данных.

Author contribution:

Gainullina M.K. – research design; data collection and statistical processing, writing, and editing;

Karimov D.O. - analysis of genetic material, statistical data processing, writing, and editing;

Nasertdinova A.F. - collection of primary data and work with literary sources;

Karimov D.D - analysis of genetic material, editing, and work with literary sources;

Ziatdinova M.M.– analysis of genetic material, editing, and work with literary sources;

Karimova F.F. - primary data collection

Список литературы:

1. Карпов Д.М. Актуальные демографические проблемы в России и пути их решения. Проблемы социальных и гуманитарных наук. 2020; 3: 194-199.
2. Федоров Д.Ю. Демографический вызов России. Итоги 2025 г.: аналитический обзор. Перспективы [Электронный журнал]. 2025; 4: 126-131.
3. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека: ответственность перед будущими поколениями. 2005: 216.
4. Сивочалова О.В., Фесенко М.А., Гайнуллина М.К., Денисов Э.И., Голованева Г.В. Профессиональный риск репродуктивных нарушений, проблемы и принципы прогнозирования их у работников при воздействии химических факторов. Медицина труда и экология человека. 2015; 4: 192-198.
5. Фесенко М.А., Сивочалова О.В., Федорова Е.В. Профессиональная обусловленность заболеваний репродуктивной системы у работниц, занятых во вредных условиях труда. Анализ риска здоровью. 2017; 3: 92-100.
6. Воробьева А.А., Власова Е.М., Лешкова И.В. Влияние вредных производственных факторов на репродуктивное здоровье работников химических производств. Санитарный врач. 2020; 8: 27-35.
7. Борисова Д.С., Чащин В.П., Фролова Н.М., Ковшов А.А., Никанов А.Н. Репродуктивное здоровье работниц на предприятиях горно-химической промышленности в Арктической зоне Российской Федерации. Гигиена и санитария. 2024; 8: 827-839.
8. Голованева Г.В., Сивочалова О.В., Фесенко М.А., Денисов Э.И., Морозова Т.В. Риск развития заболеваний у работающих женщин и здоровье их детей. Гигиена и санитария. 2015; 5 (94): 80-86.
9. Насертдинова А.Ф., Гайнуллина М.К., Голованева Г.В., Каримов Д.О., Карамова Л.М., Каримова Ф.Ф. Особенности состояния здоровья новорожденных в раннем неонатальном периоде у работниц нефтехимического производства. Медицина труда и экология человека. 2025; 4: 93-115.
10. Piazza M.J., Urbanetz A.A. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. JBRA Assist Reprod. 2019; 23: 154-164.

11. Каримова Л.К., Бадамшина Г.Г., Ларионова Т.К., Бейгул Н.А., Маврина Л.Н. Оценка комбинированного воздействия вредных веществ в условиях химических производств. Санитарный врач. 2017; 8: 14-20.
12. Гайнуллина М.К., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Валеева Э.Т., Мунасыпова К.Ф., Якупова А.Х., Каримова Ф.Ф. Загрязнение воздуха рабочей зоны лабораторий нефтехимического комплекса – фактор риска нарушений репродуктивного здоровья женщин-работниц. Гигиена и санитария. 2021; 11(100): 1267-1272.
13. Эпигенетика. 2-е изд. М.: Техносфера 2021: 1116 с.
14. Эпигенетика: управляй своими генами. М.: ООО «Издательство АСТ» 2023: 340 с.
15. Perera F. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Herbstman. Reproductive Toxicology*. 2011; 3(31): 363-373.
16. Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А., Тулин А.В., Невзорова Е.В. Эпигенетические факторы в диагностике нарушений репродукции. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана*. 2017; 3(23): 87-93.
17. Anne K. Vozacka, Leonardo Trasandeb. Prenatal chemical exposures and the methylome: current evidence and opportunities for environmental epigenetics. 2024 Nov 14: 1443-1451.
18. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Цывьян П.Б. Молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, рожденных с низким весом. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 9(153): 128-136.
19. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Забанова Е.А., Бутенко Е.В., Покудина И.О., Шкурят Т.П. Экспрессия плацента-специфичных микроРНК при задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2021; 2; 128-134.
20. Nam H.J., Baek S.H. Epigenetic regulation of the hypoxic response. *Curr. Opin. Physiol.* 2019; 7: 1-8.
21. Мустафин Р.Н. Вклад транспозонов в эпигенетическую регуляцию эмбриогенеза. *Гены и клетки*. 2021; 1(16): 10-14.
22. Захарова Л.А. Перинатальное «программирование» определяет риск заболеваемости в дальнейшей жизни. *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2012; 1(7): 49-57.
23. Одинцова В. В., Сайфитдинова А.Ф., Наумова О.Ю. Курение матери и нарушения метилирования ДНК у детей на ранних стадиях развития. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 5-12.

24. Silva C.P, Kamens H.M. Cigarette smoke-induced alterations in blood: a review of research on DNA methylation and gene expression. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2021; 1(29): 116–135.
25. Профессиональный риск. М.: Социздат 2001: 223-224.
26. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: Р. 2.2.1766-03. - М., 2003.
27. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods in molecular biology.* N.Y., London: Human Press. 1984; 2: 31-34.
28. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: series B.* 1995; 57 (1): 289-300.
29. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение.* 2016; 5: 5-29.
30. Гайнуллина М.К., Мулдашева Н.А., Каримова Л.К., Терегулов Б.Ф. Оценка профессионального риска по гигиеническим критериям репродуктивному здоровью работниц лабораторий нефтехимических производств [Электронный журнал]. *Медицина труда и экология человека.* 2021; 4: 208-224.
31. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р.2.2.2006-05.
32. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Санитарные правила и нормы (СанПиН) 1.2.3685-21.
33. Бадамшина Г.Г., Валеева О.В., Даукаев Р.А. Показатели периферической крови у работников нефтехимического производства. Анализ риска здоровью. 2015; 2 (10): 62-67.
34. Артымук Н.В. Беременность и роды высокого риска: профилактика акушерских и перинатальных осложнений. *Женское здоровье и репродукция.* 2019; 2 (33): 2-3.
35. Bateson F. Children's response to air pollutants. *J. Toxicol. Environ Health.* 2008; 71(3): 238-43.
36. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing—a three-way connection. *EMBO J.* 1998; 17(17): 4905-4908.
37. Haaf T. Methylation dynamics in the early mammalian embryo: implications of genome reprogramming defects for development. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 310: 13-22.

38. Piazza M. J., Urbanetz A.A. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA Assist Reprod.* 2019; 23: 154-164.

References:

1. Karpov DM. Actual demographic problems in Russia and ways to solve them. *Problems of Social and Humanitarian Sciences.* 2020;3:194-199.
2. Fedorov DYu. Demographic challenge of Russia. Results of 2025: analytical review. *Perspektivy [Internet].* 2025;4:126-131.
3. Nikitin AI. Harmful environmental factors and the human reproductive system: responsibility to future generations. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2005. 216 p.
4. Sivochalova OV, Fesenko MA, Gainullina MK, Denisov EI, Golovaneva GV. Occupational risk of reproductive disorders, problems and principles of forecasting in workers exposed to chemical factors. *Occupational Medicine and Human Ecology.* 2015;4:192-198.
5. Fesenko MA, Sivochalova OV, Fedorova EV. Occupational conditioning of reproductive system diseases in female workers employed in hazardous working conditions. *Health Risk Analysis.* 2017;3:92-100.
6. Vorobyeva AA, Vlasova EM, Leshkova IV. The impact of harmful industrial factors on the reproductive health of chemical production workers. *Sanitary Physician.* 2020;8:27-35.
7. Borisova DS, Chashchin VP, Frolova NM, Kovshov AA, Nikanov AN. Reproductive health of female workers in mining and chemical industries in the Arctic zone of the Russian Federation. *Hygiene and Sanitation.* 2024;8:827-839.
8. Golovaneva GV, Sivochalova OV, Fesenko MA, Denisov EI, Morozova TV. Risk of diseases in working women and the health of their children. *Hygiene and Sanitation.* 2015;5(94):80-86.
9. Nasertdinova AF, Gainullina MK, Golovaneva GV, Karimov DO, Karamova LM, Karimova FF. Health status of newborns in the early neonatal period among female workers of petrochemical production. *Occupational Medicine and Human Ecology.* 2025;4:93-115.
10. Piazza MJ, Urbanetz AA. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23:154-164.
11. Karimova LK, Badamshina GG, Larionova TK, Beigul NA, Mavrina LN. Assessment of combined exposure to harmful substances in chemical production environments. *Sanitary Physician.* 2017;8:14-20.

12. Gainullina MK, Muldasheva NA, Karimova LK, Valeeva ET, Munasypova KF, Yakupova AK, Karimova FF. Air pollution in the working area of petrochemical laboratories as a risk factor for reproductive health disorders in female workers. *Hygiene and Sanitation*. 2021;11(100):1267-1272.
13. *Epigenetics*. 2nd ed. Moscow: Tekhnosfera; 2021. 1116 p.
14. *Epigenetics: control your genes*. Moscow: OOO Izdatelstvo AST; 2023. 340 p.
15. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology*. 2011;31(3):363-373.
16. Khalimova FT, Shukurov FA, Tulin AV, Nevzorova EV. Epigenetic factors in the diagnosis of reproductive disorders. *Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*. 2017;3(23):87-93.
17. Bozacka AK, Trasandeb L. Prenatal chemical exposures and the methylome: current evidence and opportunities for environmental epigenetics. 2024 Nov 14:1443-1451.
18. Melkozyrova OA, Bashmakova NV, Tretyakova TB, Tsyvian PB. Molecular genetic and epigenetic mechanisms of endometrial receptivity disorders in patients with reproductive failures born with low birth weight. *Ural Medical Journal*. 2017;9(153):128-136.
19. Bushtyreva IO, Kuznetsova NB, Zabanova EA, Butenko EV, Pokudina IO, Shkurat TP. Expression of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:128-134.
20. Nam HJ, Baek SH. Epigenetic regulation of the hypoxic response. *Curr Opin Physiol*. 2019;7:1-8.
21. Mustafin RN. Contribution of transposons to epigenetic regulation of embryogenesis. *Genes and Cells*. 2021;1(16):10-14.
22. Zakharova LA. Perinatal programming determines the risk of morbidity in later life. *Life Without Dangers. Health. Prevention. Longevity*. 2012;1(7):49-57.
23. Odintsova VV, Saifitdinova AF, Naumova OYu. Maternal smoking and DNA methylation disorders in children at early developmental stages. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;9:5-12.
24. Silva CP, Kamens HM. Cigarette smoke-induced alterations in blood: a review of research on DNA methylation and gene expression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2021;29(1):116-135.
25. *Occupational risk*. Moscow: Sotsizdat; 2001. p. 223-224.
26. *Guidelines for the assessment of occupational health risk for workers. Organizational and methodological foundations, principles and criteria of assessment: R. 2.2.1766-03*. Moscow; 2003.

27. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. In: *Methods in Molecular Biology*. New York, London: Human Press; 1984. Vol. 2, p. 31-34.
28. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*. 1995;57(1):289-300.
29. Grzhibovsky AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Comparison of quantitative data from three or more paired samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Science and Healthcare*. 2016;5:5-29.
30. Gainullina MK, Muldasheva NA, Karimova LK, Teregulov BF. Assessment of occupational risk by hygienic criteria for reproductive health of female laboratory workers in petrochemical industries. *Occupational Medicine and Human Ecology [Internet]*. 2021;4:208-224.
31. Guidelines for hygienic assessment of factors of working environment and labor process. Criteria and classification of working conditions: R.2.2.2006-05.
32. Hygienic standards and requirements for ensuring safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans. Sanitary rules and norms (SanPiN) 1.2.3685-21.
33. Badamshina GG, Valeeva OV, Daukaev RA. Peripheral blood indicators in petrochemical industry workers. *Health Risk Analysis*. 2015;2(10):62-67.
34. Artymuk NV. High-risk pregnancy and childbirth: prevention of obstetric and perinatal complications. *Women's Health and Reproduction*. 2019;2(33):2-3.
35. Bateson F. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health*. 2008;71(3):238-43.
36. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing – a three-way connection. *EMBO J*. 1998;17(17):4
37. Haaf T. Methylation dynamics in the early mammalian embryo: implications of genome reprogramming defects for development. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006; 310: 13-22.
38. Piazza MJ, Urbanetz A.A. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA Assist Reprod*. 2019; 23: 154-164.

Информация об авторах:

Махмуза Калимовна Гайнуллина – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (450092, г. Уфа, e-mail: gainullinamk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-2284>)

Денис Олегович Каримов - кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»; ведущий научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (450092, г. Уфа, e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Алсу Фанисовна Насертдинова - младший научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (450092, г.Уфа, e-mail: alsufanisovna.med@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0008-5312-6017>)

Денис Дмитриевич Каримов – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (450092, г.Уфа, e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>)

Мунира Мунировна Зиатдинова – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (450092, г. Уфа, e-mail: munira.munirovna@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>)

Фируза Фуатовна Каримова – врач-акушер-гинеколог ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (450092, г. Уфа, e-mail: karimovaff2021@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9734-1538>)

Author information:

Makhmuza K.Gainullina - Doct. Sc. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology (e-mail: gainullinamk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-2284>)

Denis O. Karimov— Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Leading Researcher, Department of Public Health Research, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health (e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Alsou F. Nasertdinova - Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, (e-mail: alsufanisovna.med@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0008-5312-6017>)

Denis D. Karimov— Candidate of Biological Sciences, Head of the Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology (e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>)

Munira M. Ziatdinova – Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology (e-mail: munira.munirovna@yandex.ru; ORCID: <http://ORCID.org/0000-0002-1848-7959>).

Firuz F Karimova - obstetrician-gynecologist Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology (e-mail: karimovaff2021@mail.ru; ORCID: <http://ORCID.org/0000-0001-9734-1538>).

Поступила/Received: 21.05.2026

Принята в печать/Accepted: 29.05.2026