Научный обзор Review article

CC BY NC ND

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.658

Овариальная токсичность эндокринных дизрапторов: современное состояние проблемы

Л.Н. Коломыцева[1], Е.Д. Небора[2], А.Д. Джамалутинов[3], Д.И. Суфияров[3], Д.Р. Мугинова[3], И.И. Муллагулова[3], А.С. Тушигов[4], З.Д. Базарова[4], Т.А. Носинкова[4], Л.А. Хусейнова[4], К.А. Деревянко[4], М.П. Абаева[4], Ж.Ж. Магомедова[4], С.М. Борлакова[4]

[1]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

[2]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

[3]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

[4]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

***Для контактов**: Людмила Николаевна Коломыцева, e-mail: lkolomyceva819@gmail.com*

Резюме

Химические вещества, разрушающие эндокринную систему (англ. endocrine-disrupting chemicals, EDC), представляют собой широкий спектр экзогенных веществ, способных нарушать нормальное функционирование гормональной системы и вызывать серьезные последствия для женского репродуктивного здоровья. Одной из наиболее уязвимых мишеней для действия EDC являются яичники, в которых они запускают ряд патофизиологических процессов. В настоящей статье систематизированы современные данные о ключевых механизмах овариальной токсичности, индуцированной EDC, включая нарушение гормональной регуляции, окислительный стресс, апоптоз, эпигенетические модификации и нарушение межклеточной сигнализации. Показано, что хроническое воздействие таких соединений, как бисфенол А, фталаты, полициклические ароматические углеводороды и

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.
We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

диоксины, приводит к нарушению фолликулогенеза, истощению овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников. Кроме того, обсуждаются механизмы эпигенетической наследуемости, через которые EDC могут оказывать долговременное влияние на репродуктивную функцию нескольких поколений. Особое внимание уделено терапевтическим стратегиям, включая использование антиоксидантов, модуляторов сигнальных путей и эпигенетических регуляторов, направленных на смягчение токсических эффектов EDC. Приведены тематические исследования, демонстрирующие глобальное распространение загрязнения окружающей среды EDC и их биоаккумуляцию в биологических объектах. Полученные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к оценке рисков и разработки профилактических и лечебных мер, направленных на снижение влияния EDC на репродуктивное здоровье женщин и охрану репродуктивного потенциала будущих поколений.

Ключевые слова: эндокринные дизрапторы, EDC, овариальная токсичность, окислительный стресс, апоптоз, эпигенетические модификации, фолликулогенез, репродуктивное здоровье

Для цитирования: Коломыцева Л.Н., Небора Е.Д., Джамалутинов А.Д., Суфияров Д.И., Мугинова Д.Р., Муллагулова И.И., Тушигов А.С., Базарова З.Д., Носинкова Т.А., Хусейнова Л.А., Деревянко К.А., Абаева М.П., Магомедова Ж.Ж., Борлакова С.М. Овариальная токсичность эндокринных дизрапторов: современное состояние проблемы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.658.

Ovarian toxicity of endocrine-disrupting chemicals: current state of the problem

Lyudmila N. Kolomytseva[1], Elizaveta D. Nebora[2], Ali D. Dzhamalutinov[3], Damir I. Sufiyarov[3], Dina R. Muginova[3], Ilina I. Mullagulova[3], Ayub S. Tushigov[4], Zaira D. Bazarova[4], Tatyana A. Nosinkova[4], Luza A. Khuseynova[4], Kristina A. Derevyanko[4], Maksalina P. Abaeva[4], Zhamilya Zh. Magomedova[4], Saida M. Borlakova[4]

[1]Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

[2]Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
10 Studentskaya Str., Voronezh 394036, Russia;

[3]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

[4]Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
310 Mira Str., Stavropol 355017 Russia

***Corresponding author**: Lyudmila N. Kolomytseva, e-mail: lkolomyceva819@gmail.com*

Abstract

Endocrine-disrupting chemicals (EDC) represent a broad class of exogenous substances capable of interfering with the normal functioning of the hormonal system and exerting profound effects on female reproductive health. One of the most vulnerable targets for EDC action are ovaries, where they initiate a cascade of pathophysiological processes. This review systematizes current data on the key mechanisms of EDC-induced ovarian toxicity, including hormonal dysregulation, oxidative stress, apoptosis, epigenetic modifications, and disruption of intercellular signaling. It has been demonstrated that chronic exposure to the agents such as bisphenol A, phthalates, polycyclic aromatic hydrocarbons, and dioxins leads to impaired folliculogenesis, ovarian reserve depletion, and premature ovarian insufficiency. Furthermore, we also discuss epigenetic inheritance mechanisms through which EDC may exert long-term effects on reproductive function across generations. Special attention is paid to therapeutic strategies aimed at mitigating EDC-induced damage, including the use of antioxidants, signaling pathway modulators, and epigenetic regulators. Case studies are presented, which illustrate the global scale of environmental EDC contamination and their bioaccumulation in biological systems. The collective evidence underscors an urgent need for a multidisciplinary approach to risk assessment as well as development of preventive and therapeutic interventions to alleviate EDC impact on women's reproductive health and to safeguard the reproductive potential of future generations.

Keywords: endocrine-disrupting chemicals, EDC, ovarian toxicity,oxidative stress, apoptosis, epigenetic modifications, folliculogenesis, reproductive health

For citation: Kolomytseva L.N., Nebora E.D., Dzhamalutinov A.D., Sufiyarov D.I., Muginova D.R., Mullagulova I.I., Tushigov A.S., Bazarova Z.D., Nosinkova T.A., Khuseynova L.A., Derevyanko K.A., Abaeva M.P., Magomedova Zh.Zh., Borlakova S.M. Ovarian toxicity of endocrine-disruptors: current state of the problem. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.657.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Химические вещества, разрушающие эндокринную систему (EDC), представляют собой широкий класс ксенобиотиков, способных нарушать гормональную регуляцию и оказывать негативное воздействие на репродуктивное здоровье женщин.	Endocrine-disrupting chemicals (EDC) represent a broad class of xenobiotics capable of interfering with hormonal regulation and exerting detrimental effects on women's reproductive health.
Ранее установлено, что EDC, включая бисфенол А, фталаты и диоксины, могут вызывать окислительный стресс, гормональные нарушения и ускоренное истощение овариального резерва.	It has been previously established that EDC, including bisphenol A, phthalates, and dioxins, can induce oxidative stress, disrupt hormonal balance, and accelerate ovarian reserve depletion..
Ряд исследований продемонстрировал	Several studies have demonstrated the ability of EDC

способность EDC индуцировать эпигенетические изменения, которые потенциально передаются следующему поколению, усиливая межпоколенческое воздействие этих веществ.	to trigger epigenetic modifications that may be transmitted to subsequent generations, thereby amplifying their transgenerational impact.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
EDC вызывают апоптоз клеток гранулезы, нарушают митохондриальные функции и провоцируют эпигенетические изменения, приводящие к истощению овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников.	EDC induce apoptosis of granulosa cells, disrupt mitochondrial function, and provoke epigenetic alterations, leading to ovarian reserve depletion and premature ovarian insufficiency.
Воздействие EDC изменяет экспрессию микроРНК и длинных некодирующих РНК, что влияет на регуляцию фолликулогенеза, овуляторные процессы и гормональный баланс.	Exposure to EDC alters the expression of microRNAs and long non-coding RNAs, affecting the regulation of folliculogenesis, ovulatory processes, and hormonal balance.
Некоторые природные соединения и антиоксиданты ослабляют токсические эффекты EDC, снижая окислительный стресс, нормализуя передачу сигнала и восстанавливая экспрессию ключевых генов в клетках яичников.	Somenatural compounds and antioxidants mitigate EDC toxic effects by reducing oxidative stress, restoring intracellular signaling, and normalizing the expression of key genes in ovarian cells.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Использование антиоксидантов, сигнальных модуляторов и эпигенетических регуляторов может быть интегрировано в схемы терапии для снижения репродуктивной токсичности у женщин, подвергшихся воздействию EDC.	The use of antioxidants, signaling pathway modulators, and epigenetic regulators may be integrated into therapeutic protocols to reduce reproductive toxicity in EDC-exposed women.
Учет вклада EDC в патогенез дисфункции яичников способен изменить подходы к ведению пациенток с идиопатическим бесплодием, синдромом поликистозных яичников и преждевременной овариальной недостаточностью.	Recognizing the role of EDC in the pathogenesis of ovarian dysfunction may reshape clinical approaches to managing patients with idiopathic infertility, polycystic ovary syndrome, and premature ovarian insufficiency.

Введение / Introduction

Формирование женской репродуктивной системы, в частности яичников, начинается на ранних этапах эмбрионального развития, когда гонады пребывают в недифференцированном и функционально незрелом состоянии [1]. Этот критический период характеризуется высокой чувствительностью тканей яичников к воздействиям внешней среды. Особенно уязвимыми считаются пренатальный и неонатальный этапы, в течение которых даже низкие дозы экзогенных соединений, обладающих эндокринной активностью, могут оказывать долгосрочное негативное влияние на закладку и последующую реализацию овариальной функции [2, 3].

С наступлением пубертата яичники достигают функциональной зрелости, обеспечивая реализацию ключевых репродуктивных процессов – овуляции, стероидогенеза и регуляции менструального цикла [4]. Однако по мере старения организма, особенно после 40 лет, наблюдается естественное снижение овариального резерва и гормональной активности, что может завершиться полным угасанием функции [5]. Нарушения со стороны яичников,

возникающие до наступления физиологической менопаузы, объединяются понятием «дисфункция яичников» и включают ряд патологических состояний, сопровождающихся нарушением менструального цикла, снижением фертильности и гормональным дисбалансом [6].

К наиболее распространенным формам овариальной дисфункции относят преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и различные опухолевые образования, каждая из которых может значительно ухудшать репродуктивный потенциал женщины [7, 8]. В последние десятилетия растет понимание того, что ключевую роль в формировании этих нарушений может играть воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему (англ. endocrine-disrupting chemicals, EDC), особенно если контакт с ними происходит в уязвимые периоды онтогенеза [3].

Химические соединения, классифицируемые как EDC, обладают способностью вмешиваться в эндокринную регуляцию, имитируя или блокируя действие естественных гормонов, нарушая их синтез, транспорт, связывание с рецепторами и метаболизм [9]. При этом их токсическое действие может быть как опосредованным через гормональные пути, так и прямым, повреждающим репродуктивные клетки и ткани независимо от взаимодействия с рецепторами [9]. Среди наиболее изученных EDC – синтетические гормоны, фталаты, полихлорированные бифенилы, органохлорные пестициды, металлы, алкилфенолы и другие соединения, широко присутствующие в косметике, продуктах питания, пластмассе, текстиле и бытовой химии [3].

Воздействие EDC реализуется, как правило, пероральным, ингаляционным или трансдермальным путем, приводя к их кумуляции в организме и хроническому нарушению функции эндокринных и репродуктивных органов [10]. Современные исследования демонстрируют, что наиболее выраженные последствия наблюдаются при воздействии EDC в период эмбрионального развития и раннего детства: в эти окна чувствительности происходят закладка и программирование репродуктивной функции [11]. Нарушение этих процессов может проявиться спустя десятилетия в виде бесплодия, ановуляции, преждевременного угасания овариальной функции и эндокринной дисрегуляции [11].

Кроме того, актуальным является вопрос трансгенерационного воздействия EDC; имеются данные, свидетельствующие о том, что контакт с этими соединениями у предшествующих поколений способен повлиять на репродуктивное здоровье потомков, изменяя экспрессию генов и эпигенетические метки в половых клетках [3]. В экспериментах на животных, например, винклозолин (антиандрогенный пестицид) вызывал устойчивые

нарушения сперматогенеза и овариогенеза, сохранявшиеся до четвертого поколения потомков [12].

Исследования также показали, что EDC способны вмешиваться в работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО), нарушать регуляцию гормонов и изменять экспрессию ключевых рецепторов – эстрогеновых (ЭР), андрогенных (АР) и прогестероновых (ПР), что критически важно для поддержания овариальной функции [13–15].

В условиях повсеместного распространения EDC в окружающей среде и растущих доказательств их негативного влияния на репродуктивное здоровье женщин возникает объективная необходимость в систематизации имеющихся данных.

Цель: проанализировать молекулярные и физиологические механизмы, лежащие в основе EDC-индуцированной дисфункции яичников, а также обозначить потенциальные пути профилактики и стратегии минимизации риска воздействия EDC на репродуктивное здоровье женщин.

Механизмы EDC-индуцированной дисфункции яичников / Mechanisms of EDC-induced ovarian dysfunction

Рецептор-опосредованные механизмы и мишени действия EDC в яичниках / Receptor-mediated mechanisms and targets of EDC action in the ovaries

Функциональное становление женской репродуктивной системы, включая развитие яичников, тесно связано с действием эндогенных гормонов, синтезируемых специализированными эндокринными железами. Эти гормоны реализуют свои биологические эффекты посредством связывания с рецепторами, локализованными как на поверхности клеток, так и внутри них, запуская сигнальные каскады, обеспечивающие созревание фолликулов, овуляцию и секрецию стероидов [16].

В клинической практике известно использование андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), для стимуляции овариальной функции, особенно у пациенток с низким овариальным резервом. Некоторые исследования подтверждают положительное влияние ДГЭА на качество ооцитов и частоту наступления беременности [17].

Химические соединения, относящиеся к классу EDC, обладают способностью имитировать структуру и активность естественных гормонов, вследствие чего они могут взаимодействовать с рецепторами (ЭР, АР, ПР), нарушая эндокринный гомеостаз [18]. Благодаря высокому сродству к участкам связывания, EDC способны конкурировать с природными лигандами, модулируя рецептор-опосредованные пути и изменяя экспрессию целевых генов, что нарушает физиологическую функцию яичников [19, 20].

Особую уязвимость перед воздействием EDC демонстрируют клетки яичников, обладающие высокой плотностью стероидных рецепторов [21]. Такие ксенобиотики, как бисфенол А (БФА), ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) и дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), способны оказывать эстрогеноподобные эффекты, нарушая регуляцию ГГГО, что приводит к дисбалансу в синтезе и секреции гонадных стероидов [22, 23].

Нарушение андрогензависимых процессов – еще один ключевой механизм, посредством которого EDC влияют на овариальную функцию. Андрогены участвуют в созревании фолликулов и индукции овуляции, однако их эффекты различаются в зависимости от структуры и контекста [24, 25]. Например, у *Xenopus laevis* (Гладкая шпорцевая лягушка) тестостерон (500 нМ) и андростендион (100 нМ) эффективно индуцировали мейотическое созревание ооцитов, тогда как дигидротестостерон (100 нМ), несмотря на высокую аффинность к AP, демонстрировал подавляющее действие, что иллюстрирует сложную рецепторную модуляцию [25].

Современные методы молекулярного моделирования и генных репортерных анализов показали, что такие соединения, как БФА, 4-нонилфенол, 4-терт-октилфенол и фталаты, способны эффективно взаимодействовать с андрогенными рецепторами, нарушая нормальную регуляцию транскрипции, регулируемой андрогенами [26, 27]. Эти взаимодействия сопровождаются подавлением пролиферации гранулезных клеток, снижением экспрессии ферментов стероидогенеза и нарушением оогенеза, что в экспериментальных моделях проявляется в виде гипоплазии яичников, редукции овариального резерва и снижении фертильности [28].

Кроме прямого взаимодействия с гормональными рецепторами, EDC могут нарушать гормональный баланс за счет воздействия на синтез, транспорт и метаболизм гормонов. Некоторые соединения, включая диоксины и тяжелые металлы (например, свинец и кадмий), не только ингибируют синтез гормонов, но и снижают экспрессию соответствующих рецепторов, нарушая передачу сигнала [29].

Особое внимание заслуживает арилуглеводородный рецептор (англ. aryl hydrocarbon receptor, AhR), который, хотя и не относится к классическим гормональным рецепторам, играет важную роль в регуляции экспрессии генов детоксикации и может быть активирован рядом EDC [30, 31]. Включение сигнального каскада AhR оказывает модулирующее влияние на ЭР, в том числе через конкуренцию за эстроген-чувствительные элементы и общие кофакторы (например, ядерный транслокатор рецептора ароматических углеводородов), а также способствует убиквитинированию и деградации ЭР, тем самым оказывая антиэстрогенное действие [32, 33].

Механизмы действия EDC на яичники многогранны и включают прямое конкурентное связывание с рецепторами, модуляцию транскрипции гормонозависимых генов, ингибирование ферментов стероидогенеза и активацию сигнальных путей, не относящихся к классическим эндокринным. Учитывая высокую чувствительность овариальной ткани к гормональной регуляции, эти взаимодействия могут стать ключевыми триггерами дисфункции яичников и нарушений фертильности.

Молекулярные нарушения сигнальных каскадов в яичниках под действием EDC / EDC-driven molecular disorders of signaling cascades in the ovaries

Нарушения в сигнальных каскадах, регулирующих овариальную функцию, представляют собой один из ключевых механизмов действия EDC. На молекулярном уровне эти вещества способны вмешиваться в геномную регуляцию, связываясь с ядерными рецепторами (преимущественно с ЭР и АР), тем самым изменяя транскрипционный профиль клеток-мишеней [34]. Такой эффект реализуется через трансактивацию генов, ассоциированных с элементами гормонального ответа, после ядерной транслокации лиганд-рецепторного комплекса [34]. Благодаря способности проникать сквозь клеточные мембраны, EDC функционируют как агонисты или антагонисты стероидных гормонов, одновременно модулируя рецепторную активность на уровне мембраны и ядра клетки, что обусловливает широкий спектр потенциальных нарушений [34].

Помимо классических геномных механизмов, EDC активируют и негеномные пути передачи сигнала, взаимодействуя с мембраносвязанными рецепторами, что приводит к быстрой активации вторичных мессенджеров, таких как циклический АМФ, кальций и киназы, например, митоген-активируемая протеинкиназа (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B (англ. phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt). Особое значение имеет G-белок-связанный рецептор (англ. G protein-coupled receptor 30) GPR30, известный также как эстрогеновый рецептор, сопряженный с G-белком 1 (англ. G protein-coupled estrogen receptor 1), который структурно отличается от ЭРα/β и опосредует быстрые эффекты как эндогенного 17β-эстрадиола, так и экзогенных эстрогеноподобных веществ [35]. Этот рецептор способствует немедленной активации сигнальных каскадов, регулирующих пролиферацию клеток, апоптоз и секрецию гормонов, в том числе в клетках яичников.

Яркой иллюстрацией мишени для воздействия EDC на уровне сигнальной передачи является онкоген c-fos (англ. cellular-fos), продукт экспрессии которого участвует в регуляции пульсирующей секреции гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) через влияние на транскрипцию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [36]. Известно, что воздействие БФА приводит к аномальной активации

экспрессии *c-fos*, нарушая регуляцию сигнального пути рецепторов ФСГ и ЛГ (рФСГ/рЛГ) [37, 38]. Эти рецепторы, принадлежащие к семейству GPCR (англ. G protein-coupled estrogen receptor; рецептор, сопряженный с G-белком), активируют внутриклеточные вторичные мессенджеры – цАМФ, инозитолтрифосфат и кальций и играют важнейшую роль в стимуляции фолликулогенеза, стероидогенеза и овуляции [39, 40].

Дестабилизация этих путей EDC приводит к нарушению пролиферации гранулезных клеток, угнетению экспрессии ароматазы и снижению синтеза эстрадиола. Например, воздействие диэтилстильбэстрола в дозе 100 мкг/кг у мышей подавляет овуляцию и нарушает рост фолликулов, моделируя гипофункцию яичников [41, 42]. В модели *Daniorerio* (вид пресноводных лучеперых рыб семейства карповых) установлено, что ртуть вызывает деструктивные изменения в сигнальном пути рецептора ГнРГ, что сопровождается снижением фертильности, снижением выживаемости потомства и высокой эмбриональной летальностью [43].

Кроме того, другие EDC, такие как фталаты, нарушают активность PI3K/Akt-сигнального пути, что приводит к подавлению пролиферации клеток гранулезного слоя и дисрегуляции ПР, необходимых для овуляторной функции [44]. Эти механизмы демонстрируют, что EDC вызывают не только гормональный дисбаланс, но и структурные нарушения внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к истощению овариального резерва и снижению фертильности.

EDC инициируют широкий спектр нарушений сигнальной трансдукции в яичниках, включая геномные и негеномные механизмы, в основе которых лежит активация или блокада ключевых рецепторов, изменение экспрессии генов, участвующих в регуляции фолликулогенеза, овуляции и синтеза стероидов. Это подчеркивает важность детального изучения межмолекулярных взаимодействий между гормональными и ксенобиотическими сигнальными путями в контексте репродуктивного здоровья.

Апоптоз и пироптоз как механизмы повреждения яичников под действием EDC / Apoptosis and pyroptosis as mechanisms of EDC-caused ovarian damage

Апоптоз – ключевой биологический механизм, обеспечивающий поддержание тканевого гомеостаза, элиминацию дефектных клеток, регуляцию органогенеза и реализацию иммунного надзора [45]. В яичниках физиологическая апоптозная активность играет фундаментальную роль в индукции атрезии фолликулов и завершении овариального цикла. Однако чрезмерная или несвоевременная активация программируемой гибели клеток может нарушить структуру и функциональную целостность фолликулярного аппарата, что в свою очередь ведет к снижению овариального резерва и фертильности.

Растет количество данных, свидетельствующих о способности EDC индуцировать патологические формы клеточной гибели в клетках гранулезного слоя, нарушая баланс между процессами выживания и апоптоза [46, 47]. В частности, чрезмерная гибель клеток гранулезы нарушает трофическую микросреду ооцита, что препятствует полноценному росту фолликулов и нарушает гормональную секрецию, необходимую для реализации репродуктивной функции [48].

Некоторые EDC, например ДГЭФ, индуцируют воспалительно-опосредованный тип клеточной гибели – пироптоз через активацию сигнальной оси SLC39A5/NF-κB/NLRP3 (англ. solute carrier family 39 member 5/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells/NOD-, LRR- and pyrindomain-containing protein 3; переносчик растворенных веществ семейства 39, член 5/ядерный фактор κB, усиливающий экспрессию легкой цепи иммуноглобулина в активированных B-клетках/белок, содержащий домены NOD, LRR и пирин, тип 3), что приводит к деструкции гранулезных клеток и развитию овариальной дисфункции у лабораторных моделей [49]. Другой пример – воздействие основного токсического метаболита n-гексана, 2,5-гександиона, который вызывает апоптоз в клетках гранулезного слоя яичников крыс при концентрации 60 мМ, что демонстрирует прямой цитотоксический эффект на овариальную ткань [50].

Многочисленные исследования подтверждают, что воздействие EDC может провоцировать преждевременную атрезию фолликулов – процесс, в основе которого лежит апоптоз клеток гранулезы [51, 52]. Например, введение 17α-этинилэстрадиола в дозе 200 мкг/кг новорожденным крысам породы Вистар-Имамичи на первые сутки жизни нарушает формирование примордиальных фолликулов, сопровождаясь снижением экспрессии проапоптотического гена *Hrk* (англ. Harakiri; Харакири), играющего важную роль в регуляции клеточной гибели в яичниках [53].

Помимо женской репродуктивной системы, аналогичные эффекты наблюдаются и в мужских гонадах. Установлено, что воздействие циперметрина индуцирует апоптоз клеток Сертоли за счет усиления взаимодействия митохондрий с эндоплазматическим ретикулумом, вызывая перегрузку митохондрий кальцием по оси IP3R1–GRP75–VDAC1 (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1/glucose-regulated protein 75/voltage-dependent anion channel 1; рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата типа 1/глюкозозависимый белок 75/потенциалзависимый анионный канал типа 1) [54]. Хотя этот эффект описан в контексте мужской репродукции, он подчеркивает универсальность токсического действия EDC на половые клетки и вспомогательные структуры.

Влияние микропластиков также привлекает внимание как новая форма воздействия EDC-подобных соединений. Полиэтиленовые микропластики активируют апоптоз в клетках

яичников карпа, в том числе через каскад miR-132/CAPN (англ. microRNA-132/calpain; микроРНК-132/кальпаин), регулирующий экспрессию проапоптотических генов. Дополнительно отмечена активация воспалительного пути TRAF6/NF-κB (англ. TNF receptor-associated factor 6/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; фактор, ассоциированный с рецептором опухолевого некроза 6/ядерный фактор κB, усиливающий экспрессию легкой цепи иммуноглобулина в активированных B-клетках), что указывает на сочетанное влияние апоптоза и воспаления в патогенезе нарушения овариальной функции [55].

Эти результаты подчеркивают, что EDC оказывают полиморфное и многокомпонентное воздействие на клетки яичников, нарушая как пролиферативные, так и антиапоптотические механизмы, что приводит к преждевременному истощению фолликулярного пула и, как следствие, снижению фертильности и риску бесплодия. Учитывая критическую роль сбалансированной регуляции клеточной гибели в поддержании овариального резерва, дальнейшее исследование молекулярных механизмов EDC-индуцированного апоптоза является приоритетной задачей в области репродуктивной токсикологии.

Эпигенетические механизмы овариальной дисфункции, индуцированной EDC / Epigenetic mechanisms of EDC-induced ovarian dysfunction

Наряду с прямым действием на гормональные рецепторы и сигнальные пути, EDC способны оказывать долговременное влияние на репродуктивную систему посредством эпигенетических модификаций. Эти изменения, происходящие на уровне регуляции генной экспрессии без изменения первичной последовательности ДНК, включают в себя нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов и изменение активности некодирующих РНК [56].

В отличие от краткосрочного взаимодействия с рецепторами, эпигенетическое воздействие EDC может формировать устойчивые фенотипические изменения, передающиеся клеточному потомству, а в ряде случаев и сквозь поколения [57–60]. Например, полихлорированные дифенилы (ПХД) и бензпирен нарушают активность ДНК-метилтрансфераз (англ. DNA methyltransferase, DNMT) – ферментов, ответственных за установление и поддержание метильных паттернов, что сопровождается как гипометилированием, так и гиперметилированием отдельных генов [61, 62].

Исследования на клеточных культурах и модельных животных показывают, что БП снижает общие уровни 5-метилцитозина, ингибируя экспрессию *DNMT1* и *DNMT3a*, с последующим формированием геномной нестабильности [63, 64]. В экспериментах на рыбах-медака воздействие бензпирена индуцировало дифференциально метилированные

регионы в сперматозоидах поколения F1, сопровождающиеся нейротоксичностью у потомства, что иллюстрирует потенциал эпигенетической передачи токсического эффекта [65].

Полихлорированные дифенилы также способны нарушать эпигенетическую регуляцию, снижая экспрессию *DNMT1* в яичках плодов, что приводит к глобальному гипометилированию ДНК и нарушению сперматогенеза у потомства [61]. Интересно, что воздействие ПХД в период лактации повышает экспрессию *DNMT1*, *DNMT3a/b* и *DNMT3L* в клетках Лейдига, вызывая гиперметилирование промоторов стероидогенных генов, что нарушает синтез тестостерона и гормональный гомеостаз [66].

Модификации гистонов – еще один важнейший эпигенетический механизм, нарушаемый под действием EDC. Воздействие бензпирена на беременных мышей сопровождалось увеличением уровня триметилирования лизина 4 гистона H3 (англ. trimethylation of lysine 4 on histone H3; H3K4me3) в яичках потомства, что коррелировало с активацией транскрипции проапоптотических генов, включая p53, и указывает на возможный механизм наследуемой токсичности [67]. Известно также, что ионы никеля и хрома могут нарушать активность гистон-ацетилтрансфераз и деацетилаз, изменяя ацетилирование и, следовательно, доступность хроматина для транскрипции [68, 69].

Современные токсикогеномные исследования, в том числе по воздействию соединений группы ПФАС (перфторалкильные и полифторалкильные соединения), таких как HFPO-TA (англ. hexafluoropropylene oxide trimer acid; кислота тримера гексафторпропиленоксида) и PFOA (англ. perfluorooctanoic acid; перфтороктановая кислота), показывают, что они способны модифицировать уровни метилирования гистонов, например, H3K4me2/3 и H3K9me2/3 (англ. histone H3 lysine 9 di-/trimethylation; ди- и триметилирование 9-го лизина гистона H3), тем самым активируя транскрипцию стероидогенных генов и нарушая эндокринную функцию гонад [70].

Отдельного внимания заслуживает участие некодирующих РНК (non-coding RNA, ncRNA), особенно микроРНК, длинных некодирующих РНК (long non-coding RNA, lncRNA) и кольцевых РНК (circular RNA, circRNA), в эпигенетической регуляции репродуктивной функции. МикроРНК участвуют в регуляции фолликулогенеза, стероидогенеза и лютеинизации, а нарушение их экспрессии под действием EDC связано с развитием дисфункции яичников [71–73]. В свою очередь, lncRNA рассматриваются как перспективные эпигенетические биомаркеры токсического воздействия и активные участники регуляции овариального гомеостаза [51].

Так, хроническое воздействие атразина у *Xenopus laevis* нарушает экспрессию lncRNA и формирует сети конкурентного связывания микроРНК, влияющие на развитие яичек [74].

Воздействие кадмия (10 мкМ) вызывает эпигенетическую перестройку в гранулезных клетках, проявляющуюся повышением уровня микроРНК-92a-2–5p через C-MYC (англ. cellular MYC; клеточный MYC)-зависимый путь/ Это изменение подавляет экспрессию антиапоптотического гена *Bcl2* (англ. B-cell lymphoma 2; белок лимфомы B-клеток 2 типа) и способствует активации апоптоза [75, 76].

Полиэтиленовые микропластики оказывают комбинированное воздействие на клетки яичников: с одной стороны, они активируют апоптотические каскады через регуляцию miR-132/CAPN, с другой, инициируют эпигенетические изменения, включая снижение экспрессии miR-132. Эти события взаимосвязаны, поскольку эпигенетическая перестройка способствует митохондриальной дисфункции, усиливающей апоптоз, и одновременно приводит к активации воспалительного пути TRAF6/NF-κB. Так, воспалительный ответ рассматривается не как самостоятельный механизм, а как следствие комплексного влияния микропластиков, сочетающего апоптоз и эпигенетические нарушения [55]. Внутриутробное воздействие винклозолина индуцирует гиперэкспрессию miR-132 и miR-195a в гонадах потомства мышей, снижая экспрессию GPER (англ. G-protein-coupled estrogen receptor; эстрогеновый рецептор, связанный с G-белком) и активируя сигнальный путь Hippo, что ассоциируется с дисплазией яичников и матки [77].

Таким образом, EDC воздействуют на репродуктивную систему не только путем рецепторного взаимодействия, но и через сложные эпигенетические механизмы, включающие модификации ДНК, гистонов и регуляторных РНК. Эти изменения могут носить стойкий, трансгенерационный характер и обусловливать фенотипы, ассоциированные с нарушением фертильности и развитием овариальной дисфункции. Углубленное изучение этих механизмов критически важно для идентификации групп риска и разработки молекулярных маркеров, позволяющих диагностировать и предотвращать токсическое воздействие на репродуктивную систему, индуцированную EDC.

Роль окислительного стресса в патогенезе дисфункции яичников, индуцированной EDC / The role of oxidative stress in the pathogenesis of EDC-induced ovarian dysfunction

Митохондриальные механизмы генерации активных форм кислорода (АФК) представляют собой неотъемлемую часть клеточного метаболизма. В ходе окислительно-фосфорилирующих процессов в митохондриях образуются реакционноспособные радикалы, которые при избыточной аккумуляции могут повреждать биомолекулы и клеточные структуры, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты [78, 79]. Такое состояние, при котором нарушается баланс между продукцией АФК и антиоксидантной защитой, называется окислительным стрессом и является критическим триггером для активации

программируемой клеточной гибели – апоптоза в овариальных структурах [80, 81]. Одним из ключевых механизмов, посредством которого реализуется токсическое действие EDC, является индукция окислительного стресса через избыточную генерацию АФК и подавление антиоксидантной системы защиты клеток. Взаимосвязь между концентрацией БФА в моче и повышением маркеров окислительного стресса, таких как 8-OHdG (англ. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин), HNE-MA (англ. 4-hydroxy-2-nonenal mercapturic acid; меркаптуровая кислота 4-гидрокси-2-ноненаля) и 8-isoPGF2α (англ. 8-iso-prostaglandin F2α; 8-изопростагландин F2α), была подтверждена в популяционном исследовании с участием более 400 взрослых пациентов [82].

Поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза в яичниках обеспечивается сложной системой антиоксидантной защиты, включающей супероксиддисмутазу (англ. superoxide dismutase, SOD), каталазу (англ. catalase, CAT), глутатионпероксидазу (англ. glutathione peroxidase, GPx), глутатионредуктазу (англ. glutathione reductase, GR) и другие ферменты, ответственные за нейтрализацию АФК [83]. Дисбаланс этой системы, вызванный воздействием экзогенных соединений, может привести к нарушению фолликулогенеза, атрезии фолликулов, снижению овариального резерва и преждевременному старению яичников.

Одним из ключевых механизмов токсичности EDC является индукция окислительного стресса. Например, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин (ТХДД) и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), активируя AhR, стимулируют транскрипцию генов, ассоциированных с выработкой АФК, тем самым индуцируя окислительные каскады в клетках яичников [17].

В клетках гранулезного слоя, а также в ооцитах, избыточное накопление АФК может нарушать митохондриальную функцию, провоцируя апоптоз, фиброз стромы и угнетение стероидогенеза [84]. Многочисленные исследования указывают на способность EDC нарушать митохондриальную морфологию и индуцировать выброс АФК, что сопровождается функциональной деградацией клеток яичников [85–87]. Важным компонентом этого процесса является угнетение активности антиоксидантных ферментов, что делает клетки еще более уязвимыми к повреждению [83, 88].

Экспериментальные модели подтверждают значимость этого механизма. Так, у мышей линии ICR (англ. Institute of Cancer Research mice; мыши линии Института исследования рака) введение декабромдифенилового эфира (20 мг/кг/сут в течение 28 дней) нарушало метаболизм глутатиона и вызывало накопление ионов меди, провоцируя так называемый купроптоз – форму гибели клеток, зависимую от меди, с выраженным окислительным компонентом [89].

Воздействие БФА у самок швейцарских мышей (в дозах 1 и 5 мг/кг в течение 4 месяцев) приводило к выраженному увеличению продукции АФК в яичниках, сопровождающемуся снижением экспрессии ключевых антиоксидантных генов – *SOD1* (англ. superoxide dismutase 1; супероксиддисмутаза 1-го типа, цитозольная форма), *SOD2* (англ. superoxide dismutase 2; супероксиддисмутаза 2-го типа, митохондриальная форма), *CAT* (англ. catalase; каталаза), *GPX1* (англ. glutathione peroxidase 1; глутатионпероксидаза 1-го типа) и *FOXO3* (англ. forkhead box O3; белок forkhead box O3), что дополнительно подтверждает подавление эндогенной антиоксидантной защиты [90]. Длительное нарушение редокс-гомеостаза в условиях хронического воздействия EDC способствует структурному ремоделированию яичников и формированию фенотипа преждевременного овариального старения [82].

В совокупности, окислительный стресс представляет собой универсальный и многоуровневый механизм, посредством которого EDC реализуют свою токсичность в отношении яичников. Он охватывает митохондриальную дисфункцию, снижение антиоксидантной активности, активацию проапоптотических путей и нарушение энергетического метаболизма, что в конечном итоге приводит к потере овариальной функции и снижению фертильности.

Подходы к профилактике и коррекции репродуктивной токсичности, индуцированной EDC / Approaches to prevention and correction of EDC-induced reproductive toxicity

Было показано, что фталаты и их метаболиты нарушают активность антиоксидантных ферментов и способствуют перекисному окислению липидов, что усиливает клеточное повреждение и снижает фертильность [91, 92].

В последние годы активно разрабатываются подходы, направленные на смягчение негативного влияния EDC на функцию яичников. В первую очередь, это стратегии, основанные на использовании антиоксидантов и модуляторов внутриклеточных сигнальных путей.

Антиоксидантные средства и модуляторы митохондриальной функции / Antioxidant agents and modulators of mitochondrial function

Мелатонин (100 мкМ), обладая выраженным антиоксидантным потенциалом, показал эффективность в защите ооцитов от окислительного стресса, индуцированного 2-этилгексилдифенилфосфатом, способствуя восстановлению митохондриального потенциала и нормализации прогрессии мейоза [93]. Аналогичными свойствами обладает птеростильбен (0,5 мкМ), который уменьшал окислительное повреждение ДНК, вызванное хлорпирифосом,

в ооцитах свиней, частично за счет активации антиоксидантного пути Nrf2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor 2; ядерный фактор, связанный с эритроидным 2-фактором типа 2) [94]. Таксифолин (10–20 мг/кг) устранял дисгенезию яичников у эмбриональных крыс, вызванную ДЭГФ, через активацию сигнальной оси SIRT1/PGC1α (англ. sirtuin 1/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; сиртуин 1/Коактиватор γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, 1-альфа) [94, 95].

В другом исследовании было показано, что силибинин (50 мкМ), натуральный полифенол из *Silybum marianum*, эффективно предотвращал митохондриальную дисфункцию и апоптоз в ооцитах свиней, подвергшихся воздействию бутилбензилфталата [96]. Его защитное действие реализуется через стабилизацию цитоскелетных структур, снижение уровня АФК и подавление аутофагии.

Модуляторы сигнальных путей / Signal path modulators

Интересные результаты получены при использовании циклического АМФ (цАМФ), который, в отличие от синтетического прогестина, восстанавливает экспрессию рецепторов прогестерона и медиаторов овуляции в клетках гранулезы, подвергшихся воздействию смеси фталатов, что указывает на его потенциал как сигнального модулятора для коррекции овуляторной дисфункции [44].

Кроме того, введение кисспептина (1 мкг/кг/сут крысам или 50 нМ *in vitro*) улучшало состояние клеток гранулезы при модели СПКЯ, индуцированной дегидроэпиандростероном, через активацию сигнальных каскадов PI3K/AKT/ERK (англ. phosphoinositide 3-kinase/proteinkinase B (Akt)/extracellular signal-regulated kinase; фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B (Akt)/внеклеточная сигнал-регулируемая киназа), повышая клеточную пролиферацию и снижая окислительный стресс [97].

Использование природных соединений / Natural compounds use

Разнообразные биологически активные молекулы растительного происхождения также проявили эффективность в снижении токсичности EDC. Рибофлавин (5 мг/кг) ослаблял фтор-индуцированный ферроптоз в яичках, влияя на активность пути GPX4/Xc^- (англ. glutathione peroxidase 4/system Xc^-; глутатионпероксидаза 4/система Xc^-) [98]. Цианидин-3-О-глюкозид (20 мкМ) смягчал эффекты зеараленона, восстанавливая сборку примордиальных фолликулов и снижая повреждение ДНК у новорожденных мышей посредством активации пути p53–GADD45a (англ. tumorprotein p53 – growth arrest and DNA-damage-inducible alpha; белок p53 – белок GADD45a, индуцируемый повреждением ДНК и остановкой клеточного цикла) [99]. Добавление витамина С (100 мг/кг) эффективно устраняло нарушение мейоза, вызванное декабромированными дифенилами, через

модуляцию деметилирования H3K4me3 и стабилизацию железо-зависимых процессов в клетках [100].

Следует подчеркнуть, что большинство упомянутых подходов (антиоксиданты, модуляторы сигнальных путей, природные соединения) пока изучены в условиях *in vitro* и на животных моделях. Клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность этих стратегий у женщин, подвергшихся воздействию EDC, в настоящее время отсутствуют. Этот пробел существенно ограничивает возможности внедрения указанных методов в практику и требует проведения рандомизированных исследований.

Поведенческие и профилактические стратегии / Behavioral and preventive strategies

Наряду с фармакологическими мерами, особое значение приобретают профилактические вмешательства, направленные на снижение общего воздействия EDC. Рациональное питание с исключением консервированных и упакованных продуктов, замена пластиковых контейнеров на стеклянные, отказ от косметики и средств гигиены с подозрительными ингредиентами, а также переход на экологичные бытовые изделия могут значительно снизить внутреннюю экспозицию EDC [101, 102].

Вопрос влияния модификации образа жизни на уровень EDC у человека остается малоизученным. Данные об эффективности таких подходов ограничены, и результаты получены преимущественно в экспериментальных моделях или популяционных наблюдениях, а не в интервенционных клинических исследованиях [82, 89]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что изменения рациона, отказ от пластика или выбор экологичных материалов в долгосрочной перспективе снижают концентрацию EDC и улучшают репродуктивные исходы. Этот пробел требует проведения рандомизированных интервенционных исследований с оценкой биомаркеров экспозиции и клинических показателей.

Таким образом, защита репродуктивного здоровья от негативных эффектов EDC должна, вероятно, основываться на комплексном подходе, сочетающем фармакологическую коррекцию, таргетную антиоксидантную терапию, поведенческую профилактику и просвещение населения. Однако эффективность этих мер у женщин подтверждена преимущественно в экспериментальных моделях, что подчеркивает необходимость клинических исследований для обоснования их практической значимости. В условиях нарастающего воздействия ксенобиотиков на популяционный уровень здоровья репродуктивной системы такие меры становятся ключевыми в предотвращении преждевременного истощения овариального резерва и нарушения фертильности.

Обсуждение / Discussion

Широкое распространение EDC в окружающей среде и их доказанная способность нарушать функцию яичников у женщин репродуктивного возраста подчеркивают сложность и многогранность проблемы, которая выходит за рамки узко медицинской проблемы [103]. Современные данные демонстрируют, что EDC действуют через ряд взаимосвязанных молекулярных механизмов, включая гормональную дисрегуляцию, индукцию окислительного стресса, эпигенетическую перестройку и нарушение апоптоза [35, 44, 55, 75, 89]. Однако степень вклада каждого из этих механизмов в формирование клинической картины овариальной дисфункции может значительно варьировать в зависимости от индивидуальной восприимчивости.

Существование межиндивидуальных различий в чувствительности к EDC указывает на возможное участие генетических и эпигенетических факторов, определяющих вариабельность ответов на токсическое воздействие. Генетически детерминированные особенности путей детоксикации, экспрессии гормональных рецепторов или уровня антиоксидантной активности могут объяснять, почему одни женщины демонстрируют выраженные репродуктивные нарушения даже при низком уровне экспозиции, в то время как другие остаются клинически невосприимчивыми. Эта гипотеза требует дальнейшего экспериментального и популяционного подтверждения.

Еще одним критически важным аспектом является эффект сочетанного воздействия нескольких EDC, что более реалистично отражает условия реального мира. При этом различные соединения могут проявлять синергизм, антагонизм или аддитивное действие в отношении общих молекулярных мишеней, включая рецепторы яичников, антиоксидантные системы и сигнальные каскады, регулирующие фолликулогенез [104]. Современная токсикология сталкивается с необходимостью разработки новых подходов к оценке комбинированного действия химических смесей, включая мультифакторное моделирование и методы предиктивной экотоксикологии, способные учитывать перекрёстное влияние веществ при хронической экспозиции.

Помимо лабораторных и *in vitro* моделей, остро стоит задача получения эпидемиологических доказательств, подтверждающих связь между экспозицией EDC и развитием овариальной дисфункции у человека. Крупномасштабные проспективные исследования, интегрирующие данные об уровне воздействия EDC, генетическом фоне и клинических репродуктивных исходах, позволят оценить риски и выявить популяции с наибольшей уязвимостью [105]. Такие исследования также смогут служить основой для формирования норм регулирующего законодательства в области гигиены окружающей среды и репродуктивного здоровья.

Наконец, важнейшим направлением научного поиска остается разработка эффективных терапевтических подходов к профилактике и коррекции нарушений овариальной функции, индуцированных EDC. Ряд доклинических исследований продемонстрировал протективный потенциал антиоксидантных соединений, сигнальных модуляторов и природных метаболитов в отношении клеток гранулезы и ооцитов [93–100]. Тем не менее трансляция этих результатов в клиническую практику требует дополнительных исследований, направленных на изучение фармакодинамики, эффективности и безопасности указанных средств у женщин с повышенным риском токсического воздействия. Необходимо также продолжить поиск новых молекулярных мишеней, участие которых критично для поддержания овариального гомеостаза в условиях стрессогенной нагрузки.

Вместе с тем важную роль играют стратегии первичной профилактики, направленные на снижение воздействия EDC на индивидуальном и популяционном уровнях. Повышение информированности населения о потенциальных источниках EDC, изменение потребительского поведения, улучшение нормативной базы и контроль качества окружающей среды являются неотъемлемыми компонентами комплексной стратегии сохранения репродуктивного здоровья. Принятие проактивных мер по защите нынешних и будущих поколений от неблагоприятных последствий воздействия эндокринных дизрапторов представляет собой один из приоритетов современной медицины и общественного здравоохранения.

Заключение / Conclusion

EDC представляют собой гетерогенную группу химических соединений, способных оказывать системное и многовекторное воздействие на репродуктивную систему женщин, особенно на функциональное состояние яичников. Актуальные данные свидетельствуют о том, что EDC нарушают овариальный гомеостаз через целый ряд взаимосвязанных механизмов, от рецепторного вмешательства и дестабилизации сигнальных каскадов до индуцированного окислительного стресса, эпигенетической перестройки и преждевременной активации программируемой гибели клеток. Комплексное действие этих факторов может привести к снижению овариального резерва, нарушению фолликулогенеза, гормональному дисбалансу и, в конечном итоге, бесплодию.

Несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологических эффектов EDC, многие ключевые аспекты их действия остаются недостаточно изученными. В особенности это касается индивидуальной восприимчивости, комбинированного действия смесей и трансгенерационного влияния на потомство. Необходимы многоуровневые исследования, направленные на идентификацию молекулярных и эпигенетических биомаркеров ранних нарушений овариальной функции, а также на разработку эффективных

терапевтических и превентивных стратегий. Особое внимание должно уделяться внедрению технологий мониторинга и просвещению населения в области химической безопасности.

Следует особо подчеркнуть не только научную значимость проблемы, но и ее общественное и клиническое измерение. Защита репродуктивного здоровья женщин в условиях возрастающей химической нагрузки требует интеграции усилий фундаментальной науки, клинической медицины, эпидемиологии и организаторов здравоохранения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.06.2025. **В доработанном виде**: 20.07.2025. **Принята к печати**: 29.07.2025. **Опубликована онлайн**: 01.08.2025.	**Received**: 23.06.2025. **Revision received**: 20.07.2025. **Accepted**: 29.07.2025. **Published online**: 01.08.2025.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	**Publisher's note**
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	**Rights and permissions**
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Тимофеева Е.В., Высоцкий Ю.А., Бородина Г.Н., Лопатина С.В. Закономерности структурно-клеточного строения яичников в онтогенезе. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(1):56–8. https://doi.org/10.12737/21486.
2. Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Яроцкая Е.Л. Влияние антропогенных химических веществ на репродукцию. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):16–21. https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.16-21.
3. Жирнов И.А., Назмиева К.А., Хабибуллина А.И. и др. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство, Гинекология и*

Репродукция. 2024;18(6):858–73. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564.

4. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;(5):52–6.
5. Зотов С.В., Лихачева В.В., Мотырева П.Ю. и др. Факторы риска снижения овариального резерва женщин: актуальное состояние проблем. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):69–78. https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.6.
6. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода. *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):34–43. https://doi.org/10.17116/repro20202606134.
7. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю. и др. Оценка факторов риска и прогнозирование преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1):73–80. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273.
8. Григорян О.Р., Жемайте Н.С., Волеводз Н.Н. и др. Отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников. *Терапевтический архив*. 2017;89(10):75–9. https://doi.org/10.17116/terarkh2017891075-79.
9. Евтеева А.А., Шеремета М.С., Пигарова Е.А. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):327–35. https://doi.org/10.14341/omet12757.
10. Ho S.-M., Cheong A., Adgent M.A. et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol*. 2017;68:85–104. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011.
11. Rattan S., Zhou C., Chiang C. et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R109–R129. https://doi.org/10.1530/JOE-17-0023.
12. Schug T.T., Janesick A., Blumberg B., Heindel J.J. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127(3–5):204–15. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.08.007.
13. Patel S., Zhou C., Rattan S., Flaws J.A. Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biol Reprod*. 2015;93(1):20. https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130336.

14. Streifer M., Thompson L.M., Mendez S.A., Gore A.C. Neuroendocrine and developmental impacts of early life exposure to EDCs. *J Endocr Soc*. 2024;9(1):bvae195. https://doi.org/10.1210/jendso/bvae195.
15. Thambirajah A.A., Wade M.G., Verreault J. et al. Disruption by stealth – interference of endocrine disrupting chemicals on hormonal crosstalk with thyroid axis function in humans and other animals. *Environ Res*. 2022;203:111906. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111906.
16. Kordowitzki P., Krajnik K., Skowronska A., Skowronski M.T. Pleiotropic effects of IGF1 on the oocyte. *Cells*. 2022;11(10):1610. https://doi.org/10.3390/cells11101610.
17. Evangelinakis N., Geladari E.V., Geladari C.V. et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging. *Maturitas*. 2024;179:107871. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107871.
18. Autrup H., Barile F.A., Berry S.C. et al. Human exposure to synthetic endocrine disrupting chemicals (S-EDCs) is generally negligible as compared to natural compounds with higher or comparable endocrine activity. How to evaluate the risk of the S-EDCs? *J Toxicol Environ Health A*. 2020;83(13–14):485–94. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109099.
19. Kim K. The role of endocrine disruption chemical-regulated aryl hydrocarbon receptor activity in the pathogenesis of pancreatic diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3818. https://doi.org/10.3390/ijms25073818.
20. Vidal O.S., Deepika D., Schuhmacher M., Kumar V. EDC-induced mechanisms of immunotoxicity: a systematic review. *Crit Rev Toxicol*. 2021;51(7):634–52. https://doi.org/10.1080/10408444.2021.2009438.
21. Guarnotta V., Amodei R., Frasca F. et al. Impact of chemical endocrine disruptors and hormone modulators on the endocrine system. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5710. https://doi.org/10.3390/ijms23105710.
22. Pal S., Sahu A., Verma R., Haldar C. BPS-induced ovarian dysfunction: Protective actions of melatonin via modulation of SIRT-1/Nrf2/NFκB and IR/PI3K/pAkt/GLUT-4 expressions in adult golden hamster. *J Pineal R*es. 2023;75(1):e12869. https://doi.org/10.1111/jpi.12869.
23. Zhang X., Zhang Y., Feng X. et al.The role of estrogen receptors (ERs)-Notch pathway in thyroid toxicity induced by Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) exposure: population data and in vitro studies. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;269:115727. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115727.
24. Hugues J.N., Durnerin I.C. Impact of androgens on fertility – physiological, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(5):570–80. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61165-0.

25. Lutz L.B., Jamnongjit M., Yang W.H. et al. Selective modulation of genomic and nongenomic androgen responses by androgen receptor ligands. *Mol Endocrinol*. 2003;17(6):1106–16. https://doi.org/10.1210/me.2003-0032.
26. Engel A., Buhrke T., Imber F. et al. Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ERα, ERβ, and AR. *Toxicol Lett*. 2017;277:54–63. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.028.
27. Rehan M., Ahmad E., Sheikh I.A. et al. Androgen and progesterone receptors are targets for bisphenol A (BPA), 4-methyl-2,4-bis-(P-hydroxyphenyl)Pent-1-Ene – a potent metabolite of BPA, and 4-tert-octylphenol: a computational insight. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138438. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138438.
28. Zhang M., Wang W., Zhang D. et al. Prothioconazole exposure disrupts oocyte maturation and fertilization by inducing mitochondrial dysfunction and apoptosis in mice. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:274–84. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.027.
29. Safe S., Jin U.H., Park H. et al. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) ligands as selective AHR modulators (SAhRMs). *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6654. https://doi.org/10.3390/ijms21186654.
30. Mackowiak B., Hodge J., Stern S., Wang H. The roles of xenobiotic receptors: beyond chemical disposition. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1361–71. https://doi.org/10.1124/dmd.118.081042.
31. Barroso A., Mahler J.V., Fonseca-Castro P.H.., Quintana F.J. The aryl hydrocarbon receptor and the gut-brain axis. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):259–68. https://doi.org/10.1038/s41423-020-00585-5.
32. Tarnow P., Tralau T., Luch A. Chemical activation of estrogen and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways and their interaction in toxicology and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(3):219–29. https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1569627.
33. Safe S., Wormke M. Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol*. 2003;16(7):807–16. https://doi.org/10.1021/tx034036r.
34. Hall J.M., Korach K.S. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and sex steroid receptors. *Adv Pharmacol*. 2021;92:191–235. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.04.001
35. Zhang D., Trudeau V.L. Integration of membrane and nuclear estrogen receptor signaling. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2006;144(3):306–15. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.01.025.

36. Gusmao D.O., Vieira H.R., Mansano N.S. et al. Pattern of gonadotropin secretion along the estrous cycle of C57BL/6 female mice. *Physiol Rep*. 2022;10(17):e15460. https://doi.org/10.14814/phy2.15460.
37. Yang R., Lu Y., Yin N., Faiola F. Transcriptomic integration analyses uncover cCommon bisphenol A effects across species and tissues primarily mediated by disruption of JUN/FOS, EGFR, ER, PPARG, and P53 pathways. *Environ Sci Technol*. 2023;57(48):19156–68. https://doi.org/10.1021/acs.est.3c02016.
38. Stevenson T.J., Hahn T.P, MacDougall-Shackleton S.A., Ball G.F. Gonadotropin-releasing hormone plasticity: a comparative perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3):287–300. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.001.
39. Gheorghiu M.L. Actualities in mutations of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) receptors. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;5(1):139–42. https://doi.org/10.4183/aeb.2019.139.
40. Menon K.M., Menon B. Structure, function and regulation of gonadotropin receptors - a perspective. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;356(1–2):88–97. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.021.
41. Rogers R.E., Fowler K.A., Pask A.J., Mattiske D.M. Prenatal exposure to diethylstilbestrol has multigenerational effects on folliculogenesis. *Sci Rep*. 2024;14(1):30819. https://doi.org/10.1038/s41598-024-81093-8.
42. Park M.A., Choi K.C. Effects of 4-nonylphenol and bisphenol A on stimulation of cell growth via disruption of the transforming growth factor-β signaling pathway in ovarian cancer models. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(1):119–28. https://doi.org/10.1021/tx400365z.
43. Bhai M.K.P., Binesh A., Shanmugam S.A., Venkatachalam K. Effects of mercury chloride on antioxidant and inflammatory cytokines in zebrafish embryos. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;38(1):e23589. https://doi.org/10.1002/jbt.23589.
44. Hannon P.R., Akin J.W., Curry T.E. Exposure to a phthalate mixture disrupts ovulatory progesterone receptor signaling in human granulosa cells in vitro†. *Biol Reprod*. 2023;109(4):552–65. https://doi.org/10.1093/biolre/ioad091.
45. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582–92. https://doi.org/10.1002/cbin.11137.
46. Gogola J., Hoffmann M., Ptak A. Persistent endocrine-disrupting chemicals found in human follicular fluid stimulate IGF1 secretion by adult ovarian granulosa cell tumor spheroids and thereby increase proliferation of non-cancer ovarian granulosa cells. *Toxicol In Vitro*. 2020;65:104769. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104769.

47. Kourmaeva E., Sabry R., Favetta L.A. Bisphenols A and F, but not S, induce apoptosis in bovine granulosa cells via the intrinsic mitochondrial pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1028438. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1028438.
48. Wu C., Du X., Liu H. et al. Advances in polychlorinated biphenyls-induced female reproductive toxicity. *Sci Total Environ*. 2024;918:170543. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170543.
49. Sun J., Gan L., Lv S. et al. Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) phthalate drives ovarian dysfunction by inducing granulosa cell pyroptosis via the SLC39A5/NF-κB/NLRP3 axis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;252:114625. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114625.
50. Xu X., Pan Y., Zhan L. et al. The Wnt/β-catenin pathway is involved in 2,5-hexanedione-induced ovarian granulosa cell cycle arrest. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;268:115720. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115720.
51. Land K.L., Miller F.G., Fugate A.C., Hannon P.R. The effects of endocrine-disrupting chemicals on ovarian- and ovulation-related fertility outcomes. *Mol Reprod Dev*. 2022;89(12):608–31. https://doi.org/10.1002/mrd.23652.
52. Yu Y.S., Sui H.S., Han Z.B. et al. Apoptosis in granulosa cells during follicular atresia: relationship with steroids and insulin-like growth factors. *Cell Res*. 2004;14(4):341–6. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290234.
53. Zhang H., Nagaoka K., Usuda K. et al. Estrogenic compounds impair primordial follicle formation by inhibiting the expression of proapoptotic Hrk in neonatal rat ovary. *Biol Reprod*. 2016;95(4):78. https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.141309.
54. Zhang R., Wang X.X., Xie J.F. et al. Cypermethrin induces Sertoli cell apoptosis through endoplasmic reticulum-mitochondrial coupling involving IP3R1-GRP75-VDAC1. *Reprod Toxicol*. 2024;124:108552. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108552.
55. Zhu M.R., Wang H.R., Han F.X. et al. Polyethylene microplastics cause apoptosis via the MiR-132/CAPN axis and inflammation in carp ovarian. *Aquat Toxicol*. 2023;265:106780. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106780.
56. Chen Y., Hong T., Wang S. et al. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications. *Chem Soc Rev*. 2017;46(10):2844–72. https://doi.org/10.1039/c6cs00599c.
57. Dura M., Teissandier A., Armand M. et al. DNMT3A-dependent DNA methylation is required for spermatogonial stem cells to commit to spermatogenesis. *Nat Genet*. 2022;54(4):469–80. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01040-z.
58. Paksa A., Rajagopal J. The epigenetic basis of cellular plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;49:116–22. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.01.003.

59. Ashapkin V., Suvorov A., Pilsner J.R. et al. Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Hum Reprod Update*. 2023;29(1):24–44. https://doi.org/10.1093/humupd/dmac033.
60. Zhu Z., Cao F., Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:764. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00764
61. Tao Y.R., Zhang Y.T., Han X.Y. et al. Intrauterine exposure to 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl alters spermatogenesis and testicular DNA methylation levels in F1 male mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;224:112652. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112652.
62. Chen S., Zhang Z., Peng H. et al. Histone H3K36me3 mediates the genomic instability of Benzo[a]pyrene in human bronchial epithelial cells. *Environ Pollut*. 2024;346:123564. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123564.
63. Wang H., Liu B., Chen H. et al. Dynamic changes of DNA methylation induced by benzo(a)pyrene in cancer. *Genes Environ*. 2023;45(1):21. https://doi.org/10.1186/s41021-023-00278-1.
64. Yauk C.L., Polyzos A., Rowan-Carroll A. et al. Tandem repeat mutation, global DNA methylation, and regulation of DNA methyltransferases in cultured mouse embryonic fibroblast cells chronically exposed to chemicals with different modes of action. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(1):26–35. https://doi.org/10.1002/em.20359.
65. Wan T., Au D.W., Mo J. et al. Assessment of parental benzo[a]pyrene exposure-induced cross-generational neurotoxicity and changes in offspring sperm DNA methylome in medaka fish. *Environ Epigenet*. 2022;8(1):dvac013. https://doi.org/10.1093/eep/dvac013.
66. Thangavelu S.K., Mohan M., Ramachandran I., Jagadeesan A. Lactational polychlorinated biphenyls exposure induces epigenetic alterations in the Leydig cells of progeny rats. *Andrologia*. 2021;53(9):e14160. https://doi.org/10.1111/and.14160.
67. Zhang L., Chen W.Q., Han X.Y. et al. Benzo(a)pyrene exposure during pregnancy leads to germ cell apoptosis in male mice offspring via affecting histone modifications and oxidative stress levels. *Sci Total Environ*. 2024;952:175877. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175877.
68. Broday L., Peng W., Kuo M.H. et al. Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation. *Cancer Res*. 2000;60(2):238–41.
69. Wei Y.D., Tepperman K., Huang M.Y. et al. Chromium inhibits transcription from polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible promoters by blocking the release of histone deacetylase and preventing the binding of p300 to chromatin. *J Biol Chem*. 2004;279(6):4110–9. https://doi.org/10.1074/jbc.M310800200.

70. Li F., Yang R., Lu L. et al. Comparative steroidogenic effects of hexafluoropropylene oxide trimer acid (HFPO-TA) and perfluorooctanoic acid (PFOA): regulation of histone modifications. *Environ Pollut*. 2024;350:124030. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124030.
71. Yan H., Bu P. Non-coding RNA in cancer. *Essays Biochem*. 2021;65(4):625–39. https://doi.org/10.1042/EBC20200032.
72. Nouri N., Shareghi-Oskoue O., Aghebati-Maleki L. et al. Role of miRNAs interference on ovarian functions and premature ovarian failure. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):198. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00992-3.
73. Furlong H.C., Stämpfli M.R., Gannon A.M., Foster W.G. Identification of microRNAs as potential markers of ovarian toxicity. *J Appl Toxicol*. 2018;38(5):744–52. https://doi.org/10.1002/jat.3583.
74. Sai L., Qu B., Zhang J. et al. Analysis of long non-coding RNA involved in atrazine-induced testicular degeneration of Xenopus laevis. *Environ Toxicol*. 2019;34(4):505–12. https://doi.org/10.1002/tox.22704.
75. Sun Y., Zong C., Liu J. et al. C-myc promotes miR-92a-2-5p transcription in rat ovarian granulosa cells after cadmium exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;421:115536. https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115536.
76. Lv Z., Hu J., Huang M. et al. Molecular mechanisms of cadmium-induced cytotoxicity in human ovarian granulosa cells identified using integrated omics. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;272:116026. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116026.
77. Fu H., Yang J., Xin B. et al. Accentuated Hippo pathway and elevated miR-132 and miR-195a lead to changes of uteri and ovaries in offspring mice following prenatal exposure to vinclozolin. *Reprod Toxicol*. 2023;116:108335. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108335.
78. Mori M.P., Penjweini R., Knutson J.R. et al. Mitochondria and oxygen homeostasis. *FEBS J*. 2022;289(22):6959–68. https://doi.org/10.1111/febs.16115.
79. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. https://doi.org/10.3390/molecules24081583.
80. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180–3. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002.
81. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):377–88. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150.

82. Zhong R., He H., Jin M. et al. Genome-wide gene-bisphenol A, F and triclosan interaction analyses on urinary oxidative stress markers. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 1):150753. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150753.
83. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(1):13–33. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4.
84. An R., Wang X., Yang L. et al. Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats. *Toxicology*. 2021;449:152665. https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152665.
85. Malott K.F., Luderer U. Toxicant effects on mammalian oocyte mitochondria†. *Biol Reprod*. 2021;104(4):784–93. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab002.
86. Zhang Y., Zhao W., Xu H. et al. Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome. *J Physiol*. 2019;597(15):3927–50. https://doi.org/10.1113/JP277879.
87. Wang R., Song B., Wu J. et al. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:8487–506. https://doi.org/10.2147/IJN.S170723.
88. Wang S., Luo C., Guo J. et al. Enhancing therapeutic response and overcoming resistance to checkpoint inhibitors in ovarian cancer through cell cycle regulation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10018. https://doi.org/10.3390/ijms251810018.
89. Wang Z., Zhang W., Huang D. et al. Cuproptosis is involved in decabromodiphenyl ether-induced ovarian dysfunction and the protective effect of melatonin. *Environ Pollut*. 2024;352:124100. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124100.
90. Rajaura S., Bhardwaj N., Singh A. et al. Bisphenol A-induced oxidative stress increases the production of ovarian cancer stem cells in mice. *Reprod Toxicol*. 2024;130:108724. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108724.
91. Virant-Klun I., Imamovic-Kumalic S., Pinter B. From oxidative stress to male infertility: review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (bisphenols, phthalates, and parabens) with human semen quality. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1617. https://doi.org/10.3390/antiox11081617.
92. Bjørklund G., Mkhitaryan M., Sahakyan E. et al. Linking environmental chemicals to neuroinflammation and autism spectrum disorder: mechanisms and implications for prevention. *Mol Neurobiol*. 2024;61(9):6328–340. https://doi.org/10.1007/s12035-024-03941-y.

93. Zhang Y., Meng F., Zhao T. et al. Melatonin improves mouse oocyte quality from 2-ethylhexyl diphenyl phosphate-induced toxicity by enhancing mitochondrial function. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;280:116559. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116559.
94. Guo L., Zhao Y., Huan Y. Pterostilbene alleviates chlorpyrifos-induced damage during porcine oocyte maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:803181. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.803181.
95. Li Q., Zhu Q., Tian F. et al.In utero di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome in male newborn rats is rescued by taxifolin through reducing oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;456:116262. https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116262.
96. Li Y., Xiong B,. Miao Y., Gao Q. Silibinin supplementation ameliorates the toxic effects of butyl benzyl phthalate on porcine oocytes by eliminating oxidative stress and autophagy. *Environ Pollut*. 2023;329:121734. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121734.
97. Sun P., Zhang Y., Sun L. et al. Kisspeptin regulates the proliferation and apoptosis of ovary granulosa cells in polycystic ovary syndrome by modulating the PI3K/AKT/ERK signalling pathway. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):15. https://doi.org/10.1186/s12905-022-02154-6.
98. Li X., Yang J., Shi E. et al. Riboflavin alleviates fluoride-induced ferroptosis by IL-17A-independent system Xc-/GPX4 pathway and iron metabolism in testicular Leydig cells. *Environ Pollut*. 2024;344:123332. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123332.
99. Wang J.Y., Zhang F.L., Li X.X. et al. Cyanidin-3-O-glucoside mitigates the ovarian defect induced by zearalenone via p53-GADD45a signaling during primordial follicle assembly. *J Agric Food Chem*. 2023;71(44):16715-16726. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c03315.
100. Zhang T., He H., Wei Y. et al. Vitamin C supplementation rescued meiotic arrest of spermatocytes in Balb/c mice exposed to BDE-209. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113846. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113846.
101. Martin L., Zhang Y., First O. et al. Lifestyle interventions to reduce endocrine-disrupting phthalate and phenol exposures among reproductive age men and women: A review and future steps. *Environ Int*. 2022;170:107576. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107576.
102. Yang T.C., Jovanovic N., Chong F. et al. Interventions to reduce exposure to synthetic phenols and phthalates from dietary intake and personal care products: a scoping review. *Curr Environ Health Rep*. 2023;10(2):184-214. https://doi.org/10.1007/s40572-023-00394-8.

103. De Falco M., Favetta L.A., Meccariello R. et al. Editorial: endocrine disrupting chemicals in reproductive health, fertility, and early development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1478655. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1478655.

104. Mohajer N., Culty M. IMPACT OF REAL-LIFE ENVIRONMENTAL EXPOSURES ON REPRODUCTION: Impact of human-relevant doses of endocrine-disrupting chemical and drug mixtures on testis development and function. *Reproduction*. 2025;169(1):e240155. https://doi.org/10.1530/REP-24-0155.

105. Pan J., Liu P., Yu X. et al. The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1324993. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1324993.

References:

1. Timofeyeva E.V., Vysotskiy Y.A., Borodina G.N., Lopatina S.V. Regularities of structural-cellular structure of ovaries in ontogenesis. [Zakonomernosti strukturno-kletochnogo stroeniya yaichnikov v ontogeneze]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(1):56–8. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/21486.
2. Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Yarotskaya E.L. The influence of anthropogenic chemicals on reproduction. [Vliyanie antropogennyh himicheskih veshchestv na reprodukciyu]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(3):16–21. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.16-21.
3. Zhirnov I.A., Nazmieva K.A., Khabibullina A.I. et al. The influence of environmental factors on woman's reproductive health. [Vliyanie faktorov okruzhayushchej sredy na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(6):858–73. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564.
4. Adamyan L.V., Makiian Z.N., Glybina T.M. et al. Diagnosis and management of PCOS predictors in adolescent patients. [Prediktory sindroma polikistoznyh yaichnikov u yunyh pacientok (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2014;(5):52–6. (In Russ.).
5. Zotov S.V., Likhacheva V.V., Motyreva P.Yu. et al. Risk factors for diminished ovarian reserve in women: current state of the problem. [Faktory riska snizheniya ovarial'nogo rezerva zhenshchin: aktual'noe sostoyanie problem]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):69–78. (In Russ.). https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.6.
6. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Adamyan L.V. Etiological and pathogenetic factors of ovarian dysfunction in women of reproductive age. [Etiologicheskie i patogeneticheskie faktory disfunkcii yaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo perioda]. *Problemy reprodukcii*. 2020;26(6):34–43. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20202606134.

7. Tkachenko L.V., Gritsenko I.A., Tikhaeva K.Yu. et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. [Ocenka faktorov riska i prognozirovanie prezhdevremennoj nedostatochnosti yaichnikov]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273.
8. Grigorian O.R., Zhemaite N.S., Volevodz N.N. et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. [Otdalennye posledstviya sindroma polikistoznyh yaichnikov]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(10):75–9. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/terarkh2017891075-79.
9. Evteeva A.A., Sheremeta M.S., Pigarova E.A. Endocrine disruptors in the pathogenesis of socially significant diseases such as diabetes mellitus, malignant neoplasms, cardiovascular diseases, pathology of the reproductive system. [Endokrinnye disraptory v patogeneze takih social'no znachimyh zabolevanij, kak saharnyj diabet, zlokachestvennye novoobrazovaniya, serdechno-sosudistye zabolevaniya, patologiya reproduktivnoj sistemy]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(3):327–35. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/omet12757.
10. Ho S.-M., Cheong A., Adgent M.A. et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol*. 2017;68:85–104. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011.
11. Rattan S., Zhou C., Chiang C. et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R109–R129. https://doi.org/10.1530/JOE-17-0023.
12. Schug T.T., Janesick A., Blumberg B., Heindel J.J. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127(3–5):204–15. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.08.007.
13. Patel S., Zhou C., Rattan S., Flaws J.A. Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biol Reprod*. 2015;93(1):20. https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130336.
14. Streifer M., Thompson L.M., Mendez S.A., Gore A.C. Neuroendocrine and developmental impacts of early life exposure to EDCs. *J Endocr Soc*. 2024;9(1):bvae195. https://doi.org/10.1210/jendso/bvae195.
15. Thambirajah A.A., Wade M.G., Verreault J. et al. Disruption by stealth – interference of endocrine disrupting chemicals on hormonal crosstalk with thyroid axis function in humans and other animals. *Environ Res*. 2022;203:111906. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111906.
16. Kordowitzki P., Krajnik K., Skowronska A., Skowronski M.T. Pleiotropic effects of IGF1 on the oocyte. *Cells*. 2022;11(10):1610. https://doi.org/10.3390/cells11101610.

17. Evangelinakis N., Geladari E.V., Geladari C.V. et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging. *Maturitas*. 2024;179:107871. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107871.
18. Autrup H., Barile F.A., Berry S.C. et al. Human exposure to synthetic endocrine disrupting chemicals (S-EDCs) is generally negligible as compared to natural compounds with higher or comparable endocrine activity. How to evaluate the risk of the S-EDCs? *J Toxicol Environ Health A*. 2020;83(13–14):485–94. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109099.
19. Kim K. The role of endocrine disruption chemical-regulated aryl hydrocarbon receptor activity in the pathogenesis of pancreatic diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3818. https://doi.org/10.3390/ijms25073818.
20. Vidal O.S., Deepika D., Schuhmacher M., Kumar V. EDC-induced mechanisms of immunotoxicity: a systematic review. *Crit Rev Toxicol*. 2021;51(7):634–52. https://doi.org/10.1080/10408444.2021.2009438.
21. Guarnotta V., Amodei R., Frasca F. et al. Impact of chemical endocrine disruptors and hormone modulators on the endocrine system. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5710. https://doi.org/10.3390/ijms23105710.
22. Pal S., Sahu A., Verma R., Haldar C. BPS-induced ovarian dysfunction: Protective actions of melatonin via modulation of SIRT-1/Nrf2/NFκB and IR/PI3K/pAkt/GLUT-4 expressions in adult golden hamster. *J Pineal R*es. 2023;75(1):e12869. https://doi.org/10.1111/jpi.12869.
23. Zhang X., Zhang Y., Feng X. et al.The role of estrogen receptors (ERs)-Notch pathway in thyroid toxicity induced by Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) exposure: population data and in vitro studies. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;269:115727. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115727.
24. Hugues J.N., Durnerin I.C. Impact of androgens on fertility – physiological, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(5):570–80. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61165-0.
25. Lutz L.B., Jamnongjit M., Yang W.H. et al. Selective modulation of genomic and nongenomic androgen responses by androgen receptor ligands. *Mol Endocrinol*. 2003;17(6):1106–16. https://doi.org/10.1210/me.2003-0032.
26. Engel A., Buhrke T., Imber F. et al. Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ERα, ERβ, and AR. *Toxicol Lett*. 2017;277:54–63. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.028.
27. Rehan M., Ahmad E., Sheikh I.A. et al. Androgen and progesterone receptors are targets for bisphenol A (BPA), 4-methyl-2,4-bis-(P-hydroxyphenyl)Pent-1-Ene – a potent metabolite of

BPA, and 4-tert-octylphenol: a computational insight. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138438. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138438.

28. Zhang M., Wang W., Zhang D. et al. Prothioconazole exposure disrupts oocyte maturation and fertilization by inducing mitochondrial dysfunction and apoptosis in mice. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:274–84. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.027.
29. Safe S., Jin U.H., Park H. et al. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) ligands as selective AHR modulators (SAhRMs). *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6654. https://doi.org/10.3390/ijms21186654.
30. Mackowiak B., Hodge J., Stern S., Wang H. The roles of xenobiotic receptors: beyond chemical disposition. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1361–71. https://doi.org/10.1124/dmd.118.081042.
31. Barroso A., Mahler J.V., Fonseca-Castro P.H.., Quintana F.J. The aryl hydrocarbon receptor and the gut-brain axis. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):259–68. https://doi.org/10.1038/s41423-020-00585-5.
32. Tarnow P., Tralau T., Luch A. Chemical activation of estrogen and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways and their interaction in toxicology and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(3):219–29. https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1569627.
33. Safe S., Wormke M. Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol*. 2003;16(7):807–16. https://doi.org/10.1021/tx034036r.
34. Hall J.M., Korach K.S. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and sex steroid receptors. *Adv Pharmacol*. 2021;92:191–235. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.04.001
35. Zhang D., Trudeau V.L. Integration of membrane and nuclear estrogen receptor signaling. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2006;144(3):306–15. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.01.025.
36. Gusmao D.O., Vieira H.R., Mansano N.S. et al. Pattern of gonadotropin secretion along the estrous cycle of C57BL/6 female mice. *Physiol Rep*. 2022;10(17):e15460. https://doi.org/10.14814/phy2.15460.
37. Yang R., Lu Y., Yin N., Faiola F. Transcriptomic integration analyses uncover cCommon bisphenol A effects across species and tissues primarily mediated by disruption of JUN/FOS, EGFR, ER, PPARG, and P53 pathways. *Environ Sci Technol*. 2023;57(48):19156–68. https://doi.org/10.1021/acs.est.3c02016.
38. Stevenson T.J., Hahn T.P, MacDougall-Shackleton S.A., Ball G.F. Gonadotropin-releasing hormone plasticity: a comparative perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3):287–300. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.001.

39. Gheorghiu M.L. Actualities in mutations of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) receptors. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;5(1):139–42. https://doi.org/10.4183/aeb.2019.139.
40. Menon K.M., Menon B. Structure, function and regulation of gonadotropin receptors - a perspective. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;356(1–2):88–97. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.021.
41. Rogers R.E., Fowler K.A., Pask A.J., Mattiske D.M. Prenatal exposure to diethylstilbestrol has multigenerational effects on folliculogenesis. *Sci Rep*. 2024;14(1):30819. https://doi.org/10.1038/s41598-024-81093-8.
42. Park M.A., Choi K.C. Effects of 4-nonylphenol and bisphenol A on stimulation of cell growth via disruption of the transforming growth factor-β signaling pathway in ovarian cancer models. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(1):119–28. https://doi.org/10.1021/tx400365z.
43. Bhai M.K.P., Binesh A., Shanmugam S.A., Venkatachalam K. Effects of mercury chloride on antioxidant and inflammatory cytokines in zebrafish embryos. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;38(1):e23589. https://doi.org/10.1002/jbt.23589.
44. Hannon P.R., Akin J.W., Curry T.E. Exposure to a phthalate mixture disrupts ovulatory progesterone receptor signaling in human granulosa cells in vitro†. *Biol Reprod*. 2023;109(4):552–65. https://doi.org/10.1093/biolre/ioad091.
45. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582–92. https://doi.org/10.1002/cbin.11137.
46. Gogola J., Hoffmann M., Ptak A. Persistent endocrine-disrupting chemicals found in human follicular fluid stimulate IGF1 secretion by adult ovarian granulosa cell tumor spheroids and thereby increase proliferation of non-cancer ovarian granulosa cells. *Toxicol In Vitro*. 2020;65:104769. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104769.
47. Kourmaeva E., Sabry R., Favetta L.A. Bisphenols A and F, but not S, induce apoptosis in bovine granulosa cells via the intrinsic mitochondrial pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1028438. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1028438.
48. Wu C., Du X., Liu H. et al. Advances in polychlorinated biphenyls-induced female reproductive toxicity. *Sci Total Environ*. 2024;918:170543. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170543.
49. Sun J., Gan L., Lv S. et al. Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) phthalate drives ovarian dysfunction by inducing granulosa cell pyroptosis via the SLC39A5/NF-κB/NLRP3 axis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;252:114625. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114625.

50. Xu X., Pan Y., Zhan L. et al. The Wnt/β-catenin pathway is involved in 2,5-hexanedione-induced ovarian granulosa cell cycle arrest. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;268:115720. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115720.
51. Land K.L., Miller F.G., Fugate A.C., Hannon P.R. The effects of endocrine-disrupting chemicals on ovarian- and ovulation-related fertility outcomes. *Mol Reprod Dev*. 2022;89(12):608–31. https://doi.org/10.1002/mrd.23652.
52. Yu Y.S., Sui H.S., Han Z.B. et al. Apoptosis in granulosa cells during follicular atresia: relationship with steroids and insulin-like growth factors. *Cell Res*. 2004;14(4):341–6. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290234.
53. Zhang H., Nagaoka K., Usuda K. et al. Estrogenic compounds impair primordial follicle formation by inhibiting the expression of proapoptotic Hrk in neonatal rat ovary. *Biol Reprod*. 2016;95(4):78. https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.141309.
54. Zhang R., Wang X.X., Xie J.F. et al. Cypermethrin induces Sertoli cell apoptosis through endoplasmic reticulum-mitochondrial coupling involving IP3R1-GRP75-VDAC1. *Reprod Toxicol*. 2024;124:108552. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108552.
55. Zhu M.R., Wang H.R., Han F.X. et al. Polyethylene microplastics cause apoptosis via the MiR-132/CAPN axis and inflammation in carp ovarian. *Aquat Toxicol*. 2023;265:106780. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106780.
56. Chen Y., Hong T., Wang S. et al. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications. *Chem Soc Rev*. 2017;46(10):2844–72. https://doi.org/10.1039/c6cs00599c.
57. Dura M., Teissandier A., Armand M. et al. DNMT3A-dependent DNA methylation is required for spermatogonial stem cells to commit to spermatogenesis. *Nat Genet*. 2022;54(4):469–80. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01040-z.
58. Paksa A., Rajagopal J. The epigenetic basis of cellular plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;49:116–22. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.01.003.
59. Ashapkin V., Suvorov A., Pilsner J.R. et al. Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Hum Reprod Update*. 2023;29(1):24–44. https://doi.org/10.1093/humupd/dmac033.
60. Zhu Z., Cao F., Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:764. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00764
61. Tao Y.R., Zhang Y.T., Han X.Y. et al. Intrauterine exposure to 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl alters spermatogenesis and testicular DNA methylation levels in F1 male mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;224:112652. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112652.

62. Chen S., Zhang Z., Peng H. et al. Histone H3K36me3 mediates the genomic instability of Benzo[a]pyrene in human bronchial epithelial cells. *Environ Pollut*. 2024;346:123564. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123564.
63. Wang H., Liu B., Chen H. et al. Dynamic changes of DNA methylation induced by benzo(a)pyrene in cancer. *Genes Environ*. 2023;45(1):21. https://doi.org/10.1186/s41021-023-00278-1.
64. Yauk C.L., Polyzos A., Rowan-Carroll A. et al. Tandem repeat mutation, global DNA methylation, and regulation of DNA methyltransferases in cultured mouse embryonic fibroblast cells chronically exposed to chemicals with different modes of action. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(1):26–35. https://doi.org/10.1002/em.20359.
65. Wan T., Au D.W., Mo J. et al. Assessment of parental benzo[a]pyrene exposure-induced cross-generational neurotoxicity and changes in offspring sperm DNA methylome in medaka fish. *Environ Epigenet*. 2022;8(1):dvac013. https://doi.org/10.1093/eep/dvac013.
66. Thangavelu S.K., Mohan M., Ramachandran I., Jagadeesan A. Lactational polychlorinated biphenyls exposure induces epigenetic alterations in the Leydig cells of progeny rats. *Andrologia*. 2021;53(9):e14160. https://doi.org/10.1111/and.14160.
67. Zhang L., Chen W.Q., Han X.Y. et al. Benzo(a)pyrene exposure during pregnancy leads to germ cell apoptosis in male mice offspring via affecting histone modifications and oxidative stress levels. *Sci Total Environ*. 2024;952:175877. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175877.
68. Broday L., Peng W., Kuo M.H. et al. Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation. *Cancer Res*. 2000;60(2):238–41.
69. Wei Y.D., Tepperman K., Huang M.Y. et al. Chromium inhibits transcription from polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible promoters by blocking the release of histone deacetylase and preventing the binding of p300 to chromatin. *J Biol Chem*. 2004;279(6):4110–9. https://doi.org/10.1074/jbc.M310800200.
70. Li F., Yang R., Lu L. et al. Comparative steroidogenic effects of hexafluoropropylene oxide trimer acid (HFPO-TA) and perfluorooctanoic acid (PFOA): regulation of histone modifications. *Environ Pollut*. 2024;350:124030. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124030.
71. Yan H., Bu P. Non-coding RNA in cancer. *Essays Biochem*. 2021;65(4):625–39. https://doi.org/10.1042/EBC20200032.
72. Nouri N., Shareghi-Oskoue O., Aghebati-Maleki L. et al. Role of miRNAs interference on ovarian functions and premature ovarian failure. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):198. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00992-3.

73. Furlong H.C., Stämpfli M.R., Gannon A.M., Foster W.G. Identification of microRNAs as potential markers of ovarian toxicity. *J Appl Toxicol*. 2018;38(5):744–52. https://doi.org/10.1002/jat.3583.
74. Sai L., Qu B., Zhang J. et al. Analysis of long non-coding RNA involved in atrazine-induced testicular degeneration of Xenopus laevis. *Environ Toxicol*. 2019;34(4):505–12. https://doi.org/10.1002/tox.22704.
75. Sun Y., Zong C., Liu J. et al. C-myc promotes miR-92a-2-5p transcription in rat ovarian granulosa cells after cadmium exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;421:115536. https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115536.
76. Lv Z., Hu J., Huang M. et al. Molecular mechanisms of cadmium-induced cytotoxicity in human ovarian granulosa cells identified using integrated omics. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;272:116026. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116026.
77. Fu H., Yang J., Xin B. et al. Accentuated Hippo pathway and elevated miR-132 and miR-195a lead to changes of uteri and ovaries in offspring mice following prenatal exposure to vinclozolin. *Reprod Toxicol*. 2023;116:108335. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108335.
78. Mori M.P., Penjweini R., Knutson J.R. et al. Mitochondria and oxygen homeostasis. *FEBS J*. 2022;289(22):6959–68. https://doi.org/10.1111/febs.16115.
79. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. https://doi.org/10.3390/molecules24081583.
80. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180–3. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002.
81. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):377–88. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150.
82. Zhong R., He H., Jin M. et al. Genome-wide gene-bisphenol A, F and triclosan interaction analyses on urinary oxidative stress markers. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 1):150753. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150753.
83. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(1):13–33. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4.
84. An R., Wang X., Yang L. et al. Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats. *Toxicology*. 2021;449:152665. https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152665.

85. Malott K.F., Luderer U. Toxicant effects on mammalian oocyte mitochondria†. *Biol Reprod*. 2021;104(4):784–93. https://doi.org/10.1093/biolre/ioab002.
86. Zhang Y., Zhao W., Xu H. et al. Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome. *J Physiol*. 2019;597(15):3927–50. https://doi.org/10.1113/JP277879.
87. Wang R., Song B., Wu J. et al. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:8487–506. https://doi.org/10.2147/IJN.S170723.
88. Wang S., Luo C., Guo J. et al. Enhancing therapeutic response and overcoming resistance to checkpoint inhibitors in ovarian cancer through cell cycle regulation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10018. https://doi.org/10.3390/ijms251810018.
89. Wang Z., Zhang W., Huang D. et al. Cuproptosis is involved in decabromodiphenyl ether-induced ovarian dysfunction and the protective effect of melatonin. *Environ Pollut*. 2024;352:124100. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124100.
90. Rajaura S., Bhardwaj N., Singh A. et al. Bisphenol A-induced oxidative stress increases the production of ovarian cancer stem cells in mice. *Reprod Toxicol*. 2024;130:108724. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108724.
91. Virant-Klun I., Imamovic-Kumalic S., Pinter B. From oxidative stress to male infertility: review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (bisphenols, phthalates, and parabens) with human semen quality. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1617. https://doi.org/10.3390/antiox11081617.
92. Bjørklund G., Mkhitaryan M., Sahakyan E. et al. Linking environmental chemicals to neuroinflammation and autism spectrum disorder: mechanisms and implications for prevention. *Mol Neurobiol*. 2024;61(9):6328–340. https://doi.org/10.1007/s12035-024-03941-y.
93. Zhang Y., Meng F., Zhao T. et al. Melatonin improves mouse oocyte quality from 2-ethylhexyl diphenyl phosphate-induced toxicity by enhancing mitochondrial function. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;280:116559. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116559.
94. Guo L., Zhao Y., Huan Y. Pterostilbene alleviates chlorpyrifos-induced damage during porcine oocyte maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:803181. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.803181.
95. Li Q., Zhu Q., Tian F. et al.In utero di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome in male newborn rats is rescued by taxifolin through reducing oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;456:116262. https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116262.

96. Li Y., Xiong B,. Miao Y., Gao Q. Silibinin supplementation ameliorates the toxic effects of butyl benzyl phthalate on porcine oocytes by eliminating oxidative stress and autophagy. *Environ Pollut*. 2023;329:121734. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121734.
97. Sun P., Zhang Y., Sun L. et al. Kisspeptin regulates the proliferation and apoptosis of ovary granulosa cells in polycystic ovary syndrome by modulating the PI3K/AKT/ERK signalling pathway. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):15. https://doi.org/10.1186/s12905-022-02154-6.
98. Li X., Yang J., Shi E. et al. Riboflavin alleviates fluoride-induced ferroptosis by IL-17A-independent system Xc-/GPX4 pathway and iron metabolism in testicular Leydig cells. *Environ Pollut*. 2024;344:123332. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123332.
99. Wang J.Y., Zhang F.L., Li X.X. et al. Cyanidin-3-O-glucoside mitigates the ovarian defect induced by zearalenone via p53-GADD45a signaling during primordial follicle assembly. *J Agric Food Chem*. 2023;71(44):16715-16726. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c03315.
100. Zhang T., He H., Wei Y. et al. Vitamin C supplementation rescued meiotic arrest of spermatocytes in Balb/c mice exposed to BDE-209. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113846. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113846.
101. Martin L., Zhang Y., First O. et al. Lifestyle interventions to reduce endocrine-disrupting phthalate and phenol exposures among reproductive age men and women: A review and future steps. *Environ Int*. 2022;170:107576. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107576.
102. Yang T.C., Jovanovic N., Chong F. et al. Interventions to reduce exposure to synthetic phenols and phthalates from dietary intake and personal care products: a scoping review. *Curr Environ Health Rep*. 2023;10(2):184-214. https://doi.org/10.1007/s40572-023-00394-8.
103. De Falco M., Favetta L.A., Meccariello R. et al. Editorial: endocrine disrupting chemicals in reproductive health, fertility, and early development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1478655. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1478655.
104. Mohajer N., Culty M. IMPACT OF REAL-LIFE ENVIRONMENTAL EXPOSURES ON REPRODUCTION: Impact of human-relevant doses of endocrine-disrupting chemical and drug mixtures on testis development and function. *Reproduction*. 2025;169(1):e240155. https://doi.org/10.1530/REP-24-0155.
105. Pan J., Liu P., Yu X. et al. The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1324993. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1324993.

Сведения об авторах / About the authors:

Коломыцева Людмила Николаевна / Lyudmila N. Kolomytseva. E-mail: lkolomyceva819@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-0617-7097.

Небора Елизавета Денисовна / Elizaveta D. Nebora. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-3878-2076.

Джамалутинов Али Джамалутинович / Ali D. Dzhamalutinov. ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8157-1327.

Суфияров Дамир Ильдарович / Damir I. Sufiyarov. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-3516-6307. eLibrary SPIN-code: 3311-2947.

Мугинова Дина Руслановна / Dina R. Muginova. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2875-8030.

Муллагулова Илина Ильнуровна / Ilina I. Mullagulova. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-3577-3224.

Тушигов Аюб Супьянович / Ayub S. Tushigov. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7672-2417.

Базарова Заира Джанмухаметовна / Zaira D. Bazarova. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-0176-508X.

Носинкова Татьяна Александровна / Tatyana A. Nosinkova. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-8205-1349.

Хусейнова Луиза Арсланбековна / Luiza A. Khuseynova. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-9771-8102.

Деревянко Кристина Александровна / Kristina A. Derevyanko. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9161-4460.

Абаева Максалина Пашаевна / Maksalina P. Abaeva. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-2015-5281.

Магомедова Жамиля Жабировна / Zhamilya Zh. Magomedova. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8218-9207.

Борлакова Саида Маратовна / Saida M. Borlakova. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-5133-0294.