



Каримов Д.Д.^{1,2}, Эрдман В.В.², Кудояров Э.Р.¹, Валова Я.В.¹, Смолянкин Д.А.¹,
Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.О.¹

Профессиональные факторы риска и старение человека (обзор литературы)

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

Вследствие увеличения средней продолжительности жизни и снижения рождаемости в настоящее время в мире значительно увеличивается абсолютное и относительное количество стареющего населения.

Предполагается, что оценка биологического и функционального старения отражает текущие изменения в организме человека, внутреннюю дегенерацию организма и его способность реагировать на различные стрессоры (то есть факторы генетические, профессиональные и факторы окружающей среды). Длительность профессионального стажа является ведущим фактором и индикатором риска ускоренного старения организма. За последние годы проведено множество исследований зависимости темпа старения от профессионально обусловленных вредных факторов физической и химической природы, однако на сегодняшний день практически отсутствуют обзорные работы, очерчивающие круг этих воздействий и их эффекты на старение человека. В данном исследовании обобщены основные профессиональные нервно-психические, физические и химические факторы риска, вызывающие ускоренное старение человека. Также кратко представлены механизмы влияния нарушений циркадного ритма, аллостатической нагрузки, теплового стресса, локальной вибрации, химических веществ и взвешенных наночастиц (мелкодисперсной пыли) на скорость старения организма, увеличение риска развития болезни Альцгеймера, уменьшение длины теломера и эпигенетические изменения, а также возможные взаимодействия между описанными механизмами. При анализе биомаркеров биологического возраста выявлено ускорение старения у работников сельскохозяйственных и промышленных отраслей, педагогов и сотрудников правоохранительных органов.

Ключевые слова: экологическая геронтология; гигиена труда; герогигиена; старение; производственные факторы риска; преждевременное старение; химические факторы; нервно-психические факторы; физические факторы; аллостатическая нагрузка; стресс; обзор

Для цитирования: Каримов Д.Д., Эрдман В.В., Кудояров Э.Р., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Профессиональные факторы риска и старение человека (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2022; 101(4): 375–381. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-375-381>

Для корреспонденции: Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук, науч. сотр. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», мл. науч. сотр. ФГБНУ «Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение УФИЦ РАН». E-mail: karriden@gmail.com

Участие авторов: Каримов Д.Д. – концепция и дизайн обзора, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Эрдман В.В. – концепция и дизайн обзора, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Кудояров Э.Р. – сбор и обработка данных, написание текста; Валова Я.В., Смолянкин Д.А. – сбор и обработка данных; Репина Э.Ф. – редактирование; Каримов Д.О. – редактирование, утверждение окончательного варианта.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 30.08.2021 / Принята к печати: 12.04.2022 / Опубликовано: 30.04.2022

Denis D. Karimov^{1,2}, Vera V. Erdman², Eldar R. Kudoyarov¹, Yana V. Valova¹,
Denis A. Smolyankin¹, Elvira F. Repina¹, Denis O. Karimov¹

Influence of occupational risk factors on human aging (literature review)

¹Ufa Research Institute of Labor Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054, Russian Federation

Nowadays over the world absolute and relative number of aging population dramatically increases with life expectancy up and birth rate down. Aging and senescence assessment are assumed to reflect current changes, internal degeneration and various stressors respond ability (i.e. genetic, environmental and occupational factors) of human organism. Occupational experience time is leading risk factor and indicator for accelerated aging. Last years, many reports concerning aging rate dependence on physical and chemical occupational hazardous factors were published. Summarizing this exposures and their effects on aging reviews are almost absent despite many provided studies. Overview of main occupational neuropsychiatric, physical and chemical risk factors, that causes human aging acceleration presented here. Circadian rhythm disorders, allostatic load, heat stress, local vibration, chemical effects and suspended nanoparticles (fine dust) influences on aging and such signs as Alzheimer's disease risk increase, telomere length decrease and epigenetic changes and possible interactions between them are also briefly presented. Agricultural, industrial workers, teachers and police officers aging acceleration is detected in results of analysis of biological age markers.

Keywords: environmental gerontology; occupational hygiene; hygiene; aging; occupational risk factors; premature aging; chemical factors; neuropsychic factors; physical factors; allostatic load; stress; review

For citation: Karimov D.D., Erdman V.V., Kudoyarov E.R., Repina E.F., Karimov D.O. Influence of occupational risk factors on human aging: a literature review. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(4): 375–381. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-375-381> (In Russian)

For correspondence: Denis D. Karimov, MD, PhD, researcher in department of toxicology and genetics of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: karriden@gmail.com

Information about authors:

Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>
Kudoyarov E.R., <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>
Smolyankin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>
Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Erdman V.V., <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>
Valova Ya.V., <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>

Contribution: *Karimov D.D.* — concept of the study, data collection and processing, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Erdman V.V.* — concept of the study, editing, approval of the final version of the article; *Kudoyarov E.R.* — collection and processing of material, writing text; *Valova Ya.V.*, *Smolyankin D.A.* — collection and processing of material. *Repina E.F.* — editing; *Karimov D.O.* — editing, approval of the final version of the article.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: August 30, 2021 / Accepted: April 12, 2022 / Published: April 30, 2022

С увеличением средней продолжительности жизни и снижением рождаемости в настоящее время в мире резко увеличивается абсолютное и относительное количество стареющего населения. В 2012 г. Япония была единственной страной, в которой люди в возрасте 60 лет и старше составляли более 30% от общей численности населения. Согласно прогнозу ООН, к 2050 г. во многих странах будет такая же доля пожилых людей, как в Японии в 2012 г. Это не только многие страны Европы и Северной Америки, но также Чили, Китай, Иран, Южная Корея, Таиланд, Вьетнам и Россия [1]. Старение характеризуется прогрессирующей потерей биологической/физиологической целостности организма, что приводит к нарушению его функций, увеличивает подверженность болезням и смерти. Однако старение — это не просто изменения, происходящие с течением хронологического времени, а индивидуальный сложный биологический процесс, модулируемый внутренними и внешними факторами [2]. Важнейшим следствием работы человека в неблагоприятных условиях является преждевременное старение [3, 4]. Влияние рода деятельности на темп старения убедительно показано во многих исследованиях [5–7].

В настоящее время ведутся работы по выявлению роли и значимости профессиональных факторов старения. В качестве индикатора общего состояния здоровья человека, оставшейся здоровой продолжительности жизни и продолжительности активной жизни рассматривается так называемый биологический возраст (БВ), определяемый с использованием различных биомаркеров или их сочетания. В качестве основного биомаркера используется средняя относительная длина теломер лимфоцитов периферической крови, считающаяся одним из наиболее достоверных маркеров БВ. В исследованиях нервно-психических факторов в качестве маркера старения чаще всего рассматривается повышенный риск развития старческой деменции, в том числе болезни Альцгеймера.

Стоит отметить, что неблагоприятные профессиональные факторы редко оказывают изолированное воздействие на организм работника, наиболее часто встречается сочетание воздействия, что затрудняет их исследование. Также при изучении профессиональных факторов стоит учитывать факторы образа жизни, оказывающие наиболее значительное влияние на продолжительность жизни человека. В подобных случаях для определения значимости профессиональных факторов применяется регрессионный анализ. В настоящий момент проведено большое количество исследований, показывающих значимость влияния профессиональных вредных факторов на старение, при этом практически отсутствуют работы, обобщающие данные воздействия и их эффекты на организм человека.

Цель работы — очертить круг профессиональных факторов, влияющих на старение, и провести обзор наиболее вероятных механизмов их влияния. В то же время проведенные исследования значительно различаются по дизайну, набору воздействующих факторов и используемых биомаркеров, что на сегодняшний день не позволяет провести метаанализ влияния профессиональных факторов на старение организма.

Воздействие нервно-психических нагрузок на старение человека

Стресс на работе можно определить как вредные физические и эмоциональные реакции, возникающие, когда требования к работе не соответствуют возможностям, ресурсам и/или потребностям работника [8]. Известно, что постоянный стресс на рабочем месте вызывает широкий спектр патологических реакций: способствует снижению когнитивных функций [8–10], увеличению риска возникновения старческой деменции [11–14], развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы [10, 15, 16], увеличению массы тела, повышению уровня кортизола, инсулина и провоспалительных цитокинов [10, 17], вызывает усиление окислительного стресса [18–20] и укорочение длины теломер [21, 22], способствуя развитию сенесценции клеток и других признаков старения [9, 23–25].

Более подробные исследования различных видов нервно-психических нагрузок позволили определить, что на уровень когнитивных способностей негативно влияют интенсивность труда, рабочая нагрузка и переутомление [18, 26, 27]; недостаток времени на выполнение рабочих задач [8, 28]; невозможность контролировать процесс работы, что приводит к повышению риска развития старческой деменции и болезни Альцгеймера в 1,9–2,3 раза [14, 26, 29], в то время как повышение уровня ответственности и сложности работ способствовало снижению риска деменции в 2–3 раза [8, 13, 29–32]. Социальный статус профессии также имеет большое значение: у работников профессий с низким социальным статусом риск деменции повышен в 1,21–1,4 раза [26].

Стоит подчеркнуть субъективный характер нервно-психических нагрузок: например, у учителей с меньшим стажем различия должного и измеренного биологического возраста больше, чем у учителей с более высоким стажем, что может говорить как о приспособлении к стрессовым условиям, так и об индивидуальной чувствительности к стрессовым нагрузкам (так называемый феномен здорового работника) [23]. Дополнительно это подтверждается исследованием близнецов в Швеции, в котором единственным достоверным предиктором деменции была индивидуальная чувствительность к стрессу, повышавшая риск в 1,6 раза [33].

Основным механизмом воздействия стресса на организм является активация вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси, а реакция «бей или беги» является классическим способом представления поведенческого и физиологического ответа на угрозу со стороны опасной ситуации [10]. Поскольку мозг является главным регулятором нейроэндокринной, вегетативной и иммунной систем, изменения функции мозга при хроническом стрессе могут, таким образом, оказывать прямое и косвенное влияние на функционирование этих систем [10, 34]. При кратковременном стрессе их активация позволяет быстро ответить на вызов, при хроническом же воздействии происходит нарушение регуляции стрессового ответа: снижение уровня рецепторов глюкокортикоидов и соответственно повышение базального уровня гормонов и ухудшение обратной связи, что и наблюдается у пожилых людей и животных [34]. У пожилых людей со значительным

длительным повышением уровня кортизола наблюдалось уменьшение объёма гиппокампа и ухудшение памяти, кроме того, степень атрофии гиппокампа сильно коррелировала как со степенью повышения уровня кортизола в прошлом, так и с текущим уровнем гормона [35]. Гиппокамп же отключает реакции на стресс, а его повреждение или атрофия приводит к более длительной реакции на психологические стрессоры [10]. Показано негативное влияние кортизола на активность теломеразы в Т-клетках человека в концентрации выше 1 мкг/л [21]. Снижение когнитивных способностей является отличительным признаком деменции [11, 12]. В некоторых работах было прямо показано увеличение риска возникновения старческой деменции в результате работы в стрессовых условиях [13, 14]. Этот эффект может быть обусловлен не только стрессом [8, 35], но и повышением аллостатической нагрузки [10].

Кроме стрессовых воздействий на рабочем месте, стоит выделить фактор ночной работы, также вызывающий широкий спектр изменений, многие из которых считаются причинами старения организма [10, 36]. Так, исследование водителей большегрузных автомобилей в Бразилии показало, что у работников с нерегулярными сменами уровень кортизола в выходные дни был выше, чем у тех, кто работал в дневную смену, что может указывать на длительную стрессовую реакцию у работников с нерегулярной сменой [37]. Интегральный показатель WAI (Work Ability Index), отражающий физическую и умственную работоспособность человека и снижающийся с возрастом, также ассоциирован с пониженной длиной теломер, но в то же время с несколько повышенным количеством окисленных нуклеотидов и большим числом ночных смен [27]. Авторы объясняют эти взаимосвязи тем, что у работающих в ночную смену выделяется меньше гормона, ответственного за циркадные ритмы, — мелатонина, индуцирующего антиоксидантные ферменты и обладающего антиоксидантными свойствами. С этими же причинами авторы связывают и эрозию теломерной ДНК, которая наиболее чувствительна к вызываемым АФК повреждениям [38, 39]. Основным неблагоприятным фактором для таких сменных работников являются нарушения циркадного ритма, способствующие развитию различных заболеваний, включая онкологические, усилению уровня окислительного стресса в организме [36].

Воздействие физических профессиональных факторов риска на старение человека

Для обозначения активного процесса, посредством которого организм реагирует на повседневные события и поддерживает гомеостаз, был введён термин «аллостаз», на основе которого для обозначения нарушений, возникающих в результате слишком большого стресса или неэффективного управления аллостазом, введён термин «аллостатическая нагрузка» [10]. К факторам, вызывающим аллостатическую нагрузку, можно отнести шум [40, 41], вибрацию [37, 42–44] и микроклиматические факторы: температуру, влажность и запылённость рабочего места [45, 46]. Обычно эти факторы не встречаются по отдельности и оказывают сочетанное воздействие на БВ. Например, на работниц производства обоев воздействуют неблагоприятные микроклиматические (повышенные температура и влажность воздуха — 3-й класс условий труда 1-й степени, освещённость и запылённость — класс 3.1), шумовые (класс 3.2), вибрационные (класс 2) воздействия, химические факторы (класс 3.1), тяжесть (класс 3.2) и напряжённость (класс 3.1) труда, что приводит к снижению средней длины теломер на 1,8–6,7% у женщин — машинистов автоматов и на 5–8,7% у колористов по сравнению с административным персоналом фабрики [45]. У кузнецов, подвергающихся тепловому стрессу и локальной вибрации 4-го класса, шуму и общей вибрации 3-й степени и высокой степени трудовой нагрузки степени 3.3, БВ, измеренный согласно руководству Р 2.2.1766-03, превысил должный более чем на 11 лет, что говорит о значительном ускорении старе-

ния работников в данных неблагоприятных условиях [46]. При этом не было проведено оценки воздействия конкретных факторов на биомаркеры старения работников.

Исследования влияния звуковой нагрузки на биологический возраст показали, что высокий уровень шума является широко распространённым опасным фактором, способен приводить к ухудшению или даже потере слуха [47, 48]. Серьёзными последствиями воздействия высокой звуковой нагрузки являются повышение артериального давления [49–52] и развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы — наиболее распространённых возраст-ассоциированных патологий [15]. Тем не менее в ряде исследований не было отмечено зависимости между уровнем шума на рабочем месте и частотой сердечно-сосудистых заболеваний [53–55]. К другим последствиям воздействия хронического шума относятся снижение когнитивных функций и нарушения сна [56, 57]. Считается, что неблагоприятное влияние на здоровье возникает при уровне шума в ночное время выше 30–40 Дб [56].

Значимым неблагоприятным фактором на производстве является вибрация [58]. Вибрационное воздействие влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, ухудшает биохимические показатели крови [42, 43] и способствует повышению уровня кортизола, адреналина [37, 42, 44] и маркеров воспаления [42] в крови, однако острое воздействие не индуцирует стрессового ответа — для проявления негативных эффектов необходимо хроническое воздействие фактора. При этом показано влияние вибрационного воздействия на развитие окислительного стресса [43], являющегося одним из основных механизмов старения организма, и повышения БВ [59], измеренного на основе функциональных показателей.

Редко встречающимся, но хорошо охарактеризованным фактором преждевременного старения является ионизирующее излучение. Этот фактор не затрагивает механизмов аллостаза, а оказывает прямое мутагенное действие подобно химическим факторам, способствуя преждевременному старению [60].

Воздействие химических профессиональных факторов на старение человека

Наиболее распространёнными неблагоприятными факторами производственной среды являются химические. Долговременное воздействие загрязнителей вызывает повреждение ДНК, укорочение теломер, изменения содержания цитокинов в крови и развитие возрастзависимых заболеваний [61–67]. Впервые теория, связывающая старение организма с накоплением мутаций в клетках, была высказана в 50–60-х годах прошлого века [68, 69]. Позже появилась теория, связывающая старение с действием конкретных повреждающих факторов — активных форм кислорода (АФК) [70]. Индукция АФК и окислительного стресса является основным механизмом токсичности многих химических соединений [71, 72], при этом АФК вызывают спонтанное повреждение ДНК, в результате чего может развиваться фенотип клеточного старения [73, 74]. Также показана достаточно сильная отрицательная корреляция окислительного стресса с длиной теломер [38, 39]. В конце 80-х годов возникло предположение, что должны существовать агенты окружающей среды, увеличивающие скорость молекулярного старения, и был придуман термин «геронтоген» для таких способствующих старению токсикантов [75]. Например, табачный дым может представлять собой геронтоген, о чём говорит его способность вызывать различные возрастные заболевания, такие как рак, атеросклероз и эмфизема.

В промышленном и сельскохозяйственном производстве встречается большое количество вредных веществ. Повышение скорости старения в результате профессионально обусловленного воздействия токсикантов показано для работников производства и ремонта котлов [64], элементов питания [76], сварщиков [77], плавильщиков [78],

кочегаров [79, 80], аппаратчиков [81], сельскохозяйственных рабочих [82, 83], сотрудников дорожной полиции [61, 84], пожарных [85].

Стойкие органические загрязнители (СОЗ) являются значимым фактором старения: у лиц, подвергшихся их воздействию, частота гипертензии, диабета и аутоиммунных заболеваний увеличена более чем в 3 раза [66]. Известно, что воздействие СОЗ увеличивает уровень окислительного стресса в клетке и вызывает нарушения в работе ферментов репарации ДНК [86], также наблюдается повышение уровня повреждений ДНК и хромосомных aberrаций [87]. У подвергшихся воздействию СОЗ людей выявлено укорочение и нарушения структуры теломер, повышена экспрессия провоспалительных цитокинов и белков-регуляторов клеточного цикла, что говорит о воздействии загрязнителей на клеточный цикл и их способности активировать клеточное старение [66].

Ароматические соединения являются широко распространенной группой органических загрязнителей, встречающихся в большом количестве производственных процессов, особенно в тех, где используется ископаемое топливо. Показано, что они также обладают геронтогенной активностью [79]. Так, анализ длины теломер у работников коксовых печей показал, что она снижается с увеличением профессионального стажа и уровня метилирования промотора гена p53. Каждый год работы уменьшает длину теломер на 0,016 единицы [62], при этом влияние концентраций полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в воздухе на длину теломер было незначительно. Стоит отметить, что исследование других факторов, таких как физические и нервно-психические, в данной работе не проводилось. Сходный результат был получен при обследовании сварщиков, проведенном в Китае: снижение длины теломер также значимо коррелировало со стажем, каждый год работы снижал среднюю длину теломер на 0,0044 отн. ед. [77]. В более позднем исследовании показано, что длина теломер отрицательно коррелирует с уровнем метаболитов ПАУ в крови работников коксовых фабрик Китая (коэффициент корреляции r составил от $-0,11$ до $-0,3$) [80]. В другом исследовании удалось установить, что снижение длины теломер вызывалось воздействием бензола концентрацией более 31 пикомоля в воздухе у работников фабрик в Китае [88]. Более значимые изменения были обнаружены у работников, подвергшихся воздействию винилхлорида: длина теломер у работников фабрики была на 13–15% меньше, чем у студентов и преподавателей местного университета, при этом у рабочих производственных цехов длина была меньше, чем у административных работников [89]. Анализ относительной длины теломер дорожных полицейских также показал отрицательную корреляцию с интенсивностью дорожного движения в месте работы, при этом длина теломер у всех офицеров была ниже, чем у офисных работников [84]. Основными химическими факторами в данном исследовании являлись бензол (в среднем $31,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) и толуол (в среднем $128,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$), влияние стажа при этом было незначимо.

Анализ геронтогенной активности крупно- и мелко-дисперсных частиц PM_{10} и $\text{PM}_{2,5}$ показал противоречивые результаты. Обследование работников коксовых печей в Китае выявило, что длина теломер каждый раз снижалась на 0,04 единицы с увеличением содержания частиц $\text{PM}_{2,5}$ на 1 мг в 1 m^3 воздуха [64]. Противоположный результат был получен при анализе длины теломер у работников сталеплавленного предприятия [90]: при воздействии крупнодисперсных частиц PM_{10} длина теломер была повышена, что авторы связывают с развитием острого воспалительного процесса [91] и образованием наивных Т-лимфоцитов [92]. Известно, что при стимуляции деления иммунных клеток, необходимых для активации иммунного ответа, временно повышается активность теломеразы в Т-клетках [93], что, вероятно, и вызывает увеличение длины теломер при кратковременном воздействии токсикантов [94]. Так, повы-

шение длины теломер при воздействии частиц выявлено у рабочих предприятия по производству углеродных нанотрубок по сравнению с контрольной группой, не работающей на этом предприятии, причём наиболее значимое повышение выявлено среди работников цехов с наименьшим содержанием нанотрубок в воздухе ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$): теломеры в этой группе были на 18,3 % длиннее, чем у представителей контрольной группы [95]. Сходные результаты также получены у водителей большегрузов в Пекине: воздействие на организм частиц $\text{PM}_{2,5}$ приводило к увеличению средней длины теломер на 5,2%, а воздействие содержащихся в воздухе частиц PM_{10} — на 9,9% [72]. При анализе влияния крупнодисперсных частиц на дорожных рабочих в Индии установлено, что длина теломер была снижена у работников, смешивающих асфальтовую смесь, при этом содержание частиц PM_{10} в воздухе их рабочей зоны превышало содержание частиц в рабочей зоне других работников приблизительно в 6 раз ($619 \pm 22,7$ и $104 \pm 9,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ соответственно) [96]. Геронтогенная активность мелко- и крупнодисперсных частиц $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} была выявлена и в ряде других исследований [61, 77].

Геронтогенной активностью обладают и другие более известные промышленные токсиканты. Так, отрицательная корреляция с длиной теломер показана для концентрации соединений свинца в крови промышленных рабочих [78]. В одном из исследований показано, что увеличение концентрации свинца в крови на 1 мкг/л приводит к уменьшению длины теломер клеток крови на 1,72 отн. ед., а каждый год стажа снижает длину теломер на 0,32 отн. ед. [76]. Подобная активность зафиксирована также для хрома [97], кадмия [98–100], мышьяка [101], N-нитрозаминов [63].

Значительное влияние на биологический возраст оказывают и более сложные химические соединения, такие как пестициды [102]. Исследования биологического возраста фермеров США и Бразилии показали снижение средней относительной длины теломер у фермеров, использовавших в профессиональной деятельности пестициды бутилат, алахлор, метолахлор, трифлуралин, 2,4-D и инсектициды диазонин, перметрин и токсафен, причём степень снижения зависела от количества дней использования пестицидов [82, 83]. Также со снижением длины теломер ассоциировано повышение содержания метаболита хлорпирифоса ТСПУ в моче [103]. У бразильских фермеров, подвергавшихся воздействию пестицидов на протяжении 29 лет, средняя относительная длина теломер на 10–40% меньше, чем у сельскохозяйственных работников тех же регионов. Также у фермеров наблюдается значительное (примерно на 20%) снижение общего уровня метилирования ДНК, что может говорить о влиянии пестицидов на возрастные эпигенетические изменения [104, 105]. Кроме того, использование пестицида арохлора ассоциировано с развитием некоторых видов злокачественных новообразований, таких как рак гортани и миелоидный лейкоз [106].

Долговременное воздействие загрязнителей способно оказывать эпигенотоксический эффект [62, 77, 98, 99]. В одной из работ показано, что воздействие $10 \mu\text{M}$ хлорида кадмия на организм вызывает подавление антионкогенов и активацию ДНК-метилазы DNMT [99]. Интересно, что в другом исследовании при дозе хлорида кадмия в $10 \mu\text{M}$ активность метилаз была подавлена на 84% при остром воздействии (1 не) и повышена на 140% при хроническом воздействии (10 нед) хлорида кадмия [98], что указывает на активацию механизмов компенсации неблагоприятных эффектов воздействия. При обследовании водителей большегрузных автомобилей в Пекине установлено, что увеличение средних уровней PM_{10} на 1 мкг/ m^3 вызывало уменьшение метилирования гистонов на 0,8–1,1% в объединённой группе участников исследования (водителей и офисных работников), а воздействие сажи увеличивало на 5,8% уровень метилирования ДНК у офисных работников, но не у даль-

нобойщиков. Авторы связывают это с «эффектом потолка» у более подверженных вредным факторам работников (дополнительное воздействие вызывает менее выраженные изменения реакции) [89]. В то же время показано, что эпигенетические изменения, вероятно, связаны с репарацией повреждений ДНК [20, 102, 107, 108] и подавлением активности транспозонов [109]. Влияние токсиканта на эпигеном показано для кадмия [98, 99], сажи, крупно- и мелкодисперсных частиц [89], ртути [109], бензола [110] и других ПАУ [20, 62]. Способность вызывать эпигенетические изменения *in vitro* также показал гербицид глифосат [102]. Однако остаётся открытым вопрос о прямом, не опосредованном репарацией влиянии токсикантов на эпигеном организма. Например, в исследовании Pavanello S. и соавт. ассоциация длины теломер со степенью метилирования ДНК не обнаружена [62]. В целом изучение эпигенотоксических свойств органических загрязнителей является новой областью исследований и представляет значительный теоретический и практический интерес [111].

Заключение

Старение — сложный процесс, во многом зависящий от внешних условий. Различные факторы образа жизни и окружающей среды, в частности характер профессиональной занятости, модулируют продолжительность жизни.

Производственные факторы риска, способствующие развитию профессиональных заболеваний, часто являются также факторами, способствующими ускорению старения организма. Данные большинства исследований подтверждают серьёзное влияние неблагоприятных условий труда на скорость старения человека. При анализе биомаркеров биологического возраста выявлено ускорение старения у сельскохозяйственных, промышленных рабочих, педагогов и работников правоохранительных органов. В качестве факторов, увеличивающих БВ работников и соответственно имеющих геронтогенный потенциал, подтверждены: недостаток времени для выполнения рабочих задач [8, 28], невозможность контролировать рабочий процесс [14, 26, 29], работа в стрессовых условиях [13, 14] и в ночную смену [10, 27, 36, 37], шум [40, 41], вибрация [37, 42–44], микроклимат [45, 46], воздействие СОЗ [86, 87], ПАУ [20, 62, 77, 79, 80, 88, 89], хрома [97], кадмия [98–100], мышьяка [101], N-нитрозаминов [63], сажи, крупно- и мелкодисперсных частиц [89], ртути [109], бензола [110]. Однако установлено лишь наличие данных эффектов, а степень их влияния, зависимость «доза — эффект», механизмы воздействия остаются невыясненными и составляют предмет дальнейших исследований. Таким образом, развитие этой области, расположенной на стыке геронтологии и гигиены труда, имеет большое теоретическое и практическое значение.

Литература

п.п. 1–3, 6, 8–14, 16–22, 25–27, 29–42, 44, 47, 49–56, 58, 60, 62–80, 82–111 см. References)

- Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Клейн С.В., Глухих М.В., Камалтдинов М.Р. Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации. *Анализ риска здоровью*. 2020; (1): 4–16. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.01>
- Илющенко В.Г. Современные подходы к оценке биологического возраста человека. *Валеология*. 2003; (3): 11–9.
- Башкирева А.С., Хурцилава О.Г., Хавинсон В.Х., Мельцер А.В., Черныкина Т.С., Чернова Г.И. Сравнительный анализ профессионального риска ускоренного старения у работающих во вредных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; (4): 20–8.
- Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будах Д.С. Поражения сердечно-сосудистой системы в практике врача-профпатолога. *Медицинский альманах*. 2016; (4): 106–11.
- Литвинова Н.А., Казин Э.М., Березина М.Г., Прохорова А.М., Броздовская Е.В., Суворова Л.И. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья педагогов. *Валеология*. 2003; (3): 7–11.
- Абрамович С.Г., Буш М.П., Коровина Е.О. Биологический возраст у военнослужащих правоохранительных органов. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008; 80(5): 27–30.
- Гимаева З.Ф., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Калимуллина Д.Х. Риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и профессиональный стресс. *Анализ риска здоровью*. 2017; (1): 106–15. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.12>
- Дошенко О.И. Активность системы глутатиона крови мышей, находящихся в условиях вибрационного стресса. *ScienceRise*. 2015; 11(6): 39–46. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.54809>
- Пичугина Н.Н., Елисеев Ю.Ю. Гигиенические особенности условий труда и их влияние на показатели биологического возраста женщин, занятых в современном производстве бумажных обоев. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(2): 347–50.
- Харитонов В.И. Оценка профессионального риска здоровью при многофакторном интенсивном воздействии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017; 25(4): 575–85. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174575-585>
- Денисов Э.И. Шум на рабочем месте: ПДУ, оценка риска и прогнозирование потери слуха. *Анализ риска здоровью*. 2018; (3): 13–23. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.02>
- Вагапова Д.М. Нарушения когнитивных функций у работников агропромышленного комплекса Республики Башкортостан. *Медицина труда и экология человека*. 2019; (3): 40–4. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10035>
- Косарев В.В., Бабанов С.А., Воробьева Е.В. Определение темпа биологического старения при вибрационной болезни. *Успехи геронтологии*. 2011; 24(2): 300–2.
- Башкирева А.С., Коновалов С.С. *Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях*. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2004.
- Тимашева Г.В., Ахметшина В.Т., Репина Э.Ф., Хафизов А.С. Оценка биологического возраста у работников, занятых во вредных условиях труда. *Медицина труда и экология человека*. 2017; (4): 53–8.

References

- Bai X. Biomarkers of aging. In: *Aging and Aging-Related Diseases*. Singapore: Springer; 2018: 217–23.
- López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194–217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Descatha A., Roquelaure Y. Occupational health and valid work exposure tools are keys to improving the health of ageing workers. *Occup. Environ. Med.* 2018; 75(5): 398. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104673>
- Popova A.Yu., Zaytseva N.V., Onishchenko G.G., Kleyn S.V., Glukhikh M.V., Kamaltdinov M.R. Sanitary-epidemiologic determinants and potential for growth in life expectancy of the population in the Russian Federation taking into account regional differentiation. *Анализ риска здоровью*. 2020; (1): 4–16. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.01> (in Russian)
- Ilyushchenko V.G. Modern approaches to assessing biological age of person. *Valeologiya*. 2003; (3): 11–9. (in Russian)
- Domènech-Abella J., Perales J., Lara E., Moneta M.V., Izquierdo A., Rico-Uribe L.A., et al. Sociodemographic factors associated with changes in successful aging in Spain: A follow-up study. *J. Aging Health*. 2018; 30(8): 1244–62. <https://doi.org/10.1177/0898264317714327>
- Bashkireva A.S., Khurtsilava O.G., Khavinson V.Kh., Meltser A.V., Chernyakina T.S., Chernova G.I. The comparative analysis of professional accelerated ageing risk among those who work with occupational hazards. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; (4): 20–8. (in Russian)
- Sindi S., Kåreholt I., Solomon A., Hooshmand B., Soininen H., Kivipelto M. Midlife work-related stress is associated with late-life cognition. *J. Neurol.* 2017; 264(9): 1996–2002. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8571-3>
- Rouch I., Wild P., Ansiau D., Marquié J.C. Shiftwork experience, age and cognitive performance. *Ergonomics*. 2005; 48(10): 1282–93. <https://doi.org/10.1080/00140130500241670>
- McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 2007; 87(3): 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Morris J.C., Storandt M., Miller J.P., McKeel D.W., Price J.L., Rubin E.H., et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58(3): 397–405.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 2004; 256(3): 183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

13. Seidler A., Nienhaus A., Bernhardt T., Kauppinen T., Elo A.L., Frölich L. Psychosocial work factors and dementia. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61(12): 962–71. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.012153>
14. Wang H.X., Wahlberg M., Karp A., Winblad B., Fratiglioni L. Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(2): 114–20. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.001>
15. Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S. Lesions of cardiovascular system in the practice of a pathologist. *Meditsinskiy al'manakh.* 2016; (4): 106–11. (in Russian)
16. Domínguez F., Fuster V., Fernández-Alvira J.M., Fernández-Friera L., López-Melgar B., Blanco-Rojo R., et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73(2): 134–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.060>
17. Irwin M.R., Olmstead R., Carroll J.E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol. Psychiatry.* 2016; 80(1): 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
18. Irie M., Asami S., Nagata S., Miyata M., Kasai H. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2001; 74(2): 153–7. <https://doi.org/10.1007/s004200000209>
19. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Rashid B.A., Damaj I.M., Salah H.A. The neuroprotective effect of vitamin E on chronic sleep deprivation-induced memory impairment: the role of oxidative stress. *Behav. Brain. Res.* 2012; 226(1): 205–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.017>
20. Zhang Z., Chen L., Xing X., Li D., Gao C., He Z., et al. Specific histone modifications were associated with the PAH-induced DNA damage response in coke oven workers. *Toxicol. Res.* 2016; 5(4): 1193–201. <https://doi.org/10.1039/c6tx00112b>
21. Choi J., Fauci S.R., Effros R.B. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22(4): 600–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.004>
22. Zhang X., Wang Y., Zhao R., Hu X., Zhang B., Lv X., et al. Folic acid supplementation suppresses sleep deprivation-induced telomere dysfunction and senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 4569614. <https://doi.org/10.1155/2019/4569614>
23. Litvinova N.A., Kazin E.M., Berezina M.G., Prokhorova A.M., Brozdovskaya E.N., Suvorova L.I. Pre-nosological diagnostics in assessing the health status of teachers. *Valeologiya.* 2003; (3): 7–11. (in Russian)
24. Abramovich S.G., Bush M.P., Korovina E.O. The biological age in military men of law-enforcement organs. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2008; 80(5): 27–30. (in Russian)
25. Wu Y., Masurat F., Preis J., Bringmann H. Sleep counteracts aging phenotypes to survive starvation-induced developmental arrest in *C. elegans*. *Curr. Biol.* 2018; 28(22): 3610–24. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.009>
26. Andel R., Crowe M., Hahn E.A., Mortimer J.A., Pedersen N.L., Fratiglioni L., et al. Work-related stress may increase the risk of vascular dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60(1): 60–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03777.x>
27. Pavanello S., Stendardo M., Mastrangelo G., Casillo V., Nardini M., Mutti A., et al. Higher number of night shifts associates with good perception of work capacity and optimal lung function but correlates with increased oxidative damage and telomere attrition. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 8327629. <https://doi.org/10.1155/2019/8327629>
28. Gimaeva Z.F., Karimova L.K., Bakirov A.B., Kaptsov V.A., Kalimullina D.Kh. Risks of cardiovascular diseases evolvement and occupational stress. *Analiz riska zdorov'yu.* 2017; (1): 106–15. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.12> (in Russian)
29. Agbeniyek W., Karasek R., Cifuentes M., Wolf P.A., Seshadri S., Taylor J.A., et al. Job strain and cognitive decline: a prospective study of the Framingham offspring cohort. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2015; 6(2): 79–94. <https://doi.org/10.15171/ijoom.2015.534>
30. Andel R., Crowe M., Pedersen N.L., Mortimer J., Crimmins E., Johansson B., et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2005; 60(5): P251–8. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.5.p251>
31. Karp A., Andel R., Parker M.G., Wang H.X., Winblad B., Fratiglioni L. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009; 17(3): 227–36. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318190b691>
32. Then F.S., Luck T., Luppa M., Thinschmidt M., Deckert S., Nieuwenhuisen K., et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup. Environ. Med.* 2014; 71(5): 358–65. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101760>
33. Crowe M., Andel R., Pedersen N.L., Gatz M. Do work-related stress and reactivity to stress predict dementia more than 30 years later? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007; 21(3): 205–9. <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e31811ec10a>
34. Stein-Behrens B.A., Sapolsky R.M. Stress, glucocorticoids, and aging. *Aging (Milano).* 1992; 4(3): 197–210. <https://doi.org/10.1007/bf03324092>
35. Lupien S.J., de Leon M., De Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P., et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.* 1998; 1(1): 69–73. <https://doi.org/10.1038/271>
36. Roenneberg T., Mrosovsky M. The circadian clock and human health. *Curr. Biol.* 2016; 26(10): 432–43. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
37. Ullhøa M.A., Marqueze E.C., Kantermann T., Skene D., Moreno C. When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers. *Chronobiol. Int.* 2011; 28(9): 810–8. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.613136>
38. Richter T., von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Exp. Gerontol.* 2007; 42(11): 1039–42. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.08.005>
39. Houben J.M.J., Moonen H.J., van Schooten F.J., Hageman G.J. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44(3): 235–46. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.001>
40. Kirschbaum C., Hellhammer D.H. Noise and stress-salivary cortisol as a non-invasive measure of allostatic load. *Noise Health.* 1999; 1(4): 57–65.
41. Babisch W., Kröller-Schön S., Daiber A., Münzel T. Cardiovascular effects of noise. *Noise Health.* 2011; 13(52): 201–4. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.80148>
42. Matoba T. Human response to vibration stress in Japanese workers: lessons from our 35-year studies A narrative review. *Ind. Health.* 2015; 53(6): 522–32. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2015-0040>
43. Dotsenko O.I. Activity of the glutathione system in the blood of mice under vibration stress. *ScienceRise.* 2015; 11(6): 39–46. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.54809> (in Russian)
44. Kia K., Fitch S.M., Newsom S.A., Kim J.H. Effect of whole-body vibration exposures on physiological stresses: mining heavy equipment applications. *Appl. Ergon.* 2020; 85: 103065. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2020.103065>
45. Pichugina N.N., Eliseev Yu.Yu. Evaluation of occupational risk for health in multi-factor intensive influence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2011; 7(2): 347–50. (in Russian)
46. Kharitonov V.I. Assessment of occupational health risk under multifactorial intensive exposure. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2017; 25(4): 575–85. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174575-585> (in Russian)
47. Lie A., Skogstad M., Johannessen H.A., Tynes T., Mehlum I.S., Nordby K.C., et al. Occupational noise exposure and hearing: a systematic review. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2016; 89(3): 351–72. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1083-5>
48. Denisov E.I. Noise at a workplace: permissible noise levels, risk assessment and hearing loss prediction. *Analiz riska zdorov'yu.* 2018; (3): 13–23. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.02> (in Russian)
49. Wang D., Zhou M., Li W., Kong W., Wang Z., Guo Y., et al. Occupational noise exposure and hypertension: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018; 12(2): 71–9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.001>
50. Chen S., Ni Y., Zhang L., Kong L., Lu L., Yang Z., et al. Noise exposure in occupational setting associated with elevated blood pressure in China. *BMC Pub. Health.* 2017; 17(1): 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4050-0>
51. Kuang D., Yu Y.Y., Tu C. Bilateral high-frequency hearing loss is associated with elevated blood pressure and increased hypertension risk in occupational noise exposed workers. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0222135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222135>
52. Nserat S., Al-Musa A., Khader Y.S., Slaib A.A., Iblan I. Blood pressure of Jordanian workers chronically exposed to noise in industrial plants. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2017; 8(4): 217. <https://doi.org/10.15171/ijoom.2017.1134>
53. Stokholm Z.A., Bonde J.P., Christensen K.L., Hansen Å.M., Kolstad H.A. Occupational noise exposure and the risk of stroke. *Stroke.* 2013; 44(11): 3214–6. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002798>
54. Stokholm Z.A., Bonde J.P., Christensen K.L., Hansen Å.M., Kolstad H.A. Occupational noise exposure and the risk of hypertension. *Epidemiology.* 2013; 24(1): 135–42. <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e31826b7f76>
55. Gan W.Q., Mannino D.M. Occupational noise exposure, bilateral high-frequency hearing loss, and blood pressure. *J. Occup. Environ. Med.* 2018; 60(5): 462–8. <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000001232>
56. Basner M., Babisch W., Davis A., Brink M., Clark C., Janssen S., et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet.* 2014; 383(9925): 1325–32. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61613-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61613-x)
57. Vagapova D.M. Cognitive impairment among agricultural workers of the republic of Bashkortostan. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2019; (3): 40–4. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10035> (in Russian)
58. Jensen A., Jepsen J.R. Vibration on board and health effects. *Int. Marit. Health.* 2014; 65(2): 58–60. <https://doi.org/10.5603/imh.2014.0013>
59. Kosarev V.V., Babanov S.A., Vorob'eva E.V. Definition of rate of biological aging at vibration disease. *Uspekhi gerontologii.* 2011; 24(2): 300–2. (in Russian)
60. Hernández L., Terradas M., Camps J., Martín M., Tusell L., Genescà A. Aging and radiation: bad companions. *Aging Cell.* 2015; 14(2): 153–61. <https://doi.org/10.1111/acel.12306>
61. Bashkireva A.S., Konovalov S.S. *Prevention of Accelerated Aging of Workers in Hazardous Working Conditions [Profilaktika uskorennoy stareniya rabotayushchikh vo vrednykh proizvodstvennykh usloviyakh]*. St. Petersburg: praym-EVROZNAK; 2004. (in Russian)
62. Pavanello S., Pesatori A.C., Dioni L., Hoxha M., Bollati V., Siwinska E., et al. Shorter telomere length in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis.* 2010; 31(2): 216–21. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp278>
63. Li H., Jönsson B.A., Lindh C.H., Albin M., Broberg K. N-nitrosamines are associated with shorter telomere length. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2011; 37(4): 316–24. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3150>
64. Wong J.Y.Y., De Vivo I., Lin X., Christiani D.C. Cumulative PM2.5 exposure and telomere length in workers exposed to welding fumes. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2014; 77(8): 441–55. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.875497>
65. Ziegler S., Schettgen T., Beier F., Wilop S., Quinete N., Esser A., et al. Accelerated telomere shortening in peripheral blood lymphocytes after occupational polychlorinated biphenyls exposure. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(1): 289–300. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1725-8>

66. Yuan J., Liu Y., Wang J., Zhao Y., Li K., Jing Y., et al. Long-term persistent organic pollutants exposure induced telomere dysfunction and senescence-associated secretory phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73(8): 1027–35. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly002>
67. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *J. Mol. Biol.* 2019; 431(9): 1843–68. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>
68. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 3(11): 298–300. <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>
69. Orgel L.E. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1963; 49(4): 517. <https://doi.org/10.1073/pnas.49.4.517>
70. Liochev S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 60: 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011>
71. Leonard S.S., Bower J.J., Shi X. Metal-induced toxicity, carcinogenesis, mechanisms and cellular responses. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 255(1–2): 3–10. <https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000007255.72746.a6>
72. Hou L., Hou L., Wang S., Dou C., Zhang X., Yu Y., et al. Air pollution exposure and telomere length in highly exposed subjects in Beijing, China: a repeated-measure study. *Environ. Int.* 2012; 48: 71–7. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.06.020>
73. Dodig S., Čepelak I., Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem. Med.* 2019; 29(3): 483–97. <https://doi.org/10.11613/bm.2019.030501>
74. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends. Mol. Med.* 2010; 16(5): 238–46. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.003>
75. Martin G.M. Interactions of aging and environmental agents: the gerontological perspective. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987; 228: 25–80.
76. Wu Y., Liu Y., Ni N., Bao B., Zhang C., Lu L. High lead exposure is associated with telomere length shortening in Chinese battery manufacturing plant workers. *Occup. Environ. Med.* 2012; 69(8): 557–63. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100478>
77. Li H., Hedmer M., Wojdacz T., Hossain M.B., Lindh C.H., Tinnerberg H., et al. Oxidative stress, telomere shortening, and DNA methylation in relation to low-to-moderate occupational exposure to welding fumes. *Environ. Mol. Mutagen.* 2015; 56(8): 684–93. <https://doi.org/10.1002/em.21958>
78. Pawlas N., Płachetka A., Kozłowska A., Mikołajczyk A., Kasprczyk A., Dobrakowski M., et al. Telomere length, telomerase expression, and oxidative stress in lead smelters. *Toxicol. Ind. Health.* 2016; 32(12): 1961–70. <https://doi.org/10.1177/0748233715601758>
79. Bin P., Leng S.G., Cheng J., Pan Z.F., Duan H.W., Dai Y.F., et al. Association between telomere length and occupational polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2010; 44(6): 535–8. (in Chinese)
80. Duan X., Zhang D., Wang S., Feng X., Wang T., Wang P., et al. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and miRNA variations on peripheral blood leukocyte DNA telomere length: A cross-sectional study in Henan Province, China. *Sci. Total. Environ.* 2020; 703: 135600. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135600>
81. Timasheva G.V., Akhmetshina V.T., Repina E.F., Khafizov A.S. Assessment of the biological age of workers engaged in hazardous working conditions. *Meditcina truda i ekologiya cheloveka.* 2017; (4): 53–8. (in Russian)
82. Andreotti G., Hoppin J.A., Hou L., Koutros S., Gadalla S.M., Savage S.A., et al. Pesticide use and relative leukocyte telomere length in the agricultural health study. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133382>
83. Hou L., Andreotti G., Baccarelli A.A., Savage S., Hoppin J.A., Sandler D.P., et al. Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121(8): 919–24. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206432>
84. Hoxha M., Dioni L., Bonzini M., Pesatori A.C., Fustinoni S., Cavallo D., et al. Association between leukocyte telomere shortening and exposure to traffic pollution: a cross-sectional study on traffic officers and indoor office workers. *Environ. Health.* 2009; 8(1): 41. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-8-41>
85. Ma Y., Bellini N., Scholten R.H., Andersen M.H.G., Vogel U., Saber A.T., et al. Effect of combustion-derived particles on genotoxicity and telomere length: A study on human cells and exposed populations. *Toxicol. Lett.* 2020; 322: 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.01.002>
86. He X., Jing Y., Wang J., Li K., Yang Q., Zhao Y., et al. Significant accumulation of persistent organic pollutants and dysregulation in multiple DNA damage repair pathways in the electronic-waste-exposed populations. *Environ. Res.* 2015; 137: 458–66. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.018>
87. Liu Q., Cao J., Li K.Q., Miao X.H., Li G., Fan F.Y., et al. Chromosomal aberrations and DNA damage in human populations exposed to the processing of electronics waste. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2009; 16(3): 329–38. <https://doi.org/10.1007/s11356-008-0087-z>
88. Bassig B.A., Zhang L., Cawthon R.M., Smith M.T., Yin S., Li G., et al. Alterations in leukocyte telomere length in workers occupationally exposed to benzene. *Environ. Mol. Mutagen.* 2014; 55(8): 673–8. <https://doi.org/10.1002/em.21880>
89. Zheng Y., Sanchez-Guerra M., Zhang Z., Joyce B.T., Zhong J., Kresovich J.K., et al. Traffic-derived particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study. *Environ. Res.* 2017; 153: 112–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.015>
90. Dioni L., Hoxha M., Nordio F., Bonzini M., Tarantini L., Alberti B., et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on telomere length, telomerase expression, and telomerase methylation in steel workers. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(5): 622–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002486>
91. Brook R.D., Franklin B., Cascio W., Hong Y., Howard G., Lipsett M., et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004; 109(21): 2655–71. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000128587.30041.c8>
92. Weng N.P., Levine B.L., June C.H., Hodes R.J. Human naive and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential. *PNAS.* 1995; 92(24): 11091–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.11091>
93. Weng N. Telomere and adaptive immunity. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129(1–2): 60–6. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.11.005>
94. Ng C.Y., Amini F. Telomere length alterations in occupational toxicants exposure: an integrated review of the literature. *Exp. Health.* 2020; 13: 119–31. <https://doi.org/10.1007/s12403-020-00367-4>
95. Ghosh M., Janssen L., Martens D.S., Öner D., Vlaanderen J., Pronk A., et al. Increased telomere length and mtDNA copy number induced by multi-walled carbon nanotube exposure in the workplace. *J. Hazard Mater.* 2020; 394: 122569. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122569>
96. Gaikwad A.S., Mahmood R., Ravichandran B., Kondhalkar S. Evaluation of telomere length and genotoxicity among asphalt associated workers. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2020; 858: 503255. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503255>
97. Guo X., Feng L., Lemos B., Lou J. DNA methylation modifications induced by hexavalent chromium. *J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2019; 37(3): 133–45. <https://doi.org/10.1080/10590501.2019.1592640>
98. Takiguchi M., Achanzar W.E., Qu W., Li G., Waalkes M.P. Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Exp. Cell. Res.* 2003; 286(2): 355–65. [https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00062-4](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00062-4)
99. Benbrahim-Tallaa L., Waterland R.A., Dill A.L., Webber M.M., Waalkes M.P. Tumor suppressor gene inactivation during cadmium-induced malignant transformation of human prostate cells correlates with overexpression of de novo DNA methyltransferase. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(10): 1454–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.10207>
100. Lin S., Huo X., Zhang Q., Fan X., Du L., Xu X., et al. Short placental telomere was associated with cadmium pollution in an electronic waste recycling town in China. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060815>
101. Reichard J.F., Puga A. Effects of arsenic exposure on DNA methylation and epigenetic gene regulation. *Epigenomics.* 2010; 2(1): 87–104. <https://doi.org/10.2217/epi.09.45>
102. Kwiatkowska M., Reszka E., Woźniak K., Jabłońska E., Michałowicz J., Bukowska B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food Chem. Toxicol.* 2017; 105: 93–8. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.051>
103. Ock J., Kim J., Choi Y.H. Organophosphate insecticide exposure and telomere length in US adults. *Sci. Total. Environ.* 2020; 709: 135990. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135990>
104. Kahl V.F., Simon D., Salvador M., Branco Cdos S., Dias J.F., da Silva F.R., et al. Telomere measurement in individuals occupationally exposed to pesticide mixtures in tobacco fields. *Environ. Mol. Mutagen.* 2016; 57(1): 74–84. <https://doi.org/10.1002/em.21984>
105. Kahl V.F.S., Dhillon V., Fenech M., de Souza M.R., da Silva F.N., Marroni N.A.P., et al. Occupational exposure to pesticides in tobacco fields: the integrated evaluation of nutritional intake and susceptibility on genomic and epigenetic instability. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 7017423. <https://doi.org/10.1155/2018/7017423>
106. Lero C.C., Andreotti G., Koutros S., Lee W.J., Hofmann J.N., Sandler D.P., et al. Alachlor use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110(9): 950–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy005>
107. Gong F., Miller K.M. Histone methylation and the DNA damage response. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2019; 780: 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.09.003>
108. Sutton L.P., Jeffreys S.A., Phillips J.L., Taberlay P.C., Holloway A.F., Ambrose M., et al. DNA methylation changes following DNA damage in prostate cancer cells. *Epigenetics.* 2019; 14(10): 989–1002. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1629231>
109. Narváez D.M., Groot H., Diaz S.M., Palma R.M., Muñoz N., Cros M.P., et al. Oxidative stress and repetitive element methylation changes in artisanal gold miners occupationally exposed to mercury. *Heliyon.* 2017; 3(9): e00400. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00400>
110. Jamebozorgi I., Majidizadeh T., Pouryaghoub G., Mahjoubi F. Aberrant DNA methylation of two tumor suppressor genes, p14ARF and p15INK4b, after chronic occupational exposure to low level of benzene. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2018; 9(3): 145. <https://doi.org/10.15171/ijom.2018.1317>
111. Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41(1): 79–105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr154>