

Оригинальная статья  
УДК 613.02:618.1:57.004  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-28-38>

## Особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей

И.О. Маринкин, Л.А. Шпагина, Е.С. Лисова, И.С. Шпагин, О.С. Котова, Г.В. Кузнецова, Е.М. Локтин, С.А. Кармановская

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Ольга Сергеевна Котова, [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru)

**Аннотация.** Цель: установить клинические и молекулярные особенности гиперплазии эндометрия (ГЭ) в условиях воздействия органических растворителей и фактора ожирения. **Материалы и методы:** в наблюдательное одномоментное исследование включены женщины в постменопаузе с ГЭ (доказана гистологическим исследованием). Основная группа — 140 больных, имеющих профессиональный контакт с органическими растворителями, 70 — с ожирением, 70 — без ожирения, возраст — 57,5 (46;64) года. Группа сравнения — 140 женщин без контакта с токсикантами, 68 — с ожирением, 72 — без ожирения, возраст 56,5 — (46;65) лет. Исследуемые рабочие — маляры предприятия машиностроения, стаж более 10 лет. В основной группе 29 (20,7%) участниц были в постконтактном периоде продолжительностью 1–5 лет. Концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны превышали ПДК в 1,5–5,0 раз. Взаимосвязи определяли линейной или логистической регрессией. **Результаты:** у работающих с органическими растворителями наблюдали большую долю атипичической ГЭ (34,3% — у больных с ожирением, 18,6% — без ожирения, в подгруппах сравнения — 10,3% и 6,9%,  $p=0,004$ ). Подгруппа контакта с токсикантами с ожирением характеризовалась максимальной экспрессией маркера пролиферации белка Ki-67 (55,9±2,51, 51,4±4,95, 41,5±3,29 и 30,1±2,18 баллов соответственно), большей частотой маточных кровотечений, толщиной М-эхо. Атипичическая ГЭ была взаимосвязана со стажем работы (ОШ 1,80), максимальной разовой концентрацией толуола (ОШ 2,51), окружностью талии (ОШ 1,68), Ki-67 (ОШ 2,01), экспрессией эстрогеновых рецепторов эпителием (ОШ 1,92). **Выводы:** воздействие органических растворителей у женщин в постменопаузе с ГЭ способствует развитию атипичических вариантов, экспрессии Ki-67, преимущественно при ожирении.

**Ключевые слова:** химический фактор, органические растворители, гиперплазия эндометрия.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Лисова Е.С., Шпагин И.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Кармановская С.А. Особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(4):28-38. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-28-38

## Endometrial hyperplasia peculiarities in women exposed to organic solvents

I.O. Marinkin, L.A. Shpagina, E.S. Lisova, I.S. Shpagin, O.S. Kotova, G.V. Kuznetsova, E.M. Loktin, S.A. Karmanovskaya

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation  
Corresponding author: Olga S. Kotova, [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru)

**Abstract. Objective:** to establish clinical and molecular features of endometrial hyperplasia in conditions of organic solvents exposure in patients with obesity. **Materials and methods:** postmenopausal women with endometrial hyperplasia (morphological criteria) were included to observational cross-sectional study. The main group included 140 patients with occupational organic solvents exposure, aged 57.5 (46;64) years old; 70 of them had obesity and 70 had normal weight. A comparison group included 140 women without occupational health risks, aged 56.5 (46;65) years old, 68 women with and 72 women without obesity. The examined workers were painters in machine building industry with length of service above 10 years. In the main group, 29 (20.7%) of participants were in the post-contact period, which lasted for 1-5 years. Organic solvents concentrations at the workplace's areas were 1.5-5.5 times above occupational exposure limits. Linear and logistic regressions were used to explore the associations. The level of significance was at  $p<0.05$ . **Results:** workers exposed to organic solvents had maximal percent of atypical endometrial hyperplasia: 34.3% in women with obesity and 18.6% in those without obesity. In the comparison group, this condition was observed in 10.3% of women with obesity and in 6.9% of women without obesity,  $p=0.004$ . Women with obesity from the subgroup exposed to toxicants were characterized by maximal expression of Ki-67 (55.9±2.51, 51.4±4.95, 41.5±3.29, and 30.1±2.18 scores, respectively), higher rate of uterine bleeding, M-echo thickness, and blood interleukin 1 $\beta$  concentration. Atypical endometrial hyperplasia was associated with length of service (OR 1.80), maximal short-term exposure concentration of toluene (OR 2.51), waist circumference (OR 1.68), Ki-67 (OR 2.01), and estrogen receptors on epithelium (OR 1.92).

**Conclusions:** organic solvents exposure in postmenopausal women with endometrial hyperplasia contributes to the development of atypical hyperplasia, systemic inflammation and Ki-67 expression primarily in women with obesity.

**Keywords:** chemical factor, organic solvents, endometrial hyperplasia.

**Financing:** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Marinkin I.O., Shpagina L.A., Lisova E.S., Shpagin I.S., Kotova O.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Karmanovskaya S.A. Endometrial hyperplasia features in conditions of organic solvents exposure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):28-38. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-28-38

### Введение

Различия профессиональных рисков для здоровья работающих женщин связаны в первую очередь с особенной чувствительностью репродуктивной системы к воздействию токсичных химических веществ. Репротоксиканты вызывают эндокринный дисбаланс, обладают цитотоксическим, генотоксическим эффектами [1–3]. Нарушение адаптации к длительному воздействию ксенобиотиков в итоге приводит к развитию профессионально обусловленных патологических состояний и заболеваний [4]. Из числа возможных последствий контакта с химическим фактором на рабочем месте для репродуктивной системы наименее изучены закономерности развития гиперпластических процессов. При этом аномальная пролиферативная активность приводит к развитию заболеваний, снижающих качество жизни и ограничивающих трудоспособность больных, а также сопряжена с риском последующего развития злокачественных новообразований [5–7], что определяет актуальность проблемы. Так, предраковым процессом является гиперплазия эндометрия с атипией, ежегодная первичная заболеваемость раком эндометрия в данной группе больных составляет 8,2% (95% ДИ 3,9%–1,3%) [7]. Доказанным патогенетическим фактором данной патологии является гиперэстрогения [8]. Гормональный фактор объясняет повышенный риск у больных с ожирением. Гиперплазия эндометрия — часто встречаемое заболевание. При этом наибольшая распространённость (386 на 100 000 женщин в год) характерна для возрастной группы 50–54 года и представляет риск потери наиболее квалифицированных высококвалифицированных трудовых ресурсов [9].

Одними из наиболее распространённых на рабочих местах женщин химических веществ являются органические растворители. Они широко применяются в производстве машин и оборудования, химической промышленности, строительстве и других видах экономической деятельности. Доказанный для бензола, трихлорэтилена, тетрахлорэтилена канцерогенный эффект [10–12], известные данные о системности воздействия [13] определяют возможность влияния органических растворителей на фоновые и предраковые состояния. Ряд исследований показал, что эти вещества влияют на клеточный цикл опосредованно, за счёт оксидативного стресса и вмешательства в эпигенетические процессы, что предполагает многообразие возможных эффектов на клиническом уровне [13–14]. Для эффективного управления профессиональным риском здоровью работающих женщин необходимо понимание закономерностей формирования гиперплазии эндометрия в условиях воздействия химического фактора.

**Цель исследования** — установить клинические и молекулярные особенности гиперплазии эндометрия в

условиях воздействия органических растворителей и фактора ожирения.

### Материалы и методы

Выполнено наблюдательное одномоментное одноцентровое клиническое исследование. Включены женщины с гиперплазией эндометрия и контактом с органическими растворителями на рабочем месте (основная исследуемая группа, n=140, из них с ожирением — 70 человек, с нормальной массой тела — 70 человек). Группу сравнения составили женщины с гиперплазией эндометрия без профессиональных рисков здоровью, n=140, с ожирением — 68, с нормальной массой тела — 72 участницы.

Критериями включения в исследование были наличие информированного согласия больной на участие в исследовании в письменной форме, возраст от 50 до 65 лет, менопауза в течение 2 лет и более, диагноз гиперплазии эндометрия, контакт с органическими растворителями на рабочем месте не менее 5 лет (основная группа), класс условий труда 2 или 1 за весь период трудовой деятельности (группа контроля), индекс массы тела 30 и более, окружность талии более 80 см, отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 (подгруппа с ожирением).

Критерии невключения — отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, неспособность или неготовность понимать и выполнять требования протокола исследования, наличие противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования, приём эстроген-гестагенных препаратов в течение месяца до включения в исследование, индекс массы тела менее 18, злокачественные новообразования любой локализации, воспалительные заболевания органов малого таза, хронические воспалительные заболевания другой локализации, цирроз печени, хронический гепатит с нарушением функции печени.

Больные основной группы по профессии (маляры) работали на предприятии машиностроения (производство летательных аппаратов, код ОКВЭД 2022 30.30). Основным неблагоприятным фактором производственной среды были ароматические углеводороды. Концентрации ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны измерены фотометрическим методом во время планового мониторинга, проводимого экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области. Максимальные разовые концентрации составили для бутилацетата  $411,0 \pm 10,2$  мг/м<sup>3</sup> (2,1 ПДК), для ксилола —  $751,2 \pm 21,9$  мг/м<sup>3</sup> (5,0 ПДК), для толуола —  $382,4 \pm 27,2$  мг/м<sup>3</sup> (2,5 ПДК), для бензина —  $648,0 \pm 50,5$  мг/м<sup>3</sup> (2,2 ПДК), для ацетона —  $902,3 \pm 10,2$

Таблица / Table 1

Характеристика больных  
*Patients' characteristics*

Параметр <i>Parameter</i>	Контакт с органическими растворителями (n=140) <i>Organic solvents exposure, (n=140)</i>		Без профессиональных рисков здоровью (n=140) <i>Without occupational health risks, (n=140)</i>		P
	С ожирением (n=70) <i>With obesity (n=70)</i>	Без ожирения (n=70) <i>Without obesity (n=70)</i>	С ожирением (n=68) <i>With obesity (n=68)</i>	Без ожирения (n=72) <i>Without obesity (n=72)</i>	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	58 (49; 58)	57 (45; 64)	56 (46; 65)	57(45; 63)	0,352
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, Kg/m<sup>2</sup></i>	39,5 (38,5; 41,0) <sup>2,4</sup>	23 (22,5; 24,1) <sup>1,3</sup>	38,8 (38,5; 40,0) <sup>2,4</sup>	23 (22,3; 24,8) <sup>1,3</sup>	0,005
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>	86 (83; 89)	68 (65; 72)	84 (82; 88)	66 (65; 71)	0,005
Окружность талии / окружность бедер <i>Waist-to-hip ratio</i>	0,94 (0,92; 1,08) <sup>2,4</sup>	0,81(0,73; 0,82) <sup>1,3</sup>	0,92 (0,90; 1,01) <sup>2,4</sup>	0,79 (0,75; 0,84) <sup>1,3</sup>	0,002
Коморбидность — гинекологические заболевания: <i>Comorbidity — gynecological pathology:</i>					
Миома матки, n (%) <i>Uterine fibroids, n (%)</i>	18 (25,7) <sup>2,3,4</sup>	14 (20) <sup>1,3,4</sup>	19 (27,9%) <sup>1,2,4</sup>	10 (13,8) <sup>1,2,3</sup>	0,002
Аденомиоз, n (%) <i>Adenomyosis, n (%)</i>	3 (4,2)	2 (2,8)	4 (5,8)	2 (2,7)	0,246
Коморбидность — общесоматическая патология: <i>Comorbidity — extragenital pathology:</i>					
Артериальная гипертензия, n (%) <i>Essential hypertension, n (%)</i>	19 (27,1)	17 (24,3)	11 (16,2)	7 (9,7)	0,009
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%) <i>Atherosclerosis of brachiocephalic arteries, n (%)</i>	6 (8,6)	3 (4,3)	5 (7,4)	1 (1,4)	н/п
Предиабет и сахарный диабет 2 типа, n (%) <i>Pre-diabetes and diabetes melitus type 2, n (%)</i>	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	н/п

**Примечание:** достоверность различий: 1 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения н/п — не применимо

**Note:** differences are significant from: 1 — organic solvents exposure with obesity subgroup, 2 — organic solvents exposure without obesity subgroup, 3 — no occupational health risks with obesity subgroup, 4 — no occupational health risks without obesity subgroup.

Таблица / Table 2

**Частота основных форм гиперплазии эндометрия в зависимости  
от воздействия органических растворителей и наличия ожирения**  
*The rate of main groups of endometrial hyperplasia depending of organic solvents exposure and obesity*

Форма гиперплазии Type of hyperplasia	Контакт с органическими растворителями (n=140) <i>Organic solvents exposure, (n=140)</i>		Без профессиональных рисков здоровью (n=140) <i>Without occupational health risks, (n=140)</i>		P
	С ожирением (n=70) <i>With obesity (n=70)</i>	Без ожирения (n=70) <i>Without obesity (n=70)</i>	С ожирением (n=70) <i>With obesity (n=70)</i>	Женщины без ожирения (n=72) <i>Without obesity (n=72)</i>	
Простая гиперплазия, n (%) <i>Benign hyperplasia, n (%)</i>	46 (65,7) <sup>2,3,4</sup>	57 (81,4) <sup>1,4</sup>	61 (89,7) <sup>1</sup>	67 (93,1) <sup>1,2</sup>	0,004
Атипичная гиперплазия, n (%) <i>Atypical hyperplasia, n (%)</i>	24 (34,3) <sup>2,3,4</sup>	13 (18,6) <sup>1,4</sup>	7 (10,3) <sup>1</sup>	5 (6,9) <sup>1,2</sup>	0,035

**Примечание:** достоверность различий: 1 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения.

**Note:** differences are significant from: 1 — organic solvents exposure with obesity subgroup, 2 — organic solvents exposure without obesity subgroup, 3 — no occupational health risks with obesity subgroup, 4 — no occupational health risks without obesity subgroup.

мг/м<sup>3</sup> (1,1 ПДК). Среднесменные концентрации составили для бутилацетата 101,0 ± 6,4 мг/м<sup>3</sup> (2,0 ПДК), для ксилола — 73,9 ± 5,4 мг/м<sup>3</sup> (1,5 ПДК), для толуола — 56,3 ± 3,12 мг/м<sup>3</sup> (1,1 ПДК), для бензина — 311,3 ± 5,16 мг/м<sup>3</sup> (3,1 ПДК), для ацетона — 651,2 ± 5,8 мг/м<sup>3</sup> (3,3 ПДК). Время воздействия химического фактора — 100% рабочей смены. Стаж работы в указанных условиях составил у лиц с ожирением 22 (18; 28) лет, без ожирения — 21 (19; 27) лет, 29 (20,7%) участниц были в постконтактном периоде продолжительностью от 1 до 5 лет. Признаков хронической интоксикации органическими растворителями не выявили ни у одной больной.

Характеристика больных представлена в таблице 1. Все пациентки находились в постменопаузе. Значимых различий по возрасту не выявлено. Тяжесть ожирения в основной и контрольной группах была одинаковой. У больных с ожирением отмечена значительная частота миомы матки, больше у лиц без контакта с химическим фактором. У работавших в контакте с органическими растворителями была выше частота артериальной гипертензии, больше в подгруппе с ожирением. Также в подгруппах с ожирением наблюдали по 1 случаю предиабета / сахарного диабета 2 типа.

Гиперплазию эндометрия диагностировали на основании гистологического исследования эндометрия<sup>1</sup>.

Ожирение определяли согласно критериям ВОЗ: индекс массы тела — более 25 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение устанавливали по критериям IDF 2005 (окружность талии более 80 см [15]) и при значении показателя

1 Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., и др. Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1). Дата обращения 18.06.2022

отношения окружности талии к окружности бедер более 0,85 [16].

Всем больным выполнены сбор жалоб, анамнеза, гинекологический бимануальный осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза дважды, гистероскопия с биопсией или раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки по стандартным показаниям<sup>2</sup>.

Гистологические препараты были подготовлены по стандартной методике. Проведено исследование методом световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином). Методом иммуногистохимии определена экспрессия рецепторов к прогестерону, эстрогену на эпителиальных и стромальных клетках, экспрессия маркера пролиферации белка Ki 67.

Уровень интерлейкинов 1β и 6, трансформирующего фактора роста β1 (TGFβ1), адипонектина в сыворотке определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Нормальное распределение данных определяли методом Колмогорова-Смирнова. Выполнены стандартные методы описательной статистики. Значения количественных переменных представлены в виде средней и стандартной ошибки m±M при нормальном распределении данных, медианы и межквартильного интервала Me (25-й процентиль; 75-й процентиль) при несоответствии распределения данных критериям нормального. Значения качественных переменных выражены в процентах. Для сравнения групп по количественным переменным

2 Там же

Таблица / Table 3

**Взаимосвязи воздействия органических растворителей с развитием атипичской гиперплазии  
 эндометрия у женщин**  
*Associations between working conditions and atypical endometrial hyperplasia in women exposed to organic solvents*

Наименование растворителя <i>Solvent name</i>	B	ОШ <i>Odds ratio</i>	95%ДИ <i>95% CI</i>	Статистика Вальда <i>Wald statistic</i>	p
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Butyl acetate, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,28	1,32	0,92 – 2,17	3,05	0,216
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Butyl acetate, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,39	1,46	0,87 – 1,99	3,84	0,098
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Xylene, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,30	1,35	0,90 – 2,35	3,49	0,124
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Xylene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,81	2,25	1,84 – 4,72	7,05	0,001
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Toluene, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,99	2,68	1,90 – 5,19	7,18	0,001
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Toluene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,40	1,49	0,98 – 1,55	4,62	0,095
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Benzene, short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i> (прим: это бензол, бензин – petrol)	0,13	1,14	0,80 – 5,62	2,31	0,533
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Benzene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i> (прим: это бензол, бензин – petrol)	0,10	1,10	0,82 – 5,59	1,98	0,741
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Acetone, short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,08	1,08	0,94 – 1,55	2,92	0,784
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Acetone, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,15	1,16	0,90 – 1,95	2,02	0,630

**Примечание:** В — коэффициент логистической регрессии, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал отношения шансов, p — уровень значимости коэффициента логистической регрессии

**Note:** B — logistic regression coefficient, OR — odds ratio, CI — confidence interval of the odds ratio, p — significance level of the logistic regression coefficient

применяли метод Крускалла-Уоллиса, по качественным — критерий  $\chi^2$ . Взаимосвязи устанавливали методами логистической или линейной регрессии. Различия признавали достоверными при значении вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской

декларацией Всемирной медицинской ассоциации, а также с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование одобрено по результатам этической экспертизы, проведенной комитетом по этике ФГБОУ ВО

Таблица / Table 4

**Иммуногистохимические маркеры пролиферативной активности эндометрия в зависимости от воздействия органических растворителей и наличия ожирения**  
*Immunohistochemical proliferation markers of endometrium depending of organic solvents exposure and obesity*

Параметр <i>Parameter</i>	Контакт с органическими растворителями (n=140) <i>Organic solvents exposure, (n=140)</i>		Без профессиональных рисков здоровью (n=140) <i>Without occupational health risks, (n=140)</i>		P
	С ожирением (n=70) <i>With obesity (n=70)</i>	Без ожирения (n=70) <i>Without obesity (n=70)</i>	С ожирением (n=70) <i>With obesity (n=70)</i>	Без ожирения (n=70) <i>Without obesity (n=70)</i>	
Простая гиперплазия <i>Benign hyperplasia</i>					
Ki-67, %	34,5±2,57 <sup>2,3,4</sup>	21,0±3,76 <sup>1,3,4</sup>	18,3±5,19 <sup>1,2,4</sup>	9,6±3,02 <sup>1,2,3</sup>	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, баллы <i>Estrogen receptors at epithelium, scores</i>	42,8±5,12 <sup>2</sup>	34,5±4,83 <sup>1</sup>	44,1±6,03 <sup>4</sup>	33,7±5,25 <sup>3</sup>	0,007
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, баллы <i>Estrogen receptors at stroma, scores</i>	14,5±4,15	11,3±6,48	23,7±3,75 <sup>4</sup>	17,1±7,11 <sup>3</sup>	0,009
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, баллы <i>Progesterone receptors at epithelium, scores</i>	22,0±2,07	36,9±3,46	21,4±3,98	19,2±2,43	0,246
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, баллы <i>Progesterone receptors at stroma, scores</i>	130,5±21,94	125,8±32,15	120,3±25,7	115,6±23,64	0,323
Атипичная гиперплазия <i>Atypical hyperplasia</i>					
Ki-67, %	55,9±2,51 <sup>2,3,4</sup>	51,4±4,95 <sup>1,3,4</sup>	41,5±3,29 <sup>1,2,4</sup>	30,1±2,18 <sup>2,3,4</sup>	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, баллы <i>Estrogen receptors at epithelium, scores</i>	50,2±9,42 <sup>2,3</sup>	42,0±10,05 <sup>1</sup>	61,5±8,49 <sup>4,1</sup>	52,3±7,16 <sup>3</sup>	0,008
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, баллы <i>Estrogen receptors at stroma, scores</i>	48,3±6,32	43,1±5,17	40,8±6,41	44,3±9,02	0,452
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, баллы <i>Progesterone receptors at epithelium, scores</i>	40,5±5,38	41,2±4,13	47,6±6,38	36,0±5,25	0,125
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, баллы <i>Progesterone receptors at stroma, scores</i>	118,3±35,09	115,1±19,46	109,6±20,44	111,3±22,38	0,187

**Примечание:** достоверность различий: 1 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 — от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 — от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения.

**Note:** differences are significant from: 1 — organic solvents exposure with obesity subgroup, 2 — organic solvents exposure without obesity subgroup, 3 — no occupational health risks with obesity subgroup, 4 — no of occupational health risks without obesity subgroup.

Таблица / Table 5

**Взаимосвязи концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны и уровня экспрессии Ki-67**  
*Associations between organic solvents concentrations at workplace area and level of Ki-67 expression*

Параметр <i>Parameter</i>	B	p	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> , поправленный на авторешаемость <i>R<sup>2</sup> corrected</i>
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Butyl acetate, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,82	0,326	0,25	0,06	0,03
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Butyl acetate, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,75	0,261	0,31	0,10	0,08
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Xylene, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	1,52	0,094	0,45	0,20	0,17
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Xylene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	2,08	0,001	0,92	0,85	0,80
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Toluene, maximal short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	2,45	0,001	0,91	0,83	0,81
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Toluene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	1,60	0,079	0,50	0,25	0,24
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Benzene, short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i> (прим: это бензол, бензин – petrol)	0,34	0,748	0,15	0,02	0,02
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Benzene, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i> (прим: это бензол, бензин – petrol)	0,42	0,436	0,41	0,17	0,16
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Acetone, short-term exposure, mg/m<sup>3</sup></i>	0,21	0,854	0,12	0,01	0,01
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м <sup>3</sup> <i>Acetone, concentration in relation to a reference period of eight-hours time-weighted average, mg/m<sup>3</sup></i>	0,18	0,899	0,10	0,01	0,01

**Примечание:** B — коэффициент линейной регрессии, p — уровень значимости коэффициента линейной регрессии, R — коэффициент детерминации.

**Note:** B — linear regression coefficient, p — significance level of the linear regression coefficient, R — coefficient of determination.

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### Результаты

Оценка гистологических форм гиперплазии эндометрия показала, что процент атипичской гиперплазии был достоверно больше в группе контакта с органическими растворителями, максимальным — в подгруппе с ожирением (табл. 2). Достоверность различий прослеживалась как у лиц с ожирением, так и с

нормальной массой тела. В группе сравнения риск атипичской гиперплазии эндометрия не зависел от факта ожирения.

Логистический регрессионный анализ выявил взаимосвязи атипичской гиперплазии эндометрия со среднесменными концентрациями ксилола и максимальными разовыми концентрациями толуола (табл. 3).

Клинические проявления заболевания в подгруппе контакта с органическими растворителями и ожирения отличались большей частотой аномальных маточных

Таблица / Table 6

**Факторы, ассоциированные с развитием атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями. Многофакторный анализ**  
*Factors associated with atypical endometrial hyperplasia in workers exposed to organic solvents. Multivariate analysis results*

Параметр Characteristic	B	ОШ Odds ratio	95%ДИ 95% CI	Статистика Вальда Wald statistic	p
Стаж, лет Length of service	0,59	1,80	1,15 – 2,49	6,42	0,004
Максимальная разовая концентрация толуола, мг/м <sup>3</sup> Maximal short-term exposure concentration of toluene, mg/m <sup>3</sup>	0,92	2,51	1,82 – 3,99	7,01	0,001
Окружность талии, см Waist circumference, cm	0,52	1,68	1,01 – 2,76	5,39	0,039
Ki-67, баллы Ki-67, scores	0,70	2,01	1,95 – 4,36	6,13	0,011
Рецепторы эстрогенов на эпителии эндометрия, баллы Estrogen receptors on epithelium, scores	0,65	1,92	1,13 – 3,50	6,44	0,025

**Примечание:** В — коэффициент логистической регрессии, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал отношения шансов, p — уровень значимости коэффициента логистической регрессии.

**Note:** B — logistic regression coefficient, OR — odds ratio, CI — confidence interval of the odds ratio, p — significance level of the logistic regression coefficient.

кровотечений – 20 (28,5 %) в сравнении с 11 (15,7%) в подгруппе с профессиональным риском без ожирения, 18 (28,5 %) и 8 (11,1%) в подгруппах сравнения, p=0,001, различия достоверны между всеми подгруппами. Ультразвуковое исследование матки выявило, что у больных, работающих с органическими растворителями и имеющих ожирение, показатель «толщина М-эхо» достоверно больше в сравнении с подгруппой без ожирения и с подгруппой без контакта с химическим фактором. Значения показателя в исследуемых подгруппах составили 12,1±2,47мм, 9,0±2,39мм, 10,1±2,44 мм и 11,0±2,35 мм, p=0,001.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия представлены в таблице 4. Уровень Ki-67, как и ожидалось, был больше при атипической гиперплазии эндометрия. И простая, и атипическая гиперплазии у больных, работающих с органическими растворителями, отличались экспрессией Ki-67, максимальной — в подгруппе с ожирением. Экспрессия рецепторов эстрогенов была больше у лиц с ожирением и не зависела от воздействия химического фактора.

Учитывая выявленные различия исследуемых групп по уровню экспрессии Ki-67 проведён линейный регрессионный анализ взаимосвязей данного показателя с гигиеническими характеристиками (табл. 5). В результате определены взаимосвязи среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой — толуола с уровнем экспрессии Ki-67 на клетках у больных с гиперплазией эндометрия.

Исследование сывороточных концентраций интерлейкинов 1β выявило максимальные повышения у обследованных, имеющих ожирение, — 14,8 ± 2,06 нг/мл в сравнении с 3,3 ± 1,24 нг/мл у работниц без ожирения, 11,5 ± 0,93 нг/мл и 4,0 ± 1,52 нг/мл — в подгруппах контроля, p=0,001. Значения концентраций интерлейкина 6 также зависели от ожирения: 9,0 ± 2,11 нг/мл, 4,2 ± 2,43 нг/мл, 7,0 ± 1,22 нг/мл и 2,7 ± 8,31 нг/мл, p=0,001. Различия между подгруппами, сформированными в зависимости от наличия ожирения, достоверны. В однофакторном логистическом регрессионном анализе концентрации интерлейкина 1β были ассоциированы с развитием атипических вариантов гиперплазии эндометрия [ОШ — 1,25, 95% ДИ — 1,05–2,39, статистика Вальда — 6,9, p=0,009 в основной группе и ОШ — 1,34, 95% ДИ — 1,11–3,71, статистика Вальда — 7,2, p=0,003 в контрольной]. При этом концентрации TGFβ1 были больше у контактировавших с химическим фактором: 759,4±12,35 пг/мл при ожирении и 751,8±9,07 пг/мл при нормальной массе тела. Значения в подгруппах контроля составили 441,7±10,22 пг/мл и 430,2±9,13 пг/мл, p=0,003, достоверность различий по отношению к подгруппам с профессиональным риском.

Дефицит адипонектина был более выражен в подгруппах с ожирением и не зависел от химического фактора. Значения данного показателя в основной группе составили у лиц с ожирением 19,5±3,28 мкг/мл, с нормальной массой тела — 25,2±4,26 мкг/мл, p=0,005. В контрольной группе у больных с ожирением уровень адипонектина

равнялся  $18,6 \pm 5,11$  мкг/мл, с нормальной массой тела —  $27,2 \pm 2,95$  мкг/мл.

При включении в многофакторный логистический регрессионный анализ гигиенических, клинических, иммуногистохимических данных были определены параметры, в наибольшей степени связанные с развитием атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями (табл. 6). Определено, что вероятность атипического варианта гиперплазии эндометрия увеличивали: стаж работы (каждые 5 лет на 80%), максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны (каждые 100 мкг/м<sup>3</sup> в 2,5 раза), окружность талии (сверх 65 см каждые 2 см на 68%), Ki-67 (каждые 10 баллов в 2 раза), рецепторы эстрогенов на эпителии (каждые 10 баллов на 92%).

Решение регрессионного уравнения большее или равное 0,61 соответствовало диагностической чувствительности 85,1%, специфичности — 80,3%. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,85 (95% ДИ 0,75–0,93),  $p=0,001$ .

### Обсуждение

Влияние органических растворителей на развитие злокачественных новообразований и предраковых пролиферативных процессов в настоящее время активно изучается. Доказанными онкогенами для человека (канцерогенами 1 группы по классификации МАИР) являются бензол, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен, орто-толуол. К вероятным канцерогенам для человека (группа IIa) отнесены хлортолуол, стирол, тетрафторэтилен, трихлорпропан. Канцерогенность ксилола показана в фундаментальных исследованиях (относится к группе IIb) [10-13]. Меньше известно о влиянии органических растворителей на формирование гиперпластических процессов. В данном исследовании показано, что у больных с гиперплазией эндометрия контакт с ксилолом и толуолом на производстве ассоциирован с развитием атипических вариантов, частыми маточными кровотечениями, толщиной М-эхо при ультразвуковом исследовании. Сравнением подгрупп и регрессионным анализом определено влияние средней концентрации толуола, максимальной разовой — ксилола на уровень экспрессии Ki-67, что отражает влияние данных веществ на пролиферативную активность. При этом экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона в группах работающих и неэкспонированных женщин

была одинаковой, возможно, влияние токсикантов не связано с гормональной регуляцией. Существенно не различались и сывороточные концентрации интерлейкинов 1β и 6. Одновременно определены высокие сывороточные концентрации профиброзного цитокина TGFβ1 у женщин, работающих в контакте с органическими растворителями. Таким образом, может обсуждаться биомеханизм вмешательства органических растворителей в развитие гиперплазии эндометрия путем индукции системного воспаления низкой активности, но с высоким потенциалом фиброобразования.

У исследуемых больных химический фактор и ожирение оказывали синергический эффект относительно атипической гиперплазии эндометрия, активности пролиферации, частоты кровотечений. Данный результат может быть объяснен одновременным воздействием двух этиологических факторов, а также кумуляцией органических растворителей в жировой ткани, что увеличивает время токсического воздействия [17]. В многофакторном логистическом регрессионном анализе гигиенические параметры и характеристики ожирения были независимыми факторами, связанными с атипической гиперплазией. Полученные данные могут быть использованы для формирования групп риска работающих женщин с гиперплазией эндометрия, нуждающихся в дополнительном обследовании на наличие атипических вариантов.

Ограничениями исследования являются выполнение в одном центре, отсутствие проспективного наблюдения.

### Выводы

1. В условиях воздействия органических растворителей гиперплазия эндометрия характеризуется достоверным увеличением частоты атипического варианта, экспрессии фактора пролиферации Ki-67, сывороточных концентраций профиброзного фактора TGFβ1, частоты аномальных маточных кровотечений, толщины «М-эхо» при ультразвуковом исследовании, в большей степени при наличии ожирения.

2. Стаж работы, максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, уровень экспрессии рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия — факторы, в наибольшей степени ассоциированные с наличием атипической гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Green MP, Harvey AJ, Finger BJ, Tarulli GA. Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. *Environ Res*. 2021;194:110694. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110694>
2. Yu Q, Zhang L, Hou K, Li J, Liu S, et al. Relationship between Air Pollutant Exposure and Gynecologic Cancer Risk. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5353. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105353>
3. Liao Y, Peng S, He L, Wang Y, Li Y, et al. Methylmercury cytotoxicity and possible mechanisms in human trophoblastic HTR-8/SVneo cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;207:111520. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111520>
4. Фесенко М.А., Сивочалова О.В., Федорова Е.В. Профессиональная обусловленность заболеваний репродуктивной системы у работниц, занятых во вредных условиях труда. *Анализ риска здоровью*. 2017;3:92-100. Fesenko M.A., Sivochalova O.V., Fedorova E.V. Occupational reproductive system diseases in female workers employed at workplaces with harmful working conditions. *Health Risk Analysis*. 2017;3:92-100 (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.11>
5. Dumitrascu MC, Mares C, Petca RC, Sandru F, Popescu RI, et al. Carcinogenic effects of bisphenol A in breast and ovarian

- cancers. *Oncol Lett.* 2020;20(6):282.  
<https://doi.org/10.3892/ol.2020.12145>
- Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020;126(12):2775-2783.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.32822>
  - Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232231.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
  - Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Insabato L, Zullo F. Predictive accuracy of hormone receptors in conservatively treated endometrial hyperplasia and early endometrioid carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(1):140.  
<https://doi.org/10.1111/aogs.13733>
  - Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):678.e1-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
  - Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, eds. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
  - Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1192-3.  
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70485-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70485-0)
  - IARC Monographs Vol 125 group. Carcinogenicity of some industrial chemical intermediates and solvents. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):25-26.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30779-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30779-X)
  - Cavallo D, Tranfo G, Ursini CL, Freseghna AM, Ciervo A, et al. Biomarkers of early genotoxicity and oxidative stress for occupational risk assessment of exposure to styrene in the fibre-glass reinforced plastic industry. *Toxicol Lett.* 2018;298:53-59.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.006>
  - Varona-Urbe M, Ibáñez-Pinilla M, Briceno-Ayala L, Herrera D, Chuaire-Noack L, et al. Biomarkers of susceptibility and effect in car painters exposed to organic solvents. *Colomb Med (Cali).* 2020;51(1):e3646.  
<https://doi.org/10.25100/cm.v51i1.3646>
  - Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.  
<https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
  - Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. *Nutr Hosp.* 2020;37(4):786-793.  
<https://doi.org/10.20960/nh.03006>
  - Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. Измерова И.Ф. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.  
Izmerov I.F., ed. *Occupational diseases.* Moscow, GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.)

#### Информация об авторах

**Маринкин Игорь Олегович**, д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, ректор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9409-4823>.

**Шпагина Любовь Анатольевна**, д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [lashpagina@gmail.com](mailto:lashpagina@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

**Лисова Евгения Сергеевна**, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3469-8756>.

**Шпагин Илья Семенович**, д.м.н., доц., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>.

**Котова Ольга Сергеевна**, д.м.н., доц., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>.

**Кузнецова Галина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской

#### Information about the authors

**Igor O. Marinkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, rector, head of department of Obstetrics and Gynaecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9409-4823>.

**Lyubov A. Shpagina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [lashpagina@gmail.com](mailto:lashpagina@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

**Evgeniya S. Lisova**, graduate student of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3469-8756>.

**Ilya S. Shpagin**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>.

**Olga S. Kotova**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>.

**Galina V. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>.

**Evgenij M. Loktin**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the anesthesiology and resuscitation department, doctors'

реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>.

**Локтин Евгений Михайлович**, д.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>.

**Кармановская Светлана Александровна**, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>.

#### **Авторский вклад:**

И.О. Маринкин, Л.А. Шпагина — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации;

Е.С. Лисова — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;

И.С. Шпагин, О.С. Котова, Г.В. Кузнецова, Е.М. Локтин, С.А. Кармановская — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста.

#### **Конфликт интересов.**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>.

**Svetlana A. Karmanovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>.

#### **Authors' contribution:**

I.O. Marinkin, L.A. Shpagina — concept and design, final decision for publication;

E.S. Lisova — concept and design, data collection analysis and interpretation, preparation of the manuscript;

I.S. Shpagin, O.S. Kotova, G.V. Kuznetsova, E.M. Loktin, S.A. Karmanovskaya — data collection analysis and interpretation, preparation of the manuscript.

#### **Conflict of interest.**

Authors declare no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 21.06.2022*

*Доработана после рецензирования / Revised: 11.07.2022*

*Принята к публикации / Accepted: 17.08.2022*