

ПРОГНОЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ С АТИПИЕЙ У ЖЕНЩИН, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Маринкин И.О.¹, Шпагина Л.А.¹, Лисова Е.С.¹, Шпагин И.С.¹,
Котова О.С.¹, Кармановская С.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, e-mail: rector@ngmu.ru

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – распространенное заболевание, ассоциированное с риском развития рака тела матки, преимущественно при атипичном варианте. Патогенетическая и прогностическая значимость органических растворителей (ОР) при ГЭ все еще мало изучена. Проведено одноцентровое одномоментное исследование женщин с ГЭ в постменопаузе, работавших в контакте с ОР (основная группа, n=140), и без профессионального риска здоровью (группа сравнения, n=140). Ожирение было у 70 больных основной группы и у 68 – контрольной. На рабочих местах больных основной группы (маляры) концентрации ОР превышали ПДК в 1,2–5,0 раз. Оценивали гигиенические, клинико-морфологические и молекулярные характеристики. Взаимосвязи определяли методом многофакторной логистической регрессии. Отличием ГЭ при воздействии ОР была высокая частота атипичного варианта, максимальная при ожирении (34,3%). Воздействие ОР было независимо взаимосвязано (ОШ; 95% ДИ) с экспрессией Ki-67 в эндометрии (1,06; 1,00–1,12), концентрациями в крови PDGF-AB (1,15; 1,10–1,19) и интерлейкина-1β (1,42; 1,10–1,85). Многофакторный прогноз ГЭ с атипией у работающих включал (ОШ; 95% ДИ) стаж работы (2,07; 1,40–3,04), максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны (1,13; 1,04–1,23), окружность талии (1,25; 1,05–1,49), концентрацию PDGF-AB крови (1,11; 1,01–1,23). Органические растворители влияют на клинико-морфологические и молекулярные особенности ГЭ и являются независимыми факторами прогноза ГЭ с атипией.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, органические растворители, профессионально обусловленные заболевания, химический фактор.

PROGNOSIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITH ATYPIA IN WOMEN WORKED IN CONDITIONS OF ORGANIC SOLVENTS EXPOSURE

Marinkin I.O.¹, Shpagina L.A.¹, Lisova E.S.¹, Shpagin I.S.¹, Kotova O.S.¹,
Karmanovskaya S.A.¹

¹FSBEI HE Novosibirsk State Medical University Ministry of Health Russia, Novosibirsk, e-mail: rector@ngmu.ru

Endometrial hyperplasia (EH) – common disease, associated with the risk of cancer of the corpus uteri, predominantly in atypical variant. Pathogenetic and precision significance of the organic solvents in EH is not studied enough yet. A single center cross sectional study of the postmenopausal women with EH worked in the conditions of organic solvents exposure (main group, n=140, of them 70 with obesity) and without of occupational health risk (comparison group, n=140, of them 68 with obesity), performed. Air concentrations of the organic solvents at the workplaces of the patients of the main group (painters) was 1.2–5.0 times above occupational exposure limits. Hygienic, clinical, morphological and molecular characteristics were assessed. Relationships were established by multiply logistic regression method. The peculiarity of the EH under the organic solvent exposure was high rate of the atypical variant, which was maximal in the obesity subgroup (34.3%). Organic solvents exposure was independently associated (OR, 95% CI) with Ki-67 expression in the endometrium (1.06; 1.00–1.12), blood concentrations of the PDGF-AB (1.15; 1.10–1.19) and interleukine-1β (1.42; 1.10–1.85). Multiply prognosis of EH with atypia in workers included (OR, 95% CI): length of service (2.07; 1.40–3.04), maximal toluene short-term exposure at the workplaces air (1.13; 1.04–1.23), waist circumference (1.25; 1.05–1.49), blood concentration of the PDGF-AB (1.11; 1.01–1.23). Organic solvents impacts the clinical, morphological and molecular peculiarities of the EH and are the independent precision factors of the EH with atypia.

Keywords: Endometrial hyperplasia, organic solvents, occupationally related diseases, chemical factor.

Гиперплазия эндометрия – распространенное заболевание, ассоциированное с риском развития рака тела матки. Инцидент злокачественной трансформации в течение года является

максимальным при гиперплазии эндометрия с атипией – 8,2%, тогда как при гиперплазии без атипии – только 2,6% [1]. Частота рака эндометрия на момент диагностики атипической гиперплазии оценивается в 32,6–48,5% [1, 2]. По данным Государственной медицинской статистики (форма № 7), в Российской Федерации рак тела матки по распространенности занимает 3-й ранг в структуре онкологических заболеваний у женщин. В 2021 году распространенность равнялась 191,6 : 100 000 населения, или 8,1% всех онкозаболеваний. Смертность в течение первого года после диагностики составила 7%, общая смертность – 1,9% [3, с. 4, 138–144].

Известные факторы риска гиперплазии эндометрия связаны в первую очередь с абсолютной или относительной гиперэстрогенией (ожирение, сахарный диабет, ранняя менархе, поздняя постменопауза и др.) или с генетической предрасположенностью (например, синдром Линча) [4, 5]. Роль воспаления, дисбаланса ростовых факторов и канцерогенов все еще малоизучена. Вместе с тем, ожирение – наиболее значимый фактор риска [5], помимо эндокринного дисбаланса формирует персистирующее воспаление низкой активности [6], являющееся, в свою очередь, одним из патогенетических механизмов канцерогенеза [7]. Не исключена и роль профессиональных факторов, в первую очередь химических, так как пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст, 50–54 года [5]. В условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной среды заняты 21,2% работающих женщин, в том числе в контакте с химическим фактором – 4,7% [8, с. 143]. В условиях современного производства в число наиболее распространенных токсикантов входят органические растворители. Данный класс веществ характеризуется системностью действия и возможностью канцерогенного эффекта [9, с. 144, 182–187]. Токсичность органических растворителей увеличивается при наличии ожирения за счет кумуляции и однонаправленного влияния на продукцию кислородных радикалов [9, с. 144, 182–187]. Механизм действия органических растворителей позволяет предположить возможность их вмешательства в патогенез гиперпластических предраковых заболеваний эндометрия, данный вопрос требует изучения.

Современная диагностика гиперплазии эндометрия основана на гистологическом исследовании [5]. Определенная субъективность морфологической оценки, очаговый характер поражения эндометрия определяют целесообразность поиска дополнительных прогностических критериев. При этом важным является прогнозирование не только самого заболевания, но и его особенностей, в первую очередь – атипической гиперплазии. В связи с этим представляет интерес оценка прогностической значимости факторов риска. Для управления профессиональным риском здоровью работающих женщин требуются данные о прогностической значимости параметров условий труда.

Цель исследования – установить фенотип гиперплазии эндометрия у работающих в контакте с органическими растворителями в зависимости от наличия ожирения и выявить наиболее значимые факторы прогноза гиперплазии эндометрия с атипией.

Материалы и методы исследования. Выполнено одноцентровое одномоментное неинтервенционное клиническое исследование. Основная исследуемая группа – 140 женщин с гиперплазией эндометрия, подвергавшихся воздействию органических растворителей на рабочем месте, группа сравнения – 140 больных гиперплазией эндометрия без профессионального риска здоровью. Ожирение было у 70 больных основной группы и 68 – контрольной, $p < 0,01$.

Группы сформированы на основании следующих критериев включения и невключения. Критерии включения – письменное информированное согласие больной на участие в исследовании, диагноз «гиперплазия эндометрия», возраст от 50 до 65 лет включительно, менопауза в течение 2 лет и более, в основную группу – контакт с органическими растворителями в связи с выполнением трудовых функций не менее 5 лет, в группу сравнения – отсутствие на рабочем месте воздействия химического фактора (в том числе в концентрациях менее предельно допустимых) за весь период трудовой деятельности, в подгруппы с ожирением – индекс массы тела 30 и более, окружность талии более 80 см, отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85.

Критерии невключения – отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, неспособность/неготовность понимать и выполнять требования протокола исследования, наличие противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования, прием эстроген-гестагенных препаратов в настоящее время или в течение 1 месяца и более в анамнезе, индекс массы тела менее 18, наличие подтвержденных злокачественных новообразований любой локализации, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических воспалительных заболеваний другой локализации, синдрома поликистозных яичников, тяжелого сахарного диабета в стадии декомпенсации, цирроза печени или гепатита с печеночной недостаточностью, анамнестические данные об отсутствии родов, раннем возрасте начала менструаций, семейном анамнезе рака яичников, толстой кишки или матки.

Место работы больных основной группы – предприятия машиностроения (код ОКВЭД 2020 30.30.32), профессия – маляр. Основным неблагоприятным фактором производственной среды был химический, а именно наличие в воздухе рабочей зоны ксилола, толуола, ацетона, бензина с превышением предельно допустимых концентраций в 1,2–5,0 раз. В большей степени были увеличены значения максимальных разовых (пиковых) концентраций. Химический фактор воздействовал в течение всей рабочей смены. Стаж работы в контакте с

органическими растворителями равнялся 21,5 (18; 28) года, в подгруппе с ожирением – 22 (18; 28) года, без ожирения – 21 (19; 27) год, $p=0,422$.

К моменту включения в исследование 29 (20,7%) больных прекратили работу в контакте с органическими растворителями: в подгруппе с ожирением – 14 (20,0%), без ожирения – 15 (21,4%) человек. Период после прекращения работы в контакте с химическим фактором равнялся 3 (1; 5) года, в подгруппе с ожирением 3 (1; 5) года; без ожирения – 2,5 (1; 5) года.

Диагноз гиперплазии эндометрия у всех больных был основан на результатах гистологического исследования [5, 10]. Ожирение диагностировали по критерию ВОЗ – индекс массы тела более 25. Диагноз абдоминального ожирения соответствовал критерию Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) 2005 – окружность талии более 80 см [11].

Исследуемые страты были сопоставимы по возрасту – 58 (49; 58) лет в подгруппе профессионального риска с ожирением, 57 (45; 64) лет в подгруппе профессионального риска без ожирения, 56 (46; 65) лет и 57 (45; 63) лет в группе сравнения у больных с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $p=0,352$. Также подгруппы не различались по продолжительности менопаузы – 12 (6; 14) лет, 12 (5; 14) лет, 11 (5; 16) лет и 12 (5; 15) лет соответственно, $p=0,583$, распространенности курения – 12 (17,1%), 13 (18,6%), 13 (19,1%) и 14 (19,1%) курящих лиц, $p=0,629$. У больных с ожирением была выше частота миомы матки – 18 (25,7%) и 19 (27,9%) случаев в группах с наличием и отсутствием профриска в сравнении с 14 (20%) и 10 (13,8%) в подгруппах без ожирения, $p=0,002$. Основным коморбидным экстрагенитальным заболеванием была артериальная гипертензия, частота в основной группе больше в сравнении с группой сравнения. При этом у лиц с профессиональным риском частота артериальной гипертензии в подгруппах с ожирением и нормальной массой тела не различалась – 19 (27,1%) и 17 (24,3%), в группе сравнения – была больше при ожирении – 11 (16,2%) и 7 (9,7%), $p=0,009$.

Лечение и диспансерное наблюдение всех больных проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями по гиперплазии эндометрия.

Все процедуры исследования соответствовали принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также этическим нормам и правилам, изложенным в Бюллетене Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Всем больным выполнены общеклиническое и гинекологическое исследование, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, гистероскопия с биопсией или лечебно-диагностическое выскабливание полости матки с гистологическим исследованием ткани

эндометрия методами световой микроскопии и иммуногистохимии, с определением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на клетках эпителия и стромы, маркера пролиферации белка Ki-67. Концентрации белков в сыворотке крови измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа сэндвич-типа. Исследованы уровни интерлейкинов 1 β и 6, фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), тромбоцитарного фактора роста (PDGF AB), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1), адипонектина, лептина, С-реактивного белка. Концентрацию в крови фибриногена измеряли методом Клаусса. Общий анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS 23 и Statistica 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p=0,01$ с учетом поправки Бонферрони. Соответствие данных нормальному распределению оценивали методом Колмогорова–Смирнова.

Выполнены стандартные методы описательной статистики. Для непрерывных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M\pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me (Q1; Q3)$). Ординальные и номинальные (качественные) переменные выражены в долях. По непрерывным переменным группы сравнивали методом Крускала–Уоллиса, по качественным – критерием χ^2 .

Для определения взаимосвязей использовали метод логистической регрессии. Зависимыми (прогнозируемыми) переменными были (1) факт формирования гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и (2) атипичная гиперплазия у больных с профессиональным фактором риска. Выполнены однофакторный и многофакторный анализы. Перед многофакторным анализом выполняли проверку независимых переменных на коллинеарность, в случае выявления взаимосвязей в модель включали одну (наиболее клинически значимую) из таких переменных. В результате в качестве независимых переменных были оценены возраст, статус курения, продолжительность менопаузы, индекс массы тела, окружность талии, частота аномальных маточных кровотечений, гематокрит в период аномального маточного кровотечения, наличие анемии, толщина М-Эхо, Ki-67, рецепторы эстрогенов, прогестерона на клетках эндометрия, стромы, концентрации в крови С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкинов 1 β , 6, трансформирующего фактора роста β 1, тромбоцитарного фактора роста AB, фактора роста фибробластов-2, адипонектина, лептина; в группе рабочих – максимальные разовые и среднесменные концентрации в воздухе рабочей зоны бутилацетата, ксилола, толуола, бензина, ацетона, стаж работы, продолжительность постконтактного периода. Построение многофакторных моделей осуществляли последовательным включением факторов. Для

оценки качества модели использованы критерии 2 Log правдоподобие, R-квадрат Кокса и Снелла, R-квadrата Найджелкерка. Практическая ценность многофакторных моделей определена методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой, большая или равная 50%, означала приемлемую различающую способность модели.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота гиперплазии эндометрия с атипией была больше в группе работающих в условиях воздействия химического фактора – у 37 (26,4%), в группе сравнения – у 12 (8,5%) больных, $\chi^2=15,4$, $p>0,001$. При стратификации по наличию ожирения частота атипической гиперплазии эндометрия была максимальной в подгруппе рабочих с ожирением – 24 (34,3 %) случая, в подгруппе без ожирения – 13 (18,6 %), в группе сравнения у женщин с ожирением и нормальной массой тела – 7 (10,3 %) и 5 (6,9 %) соответственно, $\chi^2=21,7$, $p>0,001$.

В однофакторном регрессионном анализе с развитием гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей с вероятностью $p>0,01$ были взаимосвязаны (ОШ и 95% ДИ): атипический гистологический вариант гиперплазии эндометрия (3,832, 1,901–7,723), толщина М-эхо (1,217, 1,021–1,451), уровень экспрессии Ki-67 в эндометрии (1,164, 1,121–1,210), сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 β (1,532, 1,378–1,708), интерлейкина 6 (1,304, 1,173–1,450), профиброзных ростовых факторов PDGF-AB (1,158, 1,118–1,198), TGF- β 1 (1,183, 1,001–1,339), FGF-2 (1,2652, 1,013–1,632), лептина (0,822, 0,626–0,997).

В подгруппе воздействия химического фактора с атипическим вариантом гиперплазии эндометрия с вероятностью $p>0,01$ были связаны (ОШ, 95% ДИ): среднесменные концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны (2,25, 1,84–4,72), максимальные разовые концентрации толуола в воздухе рабочей зоны (2,68, 1,90–5,19), стаж работы (1,872, 1,515–2,313), окружность талии (1,135, 1,077–1,197), толщина М-эхо (1,236, 1,098–1,557), уровень экспрессии Ki-67 в эндометрии (1,303, 1,187–1,431), рецепторов эстрогенов на эпителии эндометрия (1,093, 1,041–1,149) сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 β (1,257, 95% ДИ 1,052–1,394), интерлейкина 6 (1,216, 1,028–1,439), профиброзного ростового фактора PDGF-AB (1,349, 1,165–1,563), лептина (1,088, 1,029–1,151).

Методом многофакторной логистической регрессии с последовательным включением факторов в модель определены параметры, независимо и в наибольшей степени ассоциированные с формированием гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. Такими факторами были: экспрессия Ki-67 в ткани эндометрия, концентрация в крови PDGF-AB и интерлейкина-1 β (табл. 1).

Факторы, ассоциированные с развитием гиперплазии эндометрия при воздействии органических растворителей (многофакторный анализ)

Параметр	B	Отношение шансов	95% ДИ	Тест Вальда	p
Константа	-13,54	10 ⁻⁶		38,76	<0,001
Ki-67, %	0,055	1,057	1,001–1,116	3,86	0,049
PDGF-AB, нг/мл	0,138	1,148	1,104–1,194	7,84	<0,001
Интерлейкин-1β, нг/мл	0,351	1,421	1,095–1,845	6,98	0,008

Взаимосвязь описывается формулой:

$$\text{Воздействие органических растворителей} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

в которой $x = -13,54 + 0,055 \times \text{Ki-67} + 0,138 \times \text{PDGF-AB} + 0,351 \times \text{ИЛ-1}\beta$,

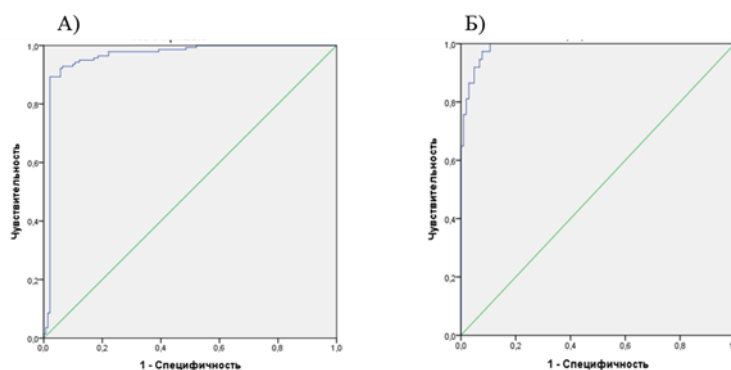
где: воздействие органических растворителей – формирование гиперплазии эндометрия в условиях контакта с органическими растворителями на рабочем месте;

Ki-67 – экспрессия белка Ki-67 в ткани эндометрия, измеренная методом иммуногистохимии и выраженная в процентах;

PDGF-AB – концентрация в крови тромбоцитарного фактора роста AB, измеренная методом твердофазного иммуноферментного анализа и выраженная в нг/мл;

ИЛ-1β – концентрация в крови интерлейкина 1β, измеренная методом твердофазного иммуноферментного анализа и выраженная в нг/мл.

По результатам ROC-анализа точкой отсечения было значение уравнения регрессии, большее или равное 0,202. При этом диагностическая чувствительность модели составляла 95,0%, специфичность – 87,9%. Площадь под кривой «чувствительность – специфичность» равнялась 0,962 (95% ДИ 0,936–0,988), $p < 0,001$ (рис. 1А). Значение 2 Log правдоподобия модели равнялось 70,5, R-квadrата Кокса и Снелла – 0,678, R-квadrата Найджелкерка – 0,805. Таким образом, модель объясняет до 80,5% дисперсии внешнего этиологического фактора.



Кривая операционных характеристик многофакторного анализа: А – фенотипа гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей, переменная отклика – факт воздействия профессионального фактора; Б – дополнительного критерия атипичической гиперплазии эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей

Аналогичным способом был разработан многофакторный критерий атипичического варианта гиперплазии эндометрия для лиц высокого профессионального риска (табл. 2). Переменная отклика была выбрана с учетом клинической значимости атипичической гиперплазии эндометрия как предракового состояния.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с атипичической гиперплазией эндометрия у больных, подвергавшихся воздействию органических растворителей

Параметр	В	Отношение шансов	95%ДИ	Тест Вальда	р
Константа	-91,5	0,000484		12,17	<0,001
Стаж, лет	0,725	2,065	1,400–3,044	13,39	<0,001
Концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, максимальная разовая мг/м ³	0,122	1,130	1,039–1,227	8,26	0,004
Окружность талии, см	0,220	1,247	1,045–1,487	6,01	0,014
PDGF-AB крови, нг/мл	0,107	1,113	1,007–1,230	4,36	0,037

Была получена следующая формула:

$$\text{Атипичическая гиперплазия эндометрия} = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

в которой $x = -91,5 + 0,725 \times \text{стаж} + 0,122 \times \text{МПК толуола} + 0,220 \times \text{ОТ} + 0,107 \times \text{PDGF-AB}$,

где: атипичическая гиперплазия эндометрия – гистологический вариант гиперплазии эндометрия с атипией;

стаж – стаж работы в контакте с органическими растворителями, лет;

МПК толуола – максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, мг/м³;

ОТ – окружность талии, см;

PDGF-AB – концентрация в крови PDGF-AB, нг/мл.

По результатам ROC-анализа точкой отсечения было значение решения уравнения логистической регрессии, большее или равное 0,262. При этом диагностическая чувствительность модели равнялась 91,9%, специфичность – 95,1%. Площадь под кривой «чувствительность – специфичность» составила 0,987 (95% ДИ 0,974–0,998), $p < 0,001$ (рис. 1Б).

Значение 2 Log правдоподобия модели равнялось 25,34, R-квадрата Кокса и Снелла – 0,622, R-квадрата Найджелкерка – 0,909. Модель объясняет до 90,5% дисперсии атипического гистологического типа у женщин с гиперплазией эндометрия, подвергавшихся воздействию органических растворителей.

Таким образом, в результате проведенного исследования были установлены ассоциации воздействия органических растворителей с фенотипическими и патогенетическими особенностями гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей – высокой частотой атипической гиперплазии, увеличением толщины М-эхо, пролиферативной активностью клеток эндометрия (увеличением экспрессии белка Ki-67), увеличением концентрации в крови провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6, профиброзных и ростовых факторов TGF- β 1, FGF-2, PDGF-AB. При этом у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей, определяли взаимосвязи с атипическим вариантом гиперплазии эндометрия как гигиенических параметров, маркеров пролиферации, воспаления, ростовых факторов, так и параметров, характеризующих чувствительность эндометрия к эстрогенам, а также отражающих тяжесть ожирения. В многофакторном анализе были значимы и гигиенические, и метаболические показатели. Можно предположить синергизм влияния на развитие атипической гиперплазии эндометрия химического фактора и ожирения. Выявленные ассоциации с молекулярными факторами показывают, что в числе механизмов влияния органических растворителей на развитие предракового процесса эндометрия могут быть развитие системного воспаления, а также модификация профиля ростовых факторов. Вероятно, эти же процессы могут отвечать за синергизм с ожирением [6].

Ранее проведенными исследованиями определены связи уровня Ki-67 с гиперплазией с атипией [12], взаимосвязь с воздействием органических растворителей ранее изучена не была. Интерлейкины 1 и 6, TGF- β 1, FGF-2, PDGF-AB – молекулы, уровень которых в исследуемой когорте отличал группу гиперплазии эндометрия при воздействии органических растворителей, известны как одни из регуляторов процесса канцерогенеза [13–15]. У исследуемых больных определены связи с атипической гиперплазией эндометрия рецепторов эстрогенов, что соответствует ранее известным данным о патогенезе этого заболевания [5].

Заключение. Перспективными многофакторными критериями наличия у больных с высоким профессиональным риском неблагоприятного атипического варианта гиперплазии

эндометрия являются стаж работы в условиях воздействия органических растворителей, максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрация в крови PDGF-AB. Полученные данные подчеркивают важность оценки условий труда при определении прогноза и стратегии ведения больных.

Список литературы

1. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D., Wylie J., McMenamin Ú.C. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2020. Vol. 15. no 4. P. e0232231. DOI: 10.1371/journal.pone.0232231.
2. Vetter M.H., Smith B., Benedict J., Hade E.M., Bixel K., Copeland L.J., Cohn D.E., Fowler J.M., O'Malley D., Salani R., Backes F.J. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia // Am J. Obstet Gynecol. 2020. Vol. 222. no.1. P. 60.e1-60.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.002.
3. Каприн А.Д. (ред), Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
4. Ruan H., Chen S., Li J., Ma L., Luo J., Huang Y., Ying Q., Zhou J. Development and Validation of a Nomogram Prediction Model for Endometrial Malignancy in Patients with Abnormal Uterine Bleeding // Yonsei Med. J. 2023. Vol. 64 (3). P. 197-203. DOI: 10.3349/yunj.2022.0239.
5. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е., Думановская М.Р., Сутурина Л.В., Сметник А.А., Тоноян Н.М., Филиппов О.С., Хохлова С.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 (дата обращения: 22.06.2023).
6. Kamińska M.S., Lubkowska A., Panczyk M., Walaszek I., Grochans S., Grochans E., Cybulska A.M. Relationships of Body Mass Index, Relative Fat Mass Index, and Waist Circumference with Serum Concentrations of Parameters of Chronic Inflammation // Nutrients. 2023. Vol. 15 (12). P. 2789. DOI: 10.3390/nu15122789.
7. Kolb R., Sutterwala F.S., Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two // Curr Opin Pharmacol. 2016. Vol. 29. P. 77-89. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.005.
8. Галкин С.С. (ред), Бобылев С.Н., Бурлакова Е.А., Ваган И.С., Васильев И.В., Волков И.Н., Гохберг Л.М., Егоренко С.Н., Заварина Е.С., Зарубина Е.В., Кенчадзе Д.Д., Косарев А.Е., Лайкам К.Э., Малева Т.М., Нестеров В.Н., Окладников С.М., Оксенойт Г.К., Рыжикова З.А.,

Рябушкин Б.Т., Суринов А.Е., Шаповал И.Н. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. – Р76 М., 2022. 691 с.

9. Профессиональная патология: национальное руководство / Под ред. Измерова И.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.

10. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G., Zullo F. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. 2019. Vol. 299. no. 5. P. 1233-1242. DOI: 10.1007/s00404-019-05103-1.

11. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // Diabet Med. 2006. no. 23. P. 469-480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.

12. Ghalib Farhood R., Abd Ali Al-Humairi I. Immunohistochemical Study of Ki-67 in Hyperplastic and Endometrium Carcinoma: A Comparative Study // Arch Razi Inst. 2022. Vol. 77. no. 1. P. 229-234. DOI: 10.22092/ARI.2021.356540.1865.

13. Pretre V., Papadopoulos D., Regard J., Pelletier M., Woo J. Interleukin-1 (IL-1) and the inflammasome in cancer // Cytokine. 2022. Vol. 153. P. 155850. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155850.

14. Pandey P., Khan F., Upadhyay T.K., Seungjoon M., Park M.N., Kim B. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies // Biomed Pharmacother. 2023. Vol. 161. P. 114491. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114491.

15. Caja L., Dituri F., Mancarella S., Caballero-Diaz D., Moustakas A., Giannelli G., Fabregat I. TGF- β and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer // Int. J. Mol Sci. 2018. Vol. 19 (5). P. 1294. DOI: 10.3390/ijms19051294.