

EDN: <https://elibrary.ru/tqilbw>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-226-233>

УДК 613.02:618.1:57.004

© Коллектив авторов, 2023

Лисова Е.С., Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Котова О.С., Кармановская С.А., Локтина К.Е.

Особенности синдрома анемии у женщин с гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от ожирения

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ползунова 21, Новосибирск, 630051

Введение. Органические растворители обладают гематотоксическим эффектом, что приводит к развитию анемии. Гиперплазия эндометрия также может быть причиной снижения уровня гемоглобина крови. Фенотип анемии при сочетании данных заболеваний все ещё изучен недостаточно. Воздействие органических растворителей связано с канцерогенным риском, при этом мало известна их роль в развитии предраковых состояний.

Цель исследования — изучить особенности анемии у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения.

Материалы и методы. Дизайн исследования — одноцентровое одномоментное наблюдательное. Включены женщины с гиперплазией эндометрия, подтверждённой гистологическим исследованием, работавшие в условиях воздействия органических растворителей ($n=140$, основная группа, из них 70 — с ожирением по критериям ВОЗ) или не имевшие профрисков здоровью ($n=140$, группа сравнения, из них 68 с ожирением). Больные основной группы — маляры на предприятии машиностроения. Концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны превышали ПДК в 1,2–5,0 раза, стаж работы составлял 21,5 (18; 28) года.

Результаты. Анемии зарегистрированы у 72,9% работниц с ожирением, 54,2% работниц без ожирения, 33,8% и 25,0% больных группы сравнения с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $\chi^2=8,2$, $p=0,008$. В условиях контакта с органическими растворителями у 60,7% больных анемия была нормо- или макроцитарной, нормо- или гиперхромной, гипорегенераторной. В подгруппе ожирения и атипической гиперплазии эндометрия наблюдали минимальные значения гемоглобина — 95 (90; 105) г/л и ретикулоцитов — 1 (0,5; 2) %, максимальные значения среднего объёма эритроцита — 98 (92; 107) фл и среднего содержания гемоглобина в эритроците — 35(34; 38) пг. Методом логистической регрессии определена ассоциация данного варианта анемии с атипической гиперплазией эндометрия, ОШ 2,51, 95% ДИ 1,08–5,85, $p=0,033$. В группе сравнения характеристики анемии соответствовали железодефицитной.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с набором больных в одном центре.

Заключение. Анемия у женщин с гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризуется нормо- или гиперхромией, нормо- или макроцитозом, гипорегенерацией, в большей степени при наличии ожирения, и связана с атипическим гистологическим типом заболевания.

Этика. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Ключевые слова: химический фактор; органические растворители; гематологический синдром; гиперплазия эндометрия

Для цитирования: Лисова Е.С., Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Котова О.С., Кармановская С.А., Локтина К.Е. Особенности синдрома анемии у женщин с гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от ожирения. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(4): 226–233. <https://elibrary.ru/tqilbw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-226-233>

Для корреспонденции: Шпагина Любовь Анатольевна, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ, д-р мед. наук. E-mail: lashpagina@gmail.com

Участие авторов:

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

Маринкин И.О. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Котова О.С. — сбор данных, написание текста;

Кармановская С.А. — сбор данных;

Локтина К.Е. — сбор данных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Дата поступления: 28.12.2021 / Дата принятия к печати: 17.03.2023 / Дата публикации: 10.04.2023

Evgeniya S. Lisova, Igor O. Marinkin, Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Svetlana A. Karmanovskaya, Khristina E. Loktina

Features of anemia syndrome in women with endometrial hyperplasia working under the influence of organic solvents and depending on obesity

Novosibirsk State Medical University, 21, Polzunova St., Novosibirsk, 630051

Introduction. Organic solvents have a hematotoxic effect, which leads to the development of anemia. Endometrial hyperplasia may also be the cause of a decrease in blood hemoglobin levels. The phenotype of anemia in combination of these diseases is still insufficiently studied. Exposure to organic solvents is associated with a carcinogenic risk, while their role in the development of precancerous conditions is little known.

The study aims to research the features of anemia in patients with endometrial hyperplasia under the influence of organic solvents and depending on the obesity factor.

Materials and methods. The design of the study is a single-center, single-stage observational. The researchers formed 2 groups of women with endometrial hyperplasia confirmed by histological examination, who worked under conditions of exposure to organic solvents (n=140, the main group, 70 of them obese according to WHO criteria) or who had no health risks (n=140, the comparison group, 68 of them obese). The patients of the main group are painters at a machine-building enterprise. Organic solvents concentrations at the workplace air were 1.2–5.0 times above occupational exposure limits, length of service was 21.5 (18; 28) years.

Results. Scientists have registered anemia in 72.9% of obese workers, 54.2% of non-obese workers, 33.8% and 25.0% of patients in the comparison group with obesity and normal body weight, respectively, $\chi^2=8.2$, $p=0.008$. In contact with organic solvents, 60.7% of patients had anemia normal- or macrocytic, normal- or hyperchromic, hyporegenerative. In the subgroup of obesity and atypical endometrial hyperplasia, we have watched the minimum values of hemoglobin — 95 (90; 105) g/l and reticulocytes — 1 (0.5; 2), the maximum values of the average erythrocyte volume — 98 (92; 107) fl and the average hemoglobin content in the erythrocyte — 35 (34; 38) pg. The researchers have determined the association of this variant of anemia with atypical endometrial hyperplasia by logistic regression, OR 2.51, 95% CI 1.08–5.85, $p=0.033$. In comparison group, all patients had iron-deficiency anemia.

Limitations. The limitations of the study are related to the recruitment of patients in one center.

Conclusion. Anemia in women with endometrial hyperplasia in conditions of organic solvents exposure is normo- or hyperchromic, normo- or macrocytic, hyporegenerative, most prominent in patients with obesity, and associated with atypical histological type of the disease.

Ethics. The authors have carried out the study in compliance with the Ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association and in accordance with the Ethical norms and rules provided for by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of Russia No. 3 of 2002 "On the procedure for conducting biomedical research in humans". The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health.

Keywords: chemical factor; organic solvents; hematological syndrome; endometrial hyperplasia

For citation: Lisova E.S., Marinkin I.O., Shpagina L.A., Kotova O.S., Karmanovskaya S.A., Loktina K.E. Features of anemia syndrome in women with endometrial hyperplasia working under the influence of organic solvents and depending on obesity. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(4): 226-233. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-226-233> <https://elibrary.ru/tqilbw> (in Russian)

For correspondence: Lyubov A. Shpagina, the Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: lashpagina@gmail.com

Information about the authors: Lisova E.S. <https://orcid.org/0000-0002-3469-8756>
 Marinkin I.O. <https://orcid.org/0000-0002-9409-4823>
 Shpagina L.A. <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>
 Kotova O.S. <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>
 Karmanovskaya S.A. <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>
 Loktina K.E. <https://orcid.org/0000-0002-0855-6308>

Contribution:

Lisova E.S. — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing the text
 Marinkin I.O. — research concept and design, data analysis and interpretation, writing the text
 Shpagina L.A. — research concept and design, data analysis and interpretation, writing the text
 Kotova O.S. — data collection, writing the text
 Karmanovskaya S.A. — data collection
 Loktina K.E. — data collection

Funding. The study had no funding.

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

Received: 27.02.23 / Accepted: 17.03.2023 / Published: 10.04.2023

Введение. В структуре профессиональной патологии заболевания от воздействия химического фактора составляют 14,8%, что соответствует четвертому рангу, из них 16,6% приходится на хронические интоксикации [1]. Достижения медицины труда последних десятилетий, технологическое совершенствование производственных процессов позволили значительно уменьшить интенсивность воздействия химического фактора на организм работающих. В результате «классические» хронические интоксикации в настоящее время практически не встречаются, преобладают малосимптомные формы. Одновременно увеличивается значимость других механизмов воздействия ксенобиотиков, таких как способность индуцировать процессы системного воспаления, оксидативного стресса, канцерогенез [2]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение влияния химического фактора на здоровье работающих в современных условиях.

Профессиональные риски здоровью работающих женщин характеризуются высокой чувствительностью репро-

дуктивной системы к воздействию токсичных веществ [3]. В современной структуре экономики значительная доля женщин занята на рабочих местах с контактом с органическими растворителями [4]. Известно, что вещества данного класса обладают прямыми и косвенными эффектами на генетический аппарат клеток [5–8]. Канцерогенный риск может быть реализован в том числе и за счёт развития предраковых заболеваний и состояний. Гиперплазия эндометрия — распространённое предраковое заболевание, характеризующееся значительной гетерогенностью риска злокачественной трансформации. При атипической гиперплазии частота малигнизации составляет 20%–50% [9–11], при простой — менее 5% [10, 11]. Таким образом, для эффективного управления риском здоровью работающих женщин необходимо изучение влияния органических растворителей на развитие неблагоприятного гистологического варианта заболевания. Так как при длительном контакте органические растворители накапливаются в жировой ткани [12],

то в таких исследованиях целесообразна оценка фактора ожирения.

Специфичным проявлением токсического эффекта органических растворителей является гипопластическая анемия [12]. Наличие гиперплазии эндометрия также часто сопровождается развитием анемических синдромов, прежде всего вследствие кровотечений. Взаимодействие различных механизмов анемии может приводить к изменению фенотипических характеристик, что затрудняет диагностику и определяет особенности стратегии лечения и профилактики. Таким образом, изучение анемии у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей является актуальным.

Цель исследования — изучить особенности анемии у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое когортное одномоментное наблюдательное клиническое исследование. Основная исследуемая группа — женщины с гиперплазией эндометрия, подвергавшиеся воздействию органических растворителей на рабочем месте ($n=140$, из них 70 — с ожирением и 70 с нормальной массой тела). Группа сравнения — женщины без профессионального риска здоровью ($n=140$, из них 68 — с ожирением и 72 — с нормальной массой тела). Объём выборки был рассчитан при помощи номограммы Альтмана. Исходя из планируемой мощности исследования 0,8, стандартизованной разнице 0,4 для ординальных переменных, 0,6 для непрерывных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых больных составляет 200 человек. Критерии включения и невключения больных в исследование представлены в **таблице 1**.

Диагноз гиперплазии эндометрия был основан на данных гистологического исследования (всем больным выполнены гистероскопия с биопсией эндометрия или раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки с последующим гистологическим исследованием) [13, 14]. Ожирение определяли по критериям ВОЗ — индекс массы тела более 30, абдоминальное ожирение по критериям Международной Федерации Диабета

(International Diabetes Federation, IDF) 2005 — окружность талии более 80 см [15, 16].

Больные основной группы работали на предприятиях машиностроения в профессии маляра (код ОКВЭД 2020 30.30.32). Основным неблагоприятным фактором производственной среды являлся комплекс токсических веществ, наибольший удельный вес среди которых имели органические растворители — ксилол, толуол, ацетон, бензин в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 1,2–5,0 раза. Стаж работы в данных условиях составил 21,5 (18; 28) года, в подгруппе с ожирением — 22 (18; 28) года, без ожирения 21 (19; 27) год, $p=0,422$. Из всех обследуемых, в постконтактном периоде находились 29 (20,7%) больных, в подгруппе с ожирением 14 (20,0%), без ожирения — 15 (21,4%). Продолжительность периода после прекращения работы в контакте с химическим фактором составила 3 (1; 5) года, в подгруппе с ожирением 3 (1; 5) года, без ожирения — 2,5 (1; 5) года.

Основные характеристики включённых в исследование женщин представлены в **таблице 2**. Исследуемые подгруппы не различались по возрасту, продолжительности менопаузы, статусу курения. В подгруппах с ожирением была больше частота коморбидной миомы матки, в группе профессионального риска — артериальной гипертензии. Подгруппы с ожирением не различались по индексу массы тела и окружности талии.

Особенностью гиперплазии эндометрия у женщин, работавших в контакте с органическими растворителями, была высокая частота атипического варианта — у 37 (26,4%) человек, в группе сравнения — 12 (8,5%), $\chi^2=15,4$, $p>0,001$. В основной исследуемой группе частота атипической гиперплазии эндометрия была больше в подгруппе с ожирением — 24 (34,3 %) в сравнении с 13 (18,6%) в подгруппе без ожирения, $\chi^2=21,7$, $p>0,001$. В группе без профвредностей достоверных различий не было, возможно, из-за небольшого числа случаев атипической гиперплазии — 7 (10,3%) и 5 (6,9%) у женщин с ожирением и нормальной массой тела соответственно.

Всем больным выполнены общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе и подсчёт ретикулоцитов крови методом световой микроскопии после суправитальной окраски бриллиантовым крезиловым

Таблица 1 / Table 1

Критерии включения и невключения Inclusion and non-inclusion criteria

Критерии включения	Критерии невключения
1. Информированное согласие больной на участие в исследовании в письменном виде; 2. Диагноз гиперплазии эндометрия; 3. Возраст от 50 до 65 лет включительно; 4. Менопауза в течение 2 лет и более; 5. 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; 6. В подгруппы с ожирением — индекс массы тела 30 и более, окружность талии более 80 см, отношение окружности талии к окружности бёдер более 0,85.	1. Отсутствие информированного согласия на участие в исследовании 2. Неспособность или неготовность понимать и выполнять требования протокола исследования 3. Наличие противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования 4. Приём эстроген-гестагенных препаратов в настоящее время или в течение 1 месяца и более в анамнезе 5. Индекс массы тела менее 18 6. Наличие подтверждённых злокачественных новообразований любой локализации, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических воспалительных заболеваний другой локализации, синдрома поликистозных яичников, тяжёлого сахарного диабета в стадии декомпенсации, цирроза печени или гепатита с печёночной недостаточностью 7. Анамнестические данные об отсутствии родов, раннем возрасте начала менструаций, семейного анамнеза рака яичников, толстой кишки или матки.

Основные клинические и демографические характеристики больных The main clinical and demographic characteristics of patients

Параметр	Воздействие органических растворителей (n=140)		Отсутствие профессиональных факторов риска (n=140)		p
	Ожирение (n=70)	без ожирения (n=70)	Ожирение (n=68)	без ожирения (n=72)	
Возраст, лет	58 (49; 58)	57 (45; 64)	56 (46; 65)	57 (45; 63)	0,352
Продолжительность менструации, лет	12 (6; 14)	12 (5; 14)	11 (5; 16)	12 (5; 15)	0,583
Индекс массы тела, кг/м ²	39,5 (38,5; 41,0) ^{2,4}	23 (22,5; 24,1) ^{1,3}	38,8 (38,5; 40,0) ^{2,4}	23 (22,3; 24,8) ^{1,3}	0,005
Окружность талии, см	86 (83; 89) ^{2,4}	68 (65; 72) ^{1,3}	84 (82; 88) ^{2,4}	66 (65; 71) ^{1,3}	0,005
Окружность талии / окружность бёдер	0,94 (0,92; 1,08) ^{2,4}	0,81 (0,73; 0,82) ^{1,3}	0,92 (0,90; 1,01) ^{2,4}	0,79 (0,75; 0,84) ^{1,3}	0,002
Коморбидность — гинекологические заболевания:					
Миома матки, n (%)	18 (25,7) ^{2,4}	14 (20) ^{1,3,4}	19 (27,9) ^{2,4}	10 (13,8) ^{1,3}	0,002
Аденомиоз, n (%)	3 (4,2)	2 (2,8)	4 (5,8)	2 (2,7)	0,246
Коморбидность — экстрагенитальная патология:					
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (27,1) ^{3,4}	17 (24,3) ^{3,4}	11 (16,2) ^{1,2,4}	7 (9,7) ^{1,2,3}	0,009
Предиабет и сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	н/п
Доля курящих, n (%)	12 (17,1)	13 (18,6)	13 (19,1)	14 (19,1)	0,629

Примечание: значимость отличий: 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: the significance of differences: 1 — from a subgroup of those who came into contact with organic solvents with obesity; 2 — from a subgroup of those who came into contact with organic solvents without obesity; 3 — from a subgroup without occupational health risks with obesity; 4 — from a subgroup without occupational health risks without obesity; n/a — not applicable.

синим. Концентрации в крови С-реактивного белка, ферритина, трансферрина, исследовали турбодиметрическим, железа — колориметрическим, витамина B12 — иммунохемилюминесцентным методами (автоматический биохимический анализатор UniCel DxС 600 Pro (Beckman Coulter, США)), рассчитывали общую железосвязывающую способность сыворотки.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS 23 и Statistica 9.0. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p=0,01$ с учётом поправки Бонферрони. Для определения соответствия данных нормальному распределению использован метод Колмогорова–Смирнова.

Использованы стандартные методы описательной статистики. Данные представлены для непрерывных переменных в виде медианы и межквартильного интервала (Me ($Q1$; $Q3$)), для ординальных и номинальных (качественных) переменных — в виде долей. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала–Уоллиса при сравнении более 2 групп, критерий Манна–Уитни использован при сравнении двух групп. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и ожидаемое число наблюдений каждого варианта значений не менее 5.

Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии. Зависимые переменные — качественные. Для прогнозирования количественных переменных их переводили в качественные, используя в качестве точки отсе-

чения 25% процентиля, медиану или минус 1 стандартное отклонение от среднего значения. Рассчитывали коэффициент регрессии (В), отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Значимость отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда.

Результаты. Анемии зарегистрированы у 51 (72,9%) работниц с ожирением, 39 (54,2%) работниц без ожирения, 23 (33,8 %) и 18 (25,0 %) больных группы сравнения с ожирением и нормальной массой тела соответственно, $\chi^2=8,2$, $p=0,008$, достоверность различий между всеми группами. У подвергавшихся воздействию органических растворителей частота анемий была выше в подгруппе больных атипической в сравнении с простой гиперплазией эндометрия (табл. 3). В большинстве случаев тяжесть анемии соответствовала лёгкой степени.

В основной исследуемой группе лёгкую анемию наблюдали у 82 (91,1%), средней тяжести — у 6 (6,8%) и тяжёлую — у 2 (2,1%) больных. При этом концентрация гемоглобина крови была минимальной в подгруппе атипической гиперплазии и ожирения, максимальной — простой гиперплазии без ожирения. У 85 (60,7%) исследуемых основной группы наблюдали нормо- или гиперхромную, нормо- или макроцитарную анемию. Макроцитоз и гиперхромия встречались при атипической гиперплазии эндометрия, при простой преобладали варианты анемии нормохромной, нормоцитарной. Средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците были выше у женщин с ожирением. У больных с атипической

Таблица 3 / Table 3

Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей. Стратификация по ожирению и гистологическому типу
Characteristics of hematological syndrome and indicators of iron metabolism in patients with endometrial hyperplasia under the influence of organic solvents. Stratification by obesity and histological type

Параметр	Ожирение (n=70)		Без ожирения (n=70)		p
	Атипичная гиперплазия эндометрия n=24	Простая гиперплазия эндометрия n=46	Атипичная гиперплазия эндометрия n=13	Простая гиперплазия эндометрия n=57	
Частота анемии, n (%)	21 (87,5) ^{2,3,4}	30 (65,2) ¹	7 (53,8) ¹	32 (56,1) ¹	0,007
Гемоглобин*, г/л	95 (90; 105) ^{2,3,4}	112 (109; 126) ^{1,3,4}	102 (97; 110) ^{1,2,4}	117 (112; 131) ^{1,2,3}	0,004
Эритроциты, ×10 ¹² /л	2,34 (2,11; 2,98) ^{2,3,4}	3,05 (2,96; 3,16) ^{1,3,4}	3,21 (3,16; 3,52) ^{1,3,4}	4,05 (3,21; 4,49) ^{1,2,3}	0,009
Ретикулоциты, ‰	1 (0,5; 2) ^{2,3,4}	5 (3; 7) ^{1,3,4}	2 (1; 3) ^{1,2,4}	6 (4; 8) ^{1,2,3}	0,001
Средний объём эритроцита, фл	98 (92; 107) ^{2,3,4}	86 (82; 88) ^{1,3,4}	90 (87; 95) ^{1,2,4}	84 (81; 87) ^{1,2,3}	0,002
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	35(34; 38) ^{2,3,4}	30 (29; 30) ^{1,3}	32 (30; 34) ^{1,2,4}	31 (29; 31) ^{1,3}	0,004
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,5 (2,8; 4,1) ^{1,2,3}	5,1 (4,6; 6,2) ^{1,3}	4,3 (3,9; 4,7) ^{1,2,4}	5,5 (4,8; 6,4) ^{1,3}	0,002
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	138 (121; 146) ^{2,4}	169 (155; 173) ^{1,3}	142 (137; 151) ^{2,4}	168 (152; 170) ^{1,3}	0,003
Ферритин	13,2±4,9 ^{2,3,4}	18,1±6,1 ^{1,3,4}	16,8±2,2 ^{1,2,4}	25,6±4,1 ^{1,2,3}	0,002
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	86,1 (82,5; 90,4) ^{2,4}	70,5 (68,5; 77,1) ^{1,3}	85,2 (80,7; 91,4) ^{2,4}	72,3 (65,9; 78,2) ^{1,3}	0,001

Примечание: * — показатели красной крови оценивали на момент участия пациентки в исследовании, значения лейкоцитов и тромбоцитов — минимальные за время контакта с органическими растворителями. Достоверность отличий по отношению к подгруппе 1 — атипичной гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 2 — простой гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 3 — атипичной гиперплазии эндометрия у больных без ожирения, 4 — простой гиперплазии эндометрия у больных без ожирения.
 Note: * — red blood counts were evaluated at the time of the patient's participation in the study, the values of leukocytes and platelets were minimal during contact with organic solvents. The significance of differences in relation to subgroup 1 — atypical endometrial hyperplasia in obese patients; 2 — simple endometrial hyperplasia in obese patients; 3 — atypical endometrial hyperplasia in non-obese patients; 4 — simple endometrial hyperplasia in non-obese patients.

гиперплазией эндометрия анемия была гипорегенераторной, минимальный уровень ретикулоцитов наблюдали в подгруппе с ожирением.

При оценке анамнестических данных, у контактировавших с органическими растворителями анемия сопровождалась транзиторной лейкопенией (медиана числа лейкоцитов была минимальной у больных с ожирением и атипической гиперплазией эндометрия), тромбоцитопенией (медиана числа тромбоцитов минимальная при атипической гиперплазии эндометрия). В группе сравнения случаев лейкопении и тромбоцитопении не выявлено.

В группе сравнения (**табл. 4**) тяжесть анемии не выходила за пределы лёгкой степени, уровень гемоглобина был больше, чем у подвергавшихся воздействию химического фактора, $p=0,001$. Цитологические характеристики соответствовали гипохромной анемии, микроцитарной при атипической и нормоцитарной при простой гиперплазии эндометрия. В подгруппах атипической гиперплазии анемия была гиперрегенераторной, но с небольшим увеличением уровня ретикулоцитов. В целом характеристики анемии в группе сравнения у всех больных соответствовали железодефицитной. Уровень гемоглобина крови не зависел от ожирения.

Признаки железодефицита — снижение уровня железа и увеличение общей железосвязывающей способности

сыворотки, наблюдали в обеих группах. В большей степени показатели обмена железа были изменены при атипической гиперплазии. Терапию препаратами железа получали 67 (90,5%) больных анемией основной группы и 36 (87,8%) больных группы сравнения, $p=0,206$. В группе лиц, подвергавшихся воздействию органических растворителей, одновременно наблюдали признаки перераспределения железа, проявлявшиеся увеличением ферритина крови.

В основной группе больных по результатам однофакторного логистического регрессионного анализа факт наличия нормо- или гиперхромной, нормо- или макроцитарной, гипорегенераторной анемии был взаимосвязан со стажем работы в контакте с органическими растворителями (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,18–1,99, статистика Вальда 7,9, $p=0,001$), максимальными разовыми концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,12–1,25, статистика Вальда 8,4, $p=0,001$ и ОШ 1,07, 95% ДИ 1,02–1,11, статистика Вальда 7,0, $p=0,001$), среднесменными концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,03–1,25, статистика Вальда 7,1, $p=0,001$ и ОШ 1,05, 95% ДИ 1,02–1,08, статистика Вальда 6,9, $p=0,001$).

Одновременно определена достоверная ассоциация нормохромной нормоцитарной или гиперхромной ма-

Таблица 4 / Table 4

Характеристики гематологического синдрома и показателей обмена железа у больных группы сравнения. Стратификация по ожирению и гистологическому типу
Characteristics of hematological syndrome and indicators of iron metabolism in patients of the comparison group. Stratification by obesity and histological type

Параметр	Ожирение 23 (n=68)		Без ожирения 18 (n=72)		p
	Атипичная гиперплазия эндометрия n=7	Простая гиперплазия эндометрия n=61	Атипичная гиперплазия эндометрия n=5	Простая гиперплазия эндометрия n=67	
Частота анемии, n (%)	3 (42,8)	20 (32,7)	2 (40,0)	16 (24,6)	н/п
Гемоглобин*, г/л	117 (100; 121) ^{2,4}	124 (122; 128) ^{1,3}	120 (112; 123) ^{2,4}	123 (121; 127) ^{1,3}	0,002
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,11 (4,78; 5,72)	4,95 (4,62; 5,03)	5,27 (5,18; 5,79)	5,01 (4,93; 5,12)	0,096
Ретикулоциты, ‰	18 (13; 23) ^{2,3,4}	7 (5; 10) ^{1,3}	13 (9; 17) ^{1,2,4}	8 (6; 10) ^{1,3}	0,009
Средний объём эритроцита, фл	85 (82; 90) ^{2,4}	94 (91; 97) ^{1,3,4}	86 (84; 93) ^{2,4}	95 (92; 98) ^{1,3}	0,006
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	23 (21; 28)	26 (24; 29)	25 (22; 28)	27 (25; 29)	0,105
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,02 (5,28; 6,24)	5,96 (5,31; 6,30)	5,72 (5,20; 6,14)	5,83 (5,46; 6,21)	0,241
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	168 (161; 178)	165 (159; 170)	171 (162; 176)	166 (159; 175)	0,239
Железо сыворотки, мкмоль/л	3,9 (3,0; 4,5) ^{2,4}	4,2 (3,9; 5,0) ^{1,3}	3,6 (3,1; 4,2) ^{2,4}	4,8; 4,0; 6,0) ^{1,3}	0,005
Ферритин, нг/мл	238,6 (192,5; 254,7) ^{2,3,4}	145,9 (135,5; 174,1) ^{1,3,4}	50,1 (42,7; 55,9) ^{1,2,4}	61,3 (58,2; 64,3) ^{1,2,3}	0,003
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	81,2 (75,4; 83,2) ^{2,4}	68,5 (64,9; 73,7) ^{1,3}	80,3 (74,1; 84,2) ^{2,4}	70,1 (64,6; 73,5) ^{1,3}	0,001
Витамин B12, пг/мл	436,1 (395,8; 492,0)	458,3 (380,2; 501,3)	422,6 (368,3; 495,7)	449,4 (579,2; 482,8)	0,283

Примечание: достоверность отличий по отношению к подгруппе 1 — атипичной гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 2 — простой гиперплазии эндометрия у больных с ожирением, 3 — атипичной гиперплазии эндометрия у больных без ожирения, 4 — простой гиперплазии эндометрия у больных без ожирения.

Note: the significance of differences in relation to subgroup 1 — atypical endometrial hyperplasia in obese patients; 2 — simple endometrial hyperplasia in obese patients; 3 — atypical endometrial hyperplasia in non-obese patients; 4 — simple endometrial hyperplasia in non-obese patients.

кроцитарной гипорегенераторной анемии с атипической гиперплазией эндометрия, ОПШ 2,51, 95% ДИ 1,08–5,85, статистика Вальда 4,6, p=0,033.

Обсуждение. Гематотоксический эффект органических растворителей хорошо известен. В высоких дозах данный класс химических веществ оказывает прямое цитотоксическое действие на стволовую кроветворную клетку, за счёт чего вызывает глубокую депрессию кроветворения, вплоть до гипо- и апластической анемии [12, 17]. При меньшей интенсивности воздействия, как показано в работах Шпагиной Л.А., токсические эффекты реализуются за счёт феномена перераспределения железа, усиления катаболизма белков при формировании тканевой и гемической гипоксии, мембранопатий [2, 18, 19]. Гематологический синдром при этом проявляется нормохромной или гиперхромной, нормоцитарной или макроцитарной, гипорегенераторной анемией, сопровождающейся снижением концентрации трансферрина и увеличением тканевого депо железа, даже при сочетании с железодефицитом. Одновременно изменяется морфология эритроцитов, снижается осмотическая стойкость и увеличивается жёсткость мем-

бран. Эти характеристики также следует считать проявлением интоксикации органическими растворителями [19].

В данном исследовании у 60,7% женщин, работавших в контакте с органическими растворителями, выявили нормо- или гиперхромную, нормо- или макроцитарную гипорегенераторную анемию с эпизодами транзиторной лейкопении и тромбоцитопении, всего анемия выявлена у 64,3%. В группе сравнения характеристики анемии были другими — гипохромная микроцитарная гиперрегенераторная. Как и в предыдущих исследованиях [19], у наблюдаемых работниц зафиксирован феномен перераспределения железа, несмотря на признаки его дефицита. Таким образом, выявленный в основной исследуемой группе анемический синдром может быть отнесён к последствиям воздействия органических растворителей. Данный вывод подтверждён результатами логистического регрессионного анализа, определившего связи анемии со стажем работы в контакте с органическими растворителями, максимальными разовыми и среднесменными концентрациями ксилола и толуола в воздухе рабочей зоны. Отмечено, что наличие ожирения также влияет на выраженность гематологического

синдрома и связано с меньшей концентрацией гемоглобина, большими значениями среднего объёма эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците, с минимальным числом ретикулоцитов крови.

Ранее проведёнными исследованиями выявлено и репротоксическое действие органических растворителей. В рамках данной проблемы доказаны мутагенный эффект и эндокринные дисфункции в системе половых гормонов [2, 20, 21]. Тропность органических растворителей к репродуктивной системе женщин не позволяет исключить их влияния и на развитие и течение других гинекологических заболеваний, в частности, пролиферативных процессов в эндометрии.

В последнее время активно изучается канцерогенный риск данных соединений. Фундаментальные исследования показали, что органические растворители могут приводить к нарушению функционирования ДНК, вмешиваясь в метилирование, ацетилирование гистонов и другие процессы. Важным является опосредованный механизм, связанный с оксидативным стрессом [5–7]. Как правило, изучают прямые канцерогенные эффекты веществ. Роль в развитии предраковых состояний все ещё изучена недостаточно, и данный риск может быть существенно недооценён. В данном исследовании наблюдали женщин с установленным диагнозом гиперплазии эндометрия. При этом в группе подвергавшихся воздействию органических рас-

творителей достоверно выше была частота атипичического гистологического варианта заболевания, наиболее опасного в отношении злокачественной трансформации [9–11]. Выявлен синергизм эффектов химического фактора и ожирения относительно частоты атипичической гиперплазии эндометрия.

Стратификация по гистологическому варианту гиперплазии эндометрия показала, что нормо- или гиперхромная, нормо- или макроцитарная гипорегенераторная анемия была связана с атипичической гиперплазией эндометрия. Частота данного варианта анемии составила у лиц с ожирением 87,5%, без ожирения 53,8%, определены достоверные связи по результатам регрессионного анализа — ОШ 2,51, 95% ДИ 1,08–5,85.

Таким образом, у женщин, работавших в условиях воздействия органических растворителей, атипичическая гиперплазия эндометрия была связана с развитием анемии, имеющей отдельные признаки токсической, особенно при наличии ожирения, что подтверждает роль химического фактора.

Заключение. Анемия у женщин с гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризуется нормо- или гиперхромией, нормо- или макроцитозом, гипорегенерацией, в большей степени при наличии ожирения, и связана с атипичическим гистологическим типом заболевания.

Список литературы

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
2. Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Карева Н.П., Котова О.С., Зуева М.А. и др. Эволюционные особенности гематологических синдромов заболеваний крови от воздействия вредных производственных факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 1: 45–50. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-45-50>
3. 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. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.11>
4. Галкин С.С. (ред.), Бобылев С.Н., Бурлакова Е.А., Ваган И.С., Васильев И.В., Волков И.Н. и др. *Российский статистический ежегодник.* 2022: Стат.сб./Росстат. Р76 М.; 2022.
5. Ladeira C., Gajski G., Meneses M., Gerić M., Viegas S. The genotoxicity of an organic solvent mixture: A human biomonitoring study and translation of a real-scenario exposure to in vitro. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020; 116: 104726. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104726>
6. Cavallo D., Tranfo G., Ursini C.L., Fresegna A.M., Ciervo A., Maiello R., et al. Biomarkers of early genotoxicity and oxidative stress for occupational risk assessment of exposure to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry. *Toxicol Lett.* 2018; 298: 53–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.006>
7. Lai C., Wu F., Wang Y., Wang W., Li Y., Zhang G., et al. Specific epigenetic microenvironment and the regulation of tumor-related gene expression by trichloroethylene in human hepatocytes. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 208: 111453. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111453>
8. Toyooka T., Yanagiba Y., Ibuki Y., Wang R.S. Trichloroethylene exposure results in the phosphorylation of histone H2AX in a human hepatic cell line through cytochrome P450 2E1-mediated oxidative stress. *J. Appl. Toxicol.* 2018; 38: 1224–32. <https://doi.org/10.1002/jat.3632>
9. Salman M.C., Usabutun A., Boynukalin K., Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2010; 21(2): 97–101. <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.97>
10. Vilos G.A., Oraif A., Vilos A.G., Ettler H., Edris F., Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(1): 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.07.009>
11. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D., 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>
12. *Профессиональная патология: национальное руководство.* Под ред. Измерова И.Ф. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
13. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., Белокрыницкая Т.Е. и др. *Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации.* https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1
14. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G., et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 299(5): 1233–42. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05103-1>
15. 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; 23: 469–80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
16. 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): 786–93. <https://doi.org/10.20960/nh.03006>

17. Zhang Z., Liu X., Guo C., Zhang X., Zhang Y., Deng N., et al. Hematological Effects and Benchmark Doses of Long-Term Co-Exposure to Benzene, Toluene, and Xylenes in a Follow-Up Study on Petrochemical Workers. *Toxics*. 2022; 10(9): 502. <https://doi.org/10.3390/toxics10090502>
18. Лосева М.И., Шпагина Л.А., Шапаров В.И., Грек О.Р. Состав жирных кислот в эритроцитарных мембранах и состояние перекисного окисления липидов у маляров. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1991; 2: 19.
19. Шпагина Л.А., Лосева М.И., Сухаревская Т.М., Шапаров В.И., Сазонова О.В., Третьяков С.В. Оптимизация диагностики и лечения анемий в условиях воздействия органических растворителей ароматического ряда. *Терапевтический архив*. 1996; 12: 15.
20. Spinder N., Prins J.R., Bergman J.E.H., Smidt N., Kromhout H., Boezen H.M., et al. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. *Hum Reprod*. 2019; 34(5): 903–19. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez033>
21. Alrezaki A., Aldawood N., Mansour L., Ahmed M., Sirotkin A.V., Alwasel S., et al. Toluene Can Disrupt Rat Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis and Induce Both Autophagy and Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2021; 10(11): 1153. <https://doi.org/10.3390/biology10111153>

References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in the year 2021: State Report. Moscow, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2022 (in Russian).
2. Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Shpagina L.A., Kareva N.P., Kotova O.S., Zueva M.A., Gorobey A.M. Evolutionary peculiarities of hematological syndromes and blood diseases from exposure to occupational hazards. *Med. truda i prom. ekol*. 2019; 1: 45–50. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-45-50> (in Russian).
3. Fesenko M.A., Sivochalova O.V., Fedorova E.V. Occupational reproductive system diseases in female workers employed at workplaces with harmful working conditions. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; 3: 92–100 <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.3.11> (in Russian).
4. Galkin S.S. (editor), Bobylev S.N., Burlakova E.A., Vagan I.S., Vasil'ev I.V., Volkov I.N. et al. *Russian Statistical Yearbook* 2022. Stat.book/Rosstat, M; 2022.
5. Ladeira C., Gajski G., Meneses M., Gerić M., Viegas S. The genotoxicity of an organic solvent mixture: A human biomonitoring study and translation of a real-scenario exposure to in vitro. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020; 116: 104726. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104726>
6. Cavallo D., Tranfo G., Ursini C.L., Freseghna A.M., Ciervo A., Maiello R., et al. Biomarkers of early genotoxicity and oxidative stress for occupational risk assessment of exposure to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry. *Toxicol Lett*. 2018; 298: 53–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.006>
7. Lai C., Wu F., Wang Y., Wang W., Li Y., Zhang G., et al. Specific epigenetic microenvironment and the regulation of tumor-related gene expression by trichloroethylene in human hepatocytes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208: 111453. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111453>
8. Toyooka T., Yanagiba Y., Ibuki Y., Wang R.S. Trichloroethylene exposure results in the phosphorylation of histone H2AX in a human hepatic cell line through cytochrome P450 2E1-mediated oxidative stress. *J. Appl. Toxicol*. 2018; 38: 1224–32. <https://doi.org/10.1002/jat.3632>
9. Salman M.C., Usubutun A., Boynukalin K., Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2010; 21(2): 97–101. <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.97>
10. Vilos G.A., Oraif A., Vilos A.G., Ettler H., Edris F., Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22(1): 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.07.009>
11. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D., 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>
12. Izmerov I.F. (editor). *Occupational diseases*. Moscow, GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
13. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Bezhenar V.F., Belokrinickaya T.E. et al. Endometrial hyperplasia. *Federal clinical guidelines*. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 (in Russian).
14. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G., et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299(5): 1233–42. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05103-1>
15. 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; 23: 469–80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
16. 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): 786–93. <https://doi.org/10.20960/nh.03006>
17. Zhang Z., Liu X., Guo C., Zhang X., Zhang Y., Deng N., et al. Hematological Effects and Benchmark Doses of Long-Term Co-Exposure to Benzene, Toluene, and Xylenes in a Follow-Up Study on Petrochemical Workers. *Toxics*. 2022; 10(9): 502. <https://doi.org/10.3390/toxics10090502>
18. Loseva M.I., Shpagina L.A., Shaparov V.I., Grek O.R. The composition of fatty acids in erythrocyte membranes and the state of lipid peroxidation in painters. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya*. 1991; 2: 19 (in Russian).
19. Shpagina L.A., Loseva M.I., Suharevskaya T.M., Shaparov V.I., Sazonova O.V., Tret'yakov S.V. Optimization of the diagnosis and treatment of anemia under the aromatic organic solvents exposure. *Terapevticheskij arhiv*. 1996; 12: 15.
20. Spinder N., Prins J.R., Bergman J.E.H., Smidt N., Kromhout H., Boezen H.M., et al. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. *Hum Reprod*. 2019; 34(5): 903–19. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez033>
21. Alrezaki A., Aldawood N., Mansour L., Ahmed M., Sirotkin A.V., Alwasel S., et al. Toluene Can Disrupt Rat Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis and Induce Both Autophagy and Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2021; 10(11): 1153. <https://doi.org/10.3390/biology10111153>