

М.П. Кириллина, С.И. Софронова, В.М. Николаев,
А.С. Гольдерова, К.В. Комзин

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНО-ЦИТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.12

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Проведен анализ результатов цитологического, иммуноцитохимического и молекулярно-генетического анализа пациенток с патологией шейки матки. Среди выделенных групп женщин чаще встречались дисплазии низкой степени – LSIL. Положительные тесты на ВПЧ наблюдались более чем в половине случаев у женщин, которым был проведен тест. Среди положительных тестов на ВПЧ в преобладающем количестве были тесты высокого онкогенного риска, наиболее часто отмечены ВПЧ 16 и 31 типов. Установлено, что двойное окрашивание p16ink4a/Ki67 было отмечено у женщин при интраэпителиальном поражении высокой степени, наиболее часто при ВПЧ 16 типа. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с позитивным тестом на ВПЧ и с отрицательным результатом экспрессии белка p16/Ki67 (94,1%). Установлено, что количество p16-позитивных клеток было выше у женщин при LSIL и HSIL. В группе женщин без цервикальной патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией наиболее часто были зафиксированы показатели слабовыраженной экспрессии p16ink4a.

Ключевые слова: цитология, диагностика, вирус папилломы человека, дисплазия.

The analysis of the results of cytological, immunocytochemical and molecular genetic analysis of patients with pathology of the cervix was carried out. Among the selected groups, 78 women were more likely to have low-grade dysplasia - LSIL. Positive HPV tests were observed in more than half of the cases in women who were tested. Among the positive tests for HPV, high oncogenic risk tests prevailed, HPV types 16 and 31 were most often noted. It was found that the frequency of p16ink4a/Ki67 double staining was observed in women with high-grade intraepithelial lesions, the detection of HPV type 16 prevailed. The frequency of cases in the group of women without pathology, but with latent HPV infection, was dominated by cases with a positive test for HPV and with a negative result of p16/Ki67 protein expression. It was found that the number of p16-positive cells was higher in women of group 1 with LSIL and group 2 with HSIL. In the group of women without cervical pathology, but with latent HPV infection, the indicators of weak expression of p16ink4a were most often recorded.

Keywords: citology, diagnostics, human papilloma virus, dysplasia.

В настоящее время ежегодно регистрируется увеличение количества пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ). По данным 2021 г., распространенность РШМ в России выросла с 113,1 в 2011 г. до 126,7 на 100 тыс. женского населения в 2021 г. Заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре раков гениталий в стране [2]. По распространенности у женщин в возрастной категории от 35 до 49 лет он занимал второе место [3]. По данным Г.Н. Минкина, среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки (ШМ) составляет от 10 до 15% [2, 4].

Установлено, что для развития РШМ отмечают ряд фоновых процессов, в частности, кандиломы, дисплазии разной степени тяжести и рак in situ. Возможности применения различных диагностических мероприятий, раннее выявление и своевременное лечение предраковых заболеваний могут предотвратить большинство случаев рака шейки матки [10]. Известно, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). В свою очередь раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, иммунодефицит, курение и контакт с токсичными веществами создают условия для инфицирования ВПЧ, тем самым увеличивая риск развития РШМ [1, 4]. В ряде исследований показано, что более 15-20% женщин инфицированы ВПЧ, но только у некоторых из них развиваются дисплазии различной степени тяжести или рак шейки матки [9].

В связи с этим актуальным является раннее выявление фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. В многочис-

ленных зарубежных исследованиях показаны данные исследований, основанные на детекции ВПЧ высокого риска (ВР), проводятся изучение маркеров пролиферации, метилирования при ВПЧ-инфекции и их внедрение в клиническую практику [5, 8, 13].

Известно, что цитологическое исследование является основным методом скрининга рака шейки матки и предраковых заболеваний. Рядом авторов приводятся доказательства того, что несмотря на общедоступность, надежность и широкое применение, этот метод имеет ряд недостатков: отсутствие стандартных методов забора биоматериала для исследования, что может привести к ложноотрицательным результатам в 20-30% случаев, вероятность ложноположительных результатов в 5-70% случаев, также проблемы, связанные с повторным забором материала. На сегодня большое применение получил усовершенствованный метод получения мазков с помощью метода жидкостной цитологии, которая дает возможность выполнять дополнительные молекулярные виды исследования, одним из которых является иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) [7].

ФГБНУ ЯНЦ КМП, Якутск: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., kirillinaamp@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., nikolaev1126@mail.ru.
Медицинский институт СВФУ им. М.К.Аммосова, Якутск: **ГОЛЬДЕРОВА Ай-талиа Семеновна** – д.м.н., проф., зав. НИЛ, hoto68@mail.ru, **КОМЗИН Кирилл Васильевич** – ст. преподаватель.

Иммуноцитохимический метод – это метод молекулярной иммунологической диагностики, который позволяет идентифицировать клеточные и тканевые молекулы-антигены в результате их связывания с антителами и формирования комплекса «антиген-антитело». В современной диагностике РШМ ИЦХ – это комбинация цитологического и иммуноферментного методов, выявляет патологический процесс непосредственно в исследуемой клетке, а также определяет параметры агрессивности ВПЧ. Диагностическим критерием патологического процесса является определение наличия онкобелков p16ink4a и Ki-67, концентрация которых повышается в ответ на действие вируса [6]. По данным Российского общества акушеров-гинекологов и Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» отмечается, что для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки следует определять индекс пролиферативной активности экспрессии p16ink4a и Ki-67 иммуноцитохимическим методом исследования [11]. Иммуноцитохимическое исследование онкобелка p16ink4a позволяет достоверно дифференцировать опухолевую и неопухолевую дисплазии, а также обладает высокой диагностической чувствительностью. Известно, что экспрессия данного белка связана со слабовыраженной (CIN I), умеренной (CIN II) и резко выраженной дисплазией (CIN III) и внутриэпителиальным раком шейки матки. Он практически не обнаруживается в клетках плоского эпителия без признаков дисплазии. Таким образом, оценивая результаты исследований разных авторов, представляется актуальным выявление экспрессии белка p16ink4a иммуноцитохимическим методом в дополнение к рутинному методу жидкостной цитологии и окраски мазков по Папаниколау, что позволяет повысить чувствительность теста [7,15]. Ki-67 – маркер пролиферации, является антигеном раковой опухоли, который обнаруживается в клетке, когда она делится, но в фазе покоя клеточного цикла он не определяется. Эта особенность Ki-67 служит полезным индикатором прогноза поведения злокачественной опухоли, указывающим на агрессивность опухоли и неблагоприятный прогноз [14,16].

В ряде исследований также представлены данные, что диагностическое значение имеет не столько моно-

экспрессия белков p16ink4a и Ki-67, сколько одновременное их обнаружение (коэкспрессия) в виде двойного окрашивания. По мнению разных авторов, цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для дополнительного обследования ВПЧ-положительных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге, поскольку он повышает чувствительность цитологии, являясь более специфичным тестом для сортировки ВПЧ-положительных женщин [12,17].

Цель исследования: оценить результаты экспрессии белков p16ink4a и Ki-67 в цитологических образцах методом иммуноцитохимии у женщин с цервикальной патологией, ассоциированной с ВПЧ.

Материалы и методы исследования. Выполнено комплексное цитологическое, иммуноцитохимическое и молекулярно-генетическое обследование 245 женщин в возрасте от 22 лет до 56 лет и старше на базе ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Полученный материал от каждой женщины исследовался методом жидкостной цитологии (ЖЦ) на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея). Применялось окрашивание стекол по методу Романовского – Гимза для традиционных мазков и окраска по Папаниколау для мазков методом жидкостной цитологии. Результаты интерпретированы в соответствии с терминологической системой Bethesda System, 2015 [16],

которая основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Подразделяется на категории: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – характеризует клиническую норму, т.е. отсутствие патологии или наличие доброкачественных изменений, обусловленных репаративными и реактивными изменениями; LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени, группа охватывает изменения, характерные для ВПЧ инфекции и легкую дисплазию CIN I; HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени, группа охватывает умеренную и тяжелую дисплазию, CIN II, CIN III, ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, ASC-H – атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL, CIS – карцинома in situ, SIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

Иммуноцитохимическое исследование мазков на белки p16ink4a и Ki-67 было выполнено при помощи набора CINtec PLUS (Германия). Оценивались ядерная и цитоплазматическая реакция, а также совместно ядерная реакция с цитоплазматической (рис. 1). Результаты жидкостной цитологии сопоставлялись с результатами традиционной цитологии.

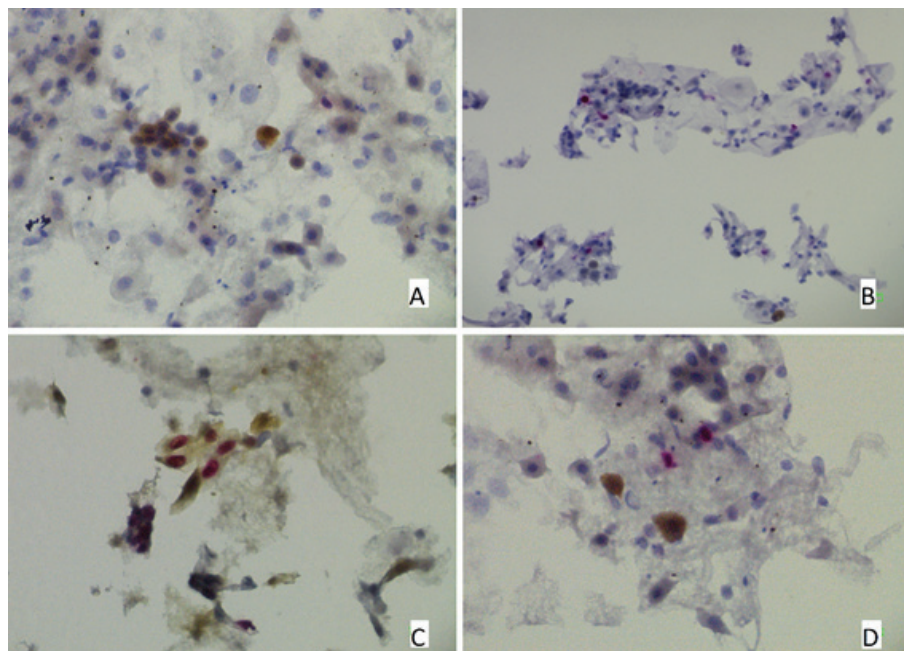


Рис. 1. Позитивная ИЦХ реакция на p16ink4a и Ki-67 (окраска по Папаниколау, x200): А – экспрессия белка p16ink4a, В – экспрессия белка Ki-67, С – коэкспрессия p16ink4a/Ki-67, D – моноэкспрессия p16ink4a и Ki-67

Типирование ВПЧ осуществляли с помощью ПЦР-теста «Квант-21» (Москва, Россия) на базе микробиологической лаборатории Клиники СВФУ. Метод ПЦР в режиме «реального времени» позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной и качественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 серотипы), включая высоко- и низкоонкогенные типы.

Рассчитывали относительные показатели (P) и их ошибки (m), оценивали межгрупповые и внутригрупповые различия. Расчет производили с помощью пакета SPSS Statistics 19. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам цитологического исследования методом жидкостной цитологии отсутствие внутриклеточного поражения (NILM) было выявлено у 171 женщины, что составило 69,8% от всех исследованных женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени были выявлены в 28,6% случаев, из которых LSIL выявлен в 40 случаях (16,3%), HSIL - в 30 случаях и составил (12,2%). По 1 случаю (0,4%) были диагностированы ASCUS, ASC-H, SIL и CIS. Мы отобрали пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN и пациенток без цервикальной патологии, но имеющих латентную форму ВПЧ-инфекции - 78 женщин. Средний возраст женщин составил $44,27 \pm 11,7$ года. Были сформированы 3 группы: 1-ю группу составили пациентки с LSIL (средний возраст составил $47,32 \pm 12,1$) ($n=34$), 2-ю - пациентки с HSIL (средний возраст $42,19 \pm 12,5$) ($n=27$) и 3-ю - пациентки без цервикальной патологии, с латентной ВПЧ-инфекцией с диагнозом NILM (средний возраст $41,47 \pm 8,31$) ($n=17$).

В настоящее время тестирование на ВПЧ является важнейшим моментом скрининга, учитывая роль ВПЧ в развитии РШМ [10, 13]. Результаты проведенного исследования показали, что у 47 женщин было подтверждено ВПЧ-носительство, что составило 60,2% от всех обследованных. Присутствие типов ВПЧ высокого онкогенного риска обнаружено у 25 женщин, что составило 32%. Наиболее часто встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 16 и 31 (19,1 и 8,5% соответственно). Папилломавирусная инфекция по количественному признаку протекала в виде моноинфекции (68%) или коинфекции (31,9%). Оценка показателей выявила

статистически значимые закономерности между группами обследованных и положительной реакцией на ВПЧ-тест ($r=0,444$, $p=0,000$).

Одновременная совместная экспрессия p16ink4a и Ki67 в одной и той же клетке указывает на нарушение регуляции клеточного цикла, характерное для ВПЧ-трансформации и развития дисплазии клеток эпителия шейки матки. Оценка частоты позитивного результата двойного окрашивания p16ink4a/Ki67 с помощью иммуноцитохимического исследования у 78 обследованных пациенток показала, что коэкспрессия p16ink4a/Ki67 была выявлена у 12 обследованных женщин и составила 15,4%. Как видно на рис.2, частота двойного окрашивания p16ink4a/Ki67 среди пациенток 1-й группы с LSIL составила 2 случая (5,9%), во 2-й группе с HSIL показатель

возрастал по мере увеличения тяжести дисплазии и составил 37%. Корреляционный анализ между группами обследованных и позитивным тестом p16ink4a/Ki67 подтвердил наличие отрицательной связи ($r=-0,391$, $p=0,000$). Не отмечено экспрессии исследованного маркера ни в одном материале среди пациенток без цервикальной патологии (3-я группа).

Положительная экспрессия протеина p16ink4a была выявлена у 37 обследованных женщин и составила 47,4%. Выявлено, что наиболее высокие показатели были зафиксированы в 1-й группе женщин - 55,8%, при этом в 44,1% экспрессия расценивалась как умеренная, 8,8% - как выраженная и в 2,9% - слабовыраженная. Экспрессия белка p16ink4a во 2-й группе была выявлена в 44,4% случаев, из них в 26% - умеренная, 7,4% - выраженная и в

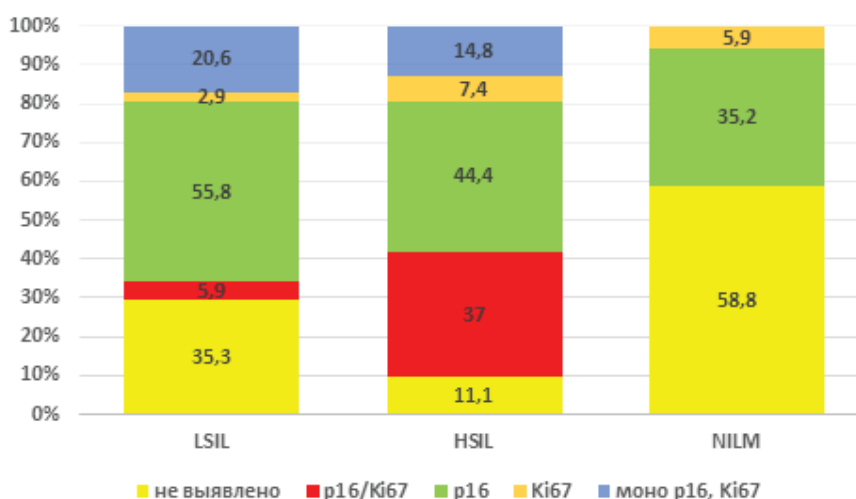


Рис. 2. Оценка выявления экспрессии белков p16ink4a и Ki67

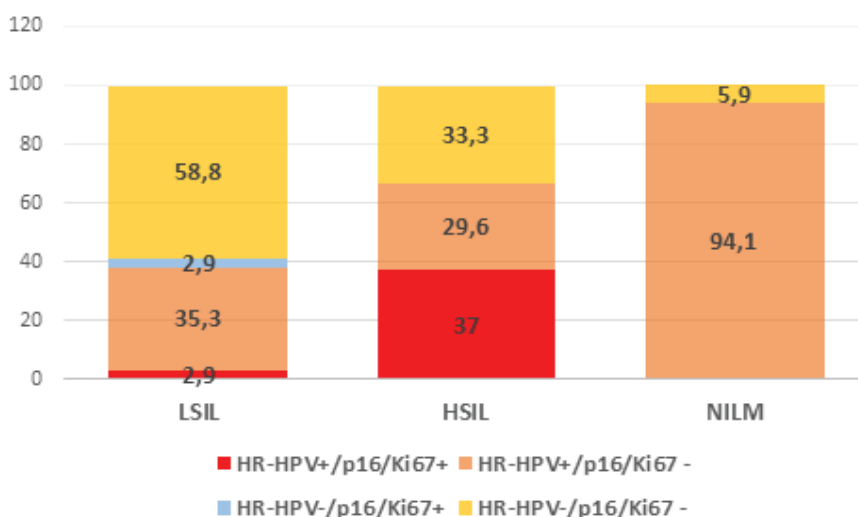


Рис. 3. Сочетание результатов определения HR-HPV-инфекции и выявления белков p16ink4a/Ki67

11,1% слабовыраженная; в 3-й группе - 35,2% случаев, чаще всего отмечалась слабовыраженная экспрессия протеина p16 - 57,1% и в 11,7% случаев - умеренная. Так, по позитивному тесту p16ink4a между группами обследованных также установлена прямая корреляционная связь ($r=0,401$, $p=0,000$). Экспрессия маркера клеточной пролиферации протеина Ki67 выявлялась у 2,9% женщин 1-й группы, у 7,4% женщин 2-й группы и 5,9% 3-й группы.

Данные о различных сочетаниях экспрессии p16ink4a/Ki67 с наличием или отсутствием HR-HPV в зависимости от тяжести дисплазии эпителия ШМ представлены на рис.3. Разница между выделенными подгруппами оказалась статистически значимой ($r=-0,924$, $p=0,000$).

Наиболее часто в 1-й группе у пациенток с патологией LSIL отмечалось HR-HPV-/ p16/Ki67- (58,8%, 20 случаев), в 35,3% (12 случаев) - HR-HPV+/ p16/Ki67- и по 1 случаю (2,9% соответственно) были выявлены HR-HPV+/ p16/Ki67+ и HR-HPV-/ p16/Ki67+. Во 2-й группе при HSIL преобладали случаи с гиперэкспрессией HR-HPV+/ p16/Ki67+ (10 случаев, 37%), при этом 8 (29,6%) случаев с HR-HPV+/ p16/Ki67- и 9 (33,3%) случаев с отсутствием HR-HPV-/ p16/Ki67-. Следует также отметить, что при высоком интраэпителиальном поражении шейки матки выявляемость ВПЧ 16 типа при наличии коэкспрессии p16/Ki67 была выше и составила 19,1%, тогда как выявляемость других типов ВПЧ варьировала от 4,2 до 2,1% случаев. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с HR-HPV+/ p16/Ki67- (16 случаев, 94,1%) и в 5,9% отмечалось отсутствие вируса и экспрессии белка p16/Ki67.

Следует отметить, что наличие экспрессии маркера p16ink4a у группы с латентной инфекцией определяет угрозу развития дисплазии даже при отсутствии на момент исследования клинических и цитологических проявлений, что диктует проведение дальнейшего исследования с участием данной категории женщин.

Таким образом, выявлено преобладание в цитологических образцах NILM (69,8%) по сравнению с интраэпителиальными поражениями шейки матки (28,6%). Среди выделенных групп чаще встречались дисплазии низкой степени - LSIL (16,3%). Положительные тесты на ВПЧ получены у 60,2% женщин. Среди положительных тестов на ВПЧ преобладали тесты высоко-

го онкогенного риска (32%), наиболее часто отмечены ВПЧ 16 (19,1%) и 31 (8,5%) типов. Установлено, что двойное окрашивание p16ink4a/Ki67 было отмечено у женщин при интраэпителиальном поражении высокой степени (37%), наиболее часто при ВПЧ 16 типа - в 19,1% случаев. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с позитивным тестом на ВПЧ и с отрицательным результатом экспрессии белка p16/Ki67 (94,1%). Установлено, что количество p16-позитивных клеток было выше у женщин 1-й группы при LSIL (55,8%) и 2-й группы (44,4%) при HSIL. В группе женщин без цервикальной патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией наиболее часто были зафиксированы показатели слабовыраженной экспрессии p16ink4a (57,1%), что, возможно, предполагает угрозу развития дисплазии при отсутствии клинических и цитологических проявлений поражения.

Заключение. Проведены дополнительные методы молекулярной диагностики у женщин с различной патологией шейки матки. Проведенная оценка экспрессии белка p16ink4a и Ki-67 в тканях шейки матки позволила выявить наличие предраковых изменений.

Диагностика, основанная на цитологических методах с использованием ПЦР-диагностики вируса папилломы человека, направлена на раннее выявление патологии шейки матки. Скрининговая диагностика создает дополнительные возможности для профилактики рака шейки матки на раннем этапе, что определяет основу для перспектив сохранения здоровья женщин.

Литература

1. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации / А.Е. Донников, М.И. Маркелов, Т.Ю. Пестрикова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2019. №4. С. 39-47.
2. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008 // *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center*. 2010. Vol.21.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смер-

ность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.

Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p.

4. Минкина Г.Н. Цервикальный скрининг: меняем идеологию // *Statuspraesens*. 2013. №4. С.83-87.

Minkina G.N. Cervical screening: changing ideology // *Statuspraesens*. 2013. No.4. P.83-87.

5. Особенности экспрессии p16ink4ai метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки / Т.В. Клинышкова, Т.И. Каратюк, С.И. Мозговой, Т.В. Притыкина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(2):45-9

Features of expression of p16ipk4ai estradiol metabolites in HPV-associated squamous cell lesions of the cervix / T.V. Klinyshkova, T.I. Karatyuk, S.I. Mozgovoy, T.V. Pritykina // *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011;10(2):45-9

6. Применение жидкостной цитологии и иммуноцитохимического определения онкомаркера p16ink4a для скрининга, диагностики и выбора тактики лечения заболеваний шейки матки: учебное пособие / В.А. Котов, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова [и др.]. СПб., 2009. С.23.

Application of liquid cytology and immunocytochemical determination of cancer marker 16ipk4a for screening, diagnosis and choice of tactics for the treatment of cervical diseases: textbook / V.A. Kotov, G.A. Raskin, A.E. Protasova [et al.]. St. Petersburg, 2009. p.23.

7. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф. Целеобразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *Гинекология*. 2020;24 (1):47-50

Pestrikova T.Yu., Ismaylova A.F. Expediency of immunocytochemical research as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecology*. 2020;24 (1):47-50

8. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология*. 2019; 21(3):6-8

Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019; 21(3):6-8

9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.188.

Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. M.: GEOTAR-Media, 2008. P.188.

10. Тяжесть цервикальных поражений по данным цитологии и их взаимосвязь с выявлением вируса папилломы человека высокоонкогенного риска у женщин до 30 лет и старше / Н.В. Мингалева, О.Г. Дегтярева, Ю.Г. Абрамашвили, Н.С. Метелев. *Кубанский научный медицинский вестник*. №1 (156). 2016. С.88-95.

Severity of cervical lesions according to cytology and their relationship with the detection of human papillomavirus of high-oncogenic risk in women under 30 years and older / N.V. Mingaleva, O.G. Degtyareva, Yu.G. Abramashvili, N.S. Metelelev. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. - No. 1 (156). - 2016. - P. 88-95.

11. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки мат-

ки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОПС). М.2020

Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG), the All-Russian public Organization "Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of tumors of the Reproductive System (ROSORS). М.2020

12. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/

Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *VirchowsArch*. 2018;473(5):599-606.

13. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018; 143(4):735-45

14. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Rider R; European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology. Results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology Study. *CancerCytopathol*. 2011;119(3):158-66.

15. Thomas CWJr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *GynecolOncol*. 2017;144(1):51-6.

16. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *GynecolOncol*. 2015;136(2):189-97.

17. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *GynecolOncol*.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Л.Д. Олесова, А.П. Чевычелов, П.И. Собакин,
Е.Д. Охлопкова, Т.Е. Попова, С.И. Софронова, А.Н. Романова

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ В ЗОНЕ ПОВЫШЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.13

УДК 612.017.2:596.296

Проведено радиологическое и медико-биологическое исследование населения г. Алдан и г. Томмот Алданского района Южной Якутии, находящегося в зоне повышенного природного радиационного излучения. Годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения (ГИЭДОН) оказалась в 2 раза выше в г. Алдан, чем в среднем по РС(Я).

Вклад радона и продуктов его распада в формирование ГИЭДОН в г. Алдан составил 59,5%, в г. Томмот – 48,3%. Оценка адаптационного потенциала (АП) системы кровообращения населения показала высокий процент возникновения функционального напряжения механизмов адаптации, особенно чаще у жителей г. Алдан. Корреляция показала негативную роль повышения уровня триглицеридов, мочевины, активности ЛДГ, КК, снижения активности ЩФ на АП. Наличие дисфункции гепатобилиарной системы и, особенно, жирового гепатоза, также было связано со снижением АП.

Ключевые слова: радон, радиационное излучение, адаптационный потенциал, Якутия, жировой гепатоз.

A radiological and medical-biological study of the population of Aldan and Tommot of the Aldan region of South Yakutia, located in the zone of increased natural radiation, was carried out. The annual individual effective exposure dose to the population turned out to be 2 times higher in the city of Aldan (6.22 mSv).

The contribution of radon and its decay products in the city of Aldan was 59.5%, in the city of Tommot - 48.3%. Assessment of the adaptive potential (AP) of the circulatory system of the population showed a high percentage of the occurrence of functional stress of adaptation mechanisms, especially among residents of the city of Aldan (86.5%). The correlation showed a negative role of an increase in the level of triglycerides, urea, the activity of LDH, CK, and a decrease in the activity of alkaline phosphatase on AP. The presence of GBL dysfunction and, especially, fatty hepatosis was also associated with the decrease in AP.

Keywords: radon, radiation, adaptive potential, Yakutia, fatty hepatosis.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.- руковод. лаб. oles59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2381-7895>. **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-7061-4217>, **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.б.н., гл.н.с. – руковод. отдела, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор. Ин-т биологических проблем криолитозоны СО РАН: **ЧЕВЫЧЕЛОВ Александр Павлович** – д.б.н., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-2668-9745>, **СОБАКИН Петр Иннокентьевич** – д.б.н., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-2385-8045>

Введение. Природные источники ионизирующего излучения как постоянный физический фактор окружающей среды доминируют в коллективной эффективной дозе, причиняя основной вред здоровью населения (примерно 70 %), и вызывают обостренное беспокойство среди населения на территориях с неблагоприятной радиозоологической ситуацией. В Республике Саха (Якутия) в Алданском районе расположены 2 ураноносные провинции, где сосредоточены основные запасы урана РФ. Эльконский уранорудный район площадью 1500 км² находится в 50 км к востоку от адми-

нистративного центра - г. Алдана с населением более 20 тыс. чел. и в 40 км к юго-востоку от г. Томмот с населением более 7 тыс. чел. Через центральную часть района с юга на север проходит федеральная автомобильная дорога Нерюнгри – Якутск (АЯМ) с высокой интенсивностью движения автотранспорта [2].

По данным Госатомнадзора Дальневосточного округа РФ, в процессе крупномасштабных геолого-поисковых работ с 1959 г. было извлечено из недр и складировано на дневную поверхность в виде отвалов более 1 млн. т горно-рудной массы, содержащей в