

DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276>

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ



Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта

Д.Е. Михалев¹, О.Д. Байдик¹, М.Р. Мухамедов^{1, 2}, Г.О. Александров¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Российская Федерация;² Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) при потенциально злокачественных заболеваниях (ПЗЗ) полости рта составляет 22,5%. Различные типы ВПЧ характеризуются генотипическими вариациями в последовательностях оснований ДНК Е6 и Е7. Именно эти генотипические различия позволяют разделить онкогенный фенотип вируса на типы высокого и низкого онкологического риска. Выделяют местные и общие факторы риска развития инфекции ВПЧ. К местным факторам риска относятся плохая гигиена полости рта, использование полных зубных протезов в сочетании с пожилым возрастом. Подтверждена значительная корреляция между гигиеной полости рта и вирусной нагрузкой. В данном обзоре приведена возможная роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином полости рта. Особое внимание уделено эпидемиологии, факторам риска и механизмам развития папилломавирусной инфекции. Рассмотрены клинико-морфологические различия между ВПЧ-позитивной и ВПЧ-негативной формами рака полости рта. Освещены вопросы профилактики инфекции ВПЧ и разработки патогенетической терапии данного заболевания. Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, elibrary.ru, Scopus, PubMed, The Cochrane Library, РИНЦ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; потенциально злокачественные заболевания полости рта; плоскоклеточная карцинома полости рта; злокачественные новообразования; слизистая оболочка рта; онкологический риск; вирусный геном.

Как цитировать:

Михалев Д.Е., Байдик О.Д., Мухамедов М.Р., Александров Г.О. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта // Российский стоматологический журнал. 2022. Т. 26, № 3. С. 267–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276>

REVIEW

The role of the human papilloma virus in the development of potentially malignant diseases and squamous cell carcinomas of the oral mucosa

Dmitriy E. Mikhalev¹, Olga D. Baydik¹, Marat R. Mukhamedov^{1, 2}, Georgy O. Aleksandrov¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

² Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of HPV in potentially malignant diseases of the oral cavity is 22.5%. Different types of HPV are characterized by genotypic variations in the DNA base sequences E6 and E7. It is these genotypic differences that make it possible to divide the oncogenic phenotype of the virus into types of high and low cancer risk. There are local and general risk factors for HPV infection. Local risk factors include poor oral hygiene, the use of complete dentures in combination with old age. A significant correlation between oral hygiene and viral load has been confirmed. This review presents the possible role of human papillomavirus (HPV) in the development of potentially malignant diseases and squamous cell carcinomas of the oral cavity. The epidemiology, risk factors and mechanisms of human papillomavirus infection development are given. Clinical and morphological differences between HPV-positive and HPV-negative forms of oral cancer are considered. The issues of HPV infection prevention and the pathogenetic therapy development of this disease are reviewed. Literature search was carried out in search engines Medline, Elibrary, Scopus, PubMed, The Cochrane Library, RSCI.

Keywords: human papilloma virus; oral potentially malignant diseases; oral squamous cell carcinoma; malignant neoplasms; oral mucosa; cancer risk; viral genome.

To cite this article:

Mikhalev DE, Baydik OD, Mukhamedov MR, Aleksandrov GO. The role of the human papilloma virus in the development of potentially malignant diseases and squamous cell carcinomas of the oral mucosa. *Russian Journal of Dentistry*. 2022;26(3):267–276.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276>

Received: 26.05.2022

Accepted: 30.05.2022

Published: 15.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпидемиология вируса папилломы человека

В последние 30 лет многие исследования демонстрируют значительный вклад онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенез предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований (ЗНО) слизистой оболочки рта (СОР). Во всем мире распространенность ВПЧ при раке области головы и шеи составляет от 25 до 31% [1]. Наиболее распространенными генотипами при ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке СОР являются ВПЧ 6-го и 11-го типа низкого онкологического риска, а также ВПЧ 16-го и 18-го типа высокого онкологического риска [2].

Распространенность ВПЧ при потенциально злокачественных заболеваниях (ПЗЗ) полости рта составляет 22,5%. При стратификации предраковых заболеваний полости рта по отдельным нозологическим формам распространенность ВПЧ при лейкоплакии составила 20,2%, красном плоском лишае — 23,0%, пролиферативной веррукозной лейкоплакии — 24,7%, неуточненных ПЗЗ полости рта — 25,4% и подслизистой фиброзе полости рта — 28,6%. Однако значимых различий между образцами с признаками дисплазии и без них не было выявлено. Среди ВПЧ-положительных случаев ПЗЗ полости рта ВПЧ 16-го типа был преобладающим генотипом (48,2%), ВПЧ 18-го типа встречался в 36,2% случаев, ВПЧ 11-го — в 26,1% и ВПЧ 6-го — в 18,1%. Подобная тенденция обнаружена среди ВПЧ-положительных образцов красного плоского лишая, в которых лейкоплакии ВПЧ 11, 16, 18-го типа составляли 32,3, 40,8, и 26,5% соответственно [3].

ВПЧ — это небольшой двухцепочечный кольцевой вирус без оболочки диаметром 52–55 нм, принадлежащий к семейству *Papillomaviridae*. Геном содержит двухцепочечную молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая связана с клеточными гистонами и содержится в белковом капсиде без оболочки. В геноме ВПЧ выделяют 3 основных региона:

- участок генов, кодирующий ранние белки (early, E);
- участок генов, кодирующий поздние белки (late, L);
- некодирующий регуляторный участок (upstream regulatory region — URR,) который расположен между предыдущими регионами [4].

Регион E кодируют белки E1, E2, E4, E5, E6 и E7, которые необходимы для репликации, клеточной трансформации и контроля вирусной транскрипции. E1 и E2 поддерживают вирусную ДНК в эписомальной форме и способствуют сегрегации вирусного генома во время деления клетки. Во время продуктивной инфекции E6 и E7 стимулируют развитие клеточного цикла. E1, E2, E4 и E5 экспрессируются во время амплификации вирусной ДНК, которая происходит в дифференцированных клетках в верхних слоях эпителия. Поздняя область кодирует структурные белки или белки капсида, которые участвуют в сборке вирионов.

L1 кодирует основной капсидный белок, а L2 — минорный капсидный белок. Некодирующая регуляторная область, включающая начало репликации, и необходима для репликации и транскрипции вирусной ДНК [4, 5].

Различные типы ВПЧ характеризуются генотипическими вариациями в последовательностях оснований ДНК E6 и E7. Именно эти генотипические различия позволяют разделить онкогенный фенотип вируса на типы высокого и низкого онкологического риска. ВПЧ высокого онкологического риска включает 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы, а ВПЧ низкого онкологического риска — 6, 11, 42, 43, 44-й типы [5].

Факторы риска развития инфекции вируса папилломы человека

Выделяют местные и общие факторы риска развития инфекции ВПЧ. К местным факторам риска относятся плохая гигиена полости рта, использование полных зубных протезов в сочетании с пожилым возрастом. Количественный и качественный составы бактерий в ротовой полости в образцах с языка достоверно связаны с увеличением числа копий ВПЧ [6]. Подтверждена значительная корреляция между гигиеной полости рта и вирусной нагрузкой. Улучшение уровня гигиены полости рта может значительно снизить частоту инфицирования ВПЧ [6, 7].

Обнаружена связь между индексом апроксимального налета (API) и присутствием ВПЧ в полости рта. Для пациентов с API от 20 до 40% было определено отношение шансов (ОШ) 2,80, а в случаях с API более 40% вероятность инфицирования ВПЧ увеличивалась до 7,78. Результаты в отношении индекса кровоточивости десен (GBI) были аналогичными с ОШ 3,01 в случаях с GBI от 20 до 40% и ОШ 6,01 для GBI >40%. Установлена связь между потерей от одного до трех зубов и наличием ВПЧ (ОШ 2,98), а также более трех удаленных зубов (ОШ 8,24) [6].

Известно, что дефекты эпителиального пласта СОР являются местом проникновения ВПЧ. Таким образом, ВПЧ проникает в базальный слой эпителия СОР. Накопление зубного налета вследствие плохой гигиены полости рта неизбежно приводит к воспалению десен, что способствует проникновению ВПЧ через поверхностные слои эпителия с последующим внедрением в базальные клетки [8].

Аналогичные результаты можно было увидеть в отношении связи между потерей зубов на протяжении всей жизни и наличием ВПЧ в полости рта у пациентов. Потеря зуба, не связанная с травмой зубов, может служить альтернативным маркером долгосрочного качества гигиены полости рта. Т.С. Вуй и соавт. обнаружили значительную распространенность ВПЧ полости рта у пациентов, которые уже перенесли удаление зубов по причинам, не связанным с травмой [9].

Среди общих факторов, способствующих развитию инфекции ВПЧ, выделяют большое количество сексуальных партнеров, раннее начало половой жизни и более

старший возраст полового партнера [10]. Наличие типов ВПЧ высокого онкологического риска в полости рта среди мужчин и женщин связано с сексуальным поведением. Однако среди мужчин частота распространенности высокоонкогенных типов ВПЧ выше, частично данный факт объясняется большим количеством половых партнеров на протяжении всей жизни. Исследование, проведенное Т.С. Ви и соавт. (2017), показало, что взвешенная распространенность многотипного (от 2 до 6 типов) ВПЧ полости рта составила 1,5% (2,5% для мужчин, 0,4% для женщин) во всей выборке и 19,7% (22,0% для мужчин, 12,1% для женщин) в группах, в которых был выявлен один положительный тип ВПЧ. При построении математической модели критериями повышенного риска развития многотипной инфекции ВПЧ полости рта, по сравнению с однотипной были мужской пол, курение, а также наличие нового полового партнера в прошлом году [11].

Одним из факторов риска, способствующих контаминации онкогенными типами ВПЧ, является оральный секс. Существует ряд исследований, показывающих связь между количеством партнеров по оральному сексу в течение всей жизни и присутствием онкогенных типов ВПЧ в СОР [12–14].

ВИЧ-положительный статус — отдельный фактор риска повышенной распространенности ВПЧ полости рта. Иммуносупрессия может быть связана с повышенной восприимчивостью к вирусной инфекции или ее репликации [15].

Механизм канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека

Возможность развития ЗНО зависит от множества факторов:

- типа вируса;
- синергетического действия с различными физическими, химическими и биологическими агентами;
- генетической конституции и механизмов иммунной защиты хозяина, каждый из которых может изменять течение инфекции ВПЧ.

В случае инфицирования ВПЧ высокого онкологического риска и при благоприятных для вируса условиях вирусный геном интегрируется в геном хозяина, что является необходимым событием для нарушения механизма апоптоза эпителиальных клеток [16].

Ранние белки E6 и E7 занимают ключевую роль в канцерогенезе ВПЧ-позитивных плоскоклеточных карцином полости рта [17, 18]. Ингибирование клеточного апоптоза и дерегуляция контрольной точки клеточного цикла G2/M осуществляются за счет деградации белков-супрессоров p53 под воздействием онкопротеина E6. Белки — супрессоры опухолей p53 и p21 помогают поддерживать остановку клеточного цикла G2/M в ответ на различные вредоносные факторы (например, вирусы или повреждение ДНК вследствие воздействия ионизирующего излучения). Стресс-индуцированная стабилизация p53

запускает повышенную экспрессию белка p21, который может поддерживать остановку клеточного цикла G2/M путем прямого ингибирования комплекса «CDK1 — циклин B» [19]. Кроме того, E6 взаимодействует с другими проапоптотическими белками — Bak и прокаспазой 8, чтобы полностью предотвратить апоптоз [20], в то время как онкопротеин E7 связывается с pRb и способствует его деградации и высвобождению фактора транскрипции E2F [21]. Это приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G1/S, активации повторного входа в S-фазу и репликации вируса. Комплекс Rb/E2F ингибирует транскрипцию нескольких генов, включая ген *CDKN2A*, кодирующий p16INK4a. Следовательно, расщепление членов семейства Rb белком E7 приводит к гиперэкспрессии p16INK4a за счет высвобождения гена *CDKN2A* [14]. Это позволяет эпителиальным клеткам ускользать от индуцированного онкогена старения и активировать сигнальные пути выживания [14]. Суперэкспрессия p16INK4a имеет ключевое значение для выживания клеток в ВПЧ-ассоциированных опухолях, а в новообразованиях, не связанных с данным вирусом, она часто инактивируется [22]. Это делает избыточную экспрессию p16INK4a приемлемым суррогатным маркером транскрипционно активного ВПЧ при канцерогенезе [23]. Потеря регуляции клеточного цикла, хромосомная нестабильность, значительно увеличивающая риск накопления геномных изменений, ингибирование апоптотической передачи сигналов, повышение активности теломеразы напрямую связаны с экспрессией белков E6/E7 или инактивацией генов, кодирующих белки опухолевых супрессоров p53 и pRB. Белки E6 и E7 могут взаимодействовать с клеточными онкобелками, такими как gas и c-myc, что позволяет вирусу действовать на уровне факторов роста и клеточного и ядерного метаболизма, производя онкогенные клетки [24].

Исследование, проведенное N. Vano и соавт. с использованием раковых стволовых клеток плоскоклеточной карциномы полости рта, демонстрирует роль онкогенов ВПЧ в модулировании функции NF-κB и miRNAs при плоскоклеточном раке полости рта, способствуя его прогрессированию, метастазированию и исходу лечения. ВПЧ 16-го типа увеличивает популяцию стволовых клеток, их стволовые свойства, этот же вирус активирует p65, который индуцирует дифференцировку клеток опухоли. ВПЧ также делает это посредством функционального взаимодействия с белками транскрипционного фактора NF-κB, изменяя состав гомодимера NF-κB p50/50 в пользу гетеродимера p50/p65. Избирательное участие p65 и сверхэкспрессия c-Rel в ВПЧ-положительных плоскоклеточных карциномах полости рта способствовали высокой дифференцировке опухоли. С другой стороны, в отсутствие ВПЧ не происходит вовлечения p65 в функциональный комплекс NF-κB и чрезмерной экспрессии c-Rel, что в итоге приводит к формированию низкодифференцированной, инвазивной и метастатической опухоли, которая имеет неблагоприятный прогноз. Взаимодействие между активированным белком NF-κB,

их трансактивацией, онкобелками ВПЧ, сверхэкспрессией MiR-155/MiR-21 и подавлением MiR-34a способствует дифференцировке опухоли. Таким образом, ВПЧ 16-го типа играет решающую роль в поддержании свойств стволовых клеток плоскоклеточного рака полости рта из-за усиленной экспрессии вирусных онкогенов (E6/E7), а его функциональное взаимодействие с белками NF-κB и специфическими miRNA приводит к высокой дифференцировке опухоли и лучшему прогнозу [25].

Вирус папилломы человека и потенциально злокачественные заболевания полости рта

На сегодняшний день существует два возможных механизма развития инфекции ВПЧ при ПЗЗ полости рта. Один из них заключается в том, что эрозии и язвы при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая или лейкоплакии делают СОР более восприимчивой к инфекции ВПЧ. Именно эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая полости рта и неомогенная лейкоплакия полости рта могут быть в большей степени связаны с инфекцией ВПЧ [26, 27].

Другой механизм заключается в том, что из-за постоянного употребления стероидных препаратов при уже имеющемся красном плоском лишае иммуносупрессия приводит к усилению репликации ВПЧ [28].

Стероиды часто используются для лечения красного плоского лишая, что может уменьшить количество иммунных клеток окружения, включая лимфоциты и моноциты, и снизить уровень секреции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 1 и ИЛ-6 [28]. Более того, некоторые цитокины, такие как ИЛ-1 и ФНО-α, могут избирательно подавлять транскрипцию ВПЧ [28]. Следовательно, внеклеточный ВПЧ может легче взаимодействовать с иммунными клетками от антигенпрезентирующих до эффекторных Т-клеток, чтобы активировать уклонение от иммунитета и способствовать дальнейшему сохранению в эпителии и завершению цикла репликации [29]. Кроме того, стойкие вирусные инфекции могут вызывать нарушение регуляции иммунитета и способствовать медленному прогрессированию инфекции до дисплазии и в конечном счете к развитию карциномы [30].

Генотипы низкого онкологического риска, такие как ВПЧ 6-го и 11-го типа, могут вызывать доброкачественные опухоли полости рта, в то время как генотипы высокого онкологического риска, включая ВПЧ 16-го и 18-го типа, играют важную роль в прогрессировании опухоли [28]. Многие исследования также подтвердили связь между плоскоклеточным раком полости рта и инфекцией ВПЧ [31]. Недавнее исследование, основанное на всестороннем анализе генетических изменений, показало, что онкобелки ВПЧ 16-го типа, взаимодействующие с геномными изменениями хозяина, могут нарушать стабильность генома, дифференцировку эпителия, регуляцию транскрипции и противовирусный иммунный ответ при плоскоклеточном раке полости рта [32].

Клинико-морфологические особенности ВПЧ-положительного рака полости рта

Существуют некоторые морфологические различия между ВПЧ-негативной и ВПЧ-положительной формами плоскоклеточного рака полости рта. ВПЧ-положительная форма развивается, как правило, в молодом возрасте. Достаточно рано происходит метастазирование в лимфатические узлы, что зачастую является главной особенностью клинического проявления данной опухоли. Поэтому крайне важно, чтобы клиницисты регулярно и внимательно обследовали своих пациентов на наличие лимфатического увеличения узла и проводили расследование или направление на обследование при подозрительных случаях соответственно. С другой стороны, отдаленные метастазы могут возникать в отдаленной перспективе — до 10 лет после первоначальной постановки диагноза, что делает долгосрочное наблюдение критически важным. Как правило, для ВПЧ-положительных опухолей характерны следующие морфологические признаки:

- дольчатая форма клеточного роста;
- инфильтрирующие лимфоциты;
- гиперхроматиновое ядро;
- скудная цитоплазма;
- высокая митотическая активность опухолевых клеток.

С точки зрения прогноза, ВПЧ-положительный рак полости рта имеет более высокую краткосрочную выживаемость, чем ВПЧ-отрицательный. Тем не менее долгосрочное выживание в настоящее время является предметом дискуссий из-за появления поздних отдаленных метастазов, когда у пациентов сохраняются факторы риска — употребление табака и алкоголя [33].

В целом при отсутствии традиционных факторов риска, связанных с табаком и алкоголем, ВПЧ-положительный рак полости рта более благоприятно реагирует на химиотерапию и лучевую терапию, возможно, из-за относительно интактной репарации ДНК и опухолевых супрессорных механизмов. ВПЧ-положительную форму плоскоклеточного рака области головы и шеи, как правило, диагностируют на ранней стадии, когда опухоль имеет небольшие размеры с тенденцией к региональному метастазированию [32], тогда как ВПЧ-негативную форму заболевания выявляют на более поздней стадии и с отдаленным метастазированием [33, 34].

Профилактика и лечение вируса папилломы человека

На данный момент патогенетического лечения ВПЧ полости рта не существует, однако установлены факторы риска развития инфекции и необходимость соблюдения профилактических мер. Ограничение числа сексуальных партнеров на протяжении всей жизни, культивирование моногамных отношений, безопасные сексуальные

привычки, правильное использование барьерных контрацептивов могут снизить риск передачи ВПЧ. Центр по контролю и профилактике заболеваний США отмечает, что примерно в 90% случаев инфекция ВПЧ полости рта может элиминироваться в течение примерно двух лет, не вызывая последствий. Однако если имеется контаминация высокоонкогенными типами ВПЧ в сочетании с другими факторами риска, такими как курение, злоупотребление алкоголем, постоянная механическая травматизация СОР, плохая гигиена полости рта, то персистенция вируса может приводить к развитию интерэпителиальной неоплазии [35].

Одним из эффективных методов профилактики инфекции ВПЧ является вакцинация. В настоящее время доступны три вакцины: Церварикс (против ВПЧ 16-го и 18-го типа), Гардасил (против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа) и Гардасил 9 (против 7 типов высокого онкологического риска — ВПЧ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типа и 2 типов низкого онкологического риска — ВПЧ 6-го и 11-го типа) [36].

В 2018 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США расширило утвержденный возрастной диапазон кандидатов на профилактическую вакцину против ВПЧ, включив в него мужчин и женщин моложе 45 лет. Кроме США, такие страны, как Канада, Австралия, Аргентина и некоторые европейские страны бесплатно предоставляют вакцину против ВПЧ как девочкам, так и мальчикам. Эпидемиологические данные показывают, что профилактическая вакцинация против ВПЧ снижает распространенность оральной инфекции ВПЧ на 88–93%. Учитывая медленное внедрение и длительный латентный период, ожидается, что вакцинация снизит заболеваемость раком полости рта и ротоглотки к 2060 г. [37].

Исследование, проведенное А.К. Chaturvedi и соавт., показало, что распространенность ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа в полости рта была значительно снижена у вакцинированных молодых людей в возрасте от 18 до 33 лет по сравнению с невакцинированными (0,11 против 1,61%), что составляет по оценкам 88,2%. Примечательно, что распространенность оральных инфекций ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа была значительно снижена у вакцинированных мужчин по сравнению с невакцинированными (0,00 против 2,13%). С учетом внедрения вакцины распространенность ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа полости рта составила 17,0% в целом, 25,0% для женщин и 6,9% для мужчин [38].

В настоящее время ведутся исследования, направленные на создание патогенетической терапии ВПЧ-инфекции. S. Domingos-Pereira и соавт. в эксперименте на мышах использовали синтезированную терапевтическую вакцину на основе длинного пептида E7 ВПЧ (E7LP) с инкапсулированным агонистом TLR9 CpG в сочетании с химиотерапией карбоплатином/паклитакселом (С + Р) для лечения ВПЧ-ассоциированных ЗНО. При сравнении

С + Р + E7LP, С + Р + интравагинальный CpG или E7LP + интравагинальный CpG вакцина значительно увеличивала выживаемость. Показано, что добавление CpG в значительной степени привело к увеличению E7-специфических CD8+ Т-клеток [39]. S. Yete и соавт. сообщили, что в модели плоскоклеточного рака полости рта вакцина слитого белка HPV-16mE6Delta/mE7/TBhsp70Delta не только подавляла опухоль, но также вызывала гибель опухоли и обеспечивала защиту от карциномы [40]. В недавнем исследовании М.С. Yang и соавт. синтезировали длиннопептидную терапевтическую вакцину ВПЧ E7 без использования адьюванта, направленную против ВПЧ-ассоциированных ЗНО. Результаты показали, что эта вакцина может вызывать как местный, так и мощный системный Т-клеточный ответ CD8+ и противоопухолевые эффекты. Кроме того, результаты показали, что эта вакцина более эффективна при раке слизистой оболочки щеки, чем при подкожных опухолях [41]. Таким образом, иммунотерапия, нацеленная на онкопротеины E6 и E7 ВПЧ 16-го типа, может быть эффективным способом профилактики и лечения заболеваний, связанных с ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкогенные типы ВПЧ играют важную роль в патогенезе ПЗЗ и ВПЧ-ассоциированных ЗНО полости рта на стадии как начала заболевания, так и последующей прогрессии. Инфекция ВПЧ, с одной стороны, индуцирует процесс онкогенеза при опухолевых процессах, с другой — является благоприятным прогностическим фактором для лечения данной патологии. Дальнейшее изучение ВПЧ при ПЗЗ и ЗНО СОР позволит найти маркеры прогноза развития и патогенетической терапии этих заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. Vol. 47. P. 14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
2. Sritippho T., Chotjumlong P., Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol. 16, N 15. P. 6193–6200. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6193
3. De la Cour C.D., Sperling C.D., Belmonte F., et al. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis // *Oral Dis*. 2021. Vol. 27, N 3. P. 431–438. doi: 10.1111/odi.13322
4. Boda D., Docea A.O., Calina D., et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review) // *Int J Oncol*. 2018. Vol. 52, N 3. P. 637–655. doi: 10.3892/ijo.2018.4256
5. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review // *Clin Sci (Lond)*. 2017. Vol. 131, N 17. P. 2201–2221. doi: 10.1042/CS20160786
6. Dalla Torre D., Burtscher D., Sölder E., et al. The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: a prospective cross-sectional study // *Clin Oral Investig*. 2019. Vol. 23, N 1. P. 179–185. doi: 10.1007/s00784-018-2425-y
7. Sun C.X., Bennett N., Tran P., et al. A Pilot Study into the Association between Oral Health Status and Human Papillomavirus-16 Infection // *Diagnostics (Basel)*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 11. doi: 10.3390/diagnostics7010011
8. Christensen N.D. HPV disease transmission protection and control // *Microb Cell*. 2016. Vol. 3, N 9. P. 476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530
9. Bui T.C., Tran L.T., Markham C.M., et al. Self-reported oral health, oral hygiene, and oral HPV infection in at-risk women in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015. Vol. 120, N 1. P. 34–42. doi: 10.1016/j.oooo.2015.04.004
10. D'Souza G., McNeel T.S., Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 12. P. 3065–3069. doi: 10.1093/annonc/mdx535
11. Bui T.C., Tran L.T., Thai T.N., et al. Prevalence of and Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection with Multiple Genotypes in the United States // *Sex Transm Dis*. 2017. Vol. 44, N 3. P. 166–172. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000563
12. Shah A., Malik A., Garg A., et al. Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature // *Postgrad Med J*. 2017. Vol. 93, N 1105. P. 704–709. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134603
13. Candotto V., Lauritano D., Nardone M., et al. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer // *Oral Implantol (Rome)*. 2017. Vol. 10, N 3. P. 209–220. doi: 10.11138/orl/2017.10.3.209
14. Giuliani E., Rollo F., Donà M.G., Garbuglia A.R. Human Papillomavirus Oral Infection: Review of Methodological Aspects and Epidemiology // *Pathogens*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 1411. doi: 10.3390/pathogens10111411
15. Vergori A., Garbuglia A.R., Piselli P., et al. Oral human Papillomavirus DNA detection in HIV-positive men: prevalence, predictors, and co-occurrence at anal site // *BMC Infect Dis*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 25. doi: 10.1186/s12879-017-2937-0
16. Sano D., Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma // *Int J Clin Oncol*. 2016. Vol. 21, N 5. P. 819–826. doi: 10.1007/s10147-016-1005-x
17. Bzhalava Z., Arroyo Mühr L.S., Dillner J. Transcription of human papillomavirus oncogenes in head and neck squamous cell carcinomas // *Vaccine*. 2020. Vol. 38, N 25. P. 4066–4070. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.049
18. Vats A., Trejo-Cerro O., Thomas M., Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? // *Tumour Virus Res*. 2021. Vol. 11. P. 200213. doi: 10.1016/j.tvr.2021.200213
19. Kulaberoglu Y., Gundogdu R., Hergovich A. The role of p53/p21/p16 in DNA-damage signaling and DNA repair. In: Kovalchuk I., Kovalchuk O., editors. *Genome Stability. From Virus to Human Application*. Academic Press, 2016. P. 243–256. doi: 10.1016/b978-0-12-803309-8.00015-x
20. Kolluru S., Momoh R., Lin L., et al. Identification of potential binding pocket on viral oncoprotein HPV16 E6: a promising anti-cancer target for small molecule drug discovery // *BMC Mol Cell Biol*. 2019. Vol. 20, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s12860-019-0214-3
21. Taberna M., Mena M., Pavón M.A., et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 10. P. 2386–2398. doi: 10.1093/annonc/mdx304
22. Arians N., Prigge E.S., Nachtigall T., et al. Overexpression of p16^{INK4a} Serves as Prognostic Marker in Squamous Cell Vulvar Cancer Patients Treated With Radiotherapy Irrespective of HPV-Status // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 891. doi: 10.3389/fonc.2019.00891
23. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16^{INK4a} immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cancer*. 2017. Vol. 140, N 5. P. 1186–1198. doi: 10.1002/ijc.30516
24. Arizmendi-Izazaga A., Navarro-Tito N., Jiménez-Wences H., et al. Metabolic Reprogramming in Cancer: Role of HPV 16 Variants // *Pathogens*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 347. doi: 10.3390/pathogens10030347
25. Bano N., Yadav M., Mohania D., Das B.C. The role of NF-κB and miRNA in oral cancer and cancer stem cells with or without HPV16 infection // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 10. P. e0205518. doi: 10.1371/journal.pone.0205518. Retraction in: *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 11. P. e0242853.
26. Sameera A., Kotikalpudi R., Patel R.K., et al. Molecular detection of human papillomavirus DNA in oral lichen planus patients // *J Clin Diagn Res*. 2019. Vol. 13, N 1. P. ZC20–ZC24. doi: 10.7860/JCDR/2019/32397.12466
27. Sushma C., Birur N.P., Suresh A., et al. Detection of HPV16 in tissues of oral leukoplakia by polymerase chain reaction and p16 immunohistochemistry: A prospective study // *Transl Res*. 2017. doi: 10.1177/2057178X17713880
28. Shang Q., Peng J., Zhou Y., et al. Association of Human Papillomavirus With Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis // *J Evid Based Dent Pract*. 2020. Vol. 20, N 4. P. 101485. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101485
29. Steinbach A., Riemer A.B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update // *Int J Cancer*. 2018. Vol. 142, N 2. P. 224–229. doi: 10.1002/ijc.31027

30. Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus // *Virus Res.* 2017. Vol. 231. P. 21–33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
31. Melo B.A.C., Vilar L.G., Oliveira N.R., et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma — a systematic review // *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 87, N 3. P. 346–352. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10.017
32. Gillison M.L., Akagi K., Xiao W., et al. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers // *Genome Res.* 2019. Vol. 29, N 1. P. 1–17. doi: 10.1101/gr.241141.118
33. Berteșteanu Ș.V.G., Grigore R., Nicolaescu A., Cojocărița-Condeescu M. HPV-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma. In: Rajamanickam R., editor. *Human Papillomavirus.* IntechOpen, 2020. doi: 10.5772/intechopen.90954
34. Дворянинова О.Ю., Чойнзонов Е.Л., Литвяков Н.В. Клинические аспекты ВПЧ-позитивного рака ротовой полости и ротоглотки // *Вестник оториноларингологии.* 2016. Т. 81, № 1. С. 72–77. doi: 10.17116/otorino201681172-77
35. Mamo L., Epstein S. The new sexual politics of cancer: Oncoviruses, disease prevention, and sexual health promotion // *BioSocieties.* 2017. Vol. 2. P. 367–391. doi: 10.1057/biosoc.2016.10
36. Yousefi Z., Aria H., Ghaedrahmati F., et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection,

- and Efficacy // *Front Immunol.* 2022. Vol. 12. P. 805695. doi: 10.3389/fimmu.2021.805695
37. Toh Z.Q., Kosasih J., Russell F.M., et al. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus // *Infect Drug Resist.* 2019. Vol. 12. P. 1951–1967. doi: 10.2147/IDR.S178381
38. Chaturvedi A.K., Graubard B.I., Broutian T., et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States // *J Clin Oncol.* 2018. Vol. 36, N 3. P. 262–267. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141
39. Domingos-Pereira S., Galliverti G., Hanahan D., Nardelli-Haeffliger D. Carboplatin/paclitaxel, E7-vaccination and intravaginal CpG as tri-therapy towards efficient regression of genital HPV16 tumors // *J Immunother Cancer.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 122. doi: 10.1186/s40425-019-0593-1
40. Yete S., D'Souza W., Saranath D. High-risk human papillomavirus in oral cancer: clinical implications // *Oncology.* 2018. Vol. 94, N 3. P. 133–141. doi: 10.1159/000485322
41. Yang M.C., Yang A., Qiu J., et al. Buccal injection of synthetic HPV long peptide vaccine induces local and systemic antigen-specific CD8+ T-cell immune responses and antitumor effects without adjuvant // *Cell Biosci.* 2016. Vol. 6. P. 17. doi: 10.1186/s13578-016-0083-9

REFERENCES

1. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
2. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6193–6200. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6193
3. De la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, et al. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(3):431–438. doi: 10.1111/odi.13322
4. Boda D, Docea AO, Calina D, et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int J Oncol.* 2018;52(3):637–655. doi: 10.3892/ijo.2018.4256
5. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(17):2201–2221. doi: 10.1042/CS20160786
6. Dalla Torre D, Burtscher D, Sölder E, et al. The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: a prospective cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):179–185. doi: 10.1007/s00784-018-2425-y
7. Sun CX, Bennett N, Tran P, et al. A Pilot Study into the Association between Oral Health Status and Human Papillomavirus-16 Infection. *Diagnostics (Basel).* 2017;7(1):11. doi: 10.3390/diagnostics7010011
8. Christensen ND. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell.* 2016;3(9):476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530
9. Bui TC, Tran LT, Markham CM, et al. Self-reported oral health, oral hygiene, and oral HPV infection in at-risk women in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(1):34–42. doi: 10.1016/j.oooo.2015.04.004
10. D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3065–3069. doi: 10.1093/annonc/mdx535
11. Bui TC, Tran LT, Thai TN, et al. Prevalence of and Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection with Multiple Genotypes in the United States. *Sex Transm Dis.* 2017;44(3):166–172. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000563
12. Shah A, Malik A, Garg A, et al. Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad Med J.* 2017;93(1105):704–709. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134603
13. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, et al. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome).* 2017;10(3):209–220. doi: 10.11138/orl/2017.10.3.209
14. Giuliani E, Rollo F, Donà MG, Garbuglia AR. Human Papillomavirus Oral Infection: Review of Methodological Aspects and Epidemiology. *Pathogens.* 2021;10(11):1411. doi: 10.3390/pathogens10111411
15. Vergori A, Garbuglia AR, Piselli P, et al. Oral human Papillomavirus DNA detection in HIV-positive men: prevalence, predictors, and co-occurrence at anal site. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):25. doi: 10.1186/s12879-017-2937-0
16. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(5):819–826. doi: 10.1007/s10147-016-1005-x
17. Bzhalava Z, Arroyo Mühr LS, Dillner J. Transcription of human papillomavirus oncogenes in head and neck squamous cell carcinomas. *Vaccine.* 2020;38(25):4066–4070. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.049
18. Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res.* 2021;11:200213. doi: 10.1016/j.tvr.2021.200213
19. Kulaberoglu Y, Gundogdu R, Hergovich A. The role of p53/p21/p16 in DNA-damage signaling and DNA repair. In:

- Kovalchuk I, Kovalchuk O, editors. *Genome Stability. From Virus to Human Application*. Academic Press; 2016. P:243–256. doi: 10.1016/b978-0-12-803309-8.00015-x
20. Kolluru S, Momoh R, Lin L, et al. Identification of potential binding pocket on viral oncoprotein HPV16 E6: a promising anti-cancer target for small molecule drug discovery. *BMC Mol Cell Biol*. 2019;20(1):30. doi: 10.1186/s12860-019-0214-3
21. Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2386–2398. doi: 10.1093/annonc/mdx304
22. Arians N, Prigge ES, Nachtigall T, et al. Overexpression of p16^{INK4a} Serves as Prognostic Marker in Squamous Cell Vulvar Cancer Patients Treated With Radiotherapy Irrespective of HPV-Status. *Front Oncol*. 2019;9:891. doi: 10.3389/fonc.2019.00891
23. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16^{INK4a} immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1186–1198. doi: 10.1002/ijc.30516
24. Arizmendi-Izazaga A, Navarro-Tito N, Jiménez-Wences H, et al. Metabolic Reprogramming in Cancer: Role of HPV 16 Variants. *Pathogens*. 2021;10(3):347. doi: 10.3390/pathogens10030347
25. Bano N, Yadav M, Mohania D, Das BC. The role of NF- κ B and miRNA in oral cancer and cancer stem cells with or without HPV16 infection. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205518. doi: 10.1371/journal.pone.0205518. Retraction in: *PLoS One*. 2020;15(11):e0242853.
26. Sameera A, Kotikalpudi R, Patel RK, et al. Molecular detection of human papillomavirus DNA in oral lichen planus patients. *J Clin Diagn Res*. 2019;13(1):ZC20–ZC24. doi: 10.7860/JCDR/2019/32397.12466
27. Sushma C, Birur NP, Suresh A, et al. Detection of HPV16 in tissues of oral leukoplakia by polymerase chain reaction and p16 immunohistochemistry: A prospective study. *Transl Res*. 2017. doi: 10.1177/2057178X17713880
28. Shang Q, Peng J, Zhou Y, et al. Association of Human Papillomavirus With Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2020;20(4):101485. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101485
29. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. doi: 10.1002/ijc.31027
30. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21–33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
31. Melo BAC, Vilar LG, Oliveira NR, et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma — a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(3):346–352. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10.017
32. Gillison ML, Akagi K, Xiao W, et al. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome Res*. 2019;29(1):1–17. doi: 10.1101/gr.241141.118
33. Berteșteanu ȘVG, Grigore R, Nicolaescu A, Cojocărița-Condeescu M. HPV-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma. In: Rajamanickam R., editor. *Human Papillomavirus*. IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.90954
34. Dvoraynina OYu, Choynzonov EL, Litvyakov NV. The clinical aspects of HPV-positive cancer of the oral cavity and oropharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(1):72–77. (In Russ). doi: 10.17116/otorino201681172-77
35. Mamo L, Epstein S. The new sexual politics of cancer: Oncoviruses, disease prevention, and sexual health promotion. *BioSocieties*. 2017;2:367–391. doi: 10.1057/biosoc.2016.10
36. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol*. 2022;12:805695. doi: 10.3389/fimmu.2021.805695
37. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, et al. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1951–1967. doi: 10.2147/IDR.S178381
38. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):262–267. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141
39. Domingos-Pereira S, Galliverti G, Hanahan D, Nardelli-Haeftiger D. Carboplatin/paclitaxel, E7-vaccination and intravaginal CpG as tri-therapy towards efficient regression of genital HPV16 tumors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):122. doi: 10.1186/s40425-019-0593-1
40. Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-risk human papillomavirus in oral cancer: clinical implications. *Oncology*. 2018;94(3):133–141. doi: 10.1159/000485322
41. Yang MC, Yang A, Qiu J, et al. Buccal injection of synthetic HPV long peptide vaccine induces local and systemic antigen-specific CD8+ T-cell immune responses and antitumor effects without adjuvant. *Cell Biosci*. 2016;6:17. doi: 10.1186/s13578-016-0083-9

ОБ АВТОРАХ

* **Михалев Дмитрий Евгеньевич**, аспирант;
адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский Тракт, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0647-3576>;
e-mail: dm199412@gmail.com

Байдик Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>;
e-mail: olgabajdik@yandex.ru

Мухамедов Марат Рафкатолвич, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-050X>;
e-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru

Александров Георгий Олегович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1531-1528>;
e-mail: go.alexandrov@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Dmitriy E. Mikhalev**, Postgraduate Student;
address: 2, Moskovskiy Trakt, 634050, Toms, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0647-3576>;
e-mail: dm199412@gmail.com

Olga D. Baydik, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>;
e-mail: olgabajdik@yandex.ru

Marat R. Mukhamedov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-050X>;
e-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru

Georgiy O. Aleksandrov, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1531-1528>;
e-mail: go.alexandrov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author