

Встречаемость ДНК основных типов онкогенных вирусов в структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта

Кутукова С.И.¹, Чухловин А.Б.¹, Яременко А.И.¹, Иваськова Ю.В.¹, Разумова А.Я.¹, Ермакова Т.С.²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

²Городской клинический онкологический диспансер

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Заболеваемость злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта, а самое главное – смертность от данной патологии по-прежнему остаются на значительном уровне в России. В связи с этим поиск информативных прогностических и предиктивных факторов является актуальной задачей специалистов, занимающихся лечением опухолей слизистой оболочки полости рта.

Цель. Определение частоты выявления ДНК онкогенных вирусов в нормальной слизистой оболочке и очагах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включены 50 здоровых добровольцев и 116 больных с впервые верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Всем обследованным произведено выявление ДНК ВПГ I, II типов, ЦМВ, ЭБВ, ВПЧ-6, 11 типов, ВПЧ-16 и ВПЧ-18 типов с помощью ПУР в реальном времени.

Результаты. Была выявлена достоверно более редкая встречаемость ДНК ВПЧ-18 у больных плоскоклеточным раком по сравнению с нормальной слизистой оболочкой (ВПЧ-18 выявлялся в 2,8 раза реже ($p < 0,0001$)). В структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта выявлена достоверно более частая ассоциация нормальной слизистой оболочки полости рта с ВПЧ-18, как в моноассоциации – 19 (18,0%) испытуемых в контрольной группе в сравнении с основной группой – 6 (5,2%) ($p=0,008$), так и в комбинации с вирусом Эпштейна – Барр: 7 (14,0%) (контрольная группа) в сравнении с 5 (4,3%) (основная группа) ($p = 0,03$). Также достоверные различия получены при анализе комбинации ВПЧ-18 с цитомегаловирусом, которое было выявлено только в контрольной группе – 2 (4,0%) ($p = 0,03$).

Заключение. Проведенный анализ позволяет предположить, что наличие ДНК ВПЧ, тип 18, в клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта может быть фактором благоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, нормальная слизистая оболочка полости рта, вирус Эпштейна – Барр, вирус папилломы человека (тип 6, 11, 16, 18), вирус простого герпеса (тип I и II), цитомегаловирус.

Для цитирования: Кутукова С. И., Чухловин А. Б., Яременко А. И., Иваськова Ю. В., Разумова А. Я., Ермакова Т. С. Встречаемость ДНК основных типов онкогенных вирусов в структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта. Пародонтология.2020;25(3):206-210. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-206-210>.

Prevalence of DNA of the different types of oncogenic viruses in the squamous cell carcinoma and normal oral mucosa

S.I. Kutukova¹, A.B. Chukhlovina¹, A.I. Yaremenko¹, Y.V. Ivaskova¹, A.Y. Razumova¹, T.S. Ermakova²

¹First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlova

²City clinical oncological dispensary
St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. The incidence and mortality of oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) remains a significant level in Russia. In this regard, the search for informative prognostic and predictive markers is very important.

Purpose. To determine the prevalence of DNA of oncogenic viruses in the normal mucosa and OCSCC.

Materials and methods. A prospective study was included 50 healthy volunteers and 116 patients with verified OCSCC. All patients were detected for HSV type I, type II DNA, CMV, EBV, HPV-6.11 types, HPV-16 and HPV-18 types by real-time PCR.

Results. HPV-18 DNA significantly rarer was detected in patients OCSCC vs normal mucosa (HPV-18 was detected 2.8 times less often ($p < 0.0001$)). In OCSCC and normal oral mucosa more frequent were identified DNA HPV-18: as individually – 19 (18.0%) in normal mucosa vs 6 (5.2%) in OCSCC, and in combination with the EBV: 7 (14.0%) (control group) vs 5 (4.3%) (main group), ($p = 0,03$). Also, significant differences were obtained by analyzing the combination of HPV-18 with CMV, which was detected only in normal mucosa – 2 (4.0%) ($p = 0.03$).

Conclusion. This analysis suggests that the presence of HPV type 18 DNA in OCSCC can be considered as a favorable prognostic factor.

Key words: oral squamous cell carcinoma, normal oral mucosa, Epstein-Barr virus, human papilloma virus (type 6, 11, 16, 18), herpes simplex virus (type I, II), cytomegalovirus.

For citation: S. I. Kutukova, A. B. Chukhlovina, A. I. Yaremenko, Y. V. Ivaskova, A. Y. Razumova, T. S. Ermakova. Prevalence of DNA of the different types of oncogenic viruses in the squamous cell carcinoma and normal oral mucosa. *Parodontologiya*.2020;25(3):206-210. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-206-210>.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта, а самое главное – смертность от данной патологии по-прежнему остаются на значительном уровне как в мире в целом, так и в России в частности. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), ежегодная смертность от данной патологии (по данным 2017 года) приближается к 50% от всех впервые выявленных случаев заболевания [1]. Морфологическое формирование очага плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта является сложным многоступенчатым процессом, и основополагающими этиологическими факторами его развития являются табакокурение, злоупотребление алкоголем и неадекватная гигиена полости рта, которые пагубно влияют на структуру нормальной слизистой оболочки, особенно у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к развитию онкопатологии [2]. Кроме общеизвестных факторов риска возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и зарегистрированных предопухолевых заболеваний, имеется целый ряд факторов, таких как вирусные инфекции [3] и воспаление, которые возможно могут являться важным звеном в патогенезе злокачественных заболеваний и могут потенцировать развитие 15-20% злокачественных новообразований [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты выявления ДНК вирусов простого герпеса I и II типов (ВПГ-I,II), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна – Барр (ЭБВ) и вирусов папилломы человека 6,11, 16 и 18 типов (ВПЧ-6,11, ВПЧ-16, ВПЧ-18) в нормальной слизистой оболочке полости рта и очагах плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели проведено проспективное исследование, в которое были включены 50 здоровых добровольцев (контрольная группа), находившихся на диспансерном наблюдении в клинике челюстно-лицевой и пластической хирургии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2012 по 2013 гг. и 116 больных (основная группа), которым был впервые верифицирован диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» в СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер» в период с 2012 по 2013 гг. Общий период наблюдения продолжался до 17.07.2019 г., после чего был произведен окончательный анализ данных.

Основные критерии включения больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в исследование:

1. Подписание формы добровольного информированного согласия для участия в исследовании.
2. Возраст, старше 18 лет.
3. Морфологическая верификация диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».

Основные критерии не включения больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в исследование:

1. Выявленные отдаленные метастазы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Основные критерии включения в группу здоровых добровольцев:

1. Подписание формы добровольного информированного согласия для участия в исследовании.

2. Возраст, старше 18 лет.

3. Отсутствие зарегистрированных на момент включения в исследование заболеваний слизистой оболочки полости рта воспалительного, опухолевого или другого характера.

Основные критерии не включения в группу здоровых добровольцев:

1. Гистологическая верификация диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».

Общая характеристика больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

В основной группе было 77 мужчин (66,38 %) и 39 женщин (33,62 %). Средний возраст пациентов составил $60,80 \pm 0,96$ лет (95% ДИ 58,90-62,70).

У 49 (42,24%) больных первичный опухолевый очаг локализовался в области передней и средней третей языка, у 32 (27,60%) была слизистая оболочка дна полости рта. Слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти была поражена у 8 (6,90%) больных, щека – у 7 (6,03%) больных. Реже поражались передняя небная дужка и слизистая оболочка крылочелюстной складки – у 3 (2,59%) больных, альвеолярный отросток верхней челюсти, ретромолярная область и твердое небо – у 2 (1,72%) больных, а мягкое небо и нижняя губа – у 1 (0,86%) больного соответственно.

Ранние стадии болезни (0, I и II) были диагностированы у 24 (20,69%) больных (1,72%, 5,17% и 13,80% соответственно). У 18 (15,52%) больных была выявлена III стадия заболевания, а более половины больных – 68 (58,62%) первично обратились уже с IVA стадией. У 6 (5,17%) больных первичная опухоль была признана неоперабельной (T4b) или поражение регионарных лимфатических узлов превышало 6 см (N3) – IVB стадия.

Проведенное гистологическое исследование выявило, что у 35 (30,17%) дифференцировка опухоли была высокой (G1), у 34 (29,31%) – умеренная (GII), а у 13 (11,21%) больных степень дифференцировки опухоли была низкой (GIII). В трети случаев – 34 (29,31%) – степень дифференцировки не была определена.

В 51 (43,97%) случае были выявлены гистологические признаки ороговения, в 29 (25,00%) случаев опухоль не имела признаков ороговения, в 5 (4,31%) степень ороговения была определена как частичная, а в 31 (26,72%) образце наличие ороговения не оценено.

Общая характеристика здоровых добровольцев.

Группу здоровых добровольцев составили 30 (60,0%) мужчин и 20 (40,0%) женщин. Средний возраст составил 55,7 лет (95% ДИ 47,60-61,35).

34 (68,0%) респондента обратились за консультацией по поводу дентальной имплантации, 12 (24,0%) респондентам показана хирургическая подготовка к ортодонтическому лечению и 4 (8,0%) респондента были консультированы по поводу ретенции/дистопии зубов.

Сформированные группы были сопоставимы по демографическим показателям – полу и возрасту.

Методика выявления ДНК вирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Забор материала проводили под местной инфильтрационной анестезией из первичной опухоли больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и десны верхней или нижней челюсти здоровых

добровольцев; размер образца составлял 0,5 x 0,5 см. После забора, образец фиксировали в растворе этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и замораживали при температуре -25°C .

Выявление вирусной ДНК осуществляли с помощью полимеразная цепная реакция в реальном времени (Лаборатория молекулярной диагностики ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова). Для качественного выявления ДНК использовали специализированные диагностические наборы, согласно инструкциям фирм-производителей. Чувствительность ПЦР-методов стандартно составляла 10^2 генокопий в одной пробе.

Методика статистического анализа.

Переменные, отражающие признаки, анализировались с помощью описательной статистики. С целью определения используемых описательных категорий количественных переменных они были оценены на нормальность распределения с применением теста Шапиро – Уилка. Во всех случаях полученные данные подчинялись нормальному распределению, в связи с чем их описание производилось с помощью среднего выборочного и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение групп испытуемых по частоте встречаемости признака проводили с использованием z-критерия (с поправкой Йетса на непрерывность). Все показатели рассчитывались с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего «р». Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica® (StatSoft, ver. 12.0) и MedCalc® (ver. 19.0.7).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК ВИРУСОВ С ПОМОЩЬЮ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Проведенный анализ позволил установить, что частота отсутствия ДНК вирусов в обеих группах была одинаковой, у 54 (46,6%) больных основной группы в структуре опухоли вирусной ДНК выявлено не было, а в контрольной группе вирусная ДНК отсутствует у 17 (34,0%) обследованных ($p = 0,13$). У остальной когорты обследованных достоверно чаще регистрировалась ДНК вируса Эпштейна – Барр (ЭБВ) – у 40 (34,48%) больных основной группы ($p < 0,0001$) и 15 (30,00%) здоровых добровольцев ($p = 0,03$). Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта был достоверно чаще ассоциирован с ДНК вирусов папилломы человека как в общем в 48 (41,4%) случаях ($p < 0,0001$), так и по рассматриваемым подтипам: ВПЧ-6,11 – 16 (13,8%) ($p = 0,005$), ВПЧ-16 – 12 (10,3%) ($p = 0,001$), ВПЧ-18 – 20

(17,2%) ($p < 0,0001$). В контрольной группе ДНК ВПЧ выявлялась достоверно чаще только в общем – 27 (54,0%) ($p < 0,0001$), и в ВПЧ-18 – 24 (48,0%) ($p < 0,0001$).

Проведенный сравнительный анализ частоты регистрации вирусной ДНК в обеих группах позволил выявить следующие результаты, представленные в таблице 1.

В ходе нашего исследования была выявлена достоверно более частая встречаемость ДНК ВПЧ-18 в клетках слизистой оболочки полости рта здоровых добровольцев по сравнению с больными плоскоклеточным раком – в контрольной группе ВПЧ-18 выявлялся в 2,8 раз чаще ($p < 0,0001$).

Однако следует понимать, что ДНК только одного типа вирусов в основной группе была выявлена лишь у трети больных – 34 (29,3%), а в контрольной – у 19 (38,0%) обследованных ($p = 0,14$). Два типа вирусной ДНК также одинаково часто регистрировались как в основной – 24 (20,7%), так и в контрольной – 14 (28,0%) группах ($p = 0,16$). Ассоциация трех или четырех типов вирусных ДНК выявилась только у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта – 3 (2,6%) и 1 (0,9%) ($p = 0,26$) (табл. 2).

Результаты поданализа комбинаций вирусов в структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта выявили достоверно более частую ассоциацию нормальной слизистой оболочки полости рта с ВПЧ-18, как в моноассоциации – 19 (18,0%) испытуемых в контрольной группе в сравнении с основной группой – 6 (5,2%) ($p = 0,008$), так и в комбинацией с вирусом Эпштейна – Барр: 7 (14,0%) (контрольная группа) в сравнении с 5 (4,3%) (основная группа), ($p = 0,03$). Также достоверные различия получены при анализе комбинации ВПЧ-18 с цитомегаловирусом, которое было выявлено только в контрольной группе – 2 (4,0%) ($p = 0,03$). С другой стороны, сочетание ЭБВ с ВПЧ-16 было зарегистрировано только у 6 (5,2%) больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта с тенденцией к более частой встречаемости подобной комбинации ($p = 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ позволил достоверно показать, что отсутствие ассоциации слизистой оболочки полости рта одинаково часто встречается как в неизменной слизистой оболочке, так и в очагах плоскоклеточного рака, что позволяет говорить о сопоставимости рассматриваемых пациентов.

В ходе исследования нами была зарегистрирована более частая выявляемость ДНК вируса папилломы человека 18 типа в структуре нормальной слизистой оболочки полости

Таблица 1. Сравнительный анализ частоты регистрации вирусной ДНК в структуре плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и нормальной слизистой оболочки полости рта здоровых добровольцев
Table 1. Comparative analysis of the frequency of registration of viral DNA in the structure of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and normal oral mucosa of healthy volunteers

Тип вирусной ДНК Viral DNA	Основная группа, n (%) Study group, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	Достоверность p-value
Общее количество обследованных / All patients	116 (100)	50 (100)	
ДНК вирусов не обнаружена / Viral DNA – negative	54 (46,6)	17 (34,0)	0,13
Вирус простого герпеса I и II типов (ВПГ-I,II) HSV-I,II positive	2 (1,7)	2 (4,0)	0,38
Цитомегаловирус (ЦМВ) / CMV-positive	5 (4,3)	2 (4,0)	0,93
Вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ) / EBV-positive	40 (34,5)	15 (30,0)	0,57
Вирус папилломы человека (ВПЧ): Human papilloma virus-positive:	48 (41,4)	27 (54,0)	0,14
тип 6,11 / type 6,11	16 (13,8)	6 (15,0)	0,84
тип 16 / type 16	12 (10,3)	2 (4,0)	0,18
тип 18 / type 18	20 (17,2)	24 (48,0)	< 0,0001

Таблица 2. Комбинации ДНК вирусов в структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта
Table 2. Combinations of DNA viruses in the structure of squamous cell carcinoma and normal oral mucosa

Тип вирусной ДНК Viral DNA	Основная группа, n (%) Study group, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	Достоверность p-value
Общее количество обследованных / All patients	116 (100)	50 (100)	
ДНК вирусов не обнаружена / Viral DNA – negative	54 (46,6)	17 (34,0)	0,13
Один тип вирусной ДНК / One viral DNA:			
ВПГ-I,II / HSV-I,II	1 (0,9)	1 (2,0)	0,54
ЭБВ / EBV	19 (16,4)	5 (10,0)	0,28
ЦМВ / CMV	1 (0,9)	0	0,51
ВПЧ-6,11 / HPV-6,11	5 (4,3)	2 (4,0)	0,93
ВПЧ-16 / HPV-16	2 (1,7)	2 (4,0)	0,38
ВПЧ-18 / HPV-18	6 (5,2)	9 (18,0)	0,008
Два типа вирусной ДНК / Two viral DNA:			
ЭБВ + ВПЧ-6,11 / EBV + HPV-6, 11	3 (2,6)	0	0,25
ЭБВ + ВПЧ-16 / EBV + HPV-16	6 (5,2)	0	0,10
ЭБВ + ВПЧ-18 / EBV + HPV-18	5 (4,3)	7 (14,0)	0,03
ЭБВ + ЦМВ / EBV + CMV	2 (1,7)	0	0,35
ЭБВ + ВПГ-I, II / EBV + HSV-I, II	1 (0,9)	0	0,51
ВПГ + ВПЧ-18 / HSV + HPV-18	0	1 (2,0)	0,13
ЦМВ + ВПЧ-18 / CMV + HPV-18	0	2 (4,0)	0,03
ВПЧ-16 + ВПЧ-18 / HPV-16 + HPV-18	1 (0,9)	0	0,51
ВПЧ-6,11 + ВПЧ-18 / HPV-6,11 + HPV-18	5 (4,3)	4 (8,0)	0,34
ВПЧ-6,11 + ВПЧ-16 / HPV-6,11 + HPV-16	1 (0,9)	0	0,51
Три типа вирусной ДНК / Tree viral DNA:			
ЭБВ + ВПЧ-6,11 + ВПЧ-16 / EBV + HPV-6, 11 + HPV-16	1 (0,9)	0	0,51
ЭБВ + ВПЧ-16 + ВПЧ-18 / EBV + HPV-16 + HPV-18	1 (0,9)	0	
ЭБВ + ЦМВ + ВПЧ-18 / EBV + CMV + HPV-18	1 (0,9)	0	
Четыре типа вирусной ДНК / Four viral DNA:			
ЭБВ + ЦМВ + ВПЧ-6,11 + ВПЧ-18 / EBV + CMV + HPV-6,11 + HPV-18	1 (0,9)	0	0,51

рта, как в моноассоциации, так и в комбинации ВПЧ-18 с другими типами вирусов (ЭБВ, ЦМВ). Подобные исследования и схожие результаты, в основном в отношении ВПЧ-18, были получены, например, еще Yeudall W. A. и Campo M. S. (Великобритания) в 1991 году: с помощью ПЦР проанализировали 25 образцах нормальной слизистой оболочки полости рта, в 8% которых удалось выявить ДНК ВПЧ-18, когда в структуре плоскоклеточного рака ДНК ВПЧ-18 выявлялся в 20,5% случаев из 39 обследованных [5]. Однако данные литературы неоднозначны: например, Saghravani N. с соавторами (Иран) в 2011 году проанализировали 18 образцов нормальной слизистой оболочки и 21 образец плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и выявили, что в неизменной слизистой ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 не выявилась ни в одном образце, а в очагах плоскоклеточного рака были 3 (14,3%) положительных анализа на эти типы вирусов [6]. В 2017 году Liu T. с соавторами (Китай) с помощью иммуногистохимического анализа проанализировали частоту ассоциации 22 образцов нормальной слизистой оболочки полости рта и в 6 образцах плоскоклеточного рака с ВПЧ 16 и 18 типов, где ДНК вирусов была выявлен в 62,5% случаев группы здоровых добровольцев и у всех 6 (100%) пациентов с онкопатологией [7]. Результаты нашего исследования достоверно показывают, что плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта чаще ассоциирован с ДНК вирусов папилломы человека как в общем в 41,4% (48) случаев, так и по отдельным вирусным подтипам: ВПЧ-6,11 – 13,8%, ВПЧ-16 – 10,3%, ВПЧ-18 – 17,2%, тогда как в нормальной слизистой оболочке ДНК ВПЧ выявлялась достоверно чаще только в совокупности – 54,0% и в случае ВПЧ-18 типа – 48,0%, в сравнении с стальными подтипами, которые встречались значительно реже.

Российских исследований, посвященных рассматриваемому вопросу, крайне мало, возможно сказать, что

они единичные, и количество обследованных в них исследованиях малочисленны. Одним из последних исследований является работа Кирьянова С. А. с соавторами, представленное в конце 2019 года: авторы обследовали 10 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта на наличие ДНК ВПЧ и ЭБВ с помощью реакции ПЦР в реальном времени, и выявили, что ДНК ВПЧ не встречалась ни в одном образце опухолевой ткани, а вот ДНК ЭБВ была выявлена в 7 (70,0%) случаях [8]. В нашем исследовании ДНК вируса Эпштейна – Барр (ЭБВ) была выявлена только у 34,48% (40) больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и у 30,00% (15) здоровых добровольцев.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что выявление ДНК ВПЧ 18 типа в клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта может быть фактором благоприятного течения заболевания, а показатели выживаемости и эффективности противоопухолевого лечения у данной когорты пациентов будет превалировать над аналогичными показателями ВПЧ-18-негативных больных.

Таким образом, проведение нашего исследования на значительном клиническом материале, возможно, по-новому позволит посмотреть на вирусы как достоверный этиологический фактор развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Особое внимание, по нашему мнению, следует уделить ассоциации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта с ВПЧ-18, как вероятного этиологического фактора развития злокачественного перерождения структур слизистой оболочки полости рта. Однако, без сомнения, требуется дальнейшее глубокое изучение данного вопроса, с целью определения действительной роли вирусного фактора в развитии и течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236. ISBN 978-5-85502-250-6. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: MNIIm them. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2019. ill. 236. ISBN 978-5-85502-250-6. (In Russ.)].
2. Y. K. Chen, H. C. Huang, L. M. Lin, C. C. Lin. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol.* 1999;35:173-179. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(98\)00101-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(98)00101-8).
3. P. A. Reichart. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig.* 2001;5:207-213. <https://doi.org/10.1007/s00784-001-0132-5>.
4. J. H. Meurman. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. // *Oral Oncol.* 2010;46:411-413. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.003>.
5. W. A. Yeudall, M. S. Campo. Human papillomavirus DNA in biopsies of oral tissues. *Journal of General Virology.* 1991;72:173-176. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-1-173>.
6. N. Saghravani, K. Ghazvini, S. Babakohiet et al. Low prevalence of high risk genotypes of human papilloma virus in normal oral mucosa, oral

leukoplakia and verrucous carcinoma. *Acta Odontologica Scandinavica.* 2011;69:406-409. <https://doi.org/10.3109/00016357.2011.572560>.

7. T. Liu, H. Zhang, X. Yang et al. Study on expression of p16 and human papillomavirus'16 and 18 (E6) in OLP and its malignant transformation. *Pathology – Research and Practice.* 2018;214(2):296-302. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.014>.

8. Кирьянов С. А., Левина Т. А., Поляков А. П., Ребрикова И. В., Мурашко Д. А., Коноплева М. В., Семенов Т. А., Сулов А. П. Выявление геномной ДНК вируса Эпштейна-Барр в тканях рака слизистой оболочки полости рта российских пациентов. *Вопросы вирусологии.* 2019;64(3):112-117. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117>. [S. A. Kiryanov, T. A. Levina, A. P. Polyakov, I. V. Rebrikova, D. A. Murashko, M. V. Konopleva, T. A. Semenenko, A. P. Sulo. Detection of Epstein-Barr virus genome in oral cavity squamous cell carcinoma samples of Russian patient. *Problems of Virology, Russian journal.* 2019;64(3):112-117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 15.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

dr.s.kutukova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Kutukova Svetlana I., PhD, Associate Professor, Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Чухловин Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Alexei.chukh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-4378>

Chukhlov Alexey B., PhD, Md, DSc, Professor, head of the laboratory of molecular diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Яременко Андрей Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ayaremenko@me.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7700-7724>

Yaremenko Andrey I., PhD, Md, DSc, Professor, Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution

of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Ивасьева Юлия Владимировна, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

lvaskovajuli@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

Ivaskova Yuliya V., Assistant Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Разумова Александра Ярославовна, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

alserova@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0415-3413>

Razumova Alexandra Y., PhD, Assistant Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Ермакова Татьяна Сергеевна, врач-челюстно-лицевой и пластический хирург отделения №7 (опухолей головы и шеи) Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

ermakova.ts@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1899-554X>

Ermakova Tatyana S., maxillofacial and plastic surgeon department №7 (head and neck tumors) «City clinical oncological dispensary»