

*Д.В. Холопов¹, А.А. Вязовая¹, Л.В. Лялина^{1,2}, Д.А. Алексеева³, С.В. Молчанов³,
О.В. Нарвская¹, Э.Э. Топузов^{2,3}*

Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Введение. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска, к числу которых принадлежат десятки генотипов (16, 18, 45 и др.), выявляют при некоторых злокачественных новообразованиях.

Цель исследования. Определить вирусную нагрузку, генотипы и статус ДНК вируса папилломы человека в ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Материалы и методы. Исследован 61 ВПЧ-положительный образец опухолевой ткани пациентов при орофарингеальном, анальном раке и злокачественных новообразованиях женских половых органов. Выявление, генотипирование, определение вирусной нагрузки и физического статуса ДНК вируса папилломы человека проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих отечественных тест-систем.

Результаты. Во всех образцах установлено наличие ВПЧ генотипа 16: в качестве моногенотипа – в 86,9% (53/61) и в сочетаниях с 18, 31, 35, 39, 45. Высокая вирусная нагрузка ВПЧ выявлена в 60,7% случаях, преимущественно при анальном раке и раке шейки матки. В 97,4% (37/38) образцов с высокой вирусной нагрузкой выявлена частично интегрированная («смешанная») форма вирусной ДНК, полностью интегрированная в клеточный геном – в 83,3% (5/6) образцов с низкой вирусной нагрузкой ($p=0,00003$).

Заключение. Во всех ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани злокачественных новообразований различной локализации обнаружена ДНК вируса генотипа 16 с частичной или полной интеграцией в геном человека. Полностью интегрированная форма выявлена в образцах с низкой вирусной нагрузкой как на ранних, так и на поздних стадиях неоплазий.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, физический статус, генотип

Для цитирования: Холопов Д.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Нарвская О.В., Топузов Э.Э. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Вопросы онкологии. 2023;69(1):89-94. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-89-94

Введение

К злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), Международное агентство по изучению рака (МАИР) относит рак полости рта, миндалин и ротоглотки, гортани (далее – орофарингеальный), анального канала и кожи перианальной области (далее по тексту – анальный рак), вульвы, влагалища, шейки матки (РШМ) и полового члена [1].

Вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), к числу которых принадлежат десятки генотипов (например, 16, 18, 45 и др.), инфицирует активно пролиферирующие клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Репликация вирусной ДНК в ядрах клеток и экспрессия вирусных белков позволяют ВПЧ персистировать. По мере дифференцировки инфицированных клеток число копий вирусной ДНК на одну клетку увеличивается до нескольких тысяч, что повышает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина и может «запускать» процесс вирусного канцерогенеза, в частности при раке шейки матки (РШМ) [2]. У женщин с фоновыми процессами шейки матки в пораженных клетках ДНК ВПЧ ВКР, чаще обнаруживается в эписомальной форме, а при диспластических изменениях эпителия и РШМ – в «смешанной» форме с различной степенью интеграции в клеточный геном и различными уровнями вирусной нагрузки [3, 4]. Отмечено, что у больных РШМ низкая вирусная нагрузка ВПЧ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом выживаемости [5]. В этой связи при установлении диагноза РШМ

II–III стадий и обнаружении ВПЧ 16 и 18 рекомендуют определять интеграцию ДНК вируса в геном клеток хозяина, чтобы до начала лечения оценить прогноз клинического исхода заболевания с последующей персонализацией подходов к лечению [6].

Сообщается, что ВПЧ-16 является независимым фактором риска развития орофарингеального рака [7]; пациенты с ВПЧ-16-негативными орофарингеальным раком или с низкой вирусной нагрузкой, а также с интегрированной формой ДНК ВПЧ-16 показывали худшую выживаемость, чем пациенты с ВПЧ-16- позитивным раком с высокой вирусной нагрузкой [8]. При анальном раке выявляли как эписомальную, так и интегративную форму вирусной ДНК [9], причем ВПЧ-позитивность больных была связана с лучшей выживаемостью и ответом на химиолучевую терапию (подобно плоскоклеточному раку головы и шеи); независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода лечения была низкая вирусная нагрузка и ассоциированная с ней интегративная форма ДНК ВПЧ [10, 11].

Таким образом, в соответствии с современными теоретическими представлениями и экспериментальными данными, клиническое течение, ответ на терапию и исход ПВИ-ассоциированных ЗНО характеризуются значительным разнообразием в зависимости от качественных и количественных параметров, характеризующих присутствие ВПЧ в организме пациента.

Цель исследования – определить вирусную нагрузку, генотипы и статус ДНК ВПЧ ВКР в ВПЧ-позитивных образцах опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили ВПЧ-позитивные образцы (n=61) опухолевой ткани пациентов, страдающих злокачественными ВПЧ-ассоциированными

ЗНО, проходивших обследование и лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с октября 2020 по ноябрь 2021 гг. Диагноз верифицирован гистологически, установлен в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) и классификацией TNM (8-е издание, 2017 г.). У 16 пациентов верифицирован орофарингеальный рак (C01-06, C09-10), 10 пациентов – рак анального канала (C21), 6 – рак вульвы (C51), 1 – ЗНО влагалища (C52), 28 – рак шейки матки (C53). Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 56 от 26.11.2019 г.). Генотипирование, определение вирусной нагрузки и физического статуса ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL») (Москва, Россия). Определяли наличие ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипов. Клиническое значение вирусной нагрузки (число Ig копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток) оценивалось как малозначимое (до 3 Ig), значимое (от 3 до 5 Ig), высокое – более 5 Ig. Анализ физического состояния ДНК ВПЧ 16, 18 и 45 генотипов выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» для выявления областей вирусного генома E6 и E1/E2. Наличие E6 при отсутствии E1/E2 интерпретировали как интеграцию, выявление E6 и E1/E2 – как «смешанную» форму (частичную интеграцию) ДНК ВПЧ в ДНК человека, отсутствие E6 при наличии E1/E2 – как эписомальную форму [4]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием интернет-портала «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>). Для установления статистической значимости различий качественных признаков между группами использовали точный критерий Фишера для четырехпольной и произвольных таблиц (критический уровень значимости p < 0,05).

Результаты

Высокая вирусная нагрузка выявлена в 60,7% (37/61), низкая – в 39,3% (24/61) ВПЧ-позитивных образцов. При этом в 27,9% случаях (17/61) в опухолевой ткани было менее 50 копий ДНК ВПЧ/образец, что не позволило в дальнейшем в данных образцах определить физический статус вируса.

Таблица 1. Статус ДНК ВПЧ ВКР при ЗНО

Статус (форма) ДНК ВПЧ	Число случаев, абс. (%)	Стадии ЗНО, абс. (%)		Критерий Фишера
		I-II	III-IV	
ВПЧ-позитивные ЗНО (n=44)*				
«смешанная»	38 (86,4)	15 (39,5)	23 (60,5)	0,676
интегрированная	6 (13,6)	3 (50,0)	3 (50,0)	
Орофарингеальный рак (n=7)				
«смешанная»	7 (100,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	-
интегрированная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Анальный рак (n=9)				
«смешанная»	7 (77,8)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,417
интегрированная	2 (22,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	
Рак шейки матки (n=26)				
«смешанная»	22 (84,6)	7 (31,8)	15 (68,2)	0,591
интегрированная	4 (15,4)	2 (50,0)	2 (50,0)	

* за исключением 2-х образцов при раке вульвы и влагалища.

Таблица 2. Клиническая значимость вирусной нагрузки ВПЧ при ЗНО

Характеристика	Вирусная нагрузка абс., (%)		
	малозначимая	значимая	высокая
Орофарингеальный рак (n=16)			
I-II стадия (n=8)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
III-IV стадия (n=8)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Анальный рак (n=10)			
I-II стадия (n=3)	2 (66,7)	0	1 (33,3)
III-IV стадия (n=7)	0	1 (14,3)	6 (85,7)
Рак шейки матки (n=28)			
I-II стадия (n=11)	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
III-IV стадия (n=17)	3 (17,6)	1 (5,9)	13 (76,5)

Генотипирование показало наличие генотипа 16 во всех ВПЧ-положительных образцах, причем в качестве моногенотипа – в 86,9% (53/61). В остальных случаях генотип 16 присутствовал в сочетаниях с генотипами: 45 или 31 (по три образца); 31, 39 и 18, 35.

Частично интегрированный статус ДНК ВПЧ, определяемый как «смешанная» форма, был выявлен в подавляющем большинстве (86,4%; 38/44) образцов тканей неоплазий (табл. 1), причем лишь в одном случае наблюдали сочетание 16-го и 18-го генотипов, в остальных – только ВПЧ 16.

В случаях интеграции вирусной ДНК в геном клетки (13,6%; 6/44 образцов) выявлены следующие генотипы ВПЧ ВКР: в трех образцах (РШМ – 2, анальный рак – 1) – только 16, в двух (РШМ и анальный рак) – сочетание 16 и 45 и в одном (РШМ) – 16 и 18.

В образцах ЗНО с высокой вирусной нагрузкой выявлена преимущественно «смешанная» форма вирусной ДНК (97,4%; 37/38), тогда как полностью интегрированная в клеточный геном – в образцах с низкой вирусной нагрузкой (83,3%; 5/6) ($p=0,00003$).

При орофарингеальном раке большинство образцов (68,8%) как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, были с малозначимой вирусной нагрузкой (табл. 2).

Как видно из табл. 2, высокий уровень вирусной нагрузки ВПЧ выявлен в подавляющем большинстве образцов больных, страдающих анальным раком (85,7%) и РШМ (76,5%) на поздних стадиях заболевания ($p=0,083$).

Вирусная нагрузка ВПЧ более чем в половине (54,5%) образцов РШМ на ранних стадиях заболевания была клинически значимой, при III-IV стадиях (76,5%) – высокой (до 8,0 Ig) ($p=0,005$).

В единственном образце при раке влагалища на IV стадии заболевания с клинически значимой вирусной нагрузкой ВПЧ обнаружена «смешанная» форма ДНК. При раке вульвы уровень вирусной нагрузки в образцах опухолевой ткани

у большинства пациенток (83,3%; 5/6) с I-II стадией заболевания был малозначимым, в одном случае – высоким (16,7%; 1/6), а на III-IV стадии ВПЧ не выявлялся.

Обсуждение

При ПВИ-ассоциированных ЗНО различных локализаций наиболее часто выявляемым является 16-й генотип ВПЧ, обладающий высоким канцерогенным потенциалом [6, 8, 11]. В нашем исследовании данный генотип был выявлен во всех ВПЧ-положительных образцах, причем преимущественно как моногенотип и лишь в 13,1% случаев (анальный рак и РШМ) в сочетаниях с 18, 31, 33, 35, 39, 45 генотипами.

При орофарингеальном раке независимо от стадии заболевания доля образцов с невысокими значениями вирусной нагрузки ВПЧ составляла 68,8%. Напротив, при РШМ и анальном раке на III-IV заболевания доля образцов с клинически значимой и высокой вирусной нагрузкой (суммарно) достигала 82,4% и 100,0% соответственно, причем во всех случаях определяли «смешанную» форму ДНК ВПЧ. Эти данные могут служить подтверждением гипотезы о том, что большое число копий вируса увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина, способствуя вирусному канцерогенезу [12, 13], однако существует и противоположная точка зрения [7]. Ряд авторов полагают, что высокая вирусная нагрузка ассоциирована предпочтительно с эпизодическим статусом ДНК ВПЧ, который связан со значительно лучшим прогнозом выживаемости, тогда как низкая вирусная нагрузка связана с интеграцией ДНК в геном человека и плохим прогнозом выживаемости [11, 14, 15, 16]. Более того физический статус вирусной ДНК в клетке-хозяине считают определяющим фактором в ответе на лечение ЗНО [8]. Таким образом, интерпретируя полученные данные в контексте имеющихся публикаций, следует учитывать, что результаты выявления

и определения параметров вирусного генома могут зависеть от качества, технологии получения образцов и молекулярно-генетических методов исследования материала [17].

Заключение

Во всех ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани ЗНО различной локализации обнаружена ДНК ВПЧ 16-го генотипа, причем более чем в половине случаев – с высокой вирусной нагрузкой. В подавляющем большинстве случаев (86,4%) обнаружена частично интегрированная («смешанная») форма ДНК ВПЧ; интегрированная форма ДНК ВПЧ выявлена в образцах с низкой вирусной нагрузкой как на ранних, так и на поздних стадиях развития ЗНО; эписомная форма не выявлена.

Вклад авторов

Холопов Д.В. – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Вязовая А.А. – получение данных для анализа; написание текста рукописи;

Лялина Л.В. – анализ полученных данных;

Алексеева Д.А. – получение данных для анализа;

Молчанов С.В. – получение данных для анализа;

Нарвская О. В. – написание текста рукописи;

Топузов Э.Э. – анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was carried out without sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА

- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, et al. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
- Vanden Broeck D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective [Internet]. London: IntechOpen; 2012:362. Available from: <https://www.intechopen.com/books/2054>. doi:10.5772/2464.
- Вязовая А.А., Куевда Д.А., Трофимова О.Б., и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразной реакции при поражении цервикального эпителия. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(8):24-26 [Vyazovaya AA, Kuevda DA, Trofimova OB, et al. Detection of high carcinogenic risk human papillomaviruses and assessment of physical status of viral dna by polymerase chain reaction in cervical epithelium lesions. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;(8):24-26 (In Russ.)].
- Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Вопросы вирусологии. 2016;61(6):270-274 [Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, et al. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Problems of Virology. 2016;61(6):270-4 (In Russ.)]. doi:10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.
- Zuo J, Huang Y, An J, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. Chin J Cancer Res. 2019;31(2):389-399. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13.
- Киселева В.И., Мкртчян Л.С., Иванов С.А., и др. Наличие интеграции ДНК вируса папилломы человека 16-го типа и прогноз неблагоприятного исхода рака шейки матки III стадии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019;168(7):100-105 [Kiseleva VI, Mkrtychyan LS, Ivanov SA, et al. The presence of human papillomavirus dna integration is associated with poor clinical results in patients with third-stage cervical cancer. Bull Exp Biol Med. 2019;168(1):87-91 (In Russ.)]. doi:10.1007/s10517-019-04654-2.
- Olthof NC, Speel EJ, Kolligs J, et al. Comprehensive analysis of HPV16 integration in OSCC reveals no significant impact of physical status on viral oncogene and virally disrupted human gene expression. PLoS ONE. 2014;9:e88718. doi:10.1371/journal.pone.0088718.
- Hashida Y, Higuchi T, Matsumoto S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus 16 viral load level in patients with oropharyngeal cancer. Cancer Sci. 2021;112(10):4404-4417. doi:10.1111/cas.15105.
- Morel A, Neuzillet C, Wack M, et al. Mechanistic signatures of human papillomavirus insertions in anal squamous cell carcinomas. Cancers. 2019;11(12):1846. doi:10.3390/cancers11121846.
- Deng T, Feng Y, Zheng J, et al. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. J Gynecol Oncol. 2015;26(2):111-117. doi:10.3802/jgo.2015.26.2.111.
- Valmary-Degano S, Jacquin E, Pr  tet J-L, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. Hum Pathol. 2013;44(6):992-1002. doi:10.1016/j.humpath.2012.08.019.
- Shukla S, Jadli M, Thakur K, et al. Level of phospho-STAT3 (Tyr705) correlates with copy number and physical state of human papillomavirus 16 genome in cervical precancer and cancer lesions. PLoS ONE. 2019;14(9):e0222089. doi:10.1371/journal.pone.0222089.
- Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer. 2015;15(100). doi:10.1186/s12885-015-1126-z.
- Olthof NC, Straetmans JMJA, Snoeck R, et al. Next generation treatment strategies for HPV-related head and neck squamous cell carcinomas: where do we go? Rev Med Virol. 2012;22:88-105. doi:10.1002/rmv.714.
- Olthof NC, Huebbers CU, Kolligs J, et al. Viral load, gene expression and mapping of viral integration sites in HPV16-associated HNSCC cell lines. Int J Cancer. 2015;136:e207-e218. doi:10.1002/ijc.29112.
- Parfenov M, Pedamallu CS, Gehlenborg N, et al. Characterization of HPV and host genome interactions in pri-

mary head and neck cancers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111:15544-15549. doi:10.1073/pnas.1416074111.

17. Balaji H, Demers I, Wuerdemann N, et al. Causes and consequences of HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: State of the Art. Cancers (Basel). 2021;13(16):4089. doi:10.3390/cancers13164089.

Поступила в редакцию 01.08.2022
 Прошла рецензирование 26.09.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*D.V. Kholopov¹, A.A. Vyazovaya¹, L.V. Lyalina^{1,2},
 D.A. Alekseeva³, S.V. Molchanov³, O.V. Narvskaya¹,
 E.E. Topuzov^{2,3}*

Human papillomavirus in malignant neoplasms of different localizations

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, the Russian Federation,

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation,

³City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

Introduction. High-risk human papillomaviruses (HPVs) which include dozens of genotypes (16, 18, 45, etc.) are detected in some malignant tumors.

Aim. To determine the viral load, genotypes and DNA status for HPVs in HPV-positive tumour tissue samples taken from patients with malignant neoplasms of different localisation.

Materials and methods. A total of 61 HPV-positive tumor tissue samples from patients with oropharyngeal, anal cancer and malignant neoplasms of the female genital organs were studied. Identification, genotyping, viral load and detection of physical status of HPV-DNA were carried out by real-time PCR using commercially available domestic test kits.

Results. All samples showed the presence of HPV genotype 16: in 86.9% (53/61) as a monogenotype and in the rest as combinations with 18, 31, 35, 39, 45. A high HPV viral load was detected in 60.7% of cases, mainly in anal and cervical cancers. A partially integrated ('mixed') viral DNA was detected in 97.4% (37/38) of samples with high viral load, while a fully integrated viral DNA was detected in 83.3% (5/6) of samples with low viral load (p=0.00003).

Conclusion. DNA of HPV genotype 16 partially or fully integrated into the human genome was detected in all HPV-positive tumour tissue samples of malignant neoplasms of different localizations. The fully integrated form was detected in samples with low viral load in both early and late stages of cancer.

Keywords: malignant neoplasms, human papillomavirus, viral load, physical status, genotype

For citation: Kholopov DV, Vyazovaya AA, Lyalina LV, Alekseeva DA, Molchanov SV, Narvskaya OV, Topuzov EE Human papillomavirus in malignant neoplasms of different localizations. Voprosy Onkologii. 2023;69(1):89-94. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-89-94

Сведения об авторах

Холопов Дмитрий Вячеславович, аспирант, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; Xolopov.D.V@yandex.ru.

Вязовая Анна Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; annavyazovaya@gmail.com.

Лялина Людмила Владимировна, д-р. мед. наук, проф., зав. лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; проф. кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; lyalina@pasteurorg.ru.

Алексева Диана Анатольевна, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (опухолей головы и шеи), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; lxvdiana@gmail.com.

Молчанов Сергей Валерьевич, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (онкогинекологии), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; S.Molchanov@gkod.org.

Нарвская Ольга Викторовна, д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; onarvskaya@gmail.com.

Топузов Эльдар Эскандерович, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; главный врач, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; eltop@inbox.ru.

Kholopov Dmitriy Viacheslavovich, PG student, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, Xolopov.D.V@yandex.ru.

Vyazovaya Anna Aleksandrovna, PhD (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, annavyazovaya@gmail.com.

Lyalina Lyudmila Vladimirovna, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Laboratory of the Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia; MD, PhD, DSc, Prof. of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; lyalina@pasteuorg.ru.

Alekseeva Diana Anatolevna, PhD (Med.), Head of the Oncological Department of Surgical methods of treatment No. 8 (head and neck tumors), City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia, lxvdiana@gmail.com.

Molchanov Sergey Valerevich, PhD (Med.), Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 3 (Oncogynecology), City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia, S.Molchanov@gkod.org.

Narvskaya Olga Viktorovna, MD, DSc (Med.), Prof., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, onarvskaya@gmail.com.

Topuzov Eldar Eskenderovich, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the V.A. Opper Department of Hospital Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russia, MD, PhD, DSc, Prof., Head doctor, City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia; eltop@inbox.ru.