

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-83-88

УДК 616-079.1

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ-СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Степанов М. А.¹, Хисамиева Г. М.¹, Тарасенко С. В.¹, Ефремов Г. Д.², Репина С. И.¹, Белкин В. О.¹, Дьячкова Е. Ю.¹

¹ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аннотация

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о тесной патогенетической взаимосвязи экспрессии онкомаркеров p16 и p53, белков-супрессоров опухолей, с инвазией вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациентов с предраковыми поражениями слизистой оболочки рта (СОР). Таким образом, представляется целесообразным оценить частоту выявления экспрессии онкомаркеров p16 и p53 методом иммуногистохимического исследования у пациентов с ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными диспластическими поражениями СОР. **Цель.** Повышение эффективности диагностики поражений слизистой оболочки рта, ассоциированных с эпителиальной дисплазией. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 50 пациентов с установленными диагнозами «лейкоплакия» и «красный плоский лишай СОР» с признаками эпителиальной дисплазии. После оперативного вмешательства всем пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии белков p16 и p53 и ПЦР-исследование на папилломавирус. Оценивали соотношение частоты выявляемости экспрессии онкомаркеров в подгруппах в зависимости от ВПЧ-статуса. **Результаты.** Не было обнаружено статистически значимых различий в частоте выявляемости экспрессии онкомаркеров p53 ($p = 0,161$) и p16 ($p = 0,21$) в зависимости от ВПЧ-статуса пациентов. Также статистически незначимы были различия в частоте выявляемости экспрессии онкомаркеров p16 ($p = 0,333$) и p53 ($p = 0,178$) в зависимости от половой принадлежности. ВПЧ-положительный статус пациентов с эпителиальными дисплазиями СОР был статистически достоверно чаще ассоциирован с женским полом ($p = 0,008$). **Заключение.** Оценка экспрессии белков p16 и p53 не является надежным методом диагностики эпителиальной дисплазии СОР и ассоциированной с ней папилломавирусной инфекции. Существует необходимость поиска альтернативных и более точных молекулярных маркеров заболевания, а также большее количество наблюдений.

Ключевые слова: эпителиальная дисплазия, белок-супрессор опухоли, вирус папилломы человека, диагностика потенциально злокачественных заболеваний, слизистая оболочка рта, p16, p53

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Михаил Александрович СТЕПАНОВ ORCID ID 0000-0002-1872-9487

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
Doctor.stepanov@gmail.com

Гузель Марселевна ХИСАМИЕВА ORCID ID 0000-0003-0281-7842

аспирант кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
ggguzelkh@gmail.com

Светлана Викторовна ТАРАСЕНКО ORCID ID 0000-0001-8595-8864

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
prof.tarasenko@rambler.ru

Геннадий Дмитриевич ЕФРЕМОВ ORCID ID 0000-0002-8822-8119

к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Efremov.gen@yandex.ru

Светлана Игоревна РЕПИНА ORCID ID 0000-0001-9369-1637

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
repina_s_i@staff.sechenov.ru

Владислав Олегович БЕЛКИН ORCID ID 0009-0002-0837-6574

студент 5 курса Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
vladbelkin2@gmail.com

Екатерина Юрьевна ДЬЯЧКОВА ORCID ID 0000-0003-4388-8911

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
dyachkova_e_yu_1@staff.sechenov.ru

Адрес для переписки: Гузель Марселевна ХИСАМИЕВА

121059, г. Москва, ул. Можайский Вал, д. 11, Институт стоматологии им. Е.В. Боровского
Сеченовского Университета, кафедра хирургической стоматологии
+7 (977) 516 6508
ggguzelkh@gmail.com

Образец цитирования:

Степанов М. А., Хисамиева Г. М., Тарасенко С. В., Ефремов Г. Д., Репина С. И., Белкин В. О., Дьячкова Е. Ю.

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ-СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА. Проблемы стоматологии. 2024; 2: 83-88.

© Степанов М. А. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-83-88

Поступила 20.05.2024. Принята к печати 12.06.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-83-88

ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND THE EXPRESSION OF TUMOR SUPPRESSOR PROTEINS IN PATIENTS WITH ORAL EPITHELIAL DYSPLASIA

Stepanov M.A.¹, Khisamieva G.M.¹, Tarasenko S.V.¹, Efremov G.D.², Repina S.I.¹, Belkin V.O.¹, Diachkova E.Yu.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Moscow, Russia

Annotation

Data from domestic and foreign literature indicate a close pathogenetic relationship between the expression of cancer markers p16 and p53, tumor suppressor proteins, and the invasion of human papillomavirus (HPV) in patients with precancerous lesions of the oral mucosa. Thus, it seems advisable to evaluate the frequency of detection of the expression of cancer markers p16 and p53 by immunohistochemical examination in patients with HPV-positive and HPV-negative dysplastic lesions of the oral mucosa.

The aim is to increase the effectiveness of the diagnosis of lesions of the oral mucosa associated with epithelial dysplasia.

Materials and methods. The study involved 50 patients with established diagnoses of leukoplakia and lichen planus with signs of epithelial dysplasia. After surgery, all patients underwent an immunohistochemical study of the expression of proteins p16 and p53 and a PCR study for papillomavirus. The ratio of the frequency of detection of cancer marker expression in subgroups depending on the HPV status was evaluated.

Results. There were no statistically significant differences in the frequency of detection of p53 ($p = 0.161$) and p16 ($p = 0.21$) cancer marker expressions depending on the HPV status of patients. There were also statistically insignificant differences in the frequency of detection of the expression of cancer markers p16 ($p = 0.333$) and p53 ($p = 0.178$) depending on gender. The HPV-positive status of patients with epithelial dysplasia of the oral mucosa was statistically significantly more often associated with the female sex ($p = 0.008$).

Conclusion. The assessment of the expression of proteins p16 and p53 is not a reliable method for diagnosing oral epithelial dysplasia and associated papillomavirus infection. There is a need to search for alternative and more accurate molecular markers of the disease, as well as a greater number of observations.

Keywords: epithelial dysplasia, tumor suppressor protein, human papillomavirus, diagnosis of potentially malignant diseases, oral mucosa, p16, p53

The authors declare no conflict of interest.

Mikhail A. STEPANOV ORCID ID 0000-0002-1872-9487

PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Oral Surgery, E.V. Borovsky Institute of Dentistry,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Doctor.stepanov@gmail.com

Guzel M. KHISAMIEVA ORCID ID 0000-0003-0281-7842

Postgraduate of the Department of Oral Surgery, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ggguzelkh@gmail.com

Svetlana V. TARASENKO ORCID ID 0000-0001-8595-8864

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Chief of the Department of Oral Surgery of the E.V. Borovsky Institute of

Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

prof_tarasenko@rambler.ru

Gennady D. EFREMOV ORCID ID 0000-0002-8822-8119

PhD in Medical sciences, Chief of the Scientific Laboratory Department, N.A. Lopatkin Research

Institute of Urology and Interventional Radiology, Moscow, Russia

Efremov.gen@yandex.ru

Svetlana I. REPINA ORCID ID 0000-0001-9369-1637

PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Oral Surgery, E.V. Borovsky Institute of Dentistry,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

repina_s_i@staff.sechenov.ru

Vladislav O. BELKIN ORCID ID 0009-0002-0837-6574

5th year Student of the Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

vladbelkin2@gmail.com

Ekaterina Yu. DIACHKOVA ORCID ID 0000-0003-4388-8911

PhD in Medical sciences, Associate Professor of the Department of Oral Surgery, E.V. Borovsky Institute of Dentistry,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

dyachkova_e_yu_1@staff.sechenov.ru

Correspondence address: Guzel M. KHISAMIEVA

121059, Moscow, 11 Mozhaisky Val Street, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov University, Department of Oral Surgery

+7 (977) 516 6508

ggguzelkh@gmail.com

For citation:

Stepanov M.A., Khisamieva G.M., Tarasenko S.V., Efremov G.D., Repina S.I., Belkin V.O., Diachkova E.Yu.

ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND THE EXPRESSION OF TUMOR SUPPRESSOR PROTEINS IN PATIENTS WITH ORAL EPITHELIAL DYSPLASIA. *Actual problems in dentistry.* 2024; 2: 00. (In Russ.)

© Stepanov M.A. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-83-88

Received 20.05.2024. Accepted 12.06.2024

Множеством исследований доказано, что наличие признаков эпителиальной дисплазии сопряжено с высоким риском малигнизации поражений и в дальнейшем может приводить к наиболее распространенной злокачественной опухоли слизистой оболочки рта (более 90%) — плоскоклеточному раку [18, 23]. Высокая частота возникновения и уровень смертности при данной патологии объясняют актуальность ее ранней диагностики и превенции. Потенциально злокачественное заболевание слизистой оболочки рта (ПЗЗ СОР) является клиническим термином, используемым клиницистами в стоматологической практике. Гистологически эти нарушения с признаками атипии описаны в термине «эпителиальная дисплазия слизистой оболочки рта (ЭД СОР)» [6, 8]. ЭД СОР характеризуется клеточной атипией, аномалиями пролиферации, созревания и дифференцировки тканей. Известно, что диспластические изменения эпителия являются первыми на пути к злокачественной трансформации ПЗЗ СОР. К одному из методов оценки риска малигнизации ПЗЗ СОР с признаками ЭД относят определение экспрессии онкомаркеров. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, экспрессия белков-супрессоров опухолей увеличивается прямо пропорционально степени ЭД и при озлокачествлении поражений [4, 16]. Наиболее значимыми и используемыми в качестве биологических маркеров малигнизации, по данным научной литературы, являются белки p16 (p16INK4a, ингибитор циклинзависимой киназы CDKN2A) и p53 (опухольный белок 53) [16].

В исследовании Нормандо и соавт. [14] экспрессия опухолевого супрессора p53 при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) выявлялась до 80% случаев диспластических поражений СОР. Также некоторыми авторами сообщается, что данный белок может служить маркером, демонстрирующим переход от хронического воспаления к дисплазии эпителия или карциноме [21].

Согласно данным научной литературы, белок p16 также может рассматриваться в качестве маркера ЭД и злокачественной трансформации. Ряд авторов указывает на то, что при инактивации гена p16INK4a происходит нерегулируемый клеточный рост, в результате которого дисплазия прогрессирует, — и наоборот, при его гиперэкспрессии возможно прогнозирование более благоприятных исходов и повышение показателей общей выживаемости [1, 24].

Известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из основных этиологических факторов развития ПЗЗ СОР. В работе de la Cour CD et al. (2020) сообщается, что распространенность папилломавируса при ЭД СОР в среднем составляет 27%. В исследованиях других авторов данный показатель достигает 40% [5, 11]. Согласно данным ряда авторов, белки E6 и E7, кодируемые геномом ВПЧ и являющиеся важнейшими вирусными онкопротеинами, участвуют в клеточной трансформации и экспрессируются при озло-

качествлении посредством интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина [9]. Ряд авторов определяет p16 как белок-супрессор опухолей, являющийся суррогатным биомаркером ВПЧ-ассоциированного рака СОР [10, 19, 24]. В результате встраивания ВПЧ в геном клетки-хозяина взаимодействие вирусного онкопротеина E7 с геном ретинобластомы способствует высвобождению p16INK4a из-под его транскрипционного ингибирования, вследствие чего происходит сверхэкспрессия p16 практически во всех ВПЧ-трансформированных клетках при поражениях эпителия СОР [17]. Деградация и инактивация опухолевого белка p53, ответственного за сохранение стабильности генома посредством предотвращения мутаций, происходит в результате связывания с ним вирусного онкопротеина E6. Это приводит к неконтролируемому делению, росту и иммортализации клеток — процессам, характеризующим злокачественную трансформацию [9, 15].

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы демонстрирует тесную патогенетическую взаимосвязь экспрессии белков-супрессоров опухолей с ВПЧ-позитивностью предраковых поражений СОР. Таким образом, представляется целесообразным оценить частоту выявления экспрессии белков p16 и p53 методом ИГХ-исследования у пациентов с ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными ЭД СОР.

Целью данного исследования является повышение эффективности диагностики поражений слизистой оболочки рта, ассоциированных с эпителиальной дисплазией.

Материалы и методы

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» в период с 2022 по 2024 г. 50 пациентов были обследованы и прооперированы по поводу ПЗЗ СОР с признаками ЭД. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст составил $54,62 \pm 17,64$ лет, Median = 55), из них 35 женщин и 15 мужчин, с подтвержденными диагнозами «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» (К 13.2), «Лишай красный плоский» (L 43). Критерии включения в исследование: возраст — старше 18 лет, наличие установленного диагноза «Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» и (или) «Лишай красный плоский», отсутствие положительной динамики от консервативного лечения и показания к хирургическому иссечению. Критерии невключения: пациенты, у которых после консервативной терапии достигнут регресс заболевания, наличие признаков злокачественной трансформации, беременность, грудное вскармливание.

В ходе работы были соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований, сформулированные в Хельсинкской декларации

Всемирной медицинской ассоциации. Также получено одобрение локального этического комитета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова № 25–22 от 08.12.2022. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие.

Для реализации цели исследования было проведено ИГХ-исследование экспрессии онкомаркеров p16 и p53 и ПЦР-исследование на ВПЧ 50 гистологических образцов. Биологический материал для ИГХ- и ПЦР-исследований был получен путем тотальной биопсии и представлял собой фиксированные в формалине парафиновые срезы толщиной 10 мкм.

При диагностике ВПЧ-инфекции использовали «Набор для выделения ДНК из гистологических препаратов, фиксированных в формалине и залитых New парафином, спин-колонки, diaGene» (Россия). Для выявления, типирования и количественного определения ДНК ВПЧ низкого (HPV 6, 11, 44) и высокого (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска использовали набор реагентов «HPV КВАНТ-21» (ДНК-технология, Россия). Амплификацию и детекцию проводили на приборе DTrime 5 (ДНК-технология, Россия). Исследование проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

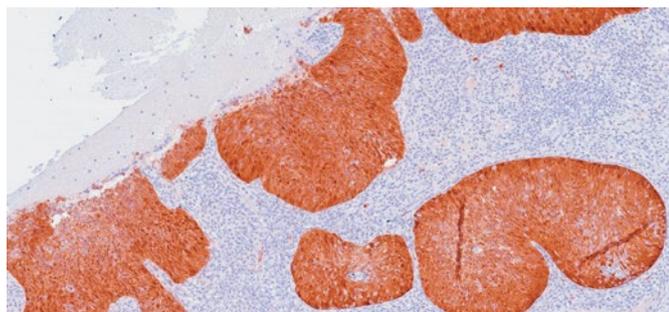
Экспрессию онкомаркеров определяли ИГХ-методом с использованием антител в рабочем разведении VENTANA к p16 (cloneINK4) с системой

детекции OptiView и к p53 (клон DQ-7) с системой детекции UltraView (Roche, Ventana, Германия). Оценку экспрессии онкомаркеров проводили прямым подсчетом положительно окрашенных клеток цитоплазматической и ядерной окраской для белка p16 и положительно окрашенных клеток с ядерной окраской для белка p53. Положительным результатом экспрессии онкомаркеров p16 и p53 считали более 80 и 55% окрашенных клеток соответственно (рис. 1, 2).

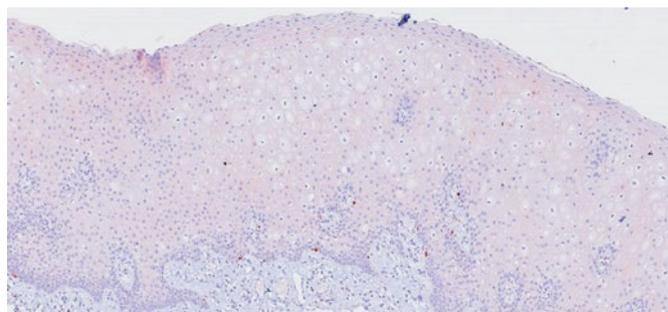
Статистический анализ данных выполнен в программе SPSS Statistics для iOS и Microsoft Office Excel 2019. Для характеристики количественных данных использовали описательный метод расчета средних величин, стандартных отклонений и медиан. Для оценки соотношения частоты выявляемости экспрессии онкомаркеров в подгруппах в зависимости от ВПЧ-статуса использовали критерий χ^2 Пирсона и анализ четырех- и пяти-польных таблиц. Значение $p \leq 0,05$ оценивали как статистически достоверное.

Результаты и их обсуждение

Из исследованных 50 гистологических блоков общее количество ВПЧ-положительных случаев составило 34% ($n = 17$); положительная экспрессия белков p53 и p16 была у 8 (16%) и 11 (22%) пациентов соответственно. Сочетаемость гиперэкспрессий онкомаркеров p53 и p16 была выявлена у 1 больного (2%) (рис. 3). Положительная экспрессия p16INK4A была обнару-



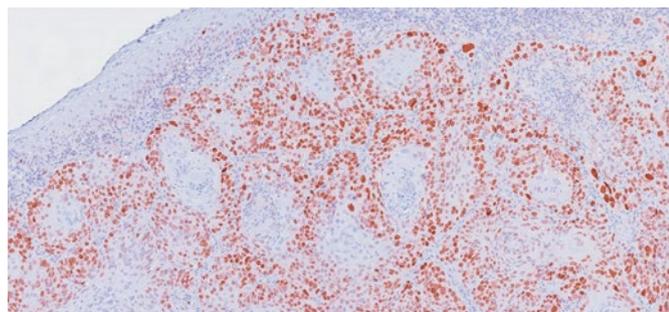
а



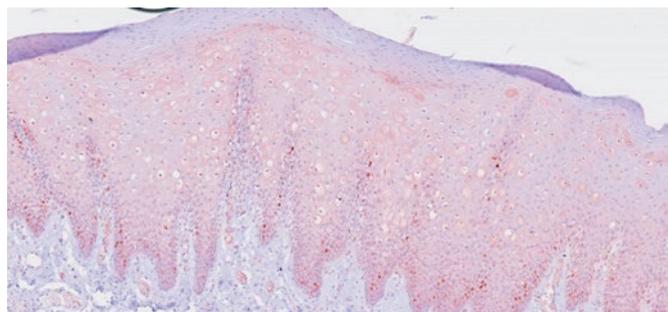
б

Рис. 1. Экспрессия p16INK4A. а — гиперэкспрессия p16, б — отрицательная экспрессия p16

Fig. 1. Expression of p16INK4a. а — overexpression of p16, б — negative expression of p16



а



б

Рис. 2. Экспрессия p53. а — гиперэкспрессия p53, б — отрицательная экспрессия p53

Fig. 2. Expression of p53. а — overexpression of p53, б — negative expression of p53

жена у 2 (11,8%) ВПЧ-положительных и у 9 (27,3%) ВПЧ-негативных пациентов. Гиперэкспрессию белка p53 имели 1 (5,9%) пациент с положительным результатом на ВПЧ-инфекцию и 7 (21,2%) пациентов с отрицательным. Результаты представлены в таблицах.

Таблица 1

Зависимость экспрессии белка p53 от ВПЧ-статуса пациентов с ЭД СОР

Table 1. Dependence of p53 protein expression on the HPV status of patients with oral epithelial dysplasia

ВПЧ-статус	Положительная экспрессия p53		Всего
	Есть	Нет	
ВПЧ+	1 (2,72) [1,09]	16 (14,28) [0,21]	17
ВПЧ-	7 (5,28) [0,56]	26 (27,72) [0,11]	33
Всего	8	42	50 (общий итог)

Таблица 2

Зависимость экспрессии белка p16 от ВПЧ-статуса пациентов с ЭД СОР

Table 2. Dependence of p16 protein expression on the HPV status of patients with oral epithelial dysplasia

ВПЧ-статус	Положительная экспрессия p16		Всего
	Есть	Нет	
ВПЧ+	2 (3,74) [0,81]	15 (13,26) [0,23]	17
ВПЧ-	9 (7,26) [0,42]	24 (25,74) [0,12]	33
Всего	11	39	50 (общий итог)

Не было обнаружено статистически значимых различий в частоте выявляемости экспрессий онкомаркеров p53 (таблица 1, статистика хи-квадрат равна 1,9618. Значение p равно 0,161316) и p16 (таблица 2,

статистика хи-квадрат равна 1,5725. Значение p равно 0,209846) в зависимости от ВПЧ-статуса пациентов.

Распределение по полу в исследуемых группах было следующим: из 11 больных с p16-положительным статусом ЭД были 2 (18,2%) мужчин и 9 (81,8%) женщин. При p16-негативном статусе из 39 человек мужчин 13 (33,3%) и 26 (66,6%) женщин. Из 8 p53-положительных случаев было равное количество мужчин и женщин ($n = 4$ (50%)). Отрицательная экспрессия p53 была выявлена у 11 (26,2%) мужчин и 31 женщины (73,8%). Не было обнаружено статистически значимых различий в частоте выявляемости экспрессий онкомаркеров p16 (Статистика хи-квадрат равна 0,938. Значение p равно 0,332805) и p53 (Статистика хи-квадрат равна 1,8141. Значение p равно 0,178022) в зависимости от пола пациентов. ВПЧ-положительный статус пациентов с ЭД СОР был статистически достоверно чаще ассоциирован с женским полом ($p = 0,008$). У женщин папилломавирус выявлялся в 6,8 раз чаще, чем у мужчин.

Распределение по возрасту было следующим: среди ВПЧ-положительных пациентов наибольшее число больных находилось в возрастной группе от 45 до 59 лет (47,1%). Следующей по частоте встречаемости вируса была группа пациентов в возрасте 60–74 лет (29,4%).

В течение многих лет ведутся исследования с целью выявления эффективных критериев диагностики и прогнозирования диспластических поражений СОР. Мнения авторов расходятся относительно того, имеют ли онкомаркеры p16 и p53 связь с ВПЧ-статусом ЭД СОР. В нашем исследовании анализ взаимосвязи папилломавирусной инфекции с положительной экспрессией онкомаркеров p16 и p53 не продемонстрировал статистически значимых показателей. Частота встречаемости гиперэкспрессии данных белков при ЭД СОР также была низкой. Однако множество исследований сообщает о том, что белок p16 может использоваться в качестве суррогатного маркера ВПЧ-инфекции, поскольку ему отводится роль в патогенезе диспластических поражений СОР, ассоциированных с инвазией вируса [3, 19]. В исследовании Лерман и соавт. [10] все ВПЧ-положительные случаи ЭД СОР демонстрировали положительную реакцию на онкомаркер p16. Исследуя маркеры пролиферации у ВПЧ-положительных/негативных пациентов с раком орофарингеальной области, Адильбаев Г.Б. и соавт. [22] выявили положительную корреляционную связь между гиперэкспрессией p16INK4a и ВПЧ-носительством. В гинекологической практике, в объединенных анализах, посвященных интраэпителиальной неоплазии и плоскоклеточному раку влагалища, 89,9% случаев ВПЧ-положительного рака влагалища были положительными на гиперэкспрессию p16 [3]. В ряде работ рекомендуется проводить оценку инвазии ВПЧ при помощи ИГХ p16 всем пациентам с первично диагностированным раком ротоглотки. Однако авторы отмечают, что данный метод актуален только в случае локализации процесса в ротоглотке и не касается поражений ротовой полости [7, 13, 20].

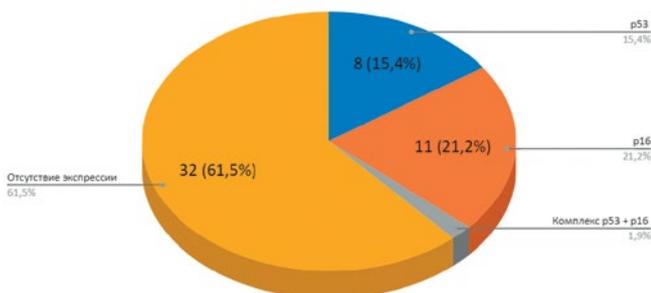


Рис. 3. Выявляемость гиперэкспрессии онкомаркеров p16 и p53 у пациентов с ЭД СОР

Fig. 3. The detection of overexpression of cancer markers p16 and p53 in patients with oral epithelial dysplasia

В то время как множество работ, посвященных ВПЧ-ассоциированной ЭД СОР, сообщает о типичной диффузной положительной реакции на белок p16, что потенциально дает право признать данный биомаркер ценным предиктором наличия транскрипционно активной папилломавирусной инфекции, другие исследования демонстрируют более низкую иммунореактивность в случаях с ВПЧ-ассоциированными дисплазиями СОР или, наоборот, гиперэкспрессию p16 при отсутствии таковой инфекции [2]. Анализируя более ранние исследования, Анайя-Сааведра и соавт. [2] пришли к выводу, что при диспластических поражениях СОР иммунореактивность белков-супрессоров опухолей встречается редко или практически отсутствует, что в очередной раз подводит под сомнение возможность их использования в качестве биомаркеров данной патологии, связанной с ВПЧ. Исследование Мор и соавт. [12] не обнаружило причинно-следственной

связи между положительной экспрессией онкомаркеров p16 и p53 и канцерогенезом ВПЧ-положительных поражений СОР, поскольку в большинстве случаев наблюдалась отрицательная экспрессия p16 и гиперэкспрессия p53.

Заключение

Результаты нашего исследования и анализ данных мировой литературы показали, что оценка экспрессии белков p16 и p53 не является надежным методом диагностики ЭД СОР и ассоциированной с ней папилломавирусной инфекции. Существует необходимость поиска альтернативных и более точных молекулярных маркеров заболевания. Для окончательной оценки роли белков-супрессоров опухолей в развитии и диагностике данной патологии необходимо большее количество наблюдений.

Литература/References

1. Abdulmajeed A.A., Farah C.S. Can immunohistochemistry serve as an alternative to subjective histopathological diagnosis of oral epithelial dysplasia? // *Biomark Cancer*. – 2013;5:49-60. doi: 10.4137/BIC.S12951.
2. Anaya-Saavedra G., Vázquez-Garduño M. Oral HPV-associated dysplasia: is koilocytic dysplasia a separate entity? // *Front Oral Health*. – 2024;5:1363556. doi:10.3389/froh.2024.1363556.
3. Bertoli H.K., Rasmussen C.L., Sand F.L., Albieri V., Norrild B., Verdoodt F., Kjaer S.K. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina // *Int J Cancer*. – 2019;145(1):78-86. doi: 10.1002/ijc.32078.
4. Pandya J.A., Boaz K., Natarajan S., Manaktala N., Nandita K.P., Lewis A.J. A correlation of immunohistochemical expression of TP53 and CDKN1A in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma // *J Cancer Res Ther*. – 2018;14(3):666-670. doi: 10.4103/0973-1482.180683.
5. de la Cour C.D., Sperling C.D., Belmonte F., Syrjänen S., Verdoodt F., Kjaer S.K. Prevalence of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia: Systematic review and meta-analysis // *Head Neck*. – 2020;42(10):2975-2984. doi: 10.1002/hed.26330.
6. Gupta S., Jawanda M.K., Madhushankari G.S. Current challenges and the diagnostic pitfalls in the grading of epithelial dysplasia in oral potentially malignant disorders: A review // *J Oral Biol Craniofac Res*. – 2020;10(4):788-799. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.09.005.
7. Gurin D., Slávik M., Shatokhina T., Kazda T., Šána J., Slabý O., Hermanová M. Current Perspective on HPV-Associated Oropharyngeal Carcinomas and the Role of p16 as a Surrogate Marker of High-Risk HPV // *Klin Onkol*. – 2019;32(4):252-260. English. doi: 10.14735/amko2019252.
8. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F., Weinstein G.S., Newman J.G., De Virgilio A., Di Maio P., Spriano G., Pardiñas López S., Shanti R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype // *Head Neck*. – 2020;42(3):539-555. doi: 10.1002/hed.26006.
9. Kuo K.T., Hsiao C.H., Lin C.H., Kuo L.T., Huang S.H., Lin M.C. The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome // *Mod Pathol*. – 2008;21(4):376-386. doi: 10.1038/modpathol.3800979.
10. Lerman M.A., Almazroo S., Lindeman N., Hall D., Villa A., Woo S.B. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia // *Mod Pathol*. – 2017;30(12):1646-1654. doi: 10.1038/modpathol.2017.71.
11. Lorini L., Bescós Atín C., Thavaraj S., Müller-Richter U., Alberola Ferranti M., Pamiás Romero J., Sáez Barba M., de Pablo García-Cuenca A., Braña García I., Bossi P., Nuciforo P., Simonetti S. Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies // *Cancers (Basel)*. – 2021;13(15):3696. doi: 10.3390/cancers13153696.
12. More P., Kheur S., Patekar D., Kheur M., Gupta A.A., Raj A.T., Patil S. Assessing the nature of the association of human papillomavirus in oral cancer with and without known risk factors // *Transl Cancer Res*. – 2020;9(4):3119-3125. doi: 10.21037/ter.2020.03.81.
13. Nauta I.H., Rietbergen M.M., van Bokhoven A.A.J.D., Bloemena E., Lissenberg-Witte B.I., Heideman D.A.M., Baatenburg de Jong R.J., Brakenhoff R.H., Leemans C.R. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing // *Ann Oncol*. – 2018;29(5):1273-1279. doi: 10.1093/annonc/mdy060. PMID: 29438466.
14. Normando A.G.C., dos Santos E.S., Sá Jamile de Oliveira, Bussó-Lopes A.F., De Rossi T., Patroni Fábio Malta de Sá, Granato D.C., Guerra E.N.S., Santos-Silva A.R., Lopes M.A., Paes Leme A.F. A meta-analysis reveals the protein profile associated with malignant transformation of oral leukoplakia // *Front. Oral Health*. – 2023;4:1088022. doi: 10.3389/froh.2023.1088022
15. Radzki D., Kusiak A., Ordyniec-Kwaśnica I., Bondarczuk A. Human papillomavirus and leukoplakia of the oral cavity: a systematic review // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2022;39(3):594-600. doi: 10.5114/ada.2021.107269.
16. Ranganath K., Feng A.L., Franco R.A., Varvares M.A., Faquin W.C., Naunheim M.R., Saladi S.V. Molecular Biomarkers of Malignant Transformation in Head and Neck Dysplasia // *Cancers (Basel)*. – 2022;14(22):5581. doi: 10.3390/cancers14225581.
17. Sabu A., Mouli N.V.R., Tejaswini N., Rohit V., Nishitha G., Uppala D. Human Papillomavirus Detection in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Using p16 Immunohistochemistry // *Int J Appl Basic Med Res*. – 2019;9(4):212-216. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_221_18.
18. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin*. – 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
19. Thankappan P., Ramadoss M.N., Joseph T.I., Augustine P.I., Shaga I.B., Thilak J. Human Papilloma Virus and Cancer Stem Cell markers in Oral Epithelial Dysplasia-An Immunohistochemical Study // *Rambam Maimonides Med J*. – 2021;12(4):e0028. doi: 10.5041/RMMJ.10451.
20. Wang H., Sun R., Lin H., Hu W.H. P16INK4A as a surrogate biomarker for human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: consideration of some aspects // *Cancer Sci*. – 2013;104(12):1553-1559. doi: 10.1111/cas.12287.
21. Yadav P., Malik R., Balani S., Nigam R.K., Jain P., Tandon P. Expression of p-16, Ki-67 and p-53 markers in dysplastic and malignant lesions of the oral cavity and oropharynx // *J Oral Maxillofac Pathol*. – 2019;23(2):224-230. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_299_18.
22. Адильбаев Г.Б., Шипилова В.В., Кыдырбаева Г.Ж., Салык Ж.Т., Адильбай Д.Т., Соколенко Е.Г., Медетбекова Э.П. Результаты исследования маркеров пролиферации Ki 67 и p16 у ВПЧ ассоциированных и ВПЧ негативных пациентов раком полости рта и ротоглотки в Казахстане. Онкология и радиология Казахстана. 2016;3:172-175. [G.B. Adilbaev, V.V. Shipilova, G.J. Kydyrbayeva, J.T. Sadyk, D.G. Adilbai, E.G. Sokolenko, E.P. Medetbekova. The results of the study of markers of proliferation of Ki 67 and p 16u HPV associated and HPV negative patients with oral and oropharyngeal cancer in Kazakhstan. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2016;3:172-175. (In Russ.)]. https://oncjournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.3.41_14.pdf
23. Ивина А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта. Архив патологии. 2020;82(3):55-60. [A.A. Ivina. Modern perspectives of oral squamous cell carcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020;82(3):55-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20208203155>
24. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А., Бодня В.Н. Взаимосвязь экспрессии p53 и p16INK4A с клинико-морфологическими характеристиками больных плоскоклеточным раком головы и шеи. Архив патологии. 2019;81(3):12-18. [A.I. Stukan, O.Yu. Chukhray, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya. Association of the expression of p53 and p16INK4A with the clinical and morphological characteristics of patients with head and neck squamous cell cancer (in Russian only). *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(3):12-18. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20198103112