

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.6. Oncology, radiation therapy / 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Epidemiology and risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck

T.A. Tikhomirova¹, Yu.S. Larionova², S.I. Samoylova³, I.V. Reshetov^{3,4}

¹Pathology Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Department of Otorhinolaryngology, Federal State Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky", Moscow Region, Russia

³Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, State Education Institution of Higher Professional Training First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Taisiya Andreevna Tikhomirova – e-mail: tikhomirovataisya20@gmail.com

Эпидемиология и факторы риска плоскоклеточного рака головы и шеи

Т.А. Тихомирова¹, Ю.С. Ларионова², С.И. Самойлова³, И.В. Решетов^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, патологоанатомическое отделение, Москва, Россия

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра оториноларингологии, Московская область, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, Москва, Россия

⁴Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра онкологии и пластической хирургии, Москва, Россия

Контакты: Тихомирова Таисья Андреевна – e-mail: tikhomirovataisya20@gmail.com

头颈部鳞状细胞癌的流行病学与危险因素

T.A. Tikhomirova¹, Yu.S. Larionova², S.I. Samoylova³, I.V. Reshetov^{3,4}

¹俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“国家血液学医学研究中心”病理学科, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦莫斯科州国家医疗机构“以M.F. 弗拉基米尔斯基命名的莫斯科州科研与临床研究所”耳鼻喉科学系, 莫斯科州, 俄罗斯

³俄罗斯联邦卫生部下属国家高等职业教育机构——第一塞切诺夫莫斯科国立医科大学 (塞切诺夫大学) 肿瘤、放疗与整形外科系, 莫斯科, 俄罗斯

⁴俄罗斯联邦医学与生物学署联邦国家预算机构联邦科学与临床中心研究生教育学院肿瘤与整形外科系, 莫斯科, 俄罗斯

联系方式: Taisiya Andreevna Tikhomirov – 邮箱: tikhomirovataisya20@gmail.com

Most head and neck cancers develop from the mucosal epithelium and are grouped under the generic name of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). There were 890,000 new cases and 460,000 deaths from head and neck malignancies in 2018. Men are 2–4 times more at risk to develop HNSCC than women. In Russia, from 2011 to 2021, there was a tendency towards an increase in the absolute number of malignant tumors of the oral cavity and pharynx. On the contrary, the absolute number of detected lip tumors decreased. Risk factors for HNSCC include smoking, alcohol consumption, chewing areca nut products, exposure to environmental pollutants, infection with viral agents such as Epstein–Barr virus (EBV) and human papillomavirus (HPV). Nicotine is known to activate EGFR, ERK, and AKT signaling pathways in oral cancer. Tobacco products such as classic cigarettes and modern smoke-free vaporizers (IQOS) contain other carcinogens besides nicotine: N'-nitrosornicotine (NNNN), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). A study by M. Gormley et al. and B. Reidel suggests that vaping causes pro-inflammatory but immune suppressive changes in the respiratory tract mucosa. The carcinogenic effect of alcohol is largely associated with the intensity rather than the duration of alcohol consumption. For the oral cavity and hypopharynx, the risk leveled off after 4–5 drinks per day. At present, the causal relationship between chronic mechanical trauma, oral mucosal irritation and carcinoma has little evidence. HPV-16 and HPV-18 are most commonly identified in HPV-positive tumors of the oropharynx. Viral carcinogenesis is associated with inactivation of cell cycle-regulating p53 and retinoblastoma proteins. As a result, cells acquire the ability to divide uncontrollably. Individuals infected with EBV have a 2.5-fold higher risk of developing oral squamous cell carcinoma. The EBV viral protein LMP-1 increases the expression of cyclin D1. According to the meta-analysis conducted by Ramos-García et al in 2018, high expression of cyclin D1 (CyD1) is correlated with worse overall and recurrence-free survival, more advanced stage, metastasis to lymph nodes and higher grade of the tumor. Co-infection with EBV and HPV is associated with advanced-stage HNSCC. Reduction of tobacco and alcohol use, anti-HPV and EBV vaccination should help to reduce the incidence of HNSCC.

Keywords: squamous cell carcinoma of head and neck, alcohol consumption, smoke, E-cigarette use, PAH, papillomaviridae, Epstein–Barr virus

Conflict of interest. The authors of the article have confirmed that they have no conflict of interest to report.

Financing. The authors of the article have confirmed that they have no financial support to report.

For citation: Tikhomirova T.A., Larionova Yu.S., Samoylova S.I., Reshetov I.V. **Epidemiology and risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(3):153–161**

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.153-161

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Большинство видов рака головы и шеи происходят из эпителия слизистой оболочки и объединены под общим названием плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ). В 2018 г. было выявлено 890 тыс. новых случаев и 460 тыс. смертей от злокачественных опухолей головы и шеи. Мужчины в 2–4 раза более подвержены риску развития ПРГШ, чем женщины. В России в период с 2011 по 2021 г. наблюдается тенденция к росту абсолютного числа злокачественных новообразований полости рта и глотки. Абсолютное число выявленных новообразований губы, наоборот, снизилось. К факторам риска ПРГШ относятся курение, употребление алкоголя, жевание продуктов из орехов арека, воздействие загрязнителей окружающей среды, заражение вирусными агентами (вирус Эпштейна–Барр – ВЭБ, и вирус папилломы человека – ВПЧ). Известно, что при раке полости рта никотин активирует сигнальные пути EGFR, ERK и AKT. В состав табачных изделий классических сигарет и современных бездымных испарителей (IQOS) помимо никотина входят и другие канцерогены: N'-нитрозоникотин (ННН), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Исследование M. Gormley и соавт. и B. Reidel свидетельствуют о том, что вейпинг вызывает провоспалительные, но подавляющие иммунитет изменения слизистой оболочки дыхательных путей. Канцерогенный эффект алкоголя в большей степени связан с интенсивностью, а не продолжительностью употребления алкоголя. Для полости рта и гортаноглотки риск выравнивался после 4–5 порций напитков в день. В настоящее время причинно-следственная связь между хронической механической травмой, раздражением слизистой оболочки полости рта с карциномой имеет мало доказательств. При ВПЧ-положительных опухолях ротоглотки чаще всего определяют ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Вирусный канцерогенез связан с инактивацией белков клеточного цикла p53 и ретинобластомы. В итоге клетки приобретают способность к неконтролируемому делению. У лиц, инфицированных вирусом ВЭБ, риск развития плоскоклеточного рака полости рта в 2,5 раза выше. Вирусный белок ВЭБ LMP-1 повышает экспрессию циклина D1. По результатам мета-анализа, проведенного P. Ramos-García и соавт. (2018), высокая экспрессия циклина D1(CyD1) коррелирует с худшей общей и безрецидивной выживаемостью, более высокой стадией опухолевого процесса, метастазированием в лимфатические узлы, низкой дифференцировкой. Коинфекирование ВЭБ и ВПЧ коррелируют с поздней стадией ПРГШ. Сокращение употребления табачных изделий и алкоголя, вакцинация от ВПЧ и ВЭБ должны помочь снизить заболеваемость ПРГШ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, алкоголь, курение, вейпинг, электронные сигареты, ПАУ, папилломавирусы, вирус Эпштейна–Барр

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Финансирование. Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Для цитирования: Тихомирова Т.А., Ларионова Ю.С., Самойлова С.И., Решетов И.В. **Эпидемиология и факторы риска плоскоклеточного рака головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2025;13(3):153–161**

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.153-161

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

多数头颈部肿瘤起源于黏膜上皮，统称为头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）。2018年全球新发约89万例，死亡46万例。男性发生HNSCC的风险是女性的2–4倍。在俄罗斯，2011–2021年间，口腔与咽部恶性肿瘤的绝对数呈增加趋势；相反，检出的唇部肿瘤绝对数减少。HNSCC的危险因素包括吸烟、饮酒、嚼食槟榔制品、环境污染暴露，以及爱泼斯坦–巴尔病毒（EBV）与人乳头瘤病毒（HPV）等病毒感染。已知尼古丁可在口腔癌中激活EGFR、ERK与AKT信号通路。烟草制品（传统卷烟与现代无烟雾化器，如IQOS）除尼古丁外还含有其他致癌物：N'-亚硝基去甲烟碱（NNNN）、多环芳烃（PAHs）。M. Gormley等与B. Reidel的研究提示，电子烟吸入会在呼吸道黏膜引发促炎但免疫抑制性的改变。

多数头颈部肿瘤起源于黏膜上皮，统称为头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）。2018年全球新发约89万例，死亡46

万例。男性发生HNSCC的风险是女性的2–4倍。在俄罗斯，2011–2021年间，口腔与咽部恶性肿瘤的绝对数呈增加趋势；相反，检出的唇部肿瘤绝对数减少。HNSCC的危险因素包括吸烟、饮酒、嚼食槟榔制品、环境污染物暴露，以及爱泼斯坦–巴尔病毒（EBV）与人乳头瘤病毒（HPV）等病毒感染。已知尼古丁可在口腔癌中激活EGFR、ERK与AKT信号通路。烟草制品（传统卷烟与现代无烟雾化器，如IQOS）除尼古丁外还含有其他致癌物：N'-亚硝基去甲烟碱（NNNN）、多环芳烃（PAHs）。M. Gormley等与B. Reidel的研究提示，电子烟吸入会在呼吸道黏膜引发促炎但免疫抑制性的改变。

酒精的致癌效应主要与饮酒强度而非持续时间相关。对于口腔与下咽部，每日4–5杯以上时风险趋于平台。目前，慢性机械性损伤、口腔黏膜刺激与癌之间的因果关系证据不足。HPV阳性的口咽肿瘤中最常见的是HPV-16与HPV-18。病毒致癌与细胞周期调控蛋白p53与视网膜母细胞瘤蛋白的失活有关，结果使细胞获得不受控的分裂能力。感染EBV的个体发生口腔鳞癌的风险增加约2.5倍。EBV的病毒蛋白LMP-1可提高Cyclin D1的表达。Ramos-García等于2018年开展的Meta分析显示，Cyclin D1（CyD1）高表达与更差的总生存与无复发生存、更晚分期、淋巴结转移以及更高级别肿瘤相关。EBV与HPV的共同感染与晚期HNSCC相关。减少烟草与酒精使用、开展抗HPV与抗EBV疫苗接种有望降低HNSCC的发生。

关键词：头颈部鳞状细胞癌，饮酒，烟草/吸烟，电子烟使用，PAH，多环芳烃，乳头瘤病毒科，爱泼斯坦–巴尔病毒

利益冲突声明：作者声明不存在利益冲突。

资助声明：本研究由作者团队资助。

引用格式：Tikhomirova T.A., Larionova Yu.S., Samoylova S.I., Reshetov I.V. Epidemiology and risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(3):153–161

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.153-161

作者声明：作者对所提供数据的原创性及插图（表格、图片、患者照片）的发表合法性负责。

Введение

Плоскоклеточный рак (ПКР) головы и шеи – многофакторное заболевание с фенотипической, этиологической, биологической и клинической гетерогенностью, гендерно-географическими и возрастными различиями. Как правило, большинство видов рака головы и шеи происходят из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани и объединены под общим названием плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) [1].

Статистика

ПКР полости рта возникает на губах, передних отделах языка, небе и дне полости рта, деснах и слизистой оболочке щек. ПКР ротоглотки поражает миндалины, заднюю треть языка и мягкое небо [13]. Злокачественные опухоли головы и шеи в структуре онкологической заболеваемости занимают 6-е место: в 2018 г. было выявлено 890 тыс. новых случаев и 460 тыс. смертей [2,

3]. По данным, опубликованным на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. рак губы и полости рта занимал 16-е место по заболеваемости и смертности во всем мире. Частота развития онкологических заболеваний губы и полости рта во всем мире оценивалась на уровне 4 случаев на 100 тыс. человек населения. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 98 400 новых случаев и 48 100 смертей от рака ротоглотки [14]. Имеются и гендерные различия: в целом мужчины в 2–4 раза более подвержены риску развития ПРГШ, чем женщины [1].

В Российской Федерации (РФ) за период с 2011 по 2021 г. наблюдалась тенденция к росту абсолютного числа злокачественных новообразований полости рта, глотки, причем увеличение данного показателя было характерно для обоих полов. В 2021 г. было выявлено 9503 заболевших злокачественными новообразованиями полости рта по сравнению с 7674 случаями за 2011 г. Абсолютное число выявленных новообразований губы, наоборот, снизилось с 2954 случаев за 2011 г. до 1902

Таблица 1. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования в России в 2011–2021 гг.

Table 1. Absolute number of newly diagnosed malignant tumors in Russia in 2011–2021.

Параметры Parameters	2011		2021	
	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female
Губа, n Lip, n	2106	848	1422	480
Полость рта, n Oral cavity, n	5469	2205	6283	3220
Глотка, n Pharynx, n	3782	608	4675	929

Таблица 2. Динамика показателей заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 2011–2021 гг. Оба пола, м, ж (Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения, мировой стандарт)
 Table 2. Dynamics of incidence rates of malignant tumors in the Russian population in 2011–2021. Both genders, m, f (Standardized rates per 100 thousand population, world standard)

Параметры Parameters	2011			2021		
	Оба Both	Мужской Male	Женский Female	Оба Both	Мужской Male	Женский Female
Пол, n Gender, n						
Губа, n Lip, n	1,14	2,30	0,42	0,65	1,33	0,21
Полость рта, n Oral cavity, n	3,52	6,22	1,62	3,95	6,25	2,27
Глотка, n Pharynx, n	2,05	4,28	0,50	2,37	4,64	0,73

случаев за 2021 г. Тот же тренд прослеживается для стандартизованных показателей заболеваемости на 100 тыс. при рассмотрении трех вышеупомянутых областей (табл. 1, 2).

По статистическим данным, предоставленным ФБГУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, в РФ за десятилетний период с 2011 по 2021 г. увеличился средний возраст мужчин с первые в жизни установленными диагнозами злокачественных новообразований губы, полости рта и глотки до 66,7, 60,4 и 60,9 года соответственно. У женщин этот показатель вырос только в отношении новообразований губы и составил 76,3 года в 2021 г. (табл. 3).

По результатам исследования, проведенного M.J. Windon и соавт. (2018), медианный возраст постановки диагноза ВПЧ (вирус папилломы человека)–негативного рака ротоглотки составил 66 лет и не увеличивался по мере наблюдения за пациентами. Напротив, медианный возраст постановки ВПЧ-ассоциированной орофарингеальной карциномы увеличивался с течением времени и составил ~58 лет за период наблюдения с 2001 по 2013 г. и 53 – с 1995 по 2000 г. соответственно. Сопоставив статистику по РФ и данные вышеупомянутого исследования, можно предположить, что увеличение среднего возраста при постановке диагноза у мужчин в РФ за период с 2011 по 2021 г. связан с увеличением числа ВПЧ-положительных пациентов мужского пола. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения гипотезы (А.Д. Каприн, 2021). Среди всех возрастных групп, включая пациентов пожилого возраста, p16-положительный статус опухоли обеспечивал лучшую общую выживаемость по сравнению с p16-отрицательным статусом [15].

Диагноз ПРГШ часто ставится на поздних стадиях заболевания с признаками регионарных или отдаленных метастазов. В США, относительная 5-летняя выживаемость оценивается в 68%, но у пациентов с локализованными опухолями наблюдается

выживаемость до 86% [16]. Таким образом, профилактика, определение биомаркеров для раннего выявления опухоли и новых терапевтических подходов необходимы для снижения заболеваемости и смертности от плоскоклеточной карциномы полости рта во всем мире [13].

Факторы риска ПРГШ

Эпидемиологические исследования выявили широкий спектр факторов риска ПРГШ, классифицированных Международным агентством по изучению рака IARC (International Agency for Research on Cancer) ВОЗ. Эти факторы риска включают потребление табака, употребление алкоголя, жевание продуктов из орехов арека, воздействие загрязнителей окружающей среды (включая органические и неорганические химические вещества, а также твердые частицы), заражение вирусами Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ВПЧ [1]. Стоит также отметить, что лица с анемией Фанкони имеют в 500–700 раз повышенный риск развития ПРГШ, в первую очередь рака ротовой полости [17].

В целом, более высокая заболеваемость мужчин ПРГШ отражает характерные для пола модели модифицируемого рискованного поведения [1]. Также к факторам риска относятся старение, плохая гигиена полости рта и диета с недостатком овощей [18, 19].

Курение

Рассмотрим более подробно такой фактор риска, как курение и его влияние на клетки эпителия полости рта. Никотин – основной компонент табачного дыма, сам по себе не является прямым канцерогеном. Он оказывает опосредованное влияние, индуцирует рост и пролиферацию клеток, усиливает неопластический процесс. Никотин является агонистом селективного никотинового

Таблица 3. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2011–2021 г.

Table 3. Mean age of patients newly diagnosed with a malignant tumor in Russia in 2011–2021.

Параметры Parameters	2011			2021		
	Оба Both	Мужской Male	Женский Female	Оба Both	Мужской Male	Женский Female
Пол, n Gender, n						
Губа, n Lip, n	68,8	66,2	75,1	69,1	66,7	76,3
Полость рта, n Oral cavity, n	60,6	59,5	63,2	61,2	60,4	62,7
Глотка, n Pharynx, n	59,8	59,9	59,2	60,6	60,9	59,1

ацетилхолинового рецептора (nAChR), который существует на клеточной мембране в виде пентамерного ионного канала, в передаче его сигнала участвует RAS-система. Экспрессия данного рецептора подтверждена в клетках эндотелия сосудов, легких, в эпителии трахеи, эпителии ротовой полости, эпителии пищевода, в нервно-мышечных соединениях и нервной ткани.

Нисиока и соавт. (2018) показали, что при раке полости рта никотин активирует сигнальные пути EGFR, ERK и AKT. При этом никотин индуцирует фосфорилирование EGFR через nAChR, особенно $\alpha 7$ nAChR, активируя пути MEK/ERK и PI3K-AKT. Передача сигналов, опосредованная членами семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), является важным фактором возникновения и прогрессирования рака. EGFR сверхэкспрессируется при многих видах рака, таких как рак головы и шеи, молочной железы, легких, толстой кишки, желудка, почек, предстательной железы. Никотин активирует систему передачи митогенного сигнала, такого как протеинкиназа C (PKC), протеинкиназа B (AKT) и митоген p44/42. Активированные протеинкиназы ингибируют апоптоз и способствуют клеточной пролиферации. Никотин индуцирует пролиферацию клеток, привлекая β -аррестин к nAChR, инициируя каскад фосфорилирования Scr/Raf/Rb и активируя путь MEK/ERK [20].

Исследование Вишневецки и соавт. (2018) демонстрирует, что никотин способен повышать экспрессию FASN в диспластических кератиноцитах ротовой полости, заметно увеличивает миграцию клеток (в нормальных кератиноцитах ротовой полости такого эффекта не наблюдалось), активируя передачу сигналов EGFR посредством FASN-зависимого механизма. Как фермент, контролирующий последнюю стадию de novo липогенеза, FASN участвует в биосинтезе мембран, хранении энергии и передаче сигналов липидов, необходимых для роста злокачественных клеток [21].

В состав табачных изделий классических сигарет и современных бездымных испарителей (IQOS) помимо никотина входит много химических веществ, некоторые из которых являются канцерогенами для слизистой оболочки полости рта: N'-нитрозонорникотин (ННН), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – бензпирен. Текущие уровни ННН в сигаретном дыме в среднем 85 ± 31 нг/сигарета, на основе анализа 50 проданных марок сигарет в США [22]. В эксперименте S. Balbo и соавт. (2013) установили, что ННН легко вызывает опухоли ротовой полости и пищевода у крыс. Добавление в питьевую воду крысам преобладающего изомера ННН, присутствующего в табачных изделиях, в течение 70 недель вызвало в 100% случаев возникновения опухолей полости рта. У 20 крыс при аутопсии обнаружили 68 опухолей ротовой полости. Опухоли наблюдались в слизистой оболочке щечной области, мягкого неба, глотки и языка. У всех животных также были выявлены опухоли пищевода, которые наблюдались во всех исследованиях канцерогенности ННН [23].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) составляют большую группу соединений, образующуюся при неполном сгорании органических веществ, в т.ч. табака. Дым всех табачных изделий содержит ПАУ, многие из которых канцерогенны в месте контакта [24]. Два ПАУ, которым уделялось большое внимание по отношению к раку полости рта – бензпирен и дибензопирен, хотя концентрации этих соединений в табачном дыме составляют от 0,1 до 14 нг/сигарету [25]. Воздействие табачного дыма на слизистую оболочку полости рта приводит к снижению барьерной функции. Также табачный дым снижает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов,

усиливает воспаление и неблагоприятно влияет на функцию лимфоцитов [26].

Влияние электронных сигарет на риск ПРГШ остается еще малоизученным и станет очевидным только в ближайшие годы. Мартин и соавт. [4] продемонстрировали, что в слизистой оболочке носовой полости здоровых «вейперов» (т.е. лиц без признаков респираторных заболеваний; вейпер – человек, употребляющий никотин, вдыхая пар электронных сигарет или испарителей) обнаруживаются маркеры общего сниженного иммунного статуса. Другое исследование показало, что протеомный профиль мокроты у этих людей показал маркеры усиленного воспаления и активации нейтрофилов [5]. В совокупности эти исследования убедительно свидетельствуют, что вейпинг вызывает провоспалительные, но подавляющие иммунитет изменения слизистой оболочки дыхательных путей и что эти эффекты отличаются от таковых у курильщиков. В состав электронных сигарет входят ароматизаторы, которые негативно влияют на организм человека, снижая функцию ключевых иммунных клеток в дыхательных путях. Также ароматизаторы, например коричный альдегид, способны снижать неспецифическую местную защиту слизистой оболочки органов дыхания за счет угнетения мукоцилиарного клиренса [27].

Алкоголь

После обсуждения такого фактора риска, как курение, стоит упомянуть о влиянии алкоголя на возникновения рака головы и шеи. Влияние никотина и алкоголя на появление ПРГШ трудно отделить друг от друга. В современных реалиях подавляющее число пациентов с верифицированным заболеванием в анамнезе наряду с курением подтверждают употребление алкоголя. В анализе, проведенном G. Di Credico и соавт. (2020), показано, что независимо от пола на риск развития ПРГШ влияет не продолжительность аддикции, а интенсивность (измеряется в порциях в день) приема алкоголя. Риск достигает пика при более высоких уровнях продолжительности и интенсивности (т.е. для людей, выпивающих 10 порций в день в течение 54 лет). Для полости рта и гортаноглотки риск выравнялся после 4–5 порций напитков в день. Риск рака ротовой полости, гортаноглотки и гортани оставался стабильным при увеличении продолжительности, но при фиксированных уровнях интенсивности. Для рака ротоглотки риск увеличивался с увеличением продолжительности приема алкоголя до 28 лет, после чего выравнялся. Это свидетельствует о том, что употребление алкогольных напитков, даже короткое время, увеличивает риск развития рака головы и шеи, тогда как продолжительность практически не оказывает влияния [6].

Патофизиологический механизм включает в себя продукцию ацетальдегида (АА) и активных форм кислорода (АФК), активацию цитохрома P450E1 (CYP2E1) [28], а также влияние местных факторов. Алкоголь (этанол) метаболизируется в организме человека ферментами алкогольдегидрогеназой (АДГ) [29], цитохромом P450E1 (CYP2E1) и бактериальной каталазой с образованием канцерогена ацетальдегида (АА) [30], который не является конечным продуктом метаболизма. АА способен также образовывать ДНК-аддукты, которые опасны мутагенным действием [31]. Также АА может связываться непосредственно с белками, провоцируя их структурные и функциональные изменения. И этанол, и ацетальдегид способны влиять на ферменты, необходимые для метилирования ДНК, что приводит к изменению в экспрессии онкогенов. Активация CYP2E1 происходит уже на уровне верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Это приводит к метаболизму ксенобиотиков, включая усиление образования АА из этанола, активацию проканцерогенов – нитрозаминов, афлатоксинов, винилхлорида, полициклических гидрокарбонатов, гидразинов (входят в состав табачного дыма). Этот факт важен с точки зрения синергизма алкоголя и никотина в процессе развития ПРГШ. В ротовой полости этанол также метаболизируется с помощью бактериальной каталазы, что увеличивает риск развития раковых заболеваний на уровне головы и шеи. Также в процессе метаболизма этанола с помощью CYP2E1 образуется большое количество АФК (другими источниками АФК при метаболизме этанола являются митохондриальная цепь и некоторые цитозольные ферменты) [32]. Роль АФК в канцерогенезе значительна, т.к. они обладают очень высокой реакционной способностью, приводят к перекисному окислению липидов до альдегидов, которые способны образовывать ДНК-аддукты. Алкоголь действует как растворитель, увеличивая проникновение канцерогенов в слизистую оболочку, что может свидетельствовать о непосредственном цитотоксическом действии [33].

Хроническая травма

В качестве фактора риска канцерогенеза ПРГШ рассматривается хроническая травматизация слизистой оболочки полости рта. По результатам систематического обзора, опубликованного М. Pentenero, было установлено, что причинно-следственная связь хронической механической травмы или раздражения слизистой оболочки полости рта с карциномой имеет мало доказательств [7].

ВПЧ-инфекция

В последние годы резко увеличилась заболеваемость раком головы и шеи, ассоциированная с ВПЧ. Инфекция ВПЧ в основном передается при оральном сексе [34] и становится все более распространенным фактором риска ПРГШ. По данным D. Kingma, процент выявляемости ВПЧ-ассоциированных опухолей головы и шеи варьируется от 20 до 84% [35]. Большинство видов ВПЧ-позитивного ПРГШ возникает из глубоких крипт в небных и язычных миндалинах, т.к. эта ткань может быть особенно восприимчива к канцерогенезу из-за некоторых особенностей строения [36]. Во-первых, фрагментированный лимфоидной тканью эпителиальный барьер способствуют легкому инфицированию. Во-вторых, иммунная привилегия, т.е. защита данных областей от воспалительного ответа иммунной системы, предотвращает элиминацию вируса. В-третьих, снижается полярность эпителия, и в итоге увеличивается вероятность персистирующей инфекции – основного фактора риска злокачественных новообразований [9]. При опухолях данной локализации чаще всего определяется ВПЧ-16 и ВПЧ-18, реже встречаются ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-45, ВПЧ-52, ВПЧ-58 [8, 37].

Вирусный канцерогенез связан с интеграцией вирусной ДНК в ДНК хозяина с последующим синтезом в клетке вирусных протеинов Е6 и Е7 [1, 9]. Белок ВПЧ-16 Е6 связывается с клеточным Е6-ассоциированным белком, формируя комплекс Е6-Е6-АР, при взаимодействии которого с р53 происходит деградация последнего [38]. Вирусный протеин Е7 связывается с регулятором клеточного цикла, ассоциированным с белком ретинобластомы (RB1), и способствует деструкции RB1 и высвобождению транскрипционных факторов семейства E2F64. Освобожденные белки E2F стимулируют переход клетки из фазы G1 в фазу S, т.е. в фазу деления. Нарушение функции RB1 с помощью Е7

приводит к обратной регуляции белка p16, т.е. нарушается его функция по замедлению перехода клетки от фазы G1 к фазе S. Обнаружение экспрессии p16 обычно используется для классификации опухолей ротоглотки как ВПЧ-позитивных [1, 39].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

В качестве фактора риска развития ПКР носоглотки рассматривается вирус Эпштейна-Барр, который является онкогенным вирусом герпеса человека и поражает примерно 90% населения Земли [13]. Во всем мире оценочное число людей, инфицированных ВЭБ, превышает 5,5 млрд человек [40, 41]. По результатам мета-анализа, проведенного M. Lima в 2019 г. у лиц, инфицированных ВЭБ, риск развития ПКР полости рта в 2,5 раза выше (отношение шансов – ОШ=2,57, 95% доверительный интервал – ДИ от 1,23 до 5,36%; p<0,001) [10]. ВЭБ инфицирует и размножается в различных эпителиальных тканях полости рта, включая эпителий десен, языка и миндалин [13]. Таким образом, размножение вируса наблюдается именно в областях, характерных для развития плоскоклеточной карциномы полости рта. Вирус может передаваться через слюну, трансплантаты и переливания [41].

ВЭБ принадлежит к онкогенному семейству герпесвирусов человека и состоит из линейной двухцепочечной ДНК, заключенной в капсид [41]. Взаимодействия между вирусными гликопротеинами и клеточными рецепторами позволяют проникать ВЭБ в эпителиальные клетки. Вирусные гликопротеины gH/gL могут связываться с интегринными, рецептором эфрина А2, тяжелой цепью немышечного миозина IIA, вирусные белки слияния gB – с нейропилином 1. Вирусный гликопротеин VMRF-2 может связываться с интегринными $\alpha\beta$ 1 на поверхности эпителиальных клеток, а вход в В-лимфоциты опосредуется присоединением вирусного гликопротеина gp350/220 к рецептору комплемента 2 (CR2/CD21) и взаимодействием трехкомпонентного гликопротеинового комплекса gH/gL/gp42 с главным комплексом гистосовместимости класса II. После проникновения и доставки в ядро вирусной ДНК геном ВЭБ сохраняется в виде внехромосомной ДНК. Другим путем входа вируса в клетку может быть прямое слиянием на плазматической мембране или эндоцитоз [13].

ВЭБ в течение всей жизни присутствует в эпителии ротовой полости и В-лимфоцитах и включает латентную и продуктивную репликацию вируса. Под латентностью вируса подразумевается состояние, при котором ВЭБ способен избегать иммунного надзора, например, ограничивая программу экспрессии вирусных генов через эпигенетические механизмы хозяина – метилирование, модификацию гистонов [42] и изменения конформации хроматина [13, 41]. Карциномы ротовой полости связаны с ВЭБ в латентной фазе. При реактивации появляется способность вируса к возврату латентно инфицированного ВЭБ-положительного В-лимфоцита в продуктивный жизненный цикл [13]. Чтобы войти в латентное состояние, ВЭБ использует 6 ядерных антигенов (EBNA1, EBNA2, EBNA3A/B/C, EBNA-LP) и 3 латентных мембранных белка (LMP1, LMP2A/B). Некоторые из этих белков ВЭБ связаны с онкогенностью. В зависимости от формы латентности (0, I, II или III) экспрессируются различные продукты генов [41]. Латентные гены ВЭБ вносят вклад в различные онкогенные фенотипы, которые сохраняются и после потери вирусного генома [13, 43–45]. ВЭБ-инфекция и латентные белки способствуют устойчивости к апоптозу, ослабленной реакции на дифференцировку и усилению клеточной инвазии [13].

Вирусные белки способны влиять на факторы, которые являются прогностически значимыми. Так, белок LMP-1 повышает экспрессию циклина D1 через сигнальный путь NF- κ B, тем самым подавляя экспрессию p16, что в итоге приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. По результатам мета-анализа, проведенного Р. Ramos-García и соавт. в 2018 г., высокая экспрессия циклина D1(CyD1) коррелирует с худшей общей и безрецидивной выживаемостью, более высоким Т-статусом, N+-статусом, запущенной стадией и низкой дифференцировкой [11].

По результатам мета-анализа от 2023 г., коинфициция ВЭБ и ВПЧ составила 10,5% для ПКР полости рта и 14,2% для ПКР ротоглотки [46]. В случае ПКР миндалин и основания языка частота коинфекции выше: 25 и 70% соответственно [47, 48]. С одной стороны, во время коинфекции ВПЧ может изменять вирусный цикл ВЭБ, способствуя его латентности. С другой стороны, ВЭБ задерживает эпителиальную дифференцировку и способствует инвазивному фенотипу, дополнительно усиливая инвазивность эпителиальных клеток, экспрессирующих такие онкогены ВПЧ-16, как E6 и E7 [41, 48]. В исследовании, опубликованном в 2020 г., коинфекция ВЭБ и ВПЧ составила 34,7% и была тесно связана с поздней стадией ПРГШ ($p=0,03$) [12].

Заключение

Сокращение употребления табачных изделий, улучшение гигиены полости рта, разработка и внедрение вакцины от ВЭБ, повсеместная вакцинация против ВПЧ должны помочь снизить глобальную заболеваемость ПРГШ. По результатам систематического обзора К.К. Nielsen и соавт. (2021), было выявлено значительное снижение оральных или ротоглоточных ВПЧ-инфекций вакцинного типа у участников исследования, иммунизированных вакцинами от ВПЧ в разных дизайнах исследований и в гетерогенных популяциях [49]. Терапевтические вакцины против ВЭБ также прошли клинические испытания с обнадеживающими результатами [50].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1).
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* [Internet]. 2018 Nov [cited 2023 Apr 15];68(6):394–424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593>.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2023 Apr 15];144(8):1941–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310>.
- Gormley M., Dudding T., Sanderson E., et al. A multivariable Mendelian randomization analysis investigating smoking and alcohol consumption in oral and oropharyngeal cancer. *Nat. Commun.* 2020;11(1).
- Reidel B., Radicioni G., Clapp P.W., et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2023 May 31];197(4):492–501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053025>.
- Di Credico G., Polesel J., Dal Maso L., et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br. J. Cancer* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2023 May 28];123(9):1456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327592048>.
- Pentenero M., Azzi L., Lodi G., et al. Chronic mechanical trauma/irritation and oral carcinoma: A systematic review showing low evidence to support an association. *Oral Dis.* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2022 Nov 18];28(8):2110–8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.14049>.
- Michaud D.S., Langevin S.M., Eliot M., et al. High-risk HPV types and head and neck cancer. *Int. J. Cancer.* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Mar 24];135(7):1653–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615247>.
- Tomaić V. Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites. *Cancers. (Basel)* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2023 Mar 26];8(10):95. <http://www.mdpi.com/2072-6694/8/10/95>.
- de Lima M.A.P., Teodoro I.P.P., Galiza L.E. de, et al. Association between Epstein-Barr Virus and Oral Carcinoma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Crit. Rev. Oncog.* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 7];24(4):349–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32421990>.
- Ramos-García P., González-Moles M.Á., González-Ruiz L., et al. Prognostic and clinicopathological significance of cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Mar 30];83:96–106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098785>.
- Co-presence of human papillomaviruses and Epstein-Barr virus is linked with advanced tumor stage: a tissue microarray study in head and neck cancer patients – *PubMed* [Internet]. [cited 2023 Jul 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774155>.
- Ward B.J.H., Schaal D.L., Nkadi E.H., Scott R.S. EBV Association with Lymphomas and Carcinomas in the Oral Compartment. *Viruses.* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 7];14(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36178324>.
- Lorenzoni V., Chaturvedi A.K., Vignat J., et al. The Current Burden of Oropharyngeal Cancer: A Global Assessment Based on GLOBOCAN 2020. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2022 Nov 14];31(11):OF1–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36178380>.
- Windon M.J., D'Souza G., Rettig E.M., et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer.* [Internet]. 2018 Jul 15 [cited 2023 Mar 19];124(14):2993–9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncr.31385>.
- Oral Cavity and Pharynx Cancer – *Cancer Stat Facts* [Internet]. [cited 2023 Mar 19]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.
- Velleuer E., Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol. Cell. Pediatr.* 2014 1:1 [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Mar 19];1(1):1–6. <https://molcellped.springeropen.com/articles/10.1186/s40348-014-0009-8>.
- Guha N., Boffetta P., Wünsch Filho V., et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. *Am. J. Epidemiol.* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2023 Mar 19];166(10):1159–73. <https://academic.oup.com/aje/article/166/10/1159/157336>.
- Freedman N.D., Park Y., Subar A.F., et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int. J. Cancer.* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2023 Mar 19];122(10):2330–6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.23319>.
- Nishioka T., Tada H., Ibaragi S., et al. Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;509(2):514–20.
- Wisniewski D.J., Ma T., Schneider A. Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via fatty acid synthase-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Exp. Cell Res.* 2018;370(2):343–52.
- Edwards S.H., Rossiter L.M., Taylor K.M., et al. Tobacco-Specific Nitrosamines in the Tobacco and Mainstream Smoke of U.S. Commercial

- Cigarettes. *Chem. Res. Toxicol.* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2023 May 31];30(2):540–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001416>.
23. Balbo S., James-Yi S., Johnson C.S., et al. (S)-N'-Nitrosornicotine, a constituent of smokeless tobacco, is a powerful oral cavity carcinogen in rats. *Carcinogenesis*. [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 May 31];34(9):2178–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671129>.
 24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2010 [cited 2023 May 31];92:1–853. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321712>.
 25. Appel B.R., Guirguis G., Kim I.S., et al. Benzene, benzo(a)pyrene, and lead in smoke from tobacco products other than cigarettes. *Am. J. Public Health*. [Internet]. 1990 [cited 2023 Sep 27];80(5):560–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2327532>.
 26. Tomar S.L., Hecht S.S., Jaspers I., et al. Oral Health Effects of Combusted and Smokeless Tobacco Products. Vol. 30, *Advances in dental research*. NLM. (Medline); 2019. P. 4–10.
 27. Clapp P.W., Lavrich K.S., van Heusden C.A., et al. Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];316(3):L470–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604630>.
 28. Yun J.W., Son M.J., Abdelmegeed M.A., et al. Binge alcohol promotes hypoxic liver injury through a CYP2E1-HIF-1 α -dependent apoptosis pathway in mice and humans. *Free Radic. Biol. Med.* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 24];77:183. [pmc/articles/PMC4304203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304203).
 29. Orywal K., Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in malignant neoplasms. *Clin. Exp. Med.* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Sep 24];17(2):131–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886278>.
 30. Rossi M., Anwar M.J., Usman A., et al. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules. *Cancers*. (Basel) [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 May 31];10(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385712>.
 31. Linhart K., Bartsch H., Seitz H.K. The role of reactive oxygen species (ROS) and cytochrome P-450 2E1 in the generation of carcinogenic etheno-DNA adducts. *Redox Biol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 May 31];3:56–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25462066>.
 32. Millonig G., Wang Y., Homann N., et al. Ethanol-mediated carcinogenesis in the human esophagus implicates CYP2E1 induction and the generation of carcinogenic DNA-lesions. *Int. J. Cancer*. [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2023 May 31];128(3):533–40. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25604>.
 33. Rumgay H., Murphy N., Ferrari P., Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biol. Mechanisms. *Nutrients*. [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 May 28];13(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579050>.
 34. Yakin M., Seo B., Hussaini H., et al. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust. Dent. J.* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];64(1):11–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238467>.
 35. Kingma D.W., Allen R.A., Caughron S.K., et al. Comparison of molecular methods for detection of HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Diagn. Mol. Pathol.* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Mar 21];19(4):218–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051999>.
 36. Westra W.H. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol.* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 31];6(Suppl. 1):48–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782223>.
 37. Bouvard V., Baan R., Straif K., et al. A review of human carcinogen – Part B: biological agents. *Lancet. Oncol.* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 24];10(4):321–2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350698>.
 38. Scheffner M., Huibregtse J.M., Vierstra R.D., Howley P.M. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. [Internet]. 1993 Nov 5 [cited 2023 Mar 26];75(3):495–505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8221889>.
 39. Estêvão D., Costa N.R., Gil da Costa R.M., Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim. Biophys. Acta. (BBA) – Gene Regulatory Mechanisms*. 2019;1862(2):153–62.
 40. Chen C.J., Hsu W.L., Yang H.I., et al. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Res. Cancer Res.* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 31];193:11–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008291>.
 41. Migliaro M., Massuh D., Infante M.F., et al. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review. *Int. J. Dent.* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 24];2022. [pmc/articles/PMC9236829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236829).
 42. Murata T., Kondo Y., Sugimoto A., et al. Epigenetic Histone Modification of Epstein-Barr Virus BZLF1 Promoter during Latency and Reactivation in Raji Cells. *J. Virol.* [Internet]. 2012 May [cited 2023 May 31];86(9):4752. [pmc/articles/PMC3347330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347330).
 43. Birdwell C.E., Prasai K., Dykes S., et al. Epstein-Barr virus stably confers an invasive phenotype to epithelial cells through reprogramming of the WNT pathway. *Oncotarget*. [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2023 May 31];9(12):10417. [pmc/articles/PMC5828208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29828208).
 44. Birdwell C.E., Queen K.J., Kilgore P.C.S.R., et al. Genome-Wide DNA Methylation as an Epigenetic Consequence of Epstein-Barr Virus Infection of Immortalized Keratinocytes. *J. Virol.* [Internet]. 2014 Oct [cited 2023 Mar 31];88(19):11442. [pmc/articles/PMC4178815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178815).
 45. Queen K.J., Shi M., Zhang F., et al. Epstein-Barr Virus Induced Epigenetic Alterations Following Transient Infection. *Int. J. Cancer*. [Internet]. 2013 May 5 [cited 2023 May 31];132(9):2076. [pmc/articles/PMC3578144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578144).
 46. Rahman R., Shaikh M.H., Gopinath D., et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Mol. Oral Microbiol.* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Sep 24];38(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37014754>.
 47. Jiang R., Ekshyyan O., Moore-Medlin T., et al. Association between HPV/EBV co-infection and oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 May 29];44(1):28. [pmc/articles/PMC4286485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2486485).
 48. Guidry J.T., Birdwell C.E., Scott R.S. Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Oral Cancers. *Oral Dis* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 May 29];24(4):497. [pmc/articles/PMC5554094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554094).
 49. Nielsen K.J., Jakobsen K.K., Jensen J.S., et al. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection—A Systematic Review. *Viruses*. [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Mar 31];13(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372545>.
 50. Cui X., Snapper C.M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front. Immunol.* [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2023 Mar 31];12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34691042>.

Поступила 08.10.2023

Получены положительные рецензии 01.05.25

Принята в печать 24.05.25

Received 08.10.2023

Positive reviews received 01.05.25

Accepted 24.05.25

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.
Contribution of the authors. All authors contributed equally to the study.

Информация об авторах:

Тихомирова Таисья Андреевна — ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ. Адрес: Москва, Новый Зыковский пр., д. 4А; тел.: 8 (967) 023-53-29; e-mail: tikhomirovataisya20@gmail.com. ORCID: 0009-0006-3970-1754.

Ларионова Юлия Сергеевна — ординатор, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Адрес: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2с6; тел.: 8 (963) 667-15-60; e-mail: zu_larionova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6665-6526. Самойлова Светлана Ивановна — к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1. SPIN-код: 8823-4106

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, SPIN-код: 3845-6604.

Information about the authors:

Taisiya Andreevna Tikhomirova — Resident, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Hematology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4A Novy Zykovsky proezd, Moscow; tel.: 8 (967) 023-53-29; e-mail: tikhomirovataisya20@gmail.com. ORCID: 0009-0006-3970-1754.

Yulia Sergeevna Larionova — Resident, Federal State Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky”. Address: 61/2 Shchepkina str., bldg. 6, Moscow; tel.: 8 (963) 667-15-60; e-mail: zu_larionova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6665-6526.

Svetlana Ivanovna Samoylova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., bldg. 1, 119435 Moscow; SPIN-code: 8823-4106

Igor Vladimirovich Reshetov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., bldg. 1, 119435 Moscow; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, SPIN-code: 3845-6604.