

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.24-006.6-036.22:576.858

Цыганов М.М., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, 634009 г. Томск, Россия, пер. Кооперативный, д. 5

Настоящий обзор посвящен оценке распространенности вируса папилломы человека (ВПЧ) в опухоли легкого (РЛ) в мире, который признан этиологическим фактором рака шейки матки, однако широко освещены данные о том, что данный вирус выявляется не только при гинекологических карциномах, но и в опухолях других органов, в частности, верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. В обзор включены 54 статьи. Из всех проанализированных исследований 10 работ показали полное отсутствие ВПЧ в биологическом материале у больных РЛ. Наибольший процент встречаемости ВПЧ по регионам наблюдается в Австралии, Латинской Америке, далее следует Азиатский регион. Интересно, что наибольшая встречаемость высокоонкогенных типов (16 и 18) наблюдается в Азии (35,4%), затем в Латинской Америке (33,6%) и Европе (23,6%). Низкоонкогенные типы (6 и 11) преимущественно наблюдаются в Азии (40,0%). Данный обзор является первым исследованием в России и представляет определенный интерес, однако с учетом того, что частота встречаемости ВПЧ в опухолевой ткани легкого очень сильно варьирует, это может ставить вопрос о том, действительно ли ВПЧ играет роль в канцерогенезе РЛ, что делает дальнейшие исследования в данном направлении актуальными и перспективными.

Ключевые слова: рак легкого; вирус папилломы человека; ВПЧ; обзор; распространенность.

Для цитирования: Цыганов М.М., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В. Эпидемиологические особенности инфицирования вируса папилломы человека у больных раком легкого. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(1): 32-42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-32-42>

Tsyganov M.M., Pevsner A.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Litviakov N.V.

EPIDEMIOLOGY ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF LUNG CANCER: A REVIEW

Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, st. Cooperative 5, 634009, Tomsk, Russia

This review is devoted to assessing the world's prevalence of human papillomavirus (HPV) in lung cancer (LC), which is recognized as the etiological factor of cervical cancer. However, data show that this virus is presents not only in gynecological carcinomas, but also in tumors of other organs, in particular, the upper respiratory tract and the digestive tract. The review includes 54 articles. Of all the studies analyzed, 10 of them showed a complete absence of HPV in the biological material in patients with LC. The highest percentage of HPV occurrence by region is observed in Australia, Latin America, followed by the Asian region. Interestingly, the highest occurrence of high oncogenic types (16 and 18) is observed in Asia (35.4%), then in Latin America (33.6%) and Europe (23.6%). Low oncogenic types (6 and 11) are mainly observed in Asia (40.0%). This review is the first such study in Russia. However, the frequency of occurrence of HPV in lung tumor tissue highly variety. This may raise the question of whether HPV really plays a role in the carcinogenesis of lung cancer, which makes further research in this area relevant and promising.

Keywords: lung cancer; human papillomavirus; HPV; overview; Prevalence.

For citation: Tsyganov M.M., Pevsner A.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Litviakov N.V. Epidemiology aspects of human papillomavirus infection of lung cancer: a review. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(1): 32-42. (in Russian)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-32-42>

For correspondence: Matvey M. Tsyganov, PhD, Researcher Laboratory of Oncovirus, Research Institute of Oncology, Tomsk NRMС, e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Information about authors:

Tsyganov M.M., <http://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Pevsner A.M., <http://orcid.org/0000-0002-9657-9058>

Ibragimova M.K., <http://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Deryusheva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-9568-3371>

Litviakov N.V., <http://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.01.2019

Accepted 26.04.2019

Введение

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. В структуре онкологической заболеваемости РЛ занимает первое место [1]. При этом стоит отметить, что РЛ имеет сильную связь с различными факторами окружающей среды [2]. В этиологии рака легкого определенную роль играют химические соединения, связанные с индустриальными процессами и неблагоприятными экологическими условиями. Однако несмотря на большой перечень канцерогенных воздействий, влияющих на превращение нормальных клеток эпителия легкого в злокачественные, их вклад в развитие опухоли легкого не превышает 10–20%. Подавляющее большинство случаев РЛ (80–90%), особенно плоскоклеточного, обусловлено курением [3].

К другим факторам риска относятся воздействие радона в помещениях, профессиональные факторы, особенности питания, канцерогенные вещества и т. д. Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований указывают на возможную причинную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл и другие ключевые процессы канцерогенеза, и риском рака легкого [4]. В рамках международного многоцентрового исследования РЛ было установлено, что ассоциация с риском РЛ была наиболее выражена для двух SNPs (rs1051730, rs8034191). Кроме этого, несколько генов (гены ацетилхолиновых рецепторов никотина — *CHRNA5*, *CHRNA3*, *CHRNB4*), которые взаимодействуют с никотином, могут активироваться и приводить к инициации канцерогенеза [5]. Также при раке легкого наблюдается гиперметилирование промоторов различных генов, связанных с важными функциями, включая контроль клеточного цикла, пролиферацию, апоптоз, клеточную адгезию, репарацию ДНК. К таким генам относятся: *p16INK4a*, *RASSF1A*, *APC*, *RARβ*, *CDH1*, *CDH13*, *DAPK*, *FHIT* и *MGMT*. При чем частота метилирования промоторов данных генов при мелкоклеточном раке легкого варьирует в среднем от 12% до 95% [6]. В недавнем мета-анализе было показано, что микроРНК, в частности, miR-196a и miR-200b сильно гиперэкспрессируются при раке легкого [7].

Стоит обратить внимание, что еще 10 лет назад, ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) признан этиологическим фактором рака шейки матки [8], однако, широко освящены данные о том, что данный вирус выявляется не только при гинекологических карциномах, но и в опухолях других органов, в частности, верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта [9].

На сегодняшний день установлено, что частота встречаемости ВПЧ при различных патологиях

шейки матки, в том числе при раке шейки матки (РШМ), достигает до 90% [10]. Также достаточно подробно освещен в мировой литературе вопрос влияния вирусологических критериев на прогноз течения онкопатологий, связанных с наличием ВПЧ у пациента. Так, при изучении рака ротоглотки было установлено, что интеграция ВПЧ в клеточный геном признана одним из основных факторов развития тяжелых дисплазий и опухолевой трансформации эпителия, более того интеграция данного вируса в клеточный геном является неотъемлемым компонентом вирусного онкогенеза [11]. Кроме этого, были показаны интересные случаи наличия ВПЧ при такой локализации, как рак молочной железы [12].

Таким образом, вопрос о значении ВПЧ для развития рака легкого пока остается открытым. В настоящий момент лишь в немногочисленных работах особое внимание уделяется вопросу изучения влияния вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска на развитие рака легкого. В настоящем обзоре приведено множество работ об инфицированности опухоли легкого, приводится анализ связи частоты инфицирования и некоторых показателей, таких как гистотип, географическое расположение, локализация и др.

Инфицированность ВПЧ опухолевой ткани легкого

Еще в 1979 г. К.И. Syrjänen было высказано предположение, что ВПЧ может быть связан с развитием рака легкого [13]. Показано, что ДНК вируса была идентифицирована в мононуклеарных клетках сыворотки, плазмы и периферической крови при РЛ, а также у здоровых людей [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что циркуляция крови играет важную роль в передаче ВПЧ внутри организма. Причем в первую очередь ВПЧ инфицирует клетки базального слоя кожи или слизистой оболочки. Затем происходит пролиферация инфицированных клеток. Вирусные частицы высвобождаются на поверхность клеток и инфицируют прилежащие ткани [15]. В плоскоклеточном эпителии легких индуцируется процесс базально-клеточной гиперплазии, в клетках экспрессирующие гены *Ki67*, *p53* и *bcl-2*, далее метаплазии, который затем может трансформироваться в различные подтипы рака легкого. С другой стороны, мелкоклеточный рак легкого, происходящий из нейроэндокринных, а не эпителиальных клеток, которые являются мишенями ВПЧ, обладает очень низкой инфицированностью ВПЧ [16].

В сравнительно недавних исследованиях было показано, что наличие ВПЧ связано с риском развития рака легкого [17]. Согласно данным мета-анализа 2015 г., наличие ВПЧ-инфекции в ткани легкого связано с риском развития рака легкого

Частота наличия ВПЧ у больных с диагнозом рак легкого

Автор, год	Страна	Тип образца	Метод исследования	Исследуемые типы ВПЧ	ВПЧ+	Случай (n/N), (n%)	Гистологический тип		
							Аден.	ПКР	Другие типы
Северная Америка									
[20]	Канада	FFPE	ПЦР	16	-	0/331 (0)	0/204 (0)	0/127 (0)	-
[21]	США	FFPE	ИГХ	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	7/79 (8.9)	0/12 (0)	6/20 (30)	1/47 (2.1)
[22]	США	FFPE	ПЦР	6, 11, 16, 18, 31, 33	18	2/34 (5.9)	-	2/34 (5.9)	-
[23]	США	FFPE	ПЦР, Секвенирование	16, 18, 31, 33	-	0/11 (0)	-	-	-
[24]	США	FFPE	ПЦР	6, 16, 18, 39, 53,	16, 18	32/208 (15.4)	-	-	-
[25]	США	FFPE	ПЦР	6, 16, 18, 35, 52, 53, 44, 68, 39, 74, 82,	16, 18, 35, 52, 53	4/36 (11.1)	2/11 (18.2)	2/2 (100)	0/23 (0)
Европа									
[26]	Германия	FF	ПЦР	1-4, 5b, 6-19, 25-27, 30-35, 35H, 39-42, 45, 47, 49, 51-53, 56-58, 63, 65	-	0/85 (0)	-	-	-
[27]	Германия	FFPE	ПЦР, ИГХ	6, 11, 16, 18	-	0/38 (0)	0/6 (0)	0/32 (0)	-
[28]	Греция	FFPE, FF	ПЦР	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	6, 16, 18, 33	20/68 (29.4)	19/37 (51.4)	1/31 (3.2)	-
[29]	Италия	FFPE	ПЦР	16, 18	-	0/399 (0)	0/246 (0)	0/137 (0)	0/67 (0)
[30]	Нидерланды	FFPE	ПЦР	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82, 83, 84	-	0/223 (0)	0/101 (0)	0/93 (0)	0/122 (0)
[31]	Норвегия	FFPE	ПЦР, ИГХ	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18	37/75 (49.3)	13/26 (50)	11/23 (47.8)	13/26 (50)
[32]	Норвегия	FFPE	ПЦР, ИГХ	11, 16, 18	16	1/2 (50)	-	-	-
[33]	Польша	FFPE, FF	ПЦР, Секвенирование	6, 11, 16, 18, 31, 33	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	5/40 (12.5)	2/13 (15.4)	1/22 (4.5)	1/5 (20)
[34]	Турция	FFPE	ИГХ	6, 11, 16, 18, 31, 33	6, 11, 16, 18	3/26 (11.5)	-	3/26 (11.5)	-
[35]	Турция	FF	ПЦР	16, 18	18	2/40 (5)	0/13 (0)	2/25 (8)	0/2 (0)
[36]	Финляндия	FFPE	ИГХ	6, 11, 16, 18, 30.	6, 16	12/131 (9.2)	-	12/131 (9.2)	-
[37]	Финляндия	FFPE	ПЦР	6, 11, 16, 18, 31, 33	6, 11, 16, 31, 33	17/22 (77.3)	-	-	-
[38]	Финляндия	FFPE	ПЦР, ИГХ	6, 11, 16, 18, 31, 33	6, 11, 16, 18, 31, 33	13/43 (30.2)	4/12 (33.3)	9/28 (32.1)	0/3 (0)
[16]	Финляндия	FFPE	ПЦР	6, 16	6, 16	4/77 (5.2)	1/42 (2.4)	3/31 (3.1)	0/11 (0)
[39]	Франция	FFPE	ИГХ	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	6, 11, 16, 18	5/31 (16.1)	1/4 (25)	2/18 (11.1)	2/9 (22.2)
[40]	Франция	FF	ИГХ	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18	5/31 (16.1)	1/4 (25)	2/18 (11.1)	2/9 (22.2)
[41]	Франция	FF	ПЦР	6, 11, 42, 43, 44, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	16, 33, 31	5/185 (2.7)	2/60 (3.3)	2/101 (2)	1/24 (4.2)
[42]	Франция	FFPE	ИГХ	16, 18, 31, 33, 51	-	0/122 (0)	0/31 (0)	0/40 (0)	0/51 (0)
[43]	Франция	FF	ПЦР	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 7, 68, 70, 73, 82	16	3/218 (1.4)	0/80 (0)	1/126 (0.8)	2/12 (16.7)
Австралия									
[44]	Австралия	FFPE	ИГХ	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18	2/5 (40)	-	-	-
Азия									

Продолжение таблицы см. на стр. 35

Автор, год	Страна	Тип образца	Метод исследования	Исследуемые типы ВПЧ	ВПЧ+	Случай (n/N), (n%)	Гистологический тип		
							Аден.	ПКР	Другие типы
[45]	Китай	FFPE	ПЦР	6, 11, 16	6, 11, 16	7/49 (14.3)	-	7/49 (14.3)	-
[46]	Китай	FFPE	ПЦР, ИГХ	11, 16	11, 16	7/49 (14.3)	-	7/49 (14.3)	-
[47]	Китай	FF	ПЦР	6, 11, 16	6, 11, 16	7/49 (14.3)	-	7/49 (14.3)	-
[48]	Китай	FFPE, FF	ПЦР	16, 18	16, 18	16/50 (32)	2/22 (9.1)	13/27 (48.1)	1/1 (100)
[49]	Корея	FF	ПЦР	16, 18, 33	16, 18	51/112 (45.5)	29/53 (54.7)	31/53 (58.5)	1/6 (16.7)
[50]	Сингапур	FFPE	ИГХ	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 66	-	0/110 (0)	0/110 (0)	-	-
[51]	Тайвань	FF	ПЦР, ИГХ	16, 18	16, 18	29/57 (50.9)	-/29	-/28	-
[52]	Тайвань	FF	ПЦР, ИГХ	16, 18	16, 18	91/166 (54.8)	-/95	-/71	-
[53]	Тайвань	FFPE	ПЦР, ИГХ	16, 18	16, 18	85/153 (55.5)	-/89	-/64	-
[54]	Тайвань	FFPE	ПЦР	16, 18	16, 18	74/210 (35.2)	74/210 (35.2)	-	-
[55]	Япония	FF	ПЦР, Секвенирование	16, 18	16, 18	16/121 (13.2)	-	16/121 (13.2)	-
[56]	Япония	FFPE	ПЦР, ИГХ	6, 11, 18, 31, 33, 52b, 58	-	0/47 (0)	-	0/40 (0)	0/7 (0)
[57]	Япония	FF	ПЦР	16, 18, 33	18	3/36 (8.3)	2/26 (7.7)	1/10 (10.0)	-
[58]	Япония	FFPE	ПЦР, Секвенирование	16, 18, 33	16, 18, 33	1/8 (12.5)	-	1/8 (12.5)	-
[59]	Япония	FFPE	ПЦР	6, 16, 18	6, 16, 18	43/94 (45.7)	-	-	-
[60]	Япония	FFPE	ПЦР	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18	18/23 (78.3)	13/16 (81.3)	2/2 (100)	3/5 (60)
[61]	Япония	FFPE	ПЦР	16, 18, 33	16	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)	-	-
[62]	Япония	FF	ПЦР	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18	876/1109 (79)	-	876/1109 (79)	-
[63]	Япония	FFPE	ПЦР, ИГХ	6, 11, 16, 18	6, 16, 18	41/121 (33.9)	12/62 (19.4)	29/59 (49.2)	-
[64]	Япония	FFPE	ПЦР	6, 16, 18, 33	16	11/57 (19.3)	9/30 (30)	2/27 (7.4)	-
[65]	Япония	FF	ПЦР	16, 18, 33	-	0/275 (0)	0/275 (0)	-	-
[66]	Япония	FFPE	Микрочипы	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89	16, 58	7/42 (16.7)	4/26 (15.4)	2/12 (16.7)	1/4 (25)
[67]	Япония, Корея, Сингапур	FFPE	ПЦР	6, 11, 16, 18	16, 18	16/304 (5.3)	8/128 (6.3)	8/176 (4.5)	-
Латинская Америка									
[68]	Аргентина	FFPE, FF	ПЦР, ИГХ	16, 18	16, 18	10/40 (25)	-	10/40 (25)	-
[69]	Бразилия	FF	ПЦР, ИГХ	16, 18	16, 18	33/63 (52.4)	11/20 (55)	13/25 (52)	9/18 (50)
[70]	Мексика, Колумбия, Перу	FFPE	ПЦР	16, 18, 33	16, 18	10/36 (27.8)	3/13 (23.1)	4/14 (28.6)	3/9 (33.3)
[71]	Чили	FFPE	ПЦР	6, 16, 18, 31, 45	6, 16, 18, 31	20/69 (29)	3/32 (9.4)	17/37 (45.9)	-

Примечание. Note: FFPE - formalin-fixed paraffin-embedded (формалин-фиксированные парафиновые блоки); FF - fresh-frozen (замороженная ткань); ПЦР - полимеразная цепная реакция; ИГХ - иммуногистохимия; Аден. - аденокарцинома; ПКР - плоскоклеточный рак.

(OR = 5,67, 95% CI: 3,09-10,40, $p < 0,001$). В опухолевой и нормальной ткани показатель распространенности ВПЧ 16 типа составил 19,8% и 3,37%,

соответственно. Аналогичный результат показан и для ВПЧ 18 типа: 18,59% в опухолевой ткани и 5,24% в нормальной. Кроме этого, было показано,

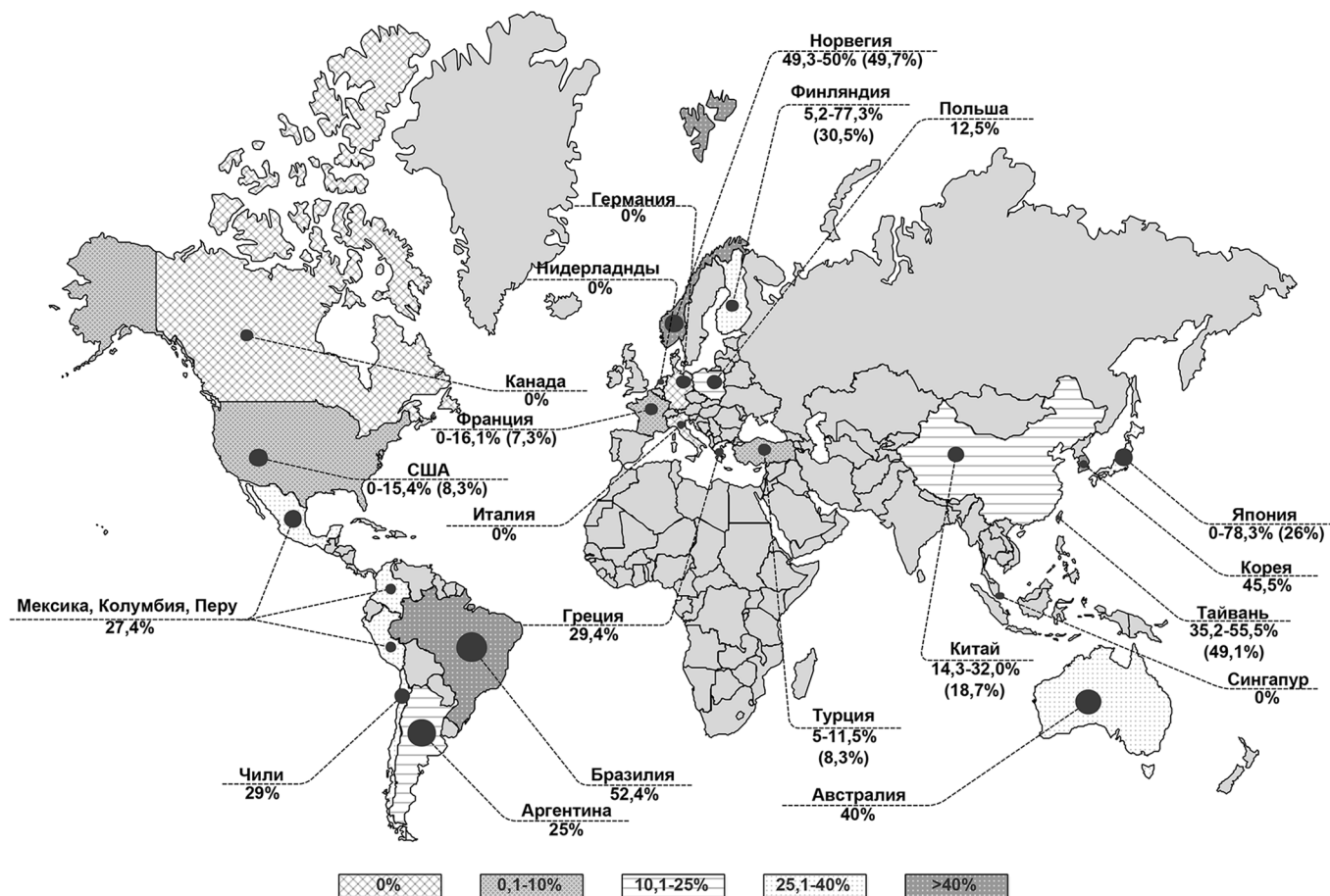


Рис. 1. Частота обнаружения ВПЧ у пациентов с диагнозом РЛ в мире (по странам). Цвет стран – показатель наличия ВПЧ (в %). Для каждой страны прописан предел (в %) обнаружения ВПЧ, в зависимости от работ различных авторов и среднее значение частоты встречаемости ВПЧ (разные типы).

что ВПЧ 16 и 18 типов наблюдались преимущественно в плоскоклеточном РЛ (OR = 9,78, 95% CI: 6,28-15,22, $p < 0,001$), по сравнению с аденокарциномой (распространенность ВПЧ16/18 типов составила 45,18% и 22,78%, соответственно) [17]. Другими авторами было отмечено, что чаще инфекция была обнаружена при аденокарциноме (55,6%), чем при плоскоклеточном раке (35,6%) [14].

В разных исследованиях показана существенная вариация инфицированности опухоли легкого ВПЧ. В таблице представлены данные о частоте встречаемости вируса, которая в зависимости от количества обследованных пациентов колеблется в широких пределах – от полного отсутствия вируса в ткани до 75% и более. В подавляющем большинстве случаев при исследовании ВПЧ в ткани (28 из 54 исследований) встречаются 16 и 18 типы ВПЧ (см. табл.), которые на сегодняшний день признаны лидерами по частоте встречаемости при раке шейки матки [18].

Помимо ВПЧ высокого онкогенного риска в не-

которых случаях учитывались 6 и 11 типы ВПЧ, которые на настоящий момент признаны низкоонкогенными и чаще всего обнаруживаются при папилломатозах различной локализации [19]. Из 52 исследований, в которых изучалось инфицированность опухоли легкого ВПЧ 6 типа, данный тип обнаруживался в опухоли в 36 исследованиях (69%), для 11 типа из 25 исследований в легких нашли ВПЧ 11 типа в 14 работах (табл.). Таким образом, уже проведены исследования по изучению инфицированности ВПЧ опухоли легкого, высоко- и низкоонкогенного профиля.

В большинстве исследований ДНК ВПЧ было обнаружено в ткани опухоли легкого, но некоторые авторы указывают также на наличие вируса различных типов в периферической крови и бронхиальных аспиратах [14, 72, 73].

Анализируя результаты работ, в которых исследование наличия ВПЧ проводили при разных гистологических типах РЛ, следует отметить, что больший процент обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани легкого наблюдается при плоскоклеточном



Рис. 2. Частота обнаружения ВПЧ у пациентов с диагнозом РЛ в мире (по регионам). Цвет стран – показатель наличия ВПЧ (в %). Для каждого региона прописано среднее значение частоты встречаемости ВПЧ (разные типы).

раке, чем при аденокарциноме - 22,4% и 18,0%, соответственно. При других гистологических типах РЛ, ВПЧ обнаруживается в 17,8% случаях.

Из всех представленных исследований 10 работ (19%) показали полное отсутствие ВПЧ в биологическом материале у больных РЛ. Распространенность ВПЧ в зависимости от стран показана на рис. 1. Отсутствие вируса среди больных раком легкого установлено для Канады, Нидерландов, Сингапура, Германии и Италии. Наибольший средний процент встречаемости данного вируса показан для таких стран, как: Бразилия, Корея, Норвегия и Тайвань (более 40%). Наибольший процент встречаемости ВПЧ по регионам наблюдается в Австралии (40%, одно исследование), в Латинской Америке (33,5%), далее следует Азиатский регион (27,5%), в Европейских странах частота составляет 16,6% (рис. 2). Наибольшая встречаемость высокоонкогенных типов (16 и 18) наблюдается в Азии (35,4%), затем в Латинской Америке (33,6%), Европе (23,6%) и Северной Америке (11,8%). Низкоонкогенные типы (6 и

11) также преимущественно наблюдаются в Азии (40,0%) и Европе (25,7%).

Заключение

На сегодняшний день хорошо известно, что в этиологию рака легкого вовлечены многие факторы, такие как статус курения, профессиональные факторы и факторы окружающей среды, различные молекулярно-генетические аспекты. Лишь сравнительно недавно причиной возникновения данного злокачественного новообразования стали рассматривать вирусную природу. Тем не менее, опубликованные на сегодняшний день источники не дают убедительных доказательств участия вируса папилломы человека в патогенезе рака легкого. С учетом того, что частота встречаемости ВПЧ в опухолевой ткани легкого очень сильно варьирует, можно ставить вопрос о том, действительно ли ВПЧ играет роль в канцерогенезе РЛ, что делает дальнейшие исследования в данном направлении актуальными и перспективными. Будущие исследования должны сосредоточиться не только

на поиске связи между ВПЧ и риском возникновения опухоли легкого, но и на возможности использования ВПЧ как биомаркера для диагностики и прогноза заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.; МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; 2017.
- Pira E., Pelucchi C., Buffoni L., Palmas A., Turbiglio M., Negri E., et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *British journal of cancer*. 2005; 92(3): 580-86.
- Yang J.J., Lim J.Y.-S., Huang J., Bass J., Wu J., Wang C., et al. The Role of Inherited TPMT and COMT Genetic Variation in Cisplatin-Induced Ototoxicity in Children With Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 94(2): 252-59.
- Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН*. 2010; 21(3): 3-12.
- Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452(7187): 633-37.
- Langevin S.M., Kratzke R.A., Kelsey K.T. Epigenetics of lung cancer. *Translational Research*. 2015; 165(1): 74-90.
- Vosa U., Vooder T., Kolde R., Vilo J., Metspalu A., Annilo T. Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer. *International Journal of Cancer*. 2013; 132(12): 2884-93.
- Zur Hausen H. Novel human polyomaviruses—Re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(2): 247-50.
- Klein F., Kotb W.F.A., and Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2009; 65(1): 13-18.
- Johnson A.M., Mercer C.H., Beddows S., De Silva N., Desai S., Howell-Jones R., et al. *Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain*. Sex Transm Infect. 2012: sextrans-2011-050306.
- Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(4): 261-69.
- Ибрагимова М., Цыганов М., Тарабановская Н., Таширева Л., Дерюшева И., Перельмутер В. и др. Клиническое наблюдение ВПЧ-положительной опухоли молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(1): 232-38.
- Syrjänen K.J. Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. *Respiration*. 1979; 38(5): 299-304.
- Chiou H.L., Wu M.F., Liaw Y.C., Cheng Y.W., Wong R.H., Chen C.Y., et al. The presence of human papillomavirus type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003; 97(6): 1558-63.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2(5): 342-50.
- Syrjänen K., Silvoniemi M., Salminen E., Vasankari T., Syrjänen S. Detection of human papillomavirus genotypes in bronchial cancer using sensitive multimer assay. *Anticancer research*. 2012; 32(2): 625-31.
- Zhai K., Ding J., Shi H.-Z. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2015; 63(1): 84-90.
- Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuksaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., et al. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. *Neoplasma*. 2018; 65(3): 441-48.
- Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and colorectal cancer. *Medical Oncology*. 2018; 35(11): 1-6.
- Yanagawa N., Wang A., Kohler D., Da Cunha Santos G., Sykes J., Xu J., et al. Human papilloma virus genome is rare in North American non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer*. 2013; 79(3): 215-20.
- Yousem S.A., Paul Othori N., Sonmez-Alpan E. Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. *Cancer*. 1992; 69(3): 693-97.
- Bohlmeier T., Le T.N., Shroyer A.L., Markham N., and Shroyer K.R. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1998; 18(2): 265-69.
- Wistuba I.I., Behrens C., Milchgrub S., Virmani A.K., Jagirdar J., Thomas B., et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *Jama*. 1998; 279(19): 1554-59.
- Pillai R.N., Ragin C., Sica G., Behera M., Chen Z., Kim S., et al. Human papillomavirus (HPV)-associated early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(15): 7560.
- Mehra R., Egleston B., Yang D., Scott W., Borghaei H., Ragin C. A pilot study of the association and prevalence of the human papillomavirus (HPV) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *AACR*. 2013; 73(8): 4785.
- Shamanin V., Delius H., De Villiers E.-M. Development of a broad spectrum PCR assay for papillomaviruses and its application in screening lung cancer biopsies. *Journal of General Virology*. 1994; 75(5): 1149-56.
- Welt A., Hummel M., Niedobitek G., Stein H. Human papillomavirus infection is not associated with bronchial carcinoma: evaluation by in situ hybridisation and the polymerase chain reaction. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1997; 181(3): 276-80.
- Gorgoulis V.G., Zacharatos P., Kotsinas A., Kyroudi A., Rassidakis A.N., Ikonopoulou J.A., et al. Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol*. 1999; 30(3): 274-83.
- Koshiol J., Rotunno M., Gillison M.L., Van Doorn L.-J., Chaturvedi A.K., Tarantini L., et al. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(6): 501-07.
- Van Boerdonk R.A., Daniels J.M., Bloemena E., Krijgsman O., Steenbergen R.D., Brakenhoff R.H., et al. High-risk human papillomavirus-positive lung cancer: molecular evidence for a pattern of pulmonary metastasis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(6): 711-18.
- Hennig E., Suo Z., Karlsen F., Holm R., Thoresen S., Nesland J. HPV positive bronchopulmonary carcinomas in women with previous high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1999; 38(5): 639-47.
- Hennig E., Di A.L., Venuti A., Holm R., Marcante M., Nesland J. HPV 16 in multiple neoplastic lesions in women with CIN III. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 1999; 18(3): 369-77.
- Miasko A., Niklińska W., Nikliński J., Chyczewska E., Naumnik W., Chyczewski L. Detection of human papillomavirus in non-small cell lung carcinoma by polymerase chain reaction. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2001; 39(2): 127-28.
- Kaya H., Kotiloglu E., Inanli S., Ekicioglu G., Bozkurt S., Tutkun A., et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)

- DNA in larynx and lung carcinomas. *Pathologica*. 2001; 93(1): 531-34.
35. Zafer E., Ergun M.A., Alver G., Sahin F.I., Yavuzer S., Ekmekci A. Detection and typing of human papillomavirus in non-small cell lung cancer. *Respiration*. 2004; 71(1): 88-90.
 36. Syrjänen K., Syrjänen S., Kellokoski J., Kärjä J., Mäntyjärvi R. Human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 DNA sequences in bronchial squamous cell carcinomas demonstrated by in situ DNA hybridization. *Lung*. 1989; 167(1): 33-42.
 37. Nuorva K., Soini Y., Kamel D., Pöllänen R., Bloigu R., Vähäkangas K., et al. p53 protein accumulation and the presence of human papillomavirus dna in bronchiolo-alveolar carcinoma correlate with poor prognosis. *International Journal of Cancer*. 1995; 64(6): 424-29.
 38. Soini Y., Nuorva K., Kamel D., Pöllänen R., Vähäkangas K., Lehto V.-P., et al. Presence of human papillomavirus DNA and abnormal p53 protein accumulation in lung carcinoma. *Thorax*. 1996; 51(9): 887-93.
 39. Thomas P., De Lamballerie X., Garbe L., Douagui H., Kleisbauer J.P. Detection of human papillomavirus DNA in primary lung carcinoma by nested polymerase chain reaction. *Cellular and molecular biology*. 1995; 41(8): 1093-97.
 40. Thomas P., De X.L., Garbe L., Castelnaud O., Kleisbauer J. Detection of human papillomavirus by polymerase chain reaction in primary lung carcinoma. *Bulletin du cancer*. 1996; 83(10): 842-46.
 41. Clavel C.E., Nawrocki B., Bosseaux B., Poitevin G., Putaud I.C., Mangeonjean C.C., et al. Detection of human papillomavirus DNA in bronchopulmonary carcinomas by hybrid capture II: a study of 185 tumors. *Cancer*. 2000; 88(6): 1347-52.
 42. Brouchet L., Valmary S., Dahan M., Didier A., Galateau-Salle F., Brousset P., et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *British journal of cancer*. 2005; 92(4): 743-46.
 43. Coissard C.J., Besson G., Polette M.C., Monteau M., Birembaut P.L., and Clavel C.E. Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinomas: a study of 218 cases. *Modern pathology*. 2005; 18(12): 1606-09.
 44. Kulski J.K., Demeter T., Mutavdzic S., Sterrett G.F., Mitchell K.M., Pixley E.C. Survey of histologic specimens of human cancer for human papillomavirus types 6/11/16/18 by filter in situ hybridization. *Am J Clin Pathol*. 1990; 94(5): 566-70.
 45. Xing L., Liu H., Si J. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the lung by multiple polymerase chain reaction. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 1993; 16(5): 275-77.
 46. Liu H., Xing L., Si J. A study of human papillary virus infection by in situ hybridization and histopathology in squamous cell carcinoma of the lung. *Chinese journal of pathology*. 1994; 23(5): 299-301.
 47. Xing L., Liu H., Si J. Analysis of the characteristics of human papilloma virus infection in 85 neoplasms of the respiratory system in adult patients. *Chinese journal of oncology*. 1994; 16(6): 424-27.
 48. Li Q., Hu K., Pan X., Cao Z., Yang J., Hu S. Detection of human papillomavirus types 16, 18 DNA related sequences in bronchogenic carcinoma by polymerase chain reaction. *Chinese medical journal*. 1995; 108(8): 610-14.
 49. Park M.S., Chang Y.S., Shin J.H., Kim D.J., Chung K.Y., Shin D.H., et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Korean non-small cell lung cancer patients. *Yonsei medical journal*. 2007; 48(1): 69-77.
 50. Lim W.-T., Chuah K.L., Leong S.S., Tan E.H., Toh C.K. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncology reports*. 2009; 21(4): 971-75.
 51. Lin T.-S., Lee H., Chen R.-A., Ho M.-L., Lin C.-Y., Chen Y.-H., et al. An association of DNMT3b protein expression with P16INK4a promoter hypermethylation in non-smoking female lung cancer with human papillomavirus infection. *Cancer letters*. 2005; 226(1): 77-84.
 52. Wu M.F., Cheng Y.W., Lai J.C., Hsu M.C., Chen J.T., Liu W.S., et al. Frequent p16INK4a promoter hypermethylation in human papillomavirus-infected female lung cancer in Taiwan. *International Journal of Cancer*. 2005; 113(3): 440-45.
 53. Wang J., Cheng Y.-W., Wu D.-W., Chen J.-T., Chen C.-Y., Chou M.-C., et al. Frequent FHIT gene loss of heterozygosity in human papillomavirus-infected non-smoking female lung cancer in Taiwan. *Cancer letters*. 2006; 235(1): 18-25.
 54. Wang J.L., Fang C.L., Wang M., Yu M.C., Bai K.J., Lu P.C., et al. Human papillomavirus infections as a marker to predict overall survival in lung adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(1): 65-71.
 55. Ogura H., Watanabe S., Fukushima K., Masuda Y., Fujiwara T., Yabe Y. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the respiratory and upper digestive tracts. *Japanese journal of clinical oncology*. 1993; 23(4): 221-25.
 56. Szabó I., Sepp R., Nakamoto K., Maeda M., Sakamoto H., Uda H. Human papillomavirus not found in squamous and large cell lung carcinomas by polymerase chain reaction. *Cancer*. 1994; 73(11): 2740-44.
 57. Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Shindoh M., Fujino M., Akie K., Kato M., et al. Human papillomavirus type 18 DNA and E6-E7 mRNA are detected in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *British journal of cancer*. 1995; 71(2): 344-49.
 58. Sagawa M., Saito Y., Endo C., Sato M., Usuda K., Kanma K., et al. Detection of human papillomavirus type 16, 18 and 33 DNA in stage I (pT1N0M0) squamous cell carcinoma of the lung by polymerase chain reaction. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. 1995; 48(5): 360-62.
 59. Hirayasu T., Iwamasa T., Kamada Y., Koyanagi Y., Usuda H., Genka K. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the lung. *Journal of clinical pathology*. 1996; 49(10): 810-17.
 60. Tshako K., Nakazato I., Hirayasu T., Sunakawa H., Iwamasa T. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma of the lung. *Journal of clinical pathology*. 1998; 51(10): 741-49.
 61. Hiroshima K., Toyozaki T., Iyoda A., Ohwada H., Kado S., Shirasawa H., et al. Ultrastructural study of intranuclear inclusion bodies of pulmonary adenocarcinoma. *Ultrastructural pathology*. 1999; 23(6): 383-89.
 62. Miyagi J., Tshako K., Kinjo T., Iwamasa T., Hirayasu T. Recent striking changes in histological differentiation and rate of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the lung in Okinawa, a subtropical island in southern Japan. *Journal of clinical pathology*. 2000; 53(9): 676-84.
 63. Miyagi J., Kinjo T., Tshako K., Higa M., Iwamasa T., Kamada Y., et al. Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV-infected squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Histopathology*. 2001; 38(4): 355-67.
 64. Baba M., Castillo A., Koriyama C., Yanagi M., Matsumoto H., Natsugoe S., et al. Human papillomavirus is frequently detected in gefitinib-responsive lung adenocarcinomas. *Oncology reports*. 2010; 23(4): 1085-92.
 65. Iwakawa R., Kohno T., Enari M., Kiyono T., Yokota J. Prevalence of human papillomavirus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer science*. 2010; 101(8): 1891-96.
 66. Kato T., Koriyama C., Khan N., Samukawa T., Yanagi M., Hamada T., et al. EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012; 78(2): 144-47.
 67. Goto A., Li C.P., Ota S., Niki T., Ohtsuki Y., Kitajima S., et al. Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: analysis of 485 Asian cases. *Journal of medical virology*. 2011; 83(8): 1383-90.
 68. Falcone M.G., Cuello M., Garcia A., Recondo G., Avagnina

- M., Denninghoff V. Human papillomavirus infection in lung squamous cell carcinoma and correlation to P16 INK4A expression from an Argentine population. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(11): 1937-38.
69. De Oliveira T.H.A., Do Amaral C.M., São Marcos B.D.F., Nascimento K.C.G., De Miranda Rios A.C., Quixabeira D.C.A., et al. Presence and activity of HPV in primary lung cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018: 1-10.
 70. Castillo A., Aguayo F., Koriyama C., Shuyama K., Akiba S., Herrera-Goepfert R., et al. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncology reports*. 2006; 15(4): 883-88.
 71. Aguayo F., Castillo A., Koriyama C., Higashi M., Itoh T., Capetillo M., et al. Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *British journal of cancer*. 2007; 97(1): 85-91.
 72. Vrabec Branica B., Smojver-Ježek S., Juroš Z., Grgić S., Srpač N., Mitrečić D., et al. Detection of human papillomaviruses type 16, 18 and 33 in bronchial aspirates of lung carcinoma patients by polymerase chain reaction: a study of 84 cases in Croatia. *Collegium antropologicum*. 2010; 34(1): 159-62.
 73. Carpagnano G.E., Koutelou A., Natalicchio M., Martinelli D., Ruggieri C., Di Taranto A., et al. HPV in exhaled breath condensate of lung cancer patients. *British journal of cancer*. 2011; 105(8): 1183-90.
- REFERENCES
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow, MNOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii; 2017. (in Russian)
 2. Pira E., Pelucchi C., Buffoni L., Palmas A., Turbiglio M., Negri E., et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *British journal of cancer*. 2005; 92(3): 580-86.
 3. Yang J.J., Lim J.Y.-S., Huang J., Bass J., Wu J., Wang C., et al. The Role of Inherited TPMT and COMT Genetic Variation in Cisplatin-Induced Ototoxicity in Children With Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 94(2): 252-59.
 4. Mukeriya A.F., Zaridze D.G. Epidemiology and prevention of lung cancer. *Vestnik RONTs im. NN Blokhina RAMN*. 2010; 21(3): 3-12. (in Russian)
 5. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452(7187): 633-37.
 6. Langevin S.M., Kratzke R.A., Kelsey K.T. Epigenetics of lung cancer. *Translational Research*. 2015; 165(1): 74-90.
 7. Vosa U., Vooder T., Kolde R., Vilo J., Metspalu A., Annilo T. Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer. *International Journal of Cancer*. 2013; 132(12): 2884-93.
 8. Zur Hausen H. Novel human polyomaviruses—Re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(2): 247-50.
 9. Klein F., Kotb W.F.A., and Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2009; 65(1): 13-8.
 10. Johnson A.M., Mercer C.H., Beddows S., De Silva N., Desai S., Howell-Jones R., et al. Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain. *Sex Transm Infect*. 2012: sextrans-2011-050306.
 11. Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(4): 261-69.
 12. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Tarabanovskaya N.A., Tashireva L.A., Deryusheva I.V., Perelmuter V.M., et al. The clinical observation of human papillomavirus positive breast tumor. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2018; 17(1): 232-38. (in Russian)
 13. Syrjänen K.J. Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. *Respiration*. 1979; 38(5): 299-304.
 14. Chiou H.L., Wu M.F., Liaw Y.C., Cheng Y.W., Wong R.H., Chen C.Y., et al. The presence of human papillomavirus type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003; 97(6): 1558-63.
 15. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2(5): 342-50.
 16. Syrjänen K., Silvonemi M., Salminen E., Vasankari T., Syrjänen S. Detection of human papillomavirus genotypes in bronchial cancer using sensitive multimer assay. *Anticancer research*. 2012; 32(2): 625-31.
 17. Zhai K., Ding J., Shi H.-Z. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2015; 63(1): 84-90.
 18. Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuksaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., et al. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. *Neoplasma*. 2018; 65(3): 441-48.
 19. Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and colorectal cancer. *Medical Oncology*. 2018; 35(11): 1-6.
 20. Yanagawa N., Wang A., Kohler D., Da Cunha Santos G., Sykes J., Xu J., et al. Human papilloma virus genome is rare in North American non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer*. 2013; 79(3): 215-20.
 21. Yousem S.A., Paul Otori N., Sonmez-Alpan E. Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. *Cancer*. 1992; 69(3): 693-97.
 22. Bohlmeier T., Le T.N., Shroyer A.L., Markham N., and Shroyer K.R. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1998; 18(2): 265-69.
 23. Wistuba I.I., Behrens C., Milchgrub S., Virmani A.K., Jagirdar J., Thomas B., et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *Jama*. 1998; 279(19): 1554-59.
 24. Pillai R.N., Ragin C., Sica G., Behera M., Chen Z., Kim S., et al. Human papillomavirus (HPV)-associated early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(15): 7560-7560.
 25. Mehra R., Egleston B., Yang D., Scott W., Borghaei H., Ragin C. A pilot study of the association and prevalence of the human papillomavirus (HPV) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *AACR*. 2013; 73(8): 4785.
 26. Shamanin V., Delius H., De Villiers E.-M. Development of a broad spectrum PCR assay for papillomaviruses and its application in screening lung cancer biopsies. *Journal of General Virology*. 1994; 75(5): 1149-56.
 27. Welt A., Hummel M., Niedobitek G., Stein H. Human papillomavirus infection is not associated with bronchial carcinoma: evaluation by in situ hybridisation and the polymerase chain reaction. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1997; 181(3): 276-80.
 28. Gorgoulis V.G., Zacharatos P., Kotsinas A., Kyroudi A., Rassidakis A.N., Ikononopoulos J.A., et al. Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol*. 1999; 30(3): 274-83.
 29. Koshiol J., Rotunno M., Gillison M.L., Van Doorn L.-J., Chaturvedi A.K., Tarantini L., et al. Assessment of human pap-

- illomavirus in lung tumor tissue. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(6): 501-07.
30. Van Boerdonk R.A., Daniels J.M., Bloemena E., Krijgsman O., Steenbergen R.D., Brakenhoff R.H., et al. High-risk human papillomavirus-positive lung cancer: molecular evidence for a pattern of pulmonary metastasis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(6): 711-18.
 31. Hennig E., Suo Z., Karlsen F., Holm R., Thoresen S., Nesland J. HPV positive bronchopulmonary carcinomas in women with previous high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1999; 38(5): 639-47.
 32. Hennig E., Di A.L., Venuti A., Holm R., Marcante M., Nesland J. HPV 16 in multiple neoplastic lesions in women with CIN III. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 1999; 18(3): 369-77.
 33. Miasko A., Niklińska W., Nikliński J., Chyczewska E., Naumnik W., Chyczewski L. Detection of human papillomavirus in non-small cell lung carcinoma by polymerase chain reaction. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2001; 39(2): 127-28.
 34. Kaya H., Kotiloglu E., Inanli S., Ekicioglu G., Bozkurt S., Tutkun A., et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in larynx and lung carcinomas. *Pathologica*. 2001; 93(1): 531-34.
 35. Zafer E., Ergun M.A., Alver G., Sahin F.I., Yavuzer S., Ekmekci A. Detection and typing of human papillomavirus in non-small cell lung cancer. *Respiration*. 2004; 71(1): 88-90.
 36. Syrjänen K., Syrjänen S., Kellokoski J., Kärjä J., Mäntyjärvi R. Human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 DNA sequences in bronchial squamous cell carcinomas demonstrated by in situ DNA hybridization. *Lung*. 1989; 167(1): 33-42.
 37. Nuorva K., Soini Y., Kamel D., Pöllänen R., Bloigu R., Vähäkangas K., et al. p53 protein accumulation and the presence of human papillomavirus dna in bronchiolo-alveolar carcinoma correlate with poor prognosis. *International Journal of Cancer*. 1995; 64(6): 424-29.
 38. Soini Y., Nuorva K., Kamel D., Pöllänen R., Vähäkangas K., Lehto V.-P., et al. Presence of human papillomavirus DNA and abnormal p53 protein accumulation in lung carcinoma. *Thorax*. 1996; 51(9): 887-93.
 39. Thomas P., De Lamballerie X., Garbe L., Douagui H., Kleisbauer J.P. Detection of human papillomavirus DNA in primary lung carcinoma by nested polymerase chain reaction. *Cellular and molecular biology*. 1995; 41(8): 1093-97.
 40. Thomas P., De X.L., Garbe L., Castelnau O., Kleisbauer J. Detection of human papillomavirus by polymerase chain reaction in primary lung carcinoma. *Bulletin du cancer*. 1996; 83(10): 842-46.
 41. Clavel C.E., Nawrocki B., Bosseaux B., Poitevin G., Putaud I.C., Mangeonjean C.C., et al. Detection of human papillomavirus DNA in bronchopulmonary carcinomas by hybrid capture II: a study of 185 tumors. *Cancer*. 2000; 88(6): 1347-52.
 42. Brouchet L., Valmary S., Dahan M., Didier A., Galateau-Salle F., Brousset P., et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *British journal of cancer*. 2005; 92(4): 743-46.
 43. Coissard C.J., Besson G., Polette M.C., Monteau M., Birembaut P.L., and Clavel C.E. Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinomas: a study of 218 cases. *Modern pathology*. 2005; 18(12): 1606-09.
 44. Kulski J.K., Demeter T., Mutavdzic S., Sterrett G.F., Mitchell K.M., Pixley E.C. Survey of histologic specimens of human cancer for human papillomavirus types 6/11/16/18 by filter in situ hybridization. *Am J Clin Pathol*. 1990; 94(5): 566-70.
 45. Xing L., Liu H., Si J. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the lung by multiple polymerase chain reaction. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 1993; 16(5): 275-77.
 46. Liu H., Xing L., Si J. A study of human papillary virus infection by in situ hybridization and histopathology in squamous cell carcinoma of the lung. *Chinese journal of pathology*. 1994; 23(5): 299-301.
 47. Xing L., Liu H., Si J. Analysis of the characteristics of human papilloma virus infection in 85 neoplasms of the respiratory system in adult patients. *Chinese journal of oncology*. 1994; 16(6): 424-27.
 48. Li Q., Hu K., Pan X., Cao Z., Yang J., Hu S. Detection of human papillomavirus types 16, 18 DNA related sequences in bronchogenic carcinoma by polymerase chain reaction. *Chinese medical journal*. 1995; 108(8): 610-14.
 49. Park M.S., Chang Y.S., Shin J.H., Kim D.J., Chung K.Y., Shin D.H., et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Korean non-small cell lung cancer patients. *Yonsei medical journal*. 2007; 48(1): 69-77.
 50. Lim W.-T., Chuah K.L., Leong S.S., Tan E.H., Toh C.K. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncology reports*. 2009; 21(4): 971-75.
 51. Lin T.-S., Lee H., Chen R.-A., Ho M.-L., Lin C.-Y., Chen Y.-H., et al. An association of DNMT3b protein expression with P16INK4a promoter hypermethylation in non-smoking female lung cancer with human papillomavirus infection. *Cancer letters*. 2005; 226(1): 77-84.
 52. Wu M.F., Cheng Y.W., Lai J.C., Hsu M.C., Chen J.T., Liu W.S., et al. Frequent p16INK4a promoter hypermethylation in human papillomavirus-infected female lung cancer in Taiwan. *International Journal of Cancer*. 2005; 113(3): 440-45.
 53. Wang J., Cheng Y.-W., Wu D.-W., Chen J.-T., Chen C.-Y., Chou M.-C., et al. Frequent FHIT gene loss of heterozygosity in human papillomavirus-infected non-smoking female lung cancer in Taiwan. *Cancer letters*. 2006; 235(1): 18-25.
 54. Wang J.L., Fang C.L., Wang M., Yu M.C., Bai K.J., Lu P.C., et al. Human papillomavirus infections as a marker to predict overall survival in lung adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(1): 65-71.
 55. Ogura H., Watanabe S., Fukushima K., Masuda Y., Fujiwara T., Yabe Y. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the respiratory and upper digestive tracts. *Japanese journal of clinical oncology*. 1993; 23(4): 221-25.
 56. Szabó I., Sepp R., Nakamoto K., Maeda M., Sakamoto H., Uda H. Human papillomavirus not found in squamous and large cell lung carcinomas by polymerase chain reaction. *Cancer*. 1994; 73(11): 2740-44.
 57. Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Shindoh M., Fujino M., Akie K., Kato M., et al. Human papillomavirus type 18 DNA and E6-E7 mRNA are detected in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *British journal of cancer*. 1995; 71(2): 344-49.
 58. Sagawa M., Saito Y., Endo C., Sato M., Usuda K., Kanma K., et al. Detection of human papillomavirus type 16, 18 and 33 DNA in stage I (pT1N0M0) squamous cell carcinoma of the lung by polymerase chain reaction. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. 1995; 48(5): 360-62.
 59. Hirayasu T., Iwamasa T., Kamada Y., Koyanagi Y., Usuda H., Genka K. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the lung. *Journal of clinical pathology*. 1996; 49(10): 810-17.
 60. Tshako K., Nakazato I., Hirayasu T., Sunakawa H., Iwamasa T. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma of the lung. *Journal of clinical pathology*. 1998; 51(10): 741-49.
 61. Hiroshima K., Toyozaki T., Iyoda A., Ohwada H., Kado S., Shirasawa H., et al. Ultrastructural study of intranuclear inclusion bodies of pulmonary adenocarcinoma. *Ultrastructural pathology*. 1999; 23(6): 383-89.
 62. Miyagi J., Tshako K., Kinjo T., Iwamasa T., Hirayasu T. Recent striking changes in histological differentiation and rate of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the lung in Okinawa, a subtropical island in southern Japan. *Journal of clinical pathology*. 2000; 53(9): 676-84.

63. Miyagi J., Kinjo T., Tsubako K., Higa M., Iwamasa T., Kamada Y., et al. Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV-infected squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Histopathology*. 2001; 38(4): 355-67.
64. Baba M., Castillo A., Koriyama C., Yanagi M., Matsumoto H., Natsugoe S., et al. Human papillomavirus is frequently detected in gefitinib-responsive lung adenocarcinomas. *Oncology reports*. 2010; 23(4): 1085-92.
65. Iwakawa R., Kohno T., Enari M., Kiyono T., Yokota J. Prevalence of human papillomavirus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer science*. 2010; 101(8): 1891-96.
66. Kato T., Koriyama C., Khan N., Samukawa T., Yanagi M., Hamada T., et al. EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012; 78(2): 144-47.
67. Goto A., Li C.P., Ota S., Niki T., Ohtsuki Y., Kitajima S., et al. Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: analysis of 485 Asian cases. *Journal of medical virology*. 2011; 83(8): 1383-90.
68. Falcone M.G., Cuello M., Garcia A., Recondo G., Avagnina M., Denninghoff V. Human papillomavirus infection in lung squamous cell carcinoma and correlation to P16 INK4A expression from an Argentine population. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(11): 1937-38.
69. De Oliveira T.H.A., Do Amaral C.M., São Marcos B.D.F., Nascimento K.C.G., De Miranda Rios A.C., Quixabeira D.C.A., et al. Presence and activity of HPV in primary lung cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018: 1-10.
70. Castillo A., Aguayo F., Koriyama C., Shuyama K., Akiba S., Herrera-Goepfert R., et al. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncology reports*. 2006; 15(4): 883-88.
71. Aguayo F., Castillo A., Koriyama C., Higashi M., Itoh T., Capetillo M., et al. Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *British journal of cancer*. 2007; 97(1): 85-91.
72. Vrabec Branica B., Smojver-Ježek S., Juroš Z., Grgić S., Srpač N., Mitrečić D., et al. Detection of human papillomaviruses type 16, 18 and 33 in bronchial aspirates of lung carcinoma patients by polymerase chain reaction: a study of 84 cases in Croatia. *Collegium antropologicum*. 2010; 34(1): 159-62.
73. Carpagnano G.E., Koutelou A., Natalicchio M., Martinelli D., Ruggieri C., Di Taranto A., et al. HPV in exhaled breath condensate of lung cancer patients. *British journal of cancer*. 2011; 105(8): 1183-90.

Поступила 14.01.2019

Принята в печать 26.04.2019

Сведения об авторах:

Певзнер Алина Михайловна, лаборант-исследователь лаб. онковирусологии НИИ онкологии, E-mail: alin.pevzner@gmail.com; **Ибрагимова Марина Константиновна**, мл. науч. сотр. лаб. онковирусологии НИИ онкологии, Томский НИМЦ, E-mail: imk1805@yandex.ru; **Дерюшева Ирина Валерьевна**, мл. науч. сотр. лаб. онковирусологии НИИ онкологии, Томский НИМЦ, E-mail: Irkin_097@mail.ru; **Литвяков Николай Васильевич**, доктор биол. наук, зав. лаб. онковирусологии НИИ онкологии, Томский НИМЦ, E-mail: nvlitv72@yandex.ru