

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



**СВИТИЧ О.А.**,  
член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор РАН, директор  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ

ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), [svitichoa@yandex.ru](mailto:svitichoa@yandex.ru)



**СТЕПАНОВ М.А.**,  
к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), [doctor.stepanov@gmail.com](mailto:doctor.stepanov@gmail.com)



**ХИСАМИЕВА Г.М.**,  
аспирант кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), [ggguzelkh@gmail.com](mailto:ggguzelkh@gmail.com)



**ОСПЕЛЬНИКОВА Т.П.**,  
к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией интерферонов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», [ospelnikovat@mail.ru](mailto:ospelnikovat@mail.ru)



**БЫСТРИЦКАЯ Е.П.**,  
к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», [lisabystritskaya@gmail.com](mailto:lisabystritskaya@gmail.com)

Статья посвящена оценке взаимосвязи и взаимозависимости между иммунным статусом и инвазией вируса папилломы человека у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с целью повышения эффективности диагностики и прогнозирования данной группы заболеваний.

**Ключевые слова:** интерфероновый статус, эпителиальная дисплазия, слизистая оболочка рта, вирус папилломы человека.

### STUDY OF INTERCONNECTIONS BETWEEN THE PATIENTS' INTERFERON STATUS AND EPITHELIAL DYSPLASIA OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE MOUTH WITH PAPILLOMA VIRUS INFECTION

Svitich O., Stepanov M., Khisamieva G., Ospel'nikova T., Bistritskaya E.

The article assesses interconnections and interdependence between the immune status and invasion of human papilloma virus in patients with epithelial dysplasia of the mucous membrane of the mouth in order to improve efficiency of diagnostics and prognosis of these group of diseases.

**Key words:** interferon status, epithelial dysplasia, mucous membrane of the mouth, human papilloma virus.

#### Введение

Актуальность проблемы выбора методов обследования и лечения пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями слизистой оболочки рта (ПЗЗ СОР), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ), объясняется, с одной стороны,

их распространенностью, с другой – отсутствием внедренного в широкую практику эффективного алгоритма диагностики данной патологии. ПЗЗ СОР представляют собой группу состояний, обладающих риском малигнизации [1, 2]. Эпителиальная дисплазия (ЭД) является наиболее распространенным патогистологическим признаком данной группы заболеваний [3]. Известно, что ЭД – это патологоанатомический диагноз, который ставится на основании наблюдаемых цитологических и архитектурных изменений ткани [2, 3]. Таким образом, данный термин применяется к поражению, при котором вся толщина эпителия или его часть заменена клетками, демонстрирующими различную степень клеточной атипии [3, 4].

ЭД повышает вероятность трансформации ПЗЗ в плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта (ПР СОР). К состояниям, тесно связанным с развитием дисплазии и ПР СОР, относятся такие диагнозы, как веррукозная лейкоплакия, эритроплакия, субмукозный фиброз, гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы красного плоского лишая (КПЛ) [1, 2, 3]. Некоторыми авторами установлено, что частота злокачественной трансформации ПЗЗ СОР с диагностированной ЭД составляет от 5% до 36% – в зависимости от степени ее тяжести [5].

Согласно классификации ВОЗ ЭД делится на *легкую, среднюю и тяжелую дисплазию и карциному in situ* [6]. Диагноз основывается на оценке различных архитектурных и цитологических отклонений, выявленных при световой микроскопии.

Этиология большинства предраковых заболеваний СОР с признаками ЭД окончательно не ясна. Известно, что существуют предрасполагающие факторы, способствующие их развитию. Согласно множеству исследований одним из основных факторов, связанных с риском развития ПЗЗ СОР и ПР СОР, является ВПЧ [1, 3].

ВПЧ является ДНК-содержащим вирусом семейства *Papillomaviridae*, тропным к эпителию кожи и слизистых оболочек. К настоящему времени выявлено более 220 типов ВПЧ, которые делятся на вирусотипы высокого и низкого канцерогенных рисков [7]. В исследовании *Tilakaratne W.M. et al.* (2019) указывается, что общая распространенность ВПЧ высокого канцерогенного риска при дисплазии СОР и ротоглотки составляет 24,5% [3]. Согласно статистике

по меньшей мере в половине случаев веррукозной лейкоплакии, наиболее распространенного ПЗЗ СОР, на момент постановки диагноза обнаруживается дисплазия [3]. При этом несколько исследований продемонстрировали тесную связь данной патологии с инфекцией, вызванной ВПЧ высокого онкогенного риска [1, 3]. Сообщается, что онкогенные типы, в частности ВПЧ-16 и ВПЧ-18, являются наиболее вероятными причинами канцерогенеза как слизистых оболочек шейки матки, полового члена и перианальной области, так и слизистой оболочки рта [1].

Высокий уровень смертности, связанный с ПР СОР, является результатом поздней диагностики злокачественного потенциала связанных с ним предраковых заболеваний. В настоящее время не существует надежного диагностического инструмента для точного выявления тех поражений, которые могут прогрессировать до рака. Выявление ВПЧ при эпителиальных дисплазиях, согласно ряду исследований, является достоверным биомаркером патологии и вероятности ее прогрессирования [8].

В научной литературе существуют единичные данные о взаимосвязи иммунокомпromетированных пациентов с развитием предраковых заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией [9]. Интерфероны (ИФН), обладающие противовирусной активностью, также имеют не менее важное антипролиферативное свойство. Они способны подавлять пролиферацию, модулировать дифференцировку, апоптоз и миграцию клеток [10]. Известно, что белки различных генотипов ВПЧ способны подавлять интерфероновую систему, нарушая таким образом функционирование иммунной системы и вызывая персистенцию вируса [9]. ИФН могут влиять на сигнальные пути инфекционного агента и, в свою очередь, подвергаться его влиянию, параллельно и опосредованно осуществляя антипролиферативные и противовирусные реакции. Этим обусловлена способность ВПЧ индуцировать онкогенез [9]. Данная группа цитокинов стимулирует противоопухолевый иммунный ответ, способствуя регрессии опухоли или замедлению онкогенеза [10, 11]. Однако существуют данные, согласно которым некоторые типы ИФН, в частности 2-го типа (ИФН- $\gamma$ ), в низких концентрациях могут повышать выживаемость опухоле-

вых клеток и усилить их метастатический потенциал [11].

Таким образом, все вышесказанное подчеркивает необходимость оценки взаимосвязи и взаимозависимости между иммунным статусом и инвазией ВПЧ у пациентов с эпителиальными дисплазиями слизистой оболочки рта с целью повышения эффективности диагностики и прогнозирования данной группы заболеваний.

### Цель исследования

Оценить взаимосвязь между проявлениями эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта, инвазией ВПЧ в полости рта и интерфероновым статусом.

### Материалы и методы

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период 2021–2024 гг. проведено обследование 151 пациентом с предварительно установленным диагнозом ПЗЗ СОР.

**Критерии включения** в исследование: возраст пациентов – старше 18 лет, наличие гистологически верифицированных диагнозов «лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» (МКБ–10 – К 13.2) и (или) «лишай красный плоский» (МКБ–10 – L 43) с признаками ЭД СОР; отсутствие положительной динамики от консервативного лечения и показания к хирургическому иссечению.

**Критерии не включения:** пациенты, у которых после консервативной терапии достигнут регресс заболевания; наличие признаков злокачественной трансформации; беременность, грудное вскармливание.

В ходе данной работы, представляющей собой проспективное обсервационное исследование, были соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований, сформулированные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Также получено одобрение локального этического комитета Сеченовского Университета № 25-22 от 08.12.2022. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие.

В предоперационном периоде у пациентов с ПЗЗ СОР определяли интерферо-

новый статус путем оценки в крови активности сывороточного ИФН, спонтанного ИФН, ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$ . Биологический материал для ПЦР-исследования был получен путем тотальной биопсии новообразования. После патогистологического исследования, по результатам которого были выявлены признаки ЭД СОР у пациентов с диагнозами лейкоплакия и КПЛ СОР, проводили ПЦР-исследование биоптатов на наличие ВПЧ.

Образцы для гистологического исследования фиксировали в 10%-м растворе формалина. Биоптаты заливали в парафин, получали срезы толщиной 5 микрон, окрашивали гематоксилин-эозином, после чего изучали при стандартной световой микроскопии. Патогистологическое исследование проводили на базе патологоанатомической лаборатории Иммуноген.

ПЦР-исследование проводили в лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (НИИВиС) с использованием набора для выделения ДНК из гистологических препаратов, фиксированных в формалине и залитых New парафином. Для выявления, типирования и количественного определения ДНК ВПЧ низкого (6, 11, 44) и высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска использовали набор реагентов HPV КВАНТ-21 (ДНК-технология, Россия). Амплификацию и детекцию проводили на приборе DTPrime 5 (ДНК-технология, Россия).

Биологическую активность интерферонов (ИФН-статус) определяли в лаборатории интерферонов НИИВиС *in vitro* микрометодом по разработанной авторской методике [12]. В ходе экспериментов использовали цельную гепаринизированную кровь пациентов. Оценивали следующие показатели активности ИФН *in vitro*: циркулирующий (сывороточный) ИФН; ИФН I типа ( $\alpha/\beta$ ); ИФН II типа ( $\gamma$ ) и спонтанный ИФН. Методика позволяет оценить степень недостаточности интерфероновой системы по способности к выработке биологически активного интерферона лейкоцитами крови, который выражается в титрах биологической активности (ТБА). За нормальные значения биоактивности ИФН I типа принимались показатели ТБА  $\geq 640$ , ИФН II типа  $\geq 64$ , сывороточного и спон-

Таблица 1

**Распределение выявленных штаммов ВПЧ в зависимости от степени тяжести ЭД СОР**

Диагноз	Количество пациентов, n (%)	ПЦР				
		ВПЧ 16	ВПЧ 31	ВПЧ 45	ВПЧ 6	ВПЧ 11
ЭД высокой степени тяжести	n=19 (42,2%)	6	6	3	8	2
ЭД средней степени тяжести	n=26 (57,8%)	4	2	2	20	4
Всего, n (%)	n=45 (100%)	10 (22,2%)	8 (17,8%)	5 (11%)	28 (62,2%)	6 (13,3%)

танно продуцируемого ИФН $\leq$ 2–8 и <2 ТБА соответственно.

Результаты исследований были систематизированы и перенесены в табличный формат для удобства работы. Для характеристики количественных данных использовали описательный метод расчета средних величин, стандартных отклонений и медиан. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении групп в отношении количественных показателей с ненормальным распределением использовали тест Манна–Уитни. Для измерения силы линейной связи между двумя переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми результаты считали при достоверности не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

По критериям включения и невключения, результатам патогистологической верификации и ПЦР-диагностики ДНК ВПЧ в исследование вошло равное количество ВПЧ-положительных (n=45; 50%) и ВПЧ-негативных (n=45; 50%) пациентов в возрасте от 18 до 84 лет с диагнозами «лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта» (К 13.2), «лишай красный плоский» (L 43) с признаками эпителиальной дисплазии. Средний возраст пациентов составил 54,42±15,36 (Median=56).

Из всех обследованных лиц, включенных в исследование, ЭД высокой степени тяжести была обнаружена у 33 (36,7%) чел., а средней – у 57 (63,3%). Среди больных с выявленным папилломавирусом 42,2% (n=19) и 57,8% (n=26) имели дисплазию высокой и средней степени тяжести соответственно. Пациенты с отрицательным результатом на ВПЧ имели в 31,1% (n=14) случаев высокую

степень ЭД СОР и в 68,9% (n=31) – среднюю степень ЭД СОР.

При оценке частоты встречаемости отдельных штаммов папилломавируса среди ВПЧ-положительных лиц с диспластическими поражениями эпителия СОР в большинстве случаев (n=28, 62,2%) авторами выявлен 6-й тип вируса, относящийся к группе низкоонкогенных. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) ВПЧ 6-го типа выявляли при ЭД средней степени тяжести – в 76,9% случаев (n=20) (табл. 1).

По результатам молекулярно-генетического и иммунологического исследований были выявлены статистически значимые различия при оценке интерферонового статуса среди ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных пациентов. Достоверно сниженные показатели (как ИФН- $\alpha/\beta$ , так и ИФН- $\gamma$ ) были отмечены у пациентов с выявленным папилломавирусом (рис. 1). Разницы в значениях сывороточного и спонтанно продуцируемого ИФН в исследуемых группах также не отмечали.

При сравнении показателей интерферонового статуса в зависимости от степе-

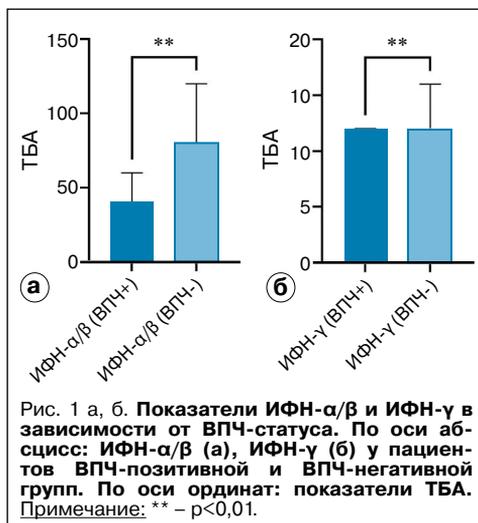


Рис. 1 а, б. Показатели ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  в зависимости от ВПЧ-статуса. По оси абсцисс: ИФН- $\alpha/\beta$  (а), ИФН- $\gamma$  (б) у пациентов ВПЧ-положительной и ВПЧ-негативной групп. По оси ординат: показатели ТБА. Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Интерфероновый статус пациентов с высокой и средней степенями тяжести ЭД СОР**

Высокая степень ЭД СОР	Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана)	Средняя степень ЭД СОР	Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана)	p (Манн–Уитни)
ИФН-α/β	53,03±33,49 (40)	ИФН-α/β	72,98±50,25 (60)	<b>&lt;0,05 (0,049)</b>
ИФН-γ	12,36±3,06 (12)	ИФН-γ	12,35±3,14 (12)	>0,05

Примечание: жирным шрифтом выделено значимое значение p.

ни тяжести ЭД СОР достоверно более сниженные показатели ИФН-α/β наблюдали у больных с высокой степенью тяжести (табл. 2). Статистически значимой разницы в показателях ИФН-γ не выявлено.

Статистически значимые различия были получены в показателях ИФН-α/β в группе ВПЧ-негативных пациентов в зависимости от степени тяжести диспластических поражений эпителия СОР: при ЭД высокой степени тяжести значения ИФН-α/β были достоверно ниже (p<0,05).

При проведении корреляционного анализа была обнаружена связь между ИФН-γ и ИФН-α/β в группе ВПЧ-негативных пациентов с ЭД СОР средней степени тяжести: значение коэффициента Спирмена=0,467 (p=0,008). Также корреляция была выявлена между ИФН-γ и ИФН-α/β при ЭД СОР средней степени тяжести при анализе всех лиц, вошедших в исследование, независимо от ВПЧ-статуса: значение коэффициента Спирмена=0,289 (p=0,029).

Связь иммуносупрессии и папилломавирусной инфекции была обнаружена еще *Sillman F. et al.* (1984) при исследовании пациенток с диспластическими изменениями слизистой оболочки половых путей [13]. *Sillman F. et al.* сообщали о более прогрессирующем течении заболевания, сопровождающегося вирусной инвазией и, как следствие, иммуносупрессией, в сравнении с иммунокомпетентными пациентами. Однако в стоматологической практике существует недостаточное количество работ, рассматривающих проявления ЭД СОР и их ассоциацию с инвазией ВПЧ и изменениями иммунного статуса. В проведенном авторами настоящей статьи исследовании более низкие показатели интерферонового статуса у больных с ЭД СОР статистически значимо ассоциировались с папилломавирусной инфекцией. Полученные результаты подтверждают данные научной литературы, в которых сообщается о подавлении

вирусом папилломы человека выработки ИФН посредством вирусных онкобелков Е6 и Е7 [9, 14].

Рассматривая противоопухолевую активность ИФН, исследователи расходятся во мнении. *Jorgovanovic D. et al.* (2020) сообщают о противоречивой роли данной группы цитокинов, в частности ИФН-γ, в регуляции иммунного статуса и противоопухолевого иммунитета [11]. Некоторые исследователи считают, что он обладает противоопухолевыми свойствами, в то время как другие предполагают, что он способствует росту и прогрессированию опухоли [11]. При исследовании противоопухолевой активности ИФН-γ *Castro F. et al.* (2018) выделили их следующие свойства: усиление распознавания опухолевых клеток CD8- и CD4-T-клетками, повышение иммуногенности опухоли, стимулирование апоптоза опухолевых клеток и участие в ингибировании ангиогенеза [15].

В работе *Porter S. et al.* (2018) сообщалось, что частота обнаружения ДНК ВПЧ при ПЗЗ СОР достигала 22,2% с явным преобладанием высокоонкогенных 16-го и 18-го типов папилломавируса [1]. В недавнем систематическом обзоре, в котором описывалась значительная вариабельность частоты выявления ВПЧ при ПЗЗ СОР с дисплазией и без, было предложено продолжить и расширить дальнейшие исследования, включив в них также ВПЧ низкого онкогенного риска, и оценить их связь с ЭД [16].

В настоящей работе выявление низкоонкогенного ВПЧ 6-го типа в 62% случаев ВПЧ-положительных диспластических поражений СОР демонстрирует его потенциальную значимость в этиологии данной группы поражений. Вероятную роль низкоонкогенных штаммов папилломавируса в канцерогенезе подчеркнул в своем исследовании *Liu M.Z. et al.* (2019), оценивая случаи плоскоклеточного рака аногенитального тракта [17].

**Заключение**

Полученные результаты демонстрируют взаимосвязь между проявлениями эпителиальной дисплазии слизистой оболочки рта, инвазией ВПЧ и интерфероновым статусом больных. Показатели интерферонового статуса у лиц с диспластическими поражениями эпителия СОР, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, были достоверно ниже, в сравнении с группой ВПЧ-негативных пациентов.

Также ЭД СОР высокой степени тяжести ассоциировалась с более низким уровнем ИФН- $\alpha/\beta$ , чем ЭД средней степени тяжести.

Исходя из полученных данных, авторы рекомендуют введение в стандартный алгоритм диагностики пациентов с ЭД СОР определение интерферонового статуса и выявление ВПЧ-инфекции с целью повышения эффективности диагностики, лечения и прогнозирования заболевания.

**Литература**

- Porter S., Gueiros L.A., Leão J.C., Fedele S. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2018 Jun; 125(6):603–611. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.008
- Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2019 Jan-Apr; 23(1):19–27. Doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_13\_19
- Tilakarathne W.M., Jayasooriya P.R., Jayasuriya N.S., De Silva R.K. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges // *Periodontol.* – 2000. 2019 Jun; 80(1):126–147. Doi: 10.1111/prd.12259
- Ивина А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта // *Архив патологии.* – 2020; 82(3): 55–60. <https://doi.org/10.17116/patol20208203155>
- Kujan O., Oliver R.J., Khattab A., Roberts S.A., Thakker N., Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation // *Oral Oncol.* – 2006 Nov; 42(10): 987–993. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.014
- Barnes L., Eveson J., Reichart P., Sidransky D. (2005). *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours.* – IARC Press, Lyon.
- Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers // *Viruses.* – 2019 Oct 9; 11(10):922. Doi: 10.3390/v11100922.
- Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections // *Eur J Oral Sci.* – 2018 Oct; 126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):49–66. Doi: 10.1111/eos.12538
- Iuliano M., Mangino G., Chiantore M.V., Di Bonito P., Rosa P., Affabris E., Romeo G. (2021). Virus-Induced Tumorigenesis and IFN System // *Biology*, 10(10), 994. <https://doi.org/10.3390/biology10100994>
- Hu W., Zhao Z., Du J., Jiang J., Yang M., Tian M., Zhao P. (2024). Interferon signaling and ferroptosis in tumor immunology and therapy // *NPI precision oncology*, 8(1), 177. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00668-w>
- Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. (2020). Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review // *Biomarker research*, 8, 49. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x>
- Осельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Еришов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета / Патент Российской Федерации № 2657808; 2018. [https://i.moscow/patents/RU2657808C1\\_20180615](https://i.moscow/patents/RU2657808C1_20180615) (accessed December 16, 2021).
- Sillman F., Stanek A., Sedlis A., Rosenthal J., Lanks K.W., Buchhagen D., Nicastri A., Boyce J. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 1984. – 150(3), 300–308. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(84\)90369-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(84)90369-7)
- Chiang C., Pauli E.K., Biryukov J., Feister K.F., Meng M., White E.A., Mürger K., Howley P.M., Meyers C., Gack M.U. The Human Papillomavirus E6 Oncoprotein Targets USP15 and TRIM25 To Suppress RIG-I-Mediated Innate Immune Signaling // *Journal of virology.* – 2018. – 92(6), e01737-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01737-17>
- Castro F., Cardoso A.P., Gonçalves R.M., Serre K., Oliveira M.J. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion // *Front Immunol.* – 2018 May 4; 9:847. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00847
- Radzki D., Kusiak A., Ordyniec-Kwaśnica I., Bondarczuk A. Human papillomavirus and leukoplakia of the oral cavity: a systematic review // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2022 Jun; 39(3): 594–600. Doi: 10.5114/ada.2021.107269
- Liu M.Z., Hung Y.P., Huang E.C., Howitt B.E., Nucci M.R., Crum C.P. HPV 6-associated HSIL/Squamous Carcinoma in the Anogenital Tract // *Int J Gynecol Pathol.* – 2019 Sep; 38(5):493–497. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000556