

Генотипирование и динамика вирусной нагрузки в ткани остаточной опухоли после химиолучевой терапии ВПЧ-позитивного анального рака

Т. А. Зыкова^{1✉}, М. А. Гусарева¹, Е. А. Соловова¹, Е. М. Франциянц¹, Е. А. Толмачева¹,
Н. Г. Кошелева¹, А. А. Солнцева¹, И. А. Удаленкова¹, А. Д. Гусарев²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ tatiana2904@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Установить частоту инфицирования ткани опухоли при анальном раке вирусом папилломы человека (ВПЧ), его типовое разнообразие, определить взаимосвязь вирусологического ответа (ВО) и показателей полного клинического ответа (ПКО), общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Пациенты и методы. Обследован 41 пациент: 36 женщин (57,1 ± 8,8 лет) и 5 мужчин (55 ± 9,5 лет) с плоскоклеточным анальным раком; IA-II – 31,7 %, III-IIIА – 24,4 %, IIIB – 43,9 %. Пациентам проводилась конформная лучевая терапия на опухоль и лимфоколлектор на фоне химиотерапии (митомидин, капецитабин). Соскобы с поверхности опухоли отбирали до химиолучевой терапии, по ее завершении, через 3 и 6 мес. ДНК ВПЧ 14 типов выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ВО считали элиминацию ВПЧ в ткани остаточной опухоли. Сравнивали ВО с показателями ПКО, ОВ и БСВ. Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. ВПЧ-положительный статус подтвержден у 34 (82,9 %) пациентов, ВПЧ-отрицательный результат зафиксирован у 7 (17,1 %) человек. ВПЧ в образцах опухоли в виде моно – 73,5 %, микст-инфекции – 26,5 %. Чаще обнаружены 16 (82,4 %), 18 (17,6 %) и 31 (8,8 %) типы вируса. После химиолучевой терапии ВПЧ был установлен у 53,8 %, через 3 мес. – у 35,7 %, через 6 мес. – у 34,6 % пациентов. Пациенты с ВО достигали ПКО в 88,2 % случаев, без ВО – в 45,5 % ($p = 0,0022$). В группе с ВО 3-летняя БСВ составила 88,2 %, без ВО – 27,3 % ($p = 0,00048$).

Заключение. Исследование демонстрирует клинический потенциал выявления ДНК ВПЧ в ткани остаточной опухоли для оценки эффективности химиолучевой терапии при местнораспространенном анальном раке. Пациенты с наличием ВО чаще достигали ПКО и отличались более высокой 3-летней БСВ. При оценке прогноза эффективности химиолучевой терапии целесообразно принимать во внимание ВО и проводить его оценку одновременно с оценкой ПКО, а при первичной диагностике включать в план обследования анализ ткани опухоли на ДНК ВПЧ широкого спектра типов.

Ключевые слова: анальный рак, вирус папилломы человека, химиолучевая терапия, вирусологический ответ, выживаемость

Для цитирования: Зыкова Т. А., Гусарева М. А., Соловова Е. А., Франциянц Е. М., Толмачева Е. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Удаленкова И. А., Гусарев А. Д. Генотипирование и динамика вирусной нагрузки в ткани остаточной опухоли после химиолучевой терапии ВПЧ-позитивного анального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1):52-62. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-4> EDN: LXQBVK

Для корреспонденции: Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
E-mail: tatiana2904@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (выписка из протокола заседания №30/1 от 18.12.2015 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 24.06.2025; одобрена после рецензирования 24.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Зыкова Т. А., Гусарева М. А., Соловова Е. А., Франциянц Е. М., Толмачева Е. А., Кошелева Н. Г., Солнцева А. А., Удаленкова И. А., Гусарев А. Д., 2026

Genotyping and viral load dynamics in residual tumor tissue after chemoradiation therapy for HPV-positive anal cancer

T. A. Zykova^{1✉}, M. A. Gusareva¹, E. A. Solovova¹, E. M. Frantsiyants¹, E. A. Tolmacheva¹, N. G. Kosheleva¹, A. A. Solntseva¹, I. A. Udalenkova¹, A. D. Gusarev²

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ tatiana2904@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To establish the causes of tumor tissue infection in anal cancer with human papillomavirus (HPV), its typical diversity, to determine the relationship between virological response (VR) and complete clinical response (CCR), overall survival (OS) and event-free survival (EFS).

Patients and methods. A total of 41 patients were examined: 36 women (57.1 ± 8.8 years) and 5 men (55 ± 9.5 years) with squamous cell anal cancer; IA–II – 31.7 %, III–IIIA – 24.4 %, IIIB – 43.9 %. The patients underwent conformal radiation therapy to the tumor and lymph collector against the background of chemotherapy (mitomycin, capecitabine). Scrapings from the tumor surface were collected before chemoradiotherapy, upon its completion, after 3 and 6 months. HPV DNA of 14 types was detected by polymerase chain reaction PCR. VR was considered the elimination of HPV in the residual tumor tissue. VR was compared with the indicators of CCR, OS and EFS. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. HPV-positive status was confirmed in 34 patients (82.9 %), whereas 7 patients (17.1 %) were HPV-negative. In 73.5 % of HPV+ tumor samples, the virus was in the form of mono-, in 26.5 % – mixed infection. The most frequently detected types of the virus were 16 (82.4 %), 18 (17.6 %) and 31 (8.8 %). Immediately after chemoradiotherapy, HPV+ were 53.8 %, after 3 months – 35.7 %, after 6 months – 34.6 % of patients. Patients with VR achieved CCR in 88.2 % of cases, without VR – 45.5 % ($p = 0.0022$). In the group with VR, 3-year EFS was 88.2 %, without VR – 27.3 % ($p = 0.00048$).

Conclusion. The study demonstrates the clinical potential of HPV DNA detection in residual tumor tissue for assessing the effectiveness of chemoradiotherapy in locally advanced anal cancer. Patients with VR more often achieved PCR and had a higher 3-year EFS. When assessing the prognosis of chemoradiotherapy effectiveness, it is useful to take into account VR and assess it simultaneously with the assessment of CCR, and to include in the examination plan the analysis of tumor tissue for HPV DNA of a wide range of types during primary diagnostics.

Keywords: anal cancer, human papillomavirus, chemoradiotherapy, virological response, survival

For citation: Zykova T. A., Gusareva M. A., Solovova E. A., Frantsiyants E. M., Tolmacheva E. A., Kosheleva N. G., Solntseva A. A., Udalenkova I. A., Gusarev A. D. Genotyping and viral load dynamics in residual tumor tissue after chemoradiation therapy for HPV-positive anal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 52-62. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-4> EDN: LXQBVK

For correspondence: Tatiana A. Zykova – Cand. Sci. (Medicine), Head of Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: tatiana2904@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013.

The study was approved by the Committee on Ethics at the Rostov Research Institute of Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 30/1 dated 18/12/2015). Informed consent was obtained from every participant of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 24.06.2025; approved after reviewing 24.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак анального канала – сравнительно редкое заболевание, на долю которого, по разным оценкам, приходится менее 1 % всех новых случаев рака [1] или около 2,5 % всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) от 80 до 90 % случаев анального рака ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3].

Многочисленными исследованиями доказано прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли при анальном раке: ВПЧ-позитивные опухоли лучше реагируют на химиолучевую терапию и имеют более благоприятный прогноз выживаемости [4–10]. Высокий уровень вирусной нагрузки в ткани опухоли также ассоциируется с улучшением общей выживаемости (ОВ) (0,28; 0,11–0,71, $p = 0,007$) [11].

Стандартом лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала является радикальная химиолучевая терапия. При корректном проведении лечения у 80–90 % пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли [12, 13]. Частота полного клинического ответа (ПКО) при применении современных методов химиолучевой терапии достаточно высока. Так, по данным многоцентрового ретроспективного исследования, пациенты с выявленным раком анального канала достигали полной регрессии опухоли в 86,7 % случаев, трехлетняя ОВ составила 85,6 %, при этом у 24,4 % пациентов возник рецидив, в большинстве случаев (83,4 %) локальный [14]. Рецидивы заболевания и его прогрессирование остаются актуальными клиническими проблемами при терапии онкологических пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком. Так, после лечения местнораспространенного рака шейки матки рецидив или отдаленное метастазирование развивается у 30–60 % пациенток [15]; при местнораспространенном орофарингеальном раке – у 15–20 % [16]. Частота локорегионарных рецидивов у пациентов с анальным раком составляет 10–30 % [17].

Определение факторов риска неблагоприятных отдаленных результатов, в частности, локорегионарного контроля после химиолучевой терапии, может помочь оптимизировать будущие стратегии наблюдения и лечения данной категории пациентов. Приведенные выше данные показывают прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли до

начала лечения. При этом не менее интересным представляется изучение вирусологического ответа (ВО), т. е. изменения ВПЧ-статуса остаточной опухоли после проведения химиолучевой терапии и оценить его прогностический потенциал.

Цель исследования: установить частоту инфицирования ткани опухоли при анальном раке ВПЧ, его типовое разнообразие, определить взаимосвязь ВО и показателей ПКО, общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 41 пациент: 36 женщин в возрасте $57,1 \pm 8,8$ лет и 5 мужчин в возрасте $55 \pm 9,5$ лет с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком анального канала. Клиническую стадию заболевания определяли в соответствии с классификацией TNM 7. Распределение пациентов по стадиям заболевания: IA–II – 13 (31,7 %), III–IIIA – 10 (24,4 %), IIIB – 18 (43,9 %). Пациентам проводилась дистанционная трехмерная конформная лучевая терапия или модулированная по интенсивности лучевая терапия с разовыми очаговыми дозами 1,8–2 Гр, суммарной очаговой дозой 40–46 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования с бустом на первичную опухоль до суммарной очаговой дозы от 50 до 60 Гр в зависимости от распространенности процесса. Лучевая терапия проводилась на фоне радиосенсибилизации митомицином и капецитабином. Противовирусная терапия не проводилась. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Период наблюдения составил 6 мес. (до момента оценки ПКО).

До химиолучевой терапии отбирали соскобы с поверхности опухоли, а по завершении химиолучевой терапии, через 3 мес. и при оценке ПКО (через 6 мес. от начала лечения) – с поверхности остаточной опухоли или слизистой анального канала в случае полной регрессии опухоли. Соскобы отбирали в пробирки типа «Эппендорф» с реагентом для транспортировки и хранения клинического материала «Транспортная среда с муколитиком», содержащей консервант и стабилизатор. Экстракцию ДНК ВПЧ из образцов проводили с использованием набора реагентов «Рибо-преп». Количественное выявление и генотипирование ДНК 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-

флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ высокого канцерогенного риска генотип-титр-FL». Наличием ВО считали полную элиминацию ВПЧ в ткани остаточной опухоли или на поверхности слизистой анального канала. Сравнивали наличие ВО с показателями ПКО через 6 мес., трехлетней ОВ и БСВ.

Статистический анализ

Статистическая обработка производилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для сравнения частот качественных показателей использовали точный критерий Фишера. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Для оценки ОВ и БСВ был использован метод Каплана – Майера. Различия в выживаемо-

сти оценивали методом log-rank-test. ОВ оценивали с момента постановки диагноза до наступления летального исхода. БСВ определяли как интервал времени между датой постановки диагноза и датой смерти или прогрессирования заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВПЧ-положительный статус подтвержден у 34 (82,9 %) пациентов, включая 31 (91,2 %) женщину и 3 (8,8 %) мужчин. ВПЧ-отрицательный результат зафиксирован у 7 человек (17,1 %). Из 14 определяемых генотипов вируса было выявлено 10 (рис. 1). Вирусная нагрузка находилась в диапазоне от 1,4 до 7,3 lg копий/ 10^5 клеток с медианой 5,4 lg копий/ 10^5 клеток. В 27 из 34 ВПЧ-положительных образцов (79,4 %) вирусная нагрузка превышала 3,0 lg копий/ 10^5 клеток.

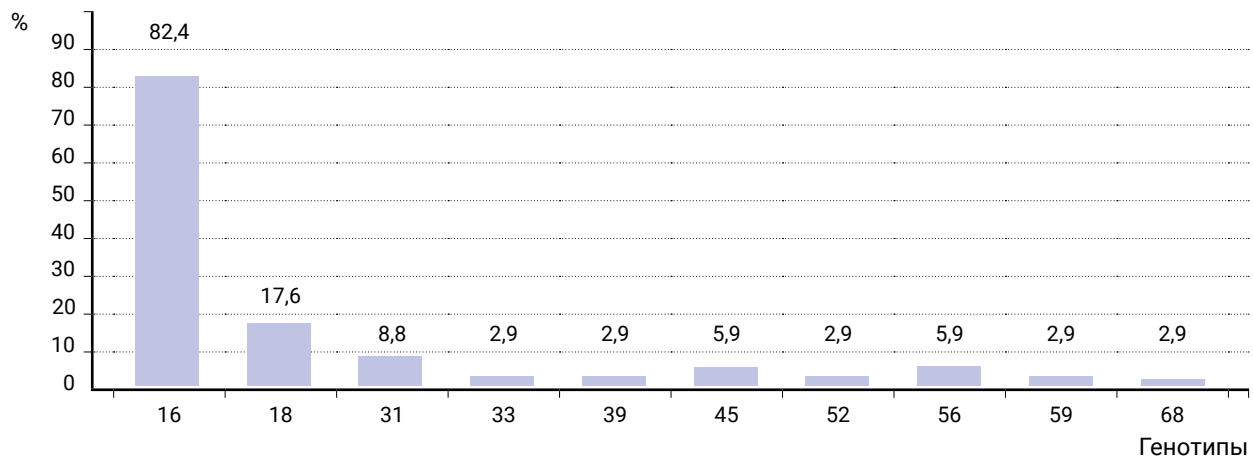


Рис. 1. Генетическое разнообразие ВПЧ-положительных образцов

Fig. 1. Genetic diversity of HPV-positive samples

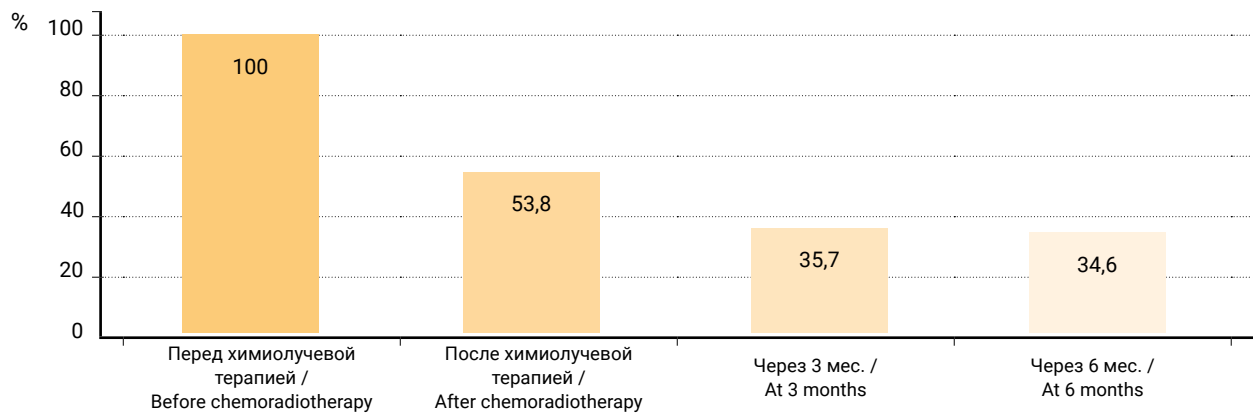


Рис. 2. Динамика ВПЧ-статуса опухоли на этапах химиолучевой терапии

Fig. 2. Dynamics of tumor HPV status during the course of chemoradiotherapy

В 25 (73,5 %) ВПЧ-положительных образцах опухоли вирус был обнаружен в виде моно-инфекции, а в 9 (26,5 %) – микст-инфекции, из которых у 6 (17,6 %) было два, у 3 (8,8 %) три типа ВПЧ. Были представлены следующие варианты сочетаний генотипов ВПЧ: 16 + 18 (2), 16 + 39 (1), 16 + 56 (2), 18 + 68 (1), 16 + 18 + 45 (1), 16 + 31 + 59 (1), 18 + 31 + 45 (1). Чаще обнаружены 16-й тип вируса (у 28/82,4 % пациентов: моно-инфекция у 21/61,8 %, микст-инфекция у 7/20,6 %), 18-й тип (у 6/17,6 %: моно-инфекция у 1/2,9 %, микст-инфекция у 5/14,7 %),

31-й тип ВПЧ (у 3/8,8 %: моно-инфекция у 1/2,9 %, микст-инфекция у 2/5,9 %). То есть 16-й тип чаще встречался в виде моно-инфекции, а 18-й и 31-й типы – в виде микст-инфекции. Некоторые типы ВПЧ встречались только в виде моно-инфекции (33, 52, 59), другие – только в виде микст-инфекции (39, 45, 56, и 68).

Ввиду неполных данных динамического обследования из анализа были исключены шесть ВПЧ-положительных обследуемых и в дальнейшем под наблюдением оставалось 28 ВПЧ-положительных пациентов. После завершения химиолучевой терапии положительный статус сохранялся у 53,8 % (14/26, два не исследовали), через 3 мес. – 35,7 % (10/28), через 6 мес. – 34,6 % пациентов (9/26, двум больным проведена операция через три месяца) (рис. 2).

ПКО через 6 мес. достигли 85,7 % (6/7) исходно ВПЧ-негативных и 70,6 % (24/34) ВПЧ-положительных пациента ($p = 0,0094$). Трехлетняя ОВ среди ВПЧ-негативных пациентов составила 85,7 % (6/7), ВПЧ-положительных – 88,2 % (30/34), $p > 0,05$, а трехлетняя БСВ – 85,7 % (6/7) и 64,7 % (22/34), $p > 0,05$, соответственно.

Пациенты с ВО достигли ПКО в 88,2 % (15/17) случаев, а с его отсутствием – только в 45,5 % (5/11), разница была статистически значимой ($p = 0,0022$) (рис. 3).

При оценке трехлетней ОВ не была выявлена статистически значимая разница: ОВ у больных

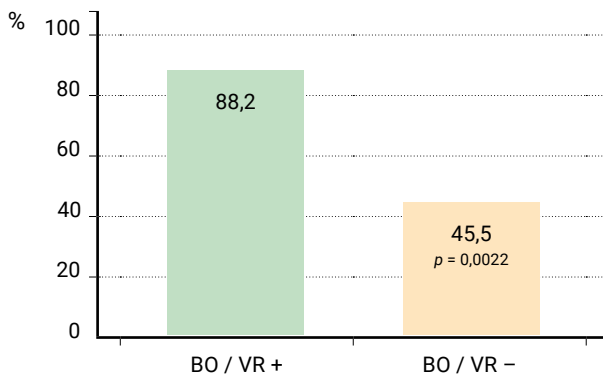


Рис. 3. Частота развития полного клинического ответа
Примечание: здесь и в рис. 4, 5: ВО – вирусологический ответ

Fig. 3. Frequency of complete clinical response
Note: here and in Fig. 4, 5: VR – virological response

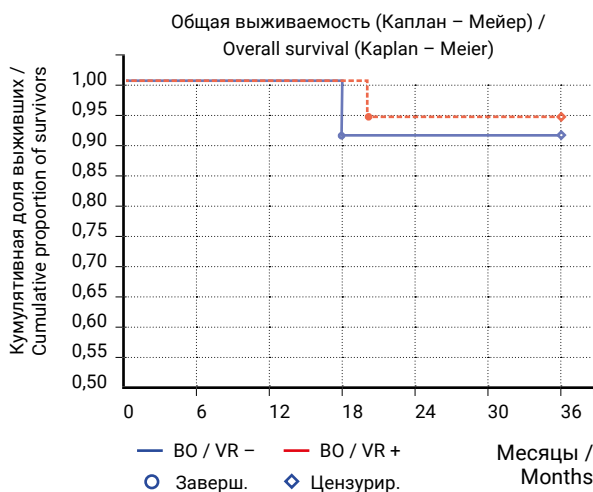


Рис. 4. Трехлетняя общая выживаемость в группах больных с наличием и отсутствием вирусологического ответа

Fig. 4. Three-year overall survival in groups of patients with and without virological response

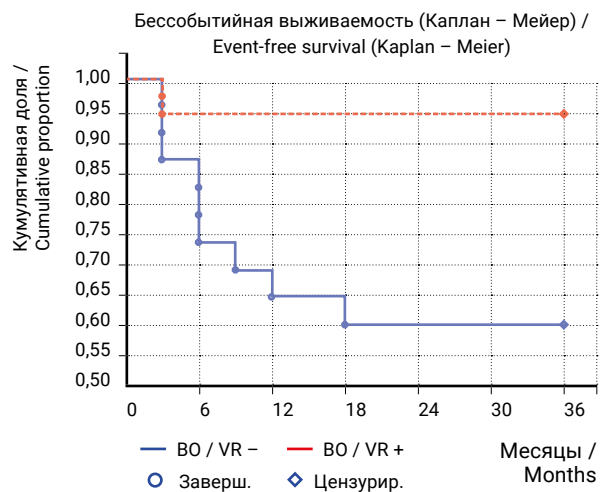


Рис. 5. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группах больных с наличием и отсутствием вирусологического ответа

Fig. 5. Three-year event-free survival in groups of patients with and without virological response

с ВО через 6 мес. от начала химиолучевой терапии составила 94,1 % (16/17), без ВО – 81,8 % (9/11), $p > 0,05$. При анализе показателей БСВ были выявлены иные закономерности: в группе с ВО трехлетняя БСВ составила 88,2 % (15/17), а без ВО – 27,3 % (3/11), $p = 0,00048$. При анализе выживаемости методом Каплана – Майера между группами больных с наличием и отсутствием ВО по показателю ОВ также не было статистически значимой разницы (рис. 4) и, напротив, больные с ВО отличались более длительной БСВ (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда предшествующих работ и подтверждают доминирующую роль ВПЧ 16-го типа в патогенезе анального рака [6, 18, 19–20]. Данные о распределении типов ВПЧ по частоте встречаемости различаются в работах разных авторов. Так, в исследовании Serup-Hansen E. и соавт. [6] распределение было следующим: 16-й тип (81 %), 33-й тип (5,1 %), 18-й тип (2,2 %) и 58-й тип (0,7 %); в исследовании Valmazy-Degano S. и соавт. [18]: 16-й тип (89 %), 39-й тип (4,1 %) и 33-й тип (2,7 %); у Baricevic I. и соавт. [19] – 16-й тип (89 %), 33-й тип (7 %), 18-й тип (5 %) и 58-й тип (5 %); у Rödel F. и соавт. [20] – 16-й тип (78,9 %), 31, 35, 39-й (9,5 %) типы, что, по-видимому, связано с особенностями распространения различных типов ВПЧ на территории проживания больных анальным раком.

Сходные тенденции наблюдались и в нашем исследовании: вторым по частоте встречаемости при анальном раке был 18-й тип, третьим – 31-й тип. По данным Информационного центра по ВПЧ, в Европе 31-й тип ВПЧ при анальном раке находится на восьмом (1,2 %), а в мире на пятом ранговом месте (2 %) [21]. При изучении данных ранее проведенного исследования выявлено, что среди пациентов Национального медицинского исследовательского центра онкологии (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) 31-й тип ВПЧ находится на втором месте по частоте распространенности у женщин с воспалительными и онкологическими заболеваниями [22]. В том же исследовании установили, что у мужчин 31-й тип встречался значительно реже и был лишь шестым, поэтому необходимо учитывать гендерные аспекты распространения различных типов ВПЧ.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что 16-й или 18-й типы ВПЧ присутствовали во всех случаях микст-инфекции. Эти данные согласуются с выводами Baricevic I и соавт., в работе которых выявлено присутствие 16-го типа ВПЧ в большинстве случаев микст-инфекции (94,4 %, 34/36 наблюдений) [19].

В отличие от большинства предшествующих работ, где при оценке выживаемости анализировали только 16-й или 16-й и 18-й типы ВПЧ, в нашем исследовании учитывались 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска, что могло повлиять на некоторое искажение ожидаемых тенденций: трехлетняя БСВ у ВПЧ-негативных пациентов была выше (хотя и статистически не значимо), чем у ВПЧ-положительных. Это дает повод для дальнейшего детализированного исследования влияния на показатели выживаемости других типов ВПЧ, кроме 16-го и 18-го, как в моноварианте, так и в сочетании с данными типами. По нашему мнению, целесообразно дополнить Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака анального канала обязательным исследованием ткани опухоли на наличие ДНК ВПЧ, включая не только 16-й тип, но и другие наиболее распространенные генотипы высокого онкогенного риска.

Биологические факторы прогноза, которые могут позволить осуществление стратификации пациентов с учетом влияния на онкоспецифическую выживаемость, имеют особое значение. Учитывая, что ВПЧ является доказанным этиологическим агентом анального рака, использование его в качестве прогностического маркера вполне оправдано. В настоящий момент уже известен успешный опыт изучения циркулирующей опухолевой ДНК ВПЧ (цоДНК ВПЧ) для прогноза развития ранних рецидивов при ряде ВПЧ-ассоциированных опухолей [23–25]. При этом необходимо иметь в виду, что количество цоДНК ВПЧ в плазме крайне мало, поэтому обнаружение его стало возможно только благодаря появлению таких высокочувствительных методов, как цифровая капельная ПЦР и секвенирование нового поколения (NGS). Нам же хотелось найти доступный для практического здравоохранения метод оценки эффективности химиолучевой терапии местнораспространенного ВПЧ-ассоциированного анального рака. Наше исследование отличается от других попыткой определения ВО самой опухоли с использованием метода ПЦР в реальном времени, доступного в рутинной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование демонстрирует клинический потенциал выявления ДНК ВПЧ в ткани остаточной опухоли или слизистой анального канала в случае полной регрессии опухоли для оценки эффективности химиолучевой терапии при местнораспространенном анальном раке. Пациенты с наличием ВО статистически значимо чаще достигали ПКО

и отличались более высокой трехлетней БСВ. При прогнозировании эффективности химиолучевой терапии необходимо учитывать показатель ВО и оценивать его одновременно с оценкой ПКО через 6 мес. после завершения курса лечения. Также на этапе первичной диагностики целесообразно включать в план обследования анализ ткани опухоли на ДНК ВПЧ широкого спектра типов, а не ограничиваться только 16-м и 18-м генотипами.

Список источников

1. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1087–1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <http://www.publications.iarc.fr/586> Accessed 10.06.2025.
4. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Lee ST, Kim JH, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer.* 2011;129(7):1752–1760. <https://doi.org/10.1002/ijc.25825>
5. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, Manzotti M, Barberis M, Vacirca D, et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):1033–1038. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2582-x>
6. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1812–1817. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.3464>
7. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer.* 2015;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
8. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):819–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.004>
9. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1358–1366. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.20>
10. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9(8):8081–8088. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23545>
11. Guerendiain D, Grigorescu R, Kirk A, Stevenson A, Holden MTG, Pan J, et al. HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome. *Cancer Med.* 2022;11(22):4193–4203. <https://doi.org/10.1002/cam4.4771>
12. Клинические рекомендации. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи. 2025. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/555_3 Дата обращения: 10.06.2025.
13. Гордеев С. С., Бесова Н. С., Мамедли З. Э., Рыбаков Е. Г., Федянин М. Ю., Черных М. В. Рак анального канала и кожи перианальной области. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):342–357. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-16>
14. Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, et al. Patterns and predictors of relapse following radical chemoradiation therapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106:329–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.016>
15. Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.032>
16. Asheer J, Jensen JS, Grønhoj C, Jakobsen KK, Buchwald CV. Rate of locoregional recurrence among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma with known HPV status: a systematic review. *Acta Oncol.* 2020 Sep;59(9):1131–1136. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1759822>

17. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653–677. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>
18. Valmary-Degano S, Jacquin E, Prétet JL, Monnier F, Girardo B, Arbez-Gindre F, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.019>
19. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015 Apr;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
20. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):278–288. <https://doi.org/10.1002/ijc.28979>
21. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed 10.06.2025
22. Зыкова Т. А., Неродов Г. А., Богомолова О. А., Дурицкий М. Н., Сустретов В. А., Никитина В. П., и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(1):42–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
23. Haring CT, Bhambhani C, Brummel C, Jewell B, Bellile E, Heft Neal ME, et al. Human papilloma virus circulating tumor DNA assay predicts treatment response in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2021 Jun 22;12(13):1214–1229. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27992>
24. Cabel L, Jeannot E, Bieche I, Vacher S, Callens C, Bazire L, et al. Prognostic Impact of Residual HPV ctDNA Detection after Chemoradiotherapy for Anal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5767–5771. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0922>
25. Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, Debernardi A, Michel M, Proudhon C, et al. Clinical Validity of HPV Circulating Tumor DNA in Advanced Anal Carcinoma: An Ancillary Study to the Epitopes-HPV02 Trial. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2109–2115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2984>

References

1. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087–1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <http://www.publications.iarc.fr/586> Accessed 10.06.2025.
4. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Lee ST, Kim JH, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1752–1760. <https://doi.org/10.1002/ijc.25825>
5. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, Manzotti M, Barberis M, Vacirca D, et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1033–1038. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2582-x>
6. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1812–1817. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.3464>
7. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
8. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):819–827. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.004>
9. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1358–1366. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.20>

10. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(8):8081–8088. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23545>
11. Guerendiain D, Grigorescu R, Kirk A, Stevenson A, Holden MTG, Pan J, et al. HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome. *Cancer Med*. 2022;11(22):4193–4203. <https://doi.org/10.1002/cam4.4771>
12. Clinical guidelines. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal skin. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/555_3 (In Russ.). Accessed: 10.06.2025.
13. Gordeev SS, Besova NS, Mamedli ZZ, Rybakov EG, Fedyanin MYu, Chernykh MV. Practical recommendations for treatment anal canal and skin cancer perianal area. Practical recommendations of RUSSCO, part 1.1. Malignant Tumours. 2024;14(3s2):342–357. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-16>
14. Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, et al. Patterns and predictors of relapse following radical chemoradiation therapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106:329–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.016>
15. Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.032>
16. Asheer J, Jensen JS, Grønhoj C, Jakobsen KK, Buchwald CV. Rate of locoregional recurrence among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma with known HPV status: a systematic review. *Acta Oncol*. 2020 Sep;59(9):1131–1136. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1759822>
17. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653–677. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>
18. Valmary-Degano S, Jacquin E, Pr  t  t JL, Monnier F, Girardo B, Arbez-Gindre F, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.019>
19. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015 Apr;51(6):776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>
20. R  del F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fr  nk M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):278–288. <https://doi.org/10.1002/ijc.28979>
21. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> Accessed 10.06.2025
22. Zykova TA, Nerodo GA, Bogomolova OA, Duritskiy MN, Sustretov VA, Nikitina VP, et al. Prevalence, viral load and types diversity of high-risk HPV in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):42–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
23. Haring CT, Bhambhani C, Brummel C, Jewell B, Bellile E, Heft Neal ME, et al. Human papilloma virus circulating tumor DNA assay predicts treatment response in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2021 Jun 22;12(13):1214–1229. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27992>
24. Cabel L, Jeannot E, Bieche I, Vacher S, Callens C, Bazire L, et al. Prognostic Impact of Residual HPV ctDNA Detection after Chemoradiotherapy for Anal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5767–5771. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0922>
25. Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, Debernardi A, Michel M, Proudhon C, et al. Clinical Validity of HPV Circulating Tumor DNA in Advanced Anal Carcinoma: An Ancillary Study to the Epitopes-HPV02 Trial. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2109–2115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2984>

Информация об авторах:

Зыкова Татьяна Алексеевна ✉ – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Соловова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, eLibrary SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, Scopus Author ID: 57201476270, WoS ResearcherID: U-3551-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Толмачева Екатерина Александровна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0833-4721>, eLibrary SPIN: 2376-0705, AuthorID: 452652


Кошелева Наталия Геннадьевна – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-1502>, eLibrary SPIN: 7818-8478, AuthorID: 734155, Scopus Author ID: 57210841195

Солнцева Анна Анатольевна – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4052-3597>, eLibrary SPIN: 8521-3065, AuthorID: 734343, Scopus Author ID: 57210846677

Удаленкова Ирина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, eLibrary SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Гусарев Александр Дмитриевич – студент, ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9782-0299>

Information about authors:

Tatiana A. Zykova  – Cand. Sci. (Medicine), Head of Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, eLibrary SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, Scopus Author ID: 58706924800, WoS ResearcherID: U-3559-2019

Marina A. Gusareva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, eLibrary SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Elena A. Solovova – biologist at the Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, eLibrary SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, Scopus Author ID: 57201476270, WoS ResearcherID: U-3551-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Ekaterina A. Tolmacheva – Cand. Sci. (Medicine), radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0833-4721>, eLibrary SPIN: 2376-0705, AuthorID: 452652

Natalia G. Kosheleva – radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-1502>, eLibrary SPIN: 7818-8478, AuthorID: 734155, Scopus Author ID: 57210841195

Anna A. Solntseva – Cand. Sci. (Medicine), radiotherapist, Department of Radiotherapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4052-3597>, eLibrary SPIN: 8521-3065, AuthorID: 734343, Scopus Author ID: 57210846677

Irina A. Udalenkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist, Department of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, eLibrary SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Alexander D. Gusarev – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9782-0299>

Вклад авторов:

Зыкова Т. А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
Гусарева М. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;
Соловова Е. А. – выполнение лабораторных исследований, анализ данных литературы, статистическая обработка данных;
Франциянц М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Толмачева Е. А. – сбор данных, клиническое сопровождение исследования;
Коселева Н. Г. – сбор данных, клиническое сопровождение исследования;
Солнцева А. А. – сбор данных; клиническое сопровождение исследования;
Удаленкова И. А. – сбор данных; клиническое сопровождение исследования;
Гусарев А. Д. – статистическая обработка данных.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zykova T. A. – concept and design of the study, data analysis and interpretation, writing the manuscript;
Gusareva M. A. – concept and design of the study, manuscript editing;
Solovova E. A. – laboratory studies, literature data analysis, statistical data processing;
Frantsiyants M. A. – concept and design of the study, scientific editing;
Tolmacheva E. A. – data collection, clinical support of the study;
Kosheleva N. G. – data collection, clinical support of the study;
Solntseva A. A. – data collection, clinical support of the study;
Udalenkova I. A. – data collection, clinical support of the study;
Gusarev A. D. – statistical data processing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.