© Коллектив авторов, 2026

DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.18-29 УДК: [576.3]: 004.932.2

Морфофункциональные особенности иммунного микроокружения слизистой оболочки ротоглотки при ВПЧ-ассоциированных, ВПЧ-неассоциированных и рецидивирующих папилломах

Б.О. Щеглов[1], С.В. Иченко[1], И.В. Рева[1], А.С. Золотов[1], Ю.А. Красников[1], С.Н. Щеглова[2], А.Р. Ким[3], Ю.И. Гайнуллина[4], Г.В. Рева[1]

[1] ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
[2] ФГБОУ ВО Северо-восточный государственный университет, Магадан, Россия
[3] ООО «ДЕНТАЛЛЮКС СЕРВИС», Владивосток, Россия
[4] ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток, Россия

Резюме. *Введение.* Патологии слизистой оболочки ротоглотки, в частности поражения, ассоциированные с ВПЧ (вирус папилломы человека), представляют значительный клинико-морфологический интерес в связи с ростом их распространенности, риском рецидивирования и потенциальной злокачественной трансформации. Целью исследования является изучение морфофункциональных особенностей иммунного микроокружения слизистой оболочки ротоглотки при папилломах с учетом ВПЧ-статуса и рецидивирующего течения заболевания с использованием иммуногистохимической оценки CD163 и Ki-67.

Материалы и методы. Материал составили 92 наблюдения, включая 23 образца группы сравнения и 69 биоптатов слизистой оболочки ротоглотки с разными вариантами папилломатозных изменений. Проведено сравнительное исследование с оценкой распределения, количества и интенсивности иммуногистохимической реакции CD163+ клеток, а также уровня пролиферативной активности по Ki-67.

Результаты. Установлено, что папилломатозные изменения сопровождаются выраженной перестройкой макрофагального звена иммунного микроокружения и неоднородностью пролиферативной активности эпителия. Наиболее высокий уровень реакции на CD163 выявлен при папилломах, не ассоциированных с ВПЧ, тогда как максимальные значения Ki-67 характерны для ВПЧ-ассоциированных поражений. Рецидивирующие папилломы отличались умеренной реакцией на CD163 и минимальной пролиферативной активностью, что может отражать персистирующий вариант течения процесса.

Заключение. Полученные данные обосновывают целесообразность комплексной оценки маркеров CD163 и Ki-67 для уточнения морфологической характеристики и биологического поведения папиллом ротоглотки.

Ключевые слова: ротоглотка, папилломы, вирус папилломы человека, иммунное микроокружение, CD163, Ki-67, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Богдан Олегович Щеглов. E-mail: b.shcheglov@mail.ru

Для цитирования: Щеглов Б.О., Иченко С.В., Рева И.В., Золотов А.С., Красников Ю.А., Щеглова С.Н., Ким А.Р., Гайнуллина Ю.И., Рева Г.В. Морфофункциональные особенности иммунного микроокружения слизистой оболочки ротоглотки при ВПЧ-ассоциированных, ВПЧ-неассоциированных и рецидивирующих папилломах. Клин. эксп. морфология. 2026;15(5):18–29. DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.18-29.

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.08.2026. **Получена после рецензирования** 20.08.2026. **Принята в печать** 05.10.2026.

Morphofunctional features of immune microenvironment of the oropharyngeal mucosa in HPV-associated, HPV-non-associated, and recurrent papillomas

B.O. Shcheglov[1], S.V. Ichenko[1], I.V. Reva[1], A.S. Zolotov[1], Yu.A. Krasnikov[1], S.N. Shcheglova[2], A.R. Kim[3], Yu.I Gaynullina[4], G.V. Reva[1]

[1] Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia
[2] North-Eastern State University, Magadan, Russia
[3] LLC "DENTALLUX SERVICE", Vladivostok, Russia
[4] Vladivostok State University, Vladivostok, Russia

Abstract. *Introduction.* Oropharyngeal mucosal pathology, particularly HPV-associated lesions, is of significant clinical and morphological interest due to its increasing prevalence, risk of recurrence, and potential malignant transformation. The study aimed to investigate the morphofunctional features of the immune microenvironment of the oropharyngeal mucosa in papillomas with different HPV statuses and in recurrent disease using immunohistochemical assessment of CD163 and Ki-67.

Materials and methods. We analyzed 92 samples, including 23 comparison group samples and 69 oropharyngeal mucosal biopsies with various papillomatous lesions. A comparative study was conducted assessing the distribution, quantity, and expression intensity of CD163+ cells, as well as the level of proliferative activity based on Ki-67.

Results. Papillomatous changes were found to be accompanied by significant restructuring of the macrophage component of the immune microenvironment and heterogeneity in the proliferative epithelial activity. The highest CD163 expression was detected in HPV-non-associated papillomas, while maximum Ki-67 values were characteristic of HPV-associated lesions. Recurrent papillomas were characterized by moderate CD163 expression and minimal proliferative activity, which may reflect the persistence of the disease.

Conclusion. The obtained data substantiate the feasibility of a comprehensive assessment of CD163 and Ki-67 markers to clarify the morphological characteristics and biological behavior of oropharyngeal papillomas.

Keywords: oropharynx, papillomas, human papillomavirus, immune microenvironment, CD163, Ki-67, immunohistochemistry

Corresponding author: Bogdan O. Shcheglov. E-mail: b.shcheglov@mail.ru

For citation: Shcheglov B.O., Ichenko S.V., Reva I.V., Zolotov A.S., Krasnikov Yu.A., Shcheglova S.N., Kim A.R., Gaynullina Yu.I., Reva G.V. Morphofunctional features of immune microenvironment of the oropharyngeal mucosa in HPV-associated, HPV-non-associated, and recurrent papillomas. Clin. exp. morphology. 2026;15(5):18–29 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.18-29.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 04.08.2026. **Received in revised form** 20.08.2026. **Accepted** 05.10.2026.

Введение

В последние годы патологии ротоглотки приобретают особую значимость в связи с устойчивым ростом числа случаев плоскоклеточных новообразований данной локализации, существенная доля которых ассоциирована с персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [1–3]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном увеличении частоты ВПЧ+ орофарингеального плоскоклеточного рака, который в настоящее время рассматривается как самостоятельный биологический и клинико-патологический вариант опухолевого процесса, отличающийся от ВПЧ− форм по молекулярным характеристикам, клиническому течению, чувствительности к терапии и прогнозу [1, 4–7]. Несмотря на значительный объем накопленных сведений о роли вирусных онкобелков в нарушении клеточного цикла, инактивации регуляторных сигнальных путей и формировании пролиферативных преимуществ трансформированного эпителия, многие ключевые звенья малигнизации слизистой оболочки ротоглотки (СОР) остаются недостаточно изученными, особенно в части взаимодействия эпителиального пласта с клеточными и внеклеточными компонентами локального тканевого микроокружения.

Именно микроокружение эпителия ротоглотки в настоящее время следует рассматривать как одну из центральных биологических систем, определяющих характер ответа ткани на персистирующую вирусную инфекцию, устойчивость к иммунному надзору, возможность структурной перестройки базальной мембраны, формирование инвазивного фенотипа и последующее прогрессирование патологического процесса [2–4, 8]. В пределах слизистой ротоглотки

эпителиальные клетки существуют не изолированно, а в тесной связи с собственной пластинкой слизистой оболочки, клетками воспалительного и иммунного ряда, сосудистым руслом, межклеточным матриксом и стромальными элементами, образующими динамически изменяющуюся морфофункциональную среду [4, 9–11]. В этих условиях персистенция ВПЧ не может рассматриваться исключительно как внутриклеточное событие, ограниченное поражением базального эпителия, поскольку вирус-индуцированная трансформация реализуется на фоне сложных межклеточных взаимодействий, затрагивающих механизмы локального иммунного контроля, тканевой репарации, ангиогенеза, клеточной пролиферации и деградации соединительнотканных структур.

Больше того, актуальность приобретает изучение тех изменений микроокружения, которые предшествуют инвазивному росту либо сопровождают его на ранних стадиях [1, 7]. Для опухолевой прогрессии принципиальное значение имеет не только наличие клеток иммунного инфильтрата, но и степень сохранности их функционального состояния, так как морфологически определяемое присутствие клеточных элементов не всегда эквивалентно их полноценной эффекторной активности. В связи с этим возрастает роль иммуногистохимических подходов, позволяющих уточнять фенотипическую принадлежность клеток и оценивать их морфофункциональные характеристики в зоне эпителиально-стромальных взаимодействий. Наиболее информативным представляется анализ маркеров, отражающих состояние макрофагального звена и пролиферативную активность эпителия, поскольку именно они позволяют приблизиться к пониманию соотношения между интенсивностью клеточного обновления, выраженностью местного иммунного ответа и особенностями тканевой перестройки в очаге поражения [3, 8, 10].

Существенным ограничением современной диагностики и прогностической оценки заболеваний ротоглотки остается преобладание традиционного морфологического подхода, при котором основное внимание уделяется гистологическому типу поражения, степени дисплазии, наличию инвазии и ряду стандартных клинико-морфологических признаков [6, 9]. При этом такой подход не в полной мере отражает биологическую неоднородность поражений, особенно при папилломатозных изменениях и ранней малигнизации, когда решающее значение могут иметь тонкие различия в состоянии локального клеточного микроокружения. Данное обстоятельство приобретает особую практическую значимость при выборе объема хирургического вмешательства, определении риска рецидивирования и оценке вероятности дальнейшей опухолевой прогрессии. В данном контексте представляется перспективным изучение иммунного микроокружения эпителия ротоглотки как морфофункциональной системы, в которой количественные параметры клеточной инфильтрации должны рассматриваться в неразрывной связи с интенсивностью иммуногистохимической экспрессии соответствующих маркеров и с характеристиками пролиферативной активности эпителиальных клеток.

Несмотря на интенсивное развитие исследований, посвященных ВПЧ-ассоциированным опухолям головы и шеи, в настоящее время сохраняется дефицит данных о том, каким образом особенности локального микроокружения участвуют в переходе от доброкачественных и рецидивирующих папилломатозных изменений к злокачественной трансформации эпителия ротоглотки [5, 11]. Недостаточно изучены морфофункциональные взаимосвязи между вирусной персистенцией, состоянием стромально-иммунного компонента, характером макрофагальной реакции, степенью пролиферативной активности и признаками тканевой дезорганизации в зоне малигнизации. Между тем именно выявление таких закономерностей может способствовать уточнению патогенетических механизмов прогрессии, расширению критериев морфологической диагностики и формированию более дифференцированного подхода к стратификации пациентов [11].

Цель исследования – изучение морфофункциональных особенностей иммунного микроокружения слизистой оболочки ротоглотки при папилломах различного ВПЧ-статуса и рецидивирующем течении с использованием иммуногистохимической оценки CD163 и Ki-67.

Материалы и методы

Работа проведена в дизайне проспективного исследования с использованием современных проблемного, интегративного и системного подходов и базировалась на принципах доказательной медицины. Исследование выполнено в период с 2014 по 2025 год на клинической базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации седьмого пересмотра (2013), правилами надлежащей клинической практики и одобрено этической комиссией Дальневосточного федерального университета (протокол № 6 от 19.04.2023).

В исследование включены 92 пациента: 69 пациентов с папилломатозными изменениями слизистой оболочки ротоглотки различной локализации составили основную группу, 23 пациента без морфологических признаков папилломатозного поражения – группу сравнения. Основная группа пациентов с папилломатозными изменениями слизистой ротоглотки была разделена на подгруппы: пациенты с папилломами, не ассоциированными с ВПЧ (n=19); с папилломами, ассоциированными с ВПЧ (n=26); с рецидивирующими папилломами (n=24). Группу сравнения составили 23 наблюдения без морфологических признаков папилломатозного поражения слизистой оболочки ротоглотки. Среди пациентов основной группы были

33 мужчины и 36 женщин в возрасте от 20 до 85 лет, в группе сравнения были 9 мужчин и 14 женщин в возрасте от 26 до 73 лет.

С учетом фактически исследованного материала и поставленных задач в работе анализировались папилломатозные изменения слизистой оболочки ротоглотки, подразделенные на следующие клинико-морфологические подгруппы: папилломы, не ассоциированные с ВПЧ, папилломы, ассоциированные с ВПЧ, рецидивирующие папилломы.

Подгруппа рецидивирующих папиллом была выделена как самостоятельная непересекающаяся группа наблюдений на основании клинически подтвержденного рецидивирующего течения и анализировалась отдельно от подгрупп ВПЧ-ассоциированных и ВПЧ-неассоциированных папиллом. Признаком рецидивирующего течения считали наличие повторного возникновения папилломатозного поражения в ранее леченной анатомической зоне, подтвержденного клинико-морфологически, в течение периода наблюдения.

Критериями включения в основную группу являлись наличие папилломатозного поражения слизистой оболочки ротоглотки, необходимость хирургического лечения папиллом при недостаточной эффективности консервативной терапии либо при ее отсутствии, а также наличие клинических и лабораторных данных, достаточных для морфологической и молекулярно-генетической верификации характера процесса. Для подгруппы ВПЧ-ассоциированных папиллом обязательным критерием было наличие папилломатозного поражения слизистой оболочки ротоглотки при положительном результате исследования полимеразной цепной реакции на ВПЧ с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки. В подгруппу ВПЧ-неассоциированных папиллом включались наблюдения с морфологически верифицированным папилломатозным поражением и отрицательным результатом исследования на ВПЧ. Критериями исключения являлись недостаточность клинико-морфологических данных для верификации диагноза, а также состояния, препятствующие выполнению хирургического вмешательства и морфологическому исследованию материала.

Объектом изучения представлены биоптаты слизистой ротоглотки различной локализации, полученные у пациентов с папилломатозными поражениями, нуждавшихся в хирургическом лечении. В спектр материала также входили медицинские документы, анкеты, мазки-отпечатки слизистой оболочки ротоглотки и материал с поверхности слизистой. Морфологическое исследование включало рутинные гистологические методы с окрашиванием препаратов гематоксилином и эозином, а также применение специальных гистохимических методик, в том числе окрашивание Victoria blue. При микроскопическом анализе оценивали особенности гистоархитектоники эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, характер клеточной инфильтрации, выраженность сосудистых изменений, признаки воспаления, папилломатозной перестройки и морфологические признаки неопластической трансформации.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на срезах толщиной 5 мкм, приготовленных из биоптатов слизистой ротоглотки, фиксированных в 10% формалине на фосфатном буфере (pH 6,8–7,2) в течение 24 часов, с последующей стандартной проводкой, заливкой в парафин и нанесением срезов на стекла, предварительно обработанные 0,01% раствором поли-L-лизина (Poly-L-Lysine solution 0,01%, Sigma-Aldrich, США). Иммуноморфологическое окрашивание проводили с использованием высокочувствительных систем EPOS и EnVision (Dako, Дания; Agilent, США) на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигаты (Япония). Для выявления CD163 использовали моноклональные антитела клона 10D6 (IgG1, Dako, Дания), для оценки пролиферативной активности – антитела к Ki-67 (клон SP6, Dako, Дания); антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100. После стандартного депарафинирования выполняли термическую демаскировку антигенов методом HIAR (heat-induced antigen retrieval, температурное восстановление антигена) в 10 ммоль/л цитратном буфере (pH 6,0) или в растворе Target Retrieval Solution code S1700 (Dako, Дания) на водяной бане при 95–97°C в течение 30–60 минут; часть препаратов дополнительно обрабатывали в микроволновом режиме. Для блокирования эндогенной пероксидазной активности срезы инкубировали в 3% перекиси водорода 5–15 минут, затем после промывания в фосфатном буфере/трис-буферном солевом растворе наносили блокирующий реагент или неиммунную сыворотку для уменьшения неспецифического окрашивания. Инкубацию с первичными антителами проводили во влажной камере при 37°C в течение 30–45 минут, далее наносили связывающие антитела и стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена; визуализацию иммунной реакции осуществляли с помощью диаминобензидина, положительную реакцию оценивали по коричневому окрашиванию, после чего препараты докрашивали гематоксилином и заключали в бальзам. Оценку иммуногистохимической реакции проводили светооптически с анализом распределения, локализации, количества и интенсивности окрашивания иммунопозитивных клеток; подсчет выполняли в 100 полях зрения на срезах, при этом для CD163 учитывали общее количество позитивных клеток/фагоцитов в поле зрения. Фоновое и неспецифическое окрашивание исключали строгим соблюдением условий реакции (температура, pH, время инкубации); в качестве контроля часть препаратов обрабатывали неиммунной сывороткой без нанесения специфических первичных антител.

Для Ki-67 рассчитывали долю позитивных ядер среди не менее чем 100 эпителиальных клеток в анализируемом участке. При неоднородности окрашивания

учитывали зоны максимальной морфологической репрезентативности, исключая участки некроза, грубых артефактов и механического повреждения ткани.

При иммуногистохимическом исследовании оценивались следующие показатели: локализация иммунопозитивных клеток в эпителиальном и стромальном компартментах; количество позитивных клеток в поле зрения; распределение клеточных элементов в ткани; индекс пролиферативной активности Ki-67.

Показатель CD163 в настоящей работе использовался прежде всего как маркер макрофагальной популяции. Основными аналитическими критериями являлись количество CD163+ клеток и их тканевое распределение. Интенсивность окрашивания учитывали только как дополнительный описательный признак иммуногистохимической реакции и не рассматривали в качестве самостоятельного количественного показателя функциональной активности макрофагов.

Оценку Ki-67 проводили путем определения доли иммунопозитивных клеток на 100 клеток в исследуемом поле зрения. Количественный анализ CD163 также выражали как число позитивных клеток в поле зрения. Анализ проводили раздельно для основных групп и контрольных наблюдений с учетом морфологического варианта поражения.

Фазово-контрастную микроскопию мазков, цитологические и дополнительные молекулярно-генетические методы применяли в рамках общего обследования пациентов и расширенного исследовательского протокола; результаты этих методов не являлись предметом самостоятельного количественного анализа в настоящей статье и поэтому не приводятся подробно.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием библиотек языка программирования Python ver. 3.11.9 (Python Software Foundation, США). С учетом ненормального распределения отдельных подгрупп количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (Q25; Q75); дополнительно приводили средние значения и средние квадратичные отклонения (СКО) в описательных целях. Для общего сравнения четырех независимых групп применяли критерий Краскела–Уоллиса. Для анализа связей между количественными и порядковыми признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

Результаты

В ходе иммуногистохимического исследования слизистой оболочки ротоглотки были выявлены отчетливые различия в распределении и выраженности реакции на маркер CD163 в группе сравнения и при различных вариантах папилломатозных изменений. Характер локализации иммунопозитивных клеток в исследуемых группах представлен на рисунке 1, где определяются различия клеточного состава и тканевого распределения маркера CD163 в норме и при патологии.

В контрольных наблюдениях CD163+ клетки определялись в ограниченном количестве и характеризовались сравнительно слабой реакцией, что отражало физиологическое состояние локального иммунного микроокружения. При папилломах, не ассоциированных с вирусом папилломы человека, отмечалось значительное увеличение числа CD163+ клеток и усиление интенсивности иммуногистохимической реакции в эпителиальном и субэпителиальном компартментах. При ВПЧ-ассоциированных папилломах реакция на CD163 также сохранялась повышенной при сопоставлении с группой сравнения, однако была менее выраженной, чем при папилломах, не ассоциированных с ВПЧ. При рецидивирующих папилломах наблюдалось сохранение CD163+ клеточного пула на умеренном уровне с признаками менее выраженной иммуногистохимической активности по сравнению с нерецидивирующими ВПЧ-поражениями.

При анализе пролиферативной активности по маркеру Ki-67 установлено, что наибольшая выраженность клеточной пролиферации наблюдалась при ВПЧ-ассоциированных папилломах. Для папиллом, не ассоциированных с ВПЧ, был характерен умеренно повышенный уровень Ki-67 по сравнению с контрольной группой, тогда как рецидивирующие папилломы, напротив, демонстрировали наиболее низкие значения пролиферативной активности среди патологических групп. Наблюдения в группе сравнения занимали промежуточное положение между рецидивирующими и нерецидивирующими формами папилломатозных изменений. Данное распределение может указывать на гетерогенность исследованных поражений по пролиферативной активности и склонности к рецидивированию исследованных поражений и на различную степень вовлеченности механизмов эпителиального обновления в формирование патологического процесса. Диаграммы размахов наглядно демонстрируют межгрупповые различия количественных параметров и подтверждают неодинаковый характер изменений иммунного микроокружения и пролиферативной активности в зависимости от морфологического варианта поражения слизистой оболочки ротоглотки (рис. 2).

Количественный анализ подтвердил наличие статистически значимых межгрупповых различий по возрасту пациентов, уровню реакции на CD163 и показателю пролиферативной активности Ki-67. Сопоставление данных показало, что наиболее высокий уровень реакции с антителами к CD163 был характерен для папиллом, не ассоциированных с ВПЧ, тогда как при ВПЧ-ассоциированных и рецидивирующих папилломах значения данного маркера были ниже, оставаясь при этом выше контрольного уровня. Группа сравнения характеризовалась минимальными значениями CD163, что соответствует отсутствию патологической стимуляции иммунного микроокружения. Полученные данные позволяют предположить, что при папилломатозных изменениях слизистой оболочки

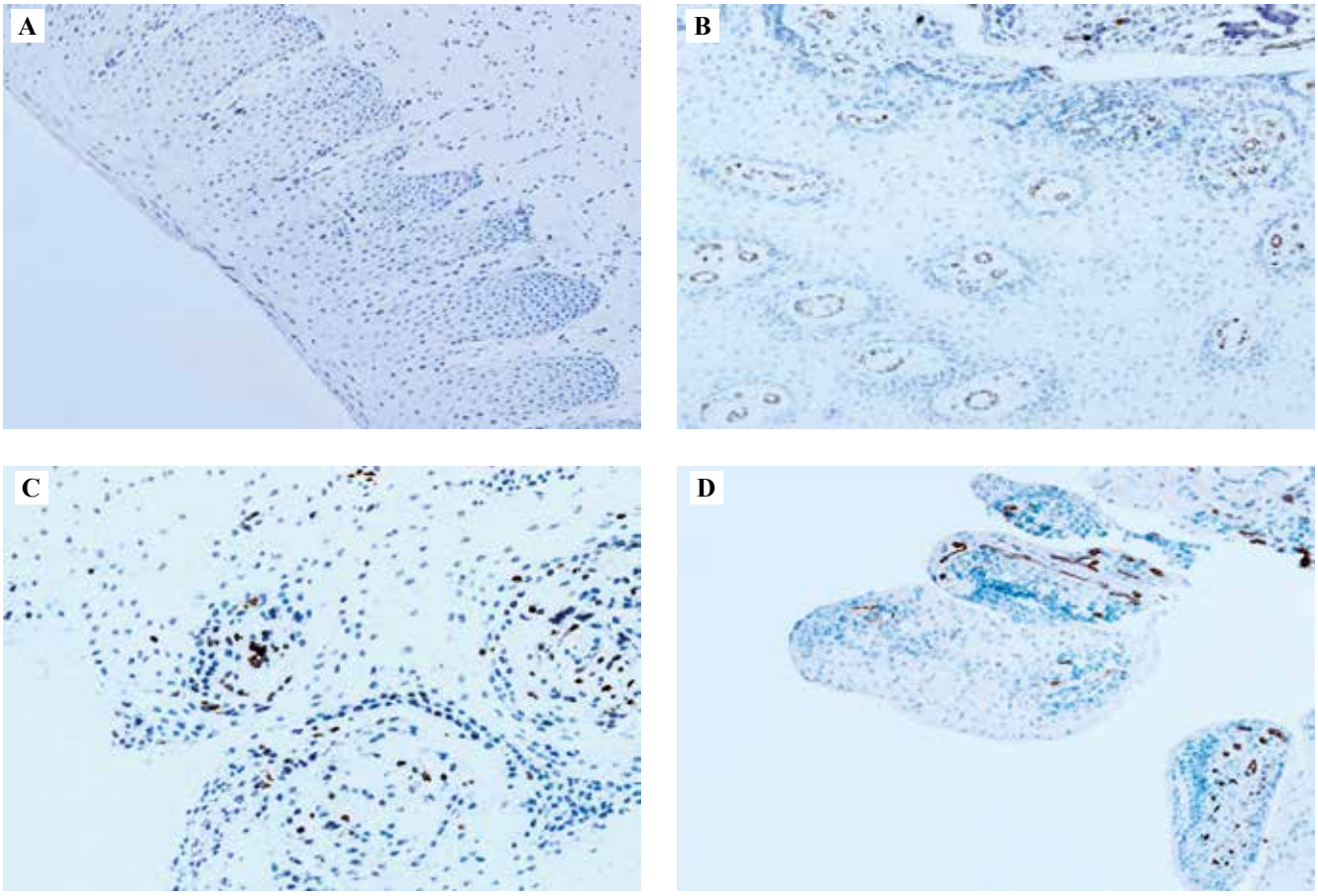


Рис. 1. Изображения иммуногистохимических препаратов для оценки распределения CD163+ клеток в норме и при патологии. A – локализация CD163+ клеток в норме. B – локализация CD163+ клеток эпителия слизистой оболочки ротоглотки при папилломе, не ассоциированной с ВПЧ. C – локализация CD163+ клеток при ВПЧ-ассоциированной папилломе. D – локализация CD163+ клеток эпителия слизистой оболочки ротоглотки при рецидивирующей папилломе. A – ×400, B – ×40, C – ×100, D – ×200

Fig. 1. IHC specimens for assessing the distribution of CD163+ cells in a normal and pathological mucosa. A – localization of CD163+ cells in normal mucosa. B – localization of CD163+ epithelial cells of the oropharyngeal mucosa in HPV-non-associated papilloma. C – localization of CD163+ cells in HPV-associated papilloma. D – localization of CD163+ epithelial cells of the oropharyngeal mucosa in recurrent papilloma. A – ×400, B – ×40, C – ×100, D – ×200

ротоглотки происходит перестройка макрофагального звена иммунного микроокружения, причем характер этой перестройки может различаться в зависимости от ВПЧ-ассоциированности и клинического течения процесса. Сравнительная характеристика возрастных и иммуногистохимических показателей представлена в таблице, где отражены центральные тенденции, вариабельность признаков и статистическая значимость различий между группами.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил положительную связь между реакцией на CD163 и уровнем Ki-67, что указывает на возможную сопряженность изменений макрофагального микроокружения с выраженностью пролиферативных процессов в эпителии слизистой оболочки ротоглотки. Установленная корреляция была умеренной, что позволяет рассматривать ее как отражение функционального взаимодействия между клетками иммунного микроокружения и эпителиальным компонентом патологического очага. Связь возраста с количеством клеток CD163 была слабоположительной, тогда как между возрастом и Ki-67 отмечалась слабая отрицательная зависимость. Эти данные позволяют предположить, что возрастной фактор в исследуемой выборке ограниченно влияет на выраженность пролиферативных и иммуноморфологических изменений по сравнению с характером самого патологического процесса. Соответствующие взаимосвязи представлены в матрице корреляций, отражающей направление и силу ассоциаций между возрастом, пролиферативной активностью и фенотипическими характеристиками клеток в слизистой оболочке ротоглотки (рис. 3).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что папилломатозные изменения СОР сопровождаются не только усилением про-

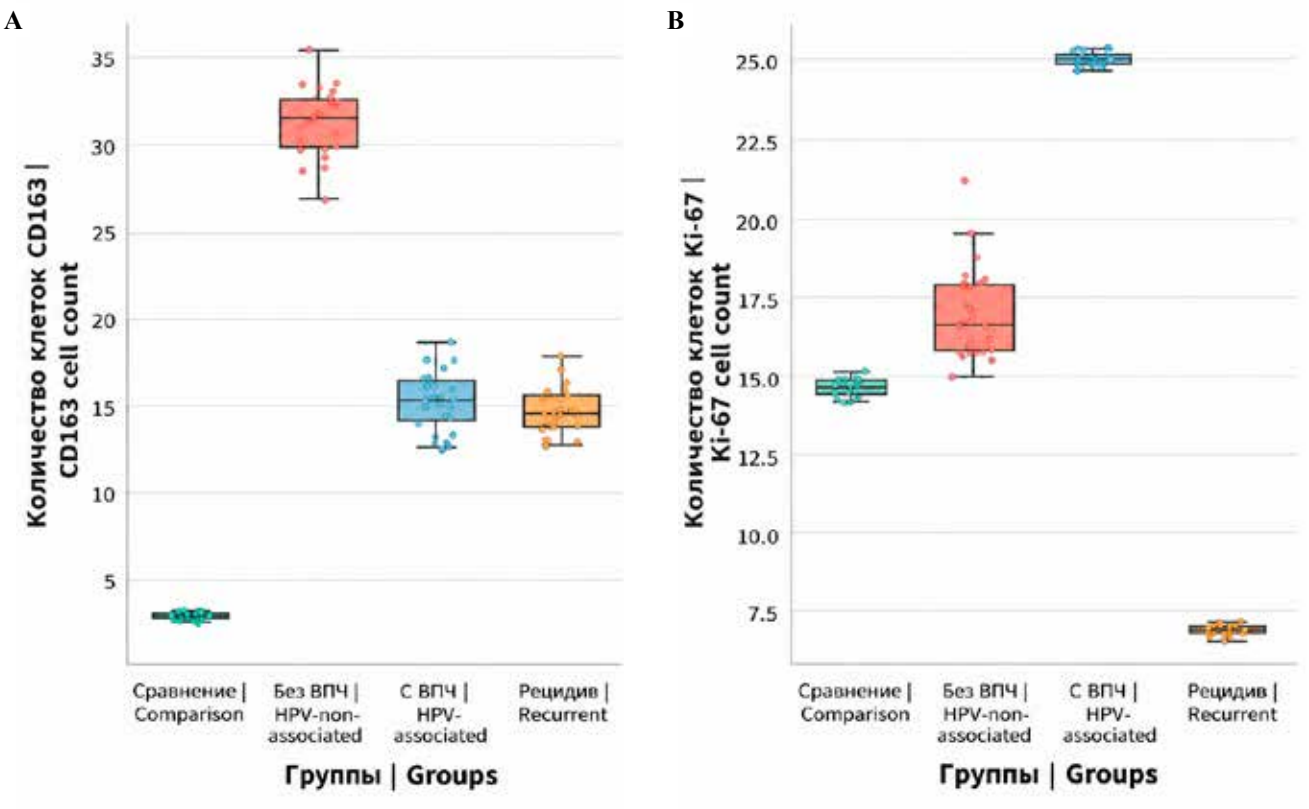


Рис. 2. Диаграммы размахов количества клеток в поле зрения (на 100 клеток) в зависимости от изменений в слизистой оболочке ротоглотки в норме и при различных видах папиллом

Fig. 2. Diagrams of the range of cell counts per 100 cells in normal oropharyngeal mucosa and different types of papillomas

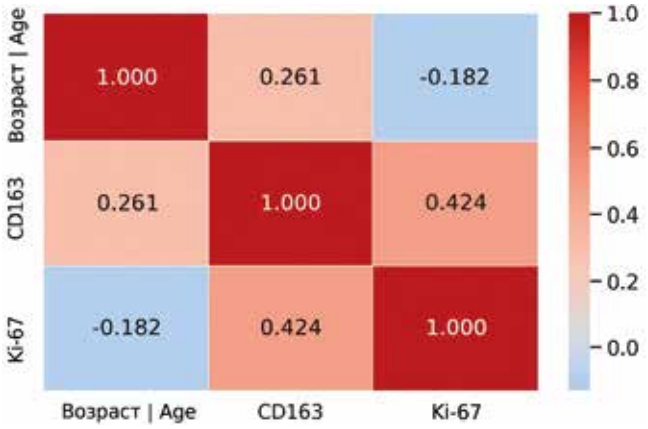


Рис. 3. Матрица корреляции по тесту Спирмена между показателями возраста, пролиферативной активности и фенотипического разнообразия в слизистой оболочке ротоглотки

Fig. 3. Spearman rank correlation for age, proliferative activity, and phenotypic diversity in the pharyngeal mucosa

лиферативной активности эпителия, но и выраженной перестройкой иммунного микроокружения, затрагивающей макрофагальное звено. Установленные различия по количеству клеток CD163 между людьми из группы сравнения и пациентами с ВПЧ-неассоциированными, ВПЧ-ассоциированными и рецидивирующими папилломами позволяют обсуждать папилломатоз ротоглотки не как морфологически однородный процесс, а как спектр состояний с разным соотношением иммунной реактивности и эпителиальной пролиферации.

В современной мировой литературе продемонстрированы результаты того, что заболевания ротоглотки, ассоциированные с вирусом папилломы человека, имеют особую эпидемиологию и биологию [1, 7]. Рост заболеваемости ВПЧ+ орофарингеальным плоскоклеточным раком в последние десятилетия, по данным GLOBOCAN, IARC и ряда крупных обзоров, подтверждает значимость ВПЧ как одного из ведущих факторов патологических изменений в ротоглоточной области [2, 4–7]. При этом большинство исследований сосредоточено на инвазивных карциномах, тогда как доброкачественные и пограничные папилломатозные поражения, особенно в аспекте их иммунного микроокружения, изучены значительно меньше. В этом отношении полученные данные дополняют существующие представления, поскольку демонстрируют, что уже на этапе папилломатозных изменений формируются различные варианты макрофагального ответа, потенциально значимые для дальнейшего течения процесса.

В образцах слизистой оболочки ротоглотки в группе сравнения CD163+ клетки определялись в небольшом количестве и со слабой интенсивностью окрашивания,

Таблица | Table

Сравнительная характеристика возрастных и иммуногистохимических показателей в зависимости от состояния слизистой оболочки ротоглотки в норме и при различных видах папиллом | Comparison of age and IHC parameters across normal and papillomatous oropharyngeal mucosa

Показатель | Marker	Статистический показатель | Statistical indicator	Группа сравнения | Control group	Папилломы, не ассоциированные с ВПЧ | HPV-non-associated papillomas	Папилломы, ассоциированные с ВПЧ | HPV-associated papillomas	Рецидивирующие папилломы | Recurrent papillomas	p-value (тест Краскела–Уоллиса) | p-value (Kruskal–Wallis test)	Значимость | Significance
Возраст | Age	Среднее | Average	32,26	42,96	35,7	45,87	<0,001	+
	СКО | SD	7,2	11,51	12,12	10,97		
	Медиана | Median (Q25; Q75)	32,0 (26,0; 37,0)	46,0 (31,5; 52,0)	40,0 (23,0; 47,0)	45,0 (35,0; 54,0)		
CD163	Среднее | Average	3,4	31,4	15,9	15,4	<0,05	+
	СКО | SD	0,14	2,13	1,67	1,36		
	Медиана | Median (Q25; Q75)	3,41 (3,33; 3,47)	31,74 (29,91; 32,82)	15,88 (14,72; 16,92)	15,13 (14,37; 16,2)		
Ki-67	Среднее | Average	14,7	16,9	24,9	6,7	<0,05	+
	СКО | SD	0,31	1,45	0,21	0,17		
	Медиана | Median (Q25; Q75)	14,68 (14,5; 14,9)	16,56 (15,75; 17,79)	24,91 (24,72; 25,03)	6,72 (6,61; 6,81)		

СКО – среднеквадратичное отклонение | SD – standard deviation

что соответствует физиологическому состоянию тканевых макрофагов в условиях отсутствия выраженной патологической стимуляции. Подобные наблюдения согласуются с общебиологическими представлениями о том, что в нормальной слизистой оболочке макрофаги присутствуют как компонент резидентного иммунного надзора, однако не формируют массивного активированного клеточного пула [11].

В группе папиллом, не ассоциированных с ВПЧ, нами зарегистрированы наиболее высокие показатели CD163. С одной стороны, это может отражать выраженную локальную реакцию иммунного микроокружения на хроническое повреждение, воспаление и тканевую перестройку. С другой стороны, с учетом современной литературы по опухолевой биологии, повышение CD163 обычно трактуется как признак накопления макрофагов М2-подобного профиля, ассоциированных с ремоделированием ткани, ангиогенезом и иммуносупрессивными эффектами. Во многих исследованиях солидных опухолей головы и шеи высокая инфильтрация иммунными клетками коррелировала с неблагоприятными характеристиками микроокружения, однако эти данные преимущественно относятся к инвазивным карциномам [2, 3]. Полученные результаты исследования демонстрируют, что уже в неинвазивных папилломатозных поражениях может формироваться значительный CD163+ пул, что, вероятно, отражает раннюю перестройку местного иммунного контроля.

Вместе с тем простое увеличение числа CD163+ клеток не обязательно эквивалентно полноценной противоопухолевой защите. В ряде современных работ подчеркивается, что макрофагальное микроокружение следует оценивать не только по количеству клеток, но и по их функциональному состоянию и фенотипической направленности [3, 7, 10]. В данном контексте полученные наблюдения, основанные прежде всего на оценке количества и распределения CD163+ клеток, представляются важными. Отмеченные различия в выраженности иммуногистохимической реакции носили дополнительный описательный характер и не использовались как самостоятельный критерий функционального состояния макрофагов. Интенсивное окрашивание CD163 может рассматриваться как косвенный морфофункциональный признак более выраженной активности соответствующего клеточного пула, тогда как снижение интенсивности окрашивания при сохране-

нии клеток в ткани может указывать на изменение их функционального потенциала. Данная трактовка не противоречит современным тенденциям оценки опухолевого микроокружения, где все большее значение придается не только численности иммунных клеток, но и их активационному состоянию.

При ВПЧ-ассоциированных папилломах реакция на CD163 оставалась выше уровня в группе сравнения, однако была существенно ниже, чем при ВПЧ− поражениях. Данный факт представляет интерес в свете данных литературы о способности ВПЧ уклоняться от местного иммунного надзора. Известно, что вирусные белки E6 и E7 нарушают регуляцию клеточного цикла, меняют характер межклеточных взаимодействий и создают условия для иммунного ускользания. Некоторые авторы указывают, что ВПЧ+ поражения ротоглотки характеризуются своеобразным иммунным профилем, включающим сложное сочетание противовирусного ответа, иммунной толерантности и локальной иммуносупрессии [2, 4, 6–8]. В этом отношении снижение уровня CD163 по сравнению с ВПЧ− папилломами может отражать не просто меньшую выраженность воспалительной реакции, а иной тип организации иммунного микроокружения, связанный с вирусной персистенцией и изменением функционального статуса макрофагов.

Стоит отметить, что именно в группе ВПЧ-ассоциированных папиллом была выявлена максимальная пролиферативная активность по Ki-67. Данный аспект хорошо соотносится с фундаментальными представлениями о молекулярной биологии ВПЧ-индуцированных поражений: экспрессия вирусных онкобелков E6 и E7 приводит к инактивации ключевых регуляторов клеточного цикла, включая p53 и pRb-зависимые пути, вследствие чего усиливается вход клеток в пролиферативный цикл. В мировой литературе Ki-67 традиционно рассматривается как один из маркеров интенсивности клеточного обновления и неопластической активности, а для ВПЧ-ассоциированных поражений характерна более выраженная пролиферация эпителиального компонента [3, 8]. Полученные данные согласуются с опубликованными результатами и подтверждают, что ВПЧ-ассоциированные папилломы обладают более активным пролиферативным фенотипом по сравнению с ВПЧ− аналогами.

Интересен факт сочетания в группе пациентов с ВПЧ-ассоциированными папилломами относительно более низкого уровня CD163 по сравнению с группой пациентов с ВПЧ-неассоциированными папилломами и одновременно наиболее высокого Ki-67. Данное соотношение позволяет предположить, что в этих поражениях пролиферативное преимущество эпителия может формироваться на фоне не столько выраженной макрофагальной инфильтрации, сколько качественно изменённого иммунного микроокружения, недостаточно ограничивающего вирус-индуцированное клеточное обновление. Подобная интерпретация согласуется с данными литературы о том, что ВПЧ-ассоциированные процессы могут демонстрировать высокую биологическую активность эпителия даже при отсутствии грубого воспалительного ответа [2, 6, 10].

Рецидивирующие папилломы в исследовании характеризовались умеренным уровнем CD163 и минимальными значениями Ki-67 среди патологических групп. На первый взгляд такой профиль может показаться парадоксальным, поскольку рецидив обычно ассоциируется с агрессивностью процесса. Тем не менее в мировой литературе неоднократно подчеркивается, что рецидивирование не всегда определяется исключительно высокой текущей пролиферацией. Оно может быть связано с сохранением патологического клеточного клона, неполной элиминацией измененной ткани, особенностями локального микроокружения, нарушением иммунного контроля и повторной активацией остаточных очагов. Следовательно, низкий Ki-67 при рецидивирующих папилломах может отражать не отсутствие биологического потенциала, а иной режим существования патологического очага – более «персистирующий», чем активно экспансивный. Умеренная, но не высокая реакция на CD163 в этой группе также может свидетельствовать о неполноценной или истощенной перестройке макрофагального звена, недостаточной для полноценного контроля над очагом.

С данных позиций полученные результаты представляют интерес и в более широком патогенетическом контексте. В ряде современных исследований по опухолям головы и шеи подчеркивается, что наличие иммунных клеток в ткани не всегда означает сохранность их эффекторных свойств [1–3, 6]. Напротив, опухолевое или предопухолевое микроокружение способно переводить макрофаги в фенотип, поддерживающий хроническое воспаление, ремоделирование матрикса и толерантность к патологически измененному эпителию. Поэтому для интерпретации CD163 важно учитывать прежде всего количество и распределение позитивных клеток в ткани, тогда как особенности окрашивания могут иметь лишь вспомогательное описательное значение. В настоящем исследовании особенности окрашивания учитывались только как дополнительный морфологический признак и не служили основанием для прямых выводов о функциональном состоянии клеточного пула.

Выявленная положительная корреляция между CD163 и Ki-67 заслуживает отдельного обсуждения. В мировой литературе связь между макрофагальным микроокружением и пролиферативной активностью эпителия описана для многих солидных опухолей, включая новообразования головы и шеи [2, 3, 6]. Макрофаги через секрецию цитокинов, факторов роста и протеаз способны влиять на пролиферацию, дифференцировку и ремоделирование ткани. Полученная умеренная положительная корреляция подтверждает наличие сопряженности между состоянием макрофагального звена и интенсивностью эпителиального обновления. При этом умеренная, а не сильная величина коэффициента указывает, что пролиферация

определяется не только макрофагальным компонентом, но и рядом других факторов – в частности, вирусной нагрузкой, молекулярными нарушениями клеточного цикла, характером стромально-эпителиальных взаимодействий и клиническими особенностями процесса.

Обнаруженные возрастные различия также в целом не противоречат данным литературы. Хотя ВПЧ-ассоциированные поражения ротоглотки нередко описываются у более молодых пациентов по сравнению с классическими ВПЧ− вариантами злокачественных опухолей, в пределах папилломатозных изменений возрастной фактор, по-видимому, играет менее определяющую роль, чем биология самого очага. Выявленные слабые корреляции возраста с CD163 и Ki-67 подтверждают, что возраст в данной выборке не был главным детерминантом морфофункциональных изменений, тогда как решающее значение имели ВПЧ-статус и характер клинического течения.

Следует отметить, что полученные данные вписываются в современную концепцию гетерогенности заболеваний ротоглотки, согласно которой ВПЧ+ и ВПЧ− процессы различаются не только по этиологии, но и по молекулярному профилю, иммунному ландшафту и клиническому поведению. Если в большинстве опубликованных работ основной акцент сделан на различиях между ВПЧ+ и ВПЧ− орофарингеальным раком, то в настоящем исследовании показано, что подобная гетерогенность прослеживается уже на уровне папилломатозных изменений. Это имеет практическое значение, поскольку указывает на перспективность более ранней стратификации очагов по признакам пролиферативной активности и состояния иммунного микроокружения.

В то же время результаты исследования позволяют поставить вопрос о морфофункциональной несводимости количества иммунных клеток к их реальной биологической роли. Наличие значительного пула CD163+ клеток в ВПЧ− папилломах и более низкие значения данного маркера при ВПЧ-ассоциированных поражениях с высокой пролиферацией показывают, что количественная оценка без учета интенсивности сигнала и клинико-морфологического контекста может быть недостаточной. В этом отношении иммуногистохимическая оценка должна интерпретироваться комплексно – с учетом локализации клеток, силы экспрессии, сочетания с Ki-67 и характера течения процесса.

С практической точки зрения полученные данные подтверждают перспективность использования CD163 и Ki-67 как взаимодополняющих маркеров при морфологической оценке папиллом ротоглотки. Ki-67 отражает пролиферативный потенциал эпителиального компонента, тогда как CD163 характеризует особенности макрофагального микроокружения. Их совместный анализ может способствовать более точной морфологической характеристике биологических особенностей поражения и рассматриваться как основание для дальнейших исследований прогностической значимости этих маркеров. Однако на основании настоящего исследования делать окончательные выводы о возможности выделения групп повышенного риска и выборе персонализированной тактики наблюдения преждевременно.

Ограничением исследования является то, что интерпретация CD163 как показателя функционального состояния макрофагов основывается на иммуногистохимической визуализации и полуколичественной оценке окрашивания, тогда как окончательная верификация функционального фенотипа требует расширения панели маркеров и, по возможности, молекулярных методов анализа. Кроме того, сопоставление с мировой литературой затрудняется тем, что большинство зарубежных работ посвящено инвазивным карциномам СОР, а не папилломатозным изменениям слизистой оболочки ротоглотки. Тем не менее именно это обстоятельство подчеркивает новизну настоящего исследования и его значение для расширения представлений о ранних этапах патологической перестройки тканей ротоглоточной области.

Дополнительное ограничение – отсутствие анализа отдаленных клинических исходов, что не позволяет в рамках настоящей работы определить прогностическую эффективность сочетанной оценки CD163 и Ki-67. Кроме того, группа рецидивирующих папиллом требует дальнейшей стратификации с учетом ВПЧ-статуса и клинических особенностей течения.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что папилломатозные изменения слизистой оболочки ротоглотки сопровождаются выраженной гетерогенностью как макрофагального иммунного микроокружения, так и пролиферативной активности эпителия. Установлено, что наиболее высокий уровень реакции на CD163 характерен для папиллом, не ассоциированных с ВПЧ, тогда как ВПЧ-ассоциированные поражения отличаются максимальными значениями Ki-67, что отражает преобладание пролиферативного компонента в их биологическом поведении. Рецидивирующие папилломы характеризуются умеренной реакцией на CD163 и низкой пролиферативной активностью, что позволяет предполагать особый, вероятно персистирующий, вариант течения патологического процесса. Выявленная положительная корреляция между CD163 и Ki-67 подтверждает взаимосвязь между перестройкой иммунного микроокружения и эпителиальным обновлением. Полученные результаты обосновывают целесообразность комплексной морфологической оценки маркеров CD163 и Ki-67 для более точной характеристики папиллом слизистой оболочки ротоглотки и уточнения их патогенетических особенностей. Вместе с тем выводы о прогностической ценности данной комбинации маркеров, возможностях выделения групп повышенного риска, определения зоны потенциальной малигнизации и выбора персонализированной тактики наблюдения требуют дальнейших проспективных исследований с анализом клинических исходов.

Вклад авторов
Концепция и дизайн исследования – Г.В. Рева, С.В. Иченко, Б.О. Щеглов.
Сбор и обработка материала – С.В. Иченко, И.В. Рева, А.Р. Ким, А.С. Золотов, Ю.А. Красников, Ю.И. Гайнуллина, С.Н. Щеглова.
Написание текста – Б.О. Щеглов, С.В. Иченко.
Редактирование – Г.В. Рева.

Author contributions
Conceived the study and designed the experiment – G.V. Reva, S.V. Ichenko, B.O. Shcheglov.
Collected the data and performed the analysis – S.V. Ichenko, I.V. Reva, A.R. Kim, A.S. Zolotov, Yu.A. Krasnikov, Yu.I. Gainullina, S.N. Shcheglova.
Wrote the paper – B.O. Shcheglov, S.V. Ichenko.
Edited the manuscript – G.V. Reva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Migliaro M, Massuh D, Infante MF, Brahm AM, San Martín MT, Ortuño D.* Role of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in the development of oropharyngeal cancer: a literature review. Int J Dent. 2022;2022:3191569. DOI: 10.1155/2022/3191569.
2. *Yan Q, Chen P, Chen X, Chen G, Luo L, Ruan P et al.* Expression of CK7, CK19 and p16 in HPV-mediated oropharyngeal squamous cell carcinoma. PeerJ. 2024;12:e18286. DOI: 10.7717/peerj.18286.
3. *Zhou B, Li D, Chen X, Cai F, Cui J, Liu S et al*. Transformation zone at the vallate papillae: a significant source of papillomavirus infection at the base of the tongue? J Cancer Res Clin Oncol. 2024;150(11):492. DOI: 10.1007/s00432-024-06016-6.
4. *Katabathina VS, Ghannam S, Chen M, Desalme B, Gabos R, Emejulu I et al*. Update on pathologic conditions, imaging findings, prevention, and management of human papillomavirus-related neoplasms. Radiographics. 2024;44(8):e230179. DOI: 10.1148/rg.230179.
5. *Tan CX, Yeo SW, Wong YP, Tan GC*. Globus pharyngeus due to a lymphangiomatous polyp arising from the tonsil. Malays J Pathol. 2023;45(2):271–3. PMID: 37658536.
6. *Luna AJ, Young JM, Sterk RT, Bondu V, Schultz FA, Kusewitt DF et al*. Inhibition of cellular MEK/ERK signaling suppresses murine papillomavirus type 1 replicative activities and promotes tumor regression. bioRxiv [Preprint]. 2023.03.14.532042. DOI: 10.1101/2023.03.14.532042.
7. *Andrei EC, Baniţă IM, Munteanu MC, Busuioc CJ, Mateescu GO, Mălin RD et al*. Oral papillomatosis: its relation with human papillomavirus infection and local immunity – an update. Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1103. DOI: 10.3390/medicina58081103.
8. *Shigeishi H*. Association between human papillomavirus and oral cancer: a literature review. Int J Clin Oncol. 2023;28(8):982–9. DOI: 10.1007/s10147-023-02327-9.
9. *Roza ALOC, Fonsêca TC, Mariz BALA, Penafort PVM, Martínez-Flores R, Marshall-Baburizza M et al*. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia: report of 5 illustrative cases from Latin America. Head Neck Pathol. 2023;17(4):921–31. DOI: 10.1007/s12105-023-01589-z.
10. *Urias-Barreras CM, Rendón-Maldonado JG, Villalobos-Rodelo JJ, Ramón-Gallegos E, Rodríguez-Archilla A*. Benign HPV-associated oral, oropharyngeal and sinonasal lesions in anatomical and oral pathology laboratories in Mexico. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2026;127(5):102827. DOI: 10.1016/j.jormas.2026.102827.
11. *Reva I, Stegniy K, Dvoinikova E, Mozhilevskaya E, Fleischman M, Ichenko S et al*. The role of CD34-positive cells in the angiogenesis of malignant tissues. Arch EuroMedica. 2022;12(1):8–10. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/1.2.

Информация об авторах

Богдан Олегович Щеглов – кандидат медицинских наук, медицинский аналитик данных Медицинского комплекса, ассистент департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Станислав Владимирович Иченко – кандидат медицинских наук, руководитель Центра отоларингологии и челюстно-лицевой хирургии, врач отоларинголог-хирург, доцент департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Иван Владимирович Рева – доктор медицинских наук, профессор департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Александр Сергеевич Золотов – доктор медицинских наук, врач-травматолог, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Юрий Александрович Красников – доктор медицинских наук, профессор кафедры теории и методики адаптивной физической культуры Дальневосточного федерального университета.

Светлана Николаевна Щеглова – кандидат педагогических наук, доцент кафедры педагогических наук Северо-восточного государственного университета.

Александр Русланович Ким – врач стоматолог-ортопед ООО «ДЕНТАЛЛЮКС СЕРВИС».

Юлия Игоревна Гайнуллина – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Владивостокского государственного университета.

Галина Витальевна Рева – доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Author information

Bogdan O. Shcheglov – Cand. Sci. (Med.), Medical Analytics of Medical Complex, Assistant, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.
http://orcid.org/0000-0002-2262-1831

Stanislav V. Ichenko – Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Otolaryngology and Maxillofacial Surgery, Otolaryngologist-Surgeon, Associate Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.
http://orcid.org/0000-0001-5260-0954

Ivan V. Reva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.
http://orcid.org/0000-0002-3727-393X

Alexander S. Zolotov – Dr. Sci. (Med.), Traumatologist, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.
http://orcid.org/0000-0002-0045-9319

Yuriy A. Krasnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Theory and Methodology of Adaptive Physical Culture, Far Eastern Federal University.
https://orcid.org/0000-0002-0388-1777

Svetlana N. Shcheglova – Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Pedagogical Sciences, North-Eastern State University.
http://orcid.org/0000-0001-5898-9120

Alexander R. Kim – Dentist-Orthopedist, LLC “DENTALLUX SERVICE”.
http://orcid.org/0009-0006-2911-9883

Yulia I. Gaynullina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Biomedical Sciences, Vladivostok State University.
https://orcid.org/0000-0003-2694-3712

Galina V. Reva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.
http://orcid.org/0000-0001-6502-4271