

Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы

А.А. Камалов^{1, 2, 3}, Л.М. Михалева^{3, 4}, В.Б. Матвеев^{1, 2, 5}, В.К. Карпов^{1, 2, 3}, Д.А. Охоботов^{1, 2},
О.А. Османов^{1, 3}, Э.П. Акопян^{3, 4}, Б.М. Шапаров^{1, 2}

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10;

²кафедра урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42;

⁴Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Омар Асланович Османов omar_osmanov07@mail.ru

Рак предстательной железы – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Вирусные инфекции могут являться факторами риска в канцерогенезе в предстательной железе. На основании обзора литературы можно сделать предположение о патогенетической роли вирусных инфекций в канцерогенезе в предстательной железе. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы, решение которой может внести большой вклад в диагностику и профилактику рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, вирусная инфекция, полимеразная цепная реакция, онкология, морфология

Для цитирования: Камалов А.А., Михалева Л.М., Матвеев В.Б. и др. Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(2):182–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189

Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review

A.A. Kamalov^{1, 2, 3}, L.M. Mikhaleva^{3, 4}, V.B. Matveev^{1, 2, 5}, V.K. Karpov^{1, 2, 3}, D.A. Okhobotov^{1, 2}, O.A. Osmanov^{1, 3}, E.P. Akopyan^{3, 4},
B.M. Shaparov^{1, 2}

¹Medical Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³City Clinical Hospital No. 31, Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁴A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Omar Aslanovich Osmanov omar_osmanov07@mail.ru

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases in men. Viral infections can be risk factors for prostate carcinogenesis. Based on the literature review, an assumption can be made about the pathogenetic role of viral infections in prostate carcinogenesis. Further study of this problem is required, the solution of which can make a great contribution to the diagnosis and prevention of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, viral infection, polymerase chain reaction, oncology, morphology

For citation: Kamalov A.A., Mikhaleva L.M., Matveev V.B. et al. Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):182–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1276000 новых случаев РПЖ, а 359 тыс. мужчин погибают от этого заболевания. По прогнозам некоторых исследователей, в 2030 г. в мире число заболевших РПЖ составит 2,3 млн, а количество смертельных исходов от него — порядка 740 тыс. [1]. Самые высокие показатели заболеваемости обнаружены в Австралии/Новой Зеландии, Северной Америке, Западной и Северной Европе, Карибском бассейне, самые низкие показатели — в Южной и Центральной Азии, Северной Африке, Юго-Восточной и Восточной Азии [2]. По статистике на 2019 г., в структуре онкологических заболеваний в России среди мужчин РПЖ находился на 2-м месте (15,7 %) после рака легкого (16,3 %). По данным за 2019 г., в России впервые выявлено 45 763 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель соответствовал 43,48 на 100 тыс. населения. Абсолютное число умерших от РПЖ в России в 2019 г. составило 13205 [3].

Факторы риска

Рак предстательной железы довольно редко встречается у мужчин в возрасте до 45 лет. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая максимальных показателей в группе 65–74 лет, поэтому пожилой возраст является основным фактором риска развития РПЖ [4]. Предполагается, что это связано с тем, что с возрастом накапливаются последствия кумулятивных воздействий экологических факторов с формированием клеточных повреждений, ведущих к неоплазии. К немаловажным факторам в патогенезе РПЖ также относят наследственность, расовую/этническую принадлежность, факторы, связанные с образом жизни (ожирение, употребление алкоголя, табакокурение, особенности питания (употребление большого количества животных жиров), уровень сывороточного тестостерона, профессиональную вредность, работу в ночные смены) [5, 6].

В патогенезе РПЖ также большое значение имеют инфекционные агенты [7]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, инфекции могут приводить к хроническому воспалению, которое индуцирует воспалительное микроокружение, способствующее пролиферации злокачественных клеток, ангиогенезу и метастазированию, а также разрушает адаптивные иммунные реакции и изменяет ответ на гормональные и химиотерапевтические агенты [8, 9].

Роль вируса папилломы человека в канцерогенезе в предстательной железе

В структуре заболеваемости с каждым годом наблюдается рост более чем в 10 раз встречаемости урогенитальной папилломавирусной инфекции. Это объясняется тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ)

является высококонтагиозной и одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем, которая выделяется у 13 % населения [10, 11].

Вирусы папилломы человека относятся к подгруппе А семейства паповирусов (*Papoviridae*). Вирионы ВПЧ имеют сферическую форму, диаметр до 55 нм. Капсид с кубическим типом симметрии построен из 72 капсомеров. Геном представлен циклически замкнутой двухнитевой ДНК с молекулярной массой 35 мДа. Изолированная ДНК обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. В составе вириона присутствуют 2 слоя структурных белков, обозначаемых буквой Е. Внутренние белки, соединенные с ДНК, являются клеточными гистонами, а капсидные белки — типоспецифическими антигенами.

Различают ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Среди высокоонкогенных выделяют 16 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82-й. ВПЧ типов высокого риска (онкогенные) могут вызывать рак шейки матки или тяжелые интраэпителиальные поражения (предраковые состояния). Такие потенциально опасные вирусы обнаруживают в 95–100 % случаев преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки. Однако только ВПЧ 2 типов — 16-го и 18-го — ответственны за возникновение более 70 % случаев рака шейки матки.

В изучении канцерогенеза, ассоциированного с ВПЧ, установлено, что наиболее известными являются исследования, посвященные ВПЧ-индуцированному раку шейки матки. При длительной вирусной нагрузке онкогенными штаммами происходит озлокачествление эпителиальных клеток. Под действием экспрессированных вирусных онкогенов *E6* и *E7* возникает инактивация супрессоров опухолевого роста *p53* и *Rb* (белок ретинобластомы). Ввиду изменения нормальных функций данных супрессоров клетка начинает бесконтрольно делиться, что приводит к опухолеобразованию. Супрессия противоопухолевых свойств данных белков зависит от активности вируса: у вирусов с высокой активностью образуемые комплексы *E6*–*p53* и *E7*–*pRb* сохраняют стабильность, а инфицированные клетки, как правило, малигнизируются [12].

Данные научных исследований

В 1990 г. P.J. McNicol и J.G. Dodd впервые идентифицировали ДНК ВПЧ в тканях предстательной железы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13]. Известно, что ВПЧ-инфекция является одной из причин интрапростатического воспаления, и есть данные, показывающие, что хроническое воспаление участвует в регуляции клеточных событий также при канцерогенезе в предстательной железе [14].

На сегодняшний день актуальная цель многих исследований — оценка потенциальной роли вирусной этиологии РПЖ.

М.І. Dávila-Rodríguez и соавт. в 2016 г. провели исследование с участием 87 пациентов с установленным диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ, которые подверглись генотипированию ВПЧ с помощью метода INNO LiPA для выявления 28 типов ВПЧ высокого и низкого риска. Распространенность ВПЧ составила 14,9 % (13/87). Инфекция ВПЧ была положительной у 19,4 % (12/62) пациентов с РПЖ и у 4,0 % (1/25) пациентов с ДГПЖ. Среди пациентов с РПЖ наблюдалась более высокая частота инфицирования ВПЧ, чем среди пациентов с ДГПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что ВПЧ-инфекция может повышать риск РПЖ [15].

Группа иранских ученых в 2016 г. провела исследование, в котором оценивалась частота различных типов ВПЧ при РПЖ и ДГПЖ в провинции Керман (Иран) с помощью метода ПЦР. Результаты показали, что ДНК ВПЧ обнаружена в 20 % из 200 образцов РПЖ, из них 80 % — с типами ВПЧ высокого риска: 40 % — с 16-м и 18-м типами, 30 % — с 31-м и 33-м типами и 10 % — с 54-м типом. ДНК ВПЧ высокого риска обнаружена только в 2 % образцов ДГПЖ. Результаты данного исследования подтверждают роль ВПЧ-инфекции высокого риска в канцерогенезе в предстательной железе. В частности, ВПЧ 16-го и 18-го типов могут играть важную роль в развитии РПЖ [16].

В том же году L. Huang и соавт. изучали корреляцию инфекций ВПЧ 16-го и 18-го типов с риском РПЖ. Для анализа использовались образцы тканей 75 пациентов с РПЖ и 73 пациентов с ДГПЖ. Для выявления ВПЧ 16-го и 18-го типов в образцах применялись иммуногистохимический анализ и ПЦР в сочетании с анализом обратного дот-блоттинга. С помощью иммуногистохимического анализа были выявлены 16 (21,3 %) случаев ВПЧ 16-го и 18-го типов в группе РПЖ и 7 (9,5 %) наблюдений в группе ДГПЖ. ПЦР в сочетании с анализом обратного дот-блоттинга позволила выявить в группе РПЖ 17 (22,6 %) случаев инфекции ВПЧ 16-го типа и 13 (17,8 %) случаев ВПЧ 18-го типа, в том числе 4 случая ВПЧ 16-го и 18-го типов, что значительно превышает данные в группе ДГПЖ: 6 (8,2 %) наблюдений с инфекцией ВПЧ 16-го типа, 3 (4,1 %) — с ВПЧ 18-го типа и отсутствие положительных результатов ВПЧ 16-го и 18-го типов ($p = 0,001$). Авторами обнаружено, что риск инфекций ВПЧ 16-го и 18-го типов коррелирует с клинической стадией и оценкой по шкале Глисона РПЖ ($p < 0,05$), но не с возрастом пациента [17].

W.K. Glenn и соавт. провели исследование, в котором выявляли ВПЧ методом ПЦР в биопсийных образцах предстательной железы 52 мужчин с ДГПЖ, у которых через 1–10 лет развился РПЖ. Скрининг на ВПЧ с использованием ПЦР был выполнен в 28 из 52 образцов. Гены ВПЧ *L1* выявлены у 13 пациентов с ДГПЖ и у 8 пациентов с РПЖ. Гены ВПЧ *E7* были идентифицированы в 23 (82 %) случаях с ДГПЖ и в 19 (68 %) — с РПЖ.

Одинаковые типы ВПЧ присутствовали у пациентов как с ДГПЖ, так и с РПЖ, выявленным позднее в 9 эпизодах. ВПЧ 16-го типа был определен в 15 и 3 % случаев ДГПЖ и РПЖ, ВПЧ 18-го типа — в 26 и 16 % соответственно. Онкопротеин *E7* был положительным в 23 (82 %) из 28 образцов ДГПЖ, но только в 8 (29 %) из 28 образцов РПЖ. Более выраженная экспрессия простатического специфического антигена наблюдалась в 26 (50 %) из 52 образцов РПЖ по сравнению с образцами ДГПЖ у тех же пациентов. Результаты этого исследования подтверждают, что ВПЧ высокоонкогенных типов присутствуют в тканях предстательной железы с доброкачественной гиперплазией до развития ВПЧ-положительного РПЖ у тех же пациентов. Кроме этого, гораздо более выраженная экспрессия онкопротеина *E7* в образцах ДГПЖ свидетельствует о том, что онкогенная активность ВПЧ считается ранним явлением в онкогенезе предстательной железы [18].

Целью работы O. Medel-Flores и соавт. было выявление взаимосвязи между возникновением РПЖ и ВПЧ у жителей Мексики. Изучены 356 парафиновых блоков от неродственных мужчин с РПЖ или с ДГПЖ, при этом последние служили контрольной группой. Высокоонкогенные ВПЧ обнаружены в 37 (19,6 %) из 189 образцов РПЖ и в 16 (9,6 %) из 167 образцов ДГПЖ ($p = 0,01$). Эти данные предполагают, что высокоонкогенные ВПЧ могут играть роль в развитии РПЖ. ВПЧ-52 и -58 были наиболее частыми генотипами (33 и 17 % соответственно), выявленными в изученной популяции. Койлоциты, представляющие собой патогномичный признак инфекции, были обнаружены во всех ПЦР *in situ* ВПЧ-положительных образцов. Также ученые наблюдали повышенную экспрессию p16-INK4A в ВПЧ-положительных по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами, косвенно подтверждая присутствие онкопротеина *E7* [19]. Эти результаты демонстрируют, что ВПЧ играет важную роль в развитии РПЖ.

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Г.М. Волгарева и соавт. методом ПЦР исследовали материал 17 больных РПЖ, полученный после радикальной простатэктомии, на наличие ВПЧ 16-го типа. Для лучшей сохранности ДНК были использованы криоконсервированные образцы опухолей. ДНК онкогена *E7* ВПЧ 16-го типа обнаружена в материалах 7 из 17 больных РПЖ, в том числе во всех 5 случаях, когда ДНК была выделена из гомогенных областей РПЖ. Полученные результаты позволяют предполагать, что ВПЧ 16-го типа может присутствовать в предстательной железе больных РПЖ [20]. Также этой группой авторов проведен анализ данных тех же пациентов для выявления у них ВПЧ 18-го типа. Онкоген *E7* был обнаружен в 2 из 17 клинических наблюдений [12]. В совокупности с ранее полученными данными этот результат позволяет предполагать, что ВПЧ 16-го и 18-го типов являются канцерогенными.

По данным систематического обзора М. Moghooft и соавт., включившего 24 исследования с участием 5546 пациентов с РПЖ, выявлена значимая взаимосвязь между инфекцией ВПЧ и риском РПЖ (отношение рисков (ОР) 1,281; $p = 0,026$). Наиболее часто встречаемым у пациентов с РПЖ был генотип ВПЧ-16 (ОР 1,60; $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают потенциальную патогенетическую связь инфекции ВПЧ с повышенным риском РПЖ [21]. G.I. Russo и соавт. провели крупный метаанализ данных 6321 участника, в котором выявляли наличие ДНК или антител ВПЧ в тканях предстательной железы. Результаты показали, что корреляция ВПЧ 18-го типа с РПЖ отсутствует, а ВПЧ 16-го типа следует рассматривать как потенциальный фактор, который может быть связан с риском развития РПЖ [22].

В исследование W.K. Glenn и соавт. были включены 52 пациента с гистологически верифицированной ДГПЖ, у которых в течение 10 лет развился РПЖ. Была отмечена значительно более высокая экспрессия онкобелков ВПЧ E7 в биоптатах с ДГПЖ по сравнению с таковой в биоптатах РПЖ, который впоследствии развился у тех же пациентов. Это наблюдение предполагает, что онкогенная активность ВПЧ является ранним предиктором в большинстве случаев канцерогенеза в предстательной железе [18].

М. Fatemipour и соавт. изучали влияние роли ВПЧ в развитии РПЖ. Были отобраны 116 мужчин: 72 пациента с РПЖ и 44 мужчины с ДГПЖ (контрольная группа). Определены уровни экспрессии генов ВПЧ (E2, E6 и E7) и клеточных генов, в том числе антиапоптотических медиаторов (Bcl-2 и сурвивина), оценены белки-супрессоры опухолей (Rb и p53) и некоторые медиаторы, участвующие в резистентности и инвазивности anoikis (E-кадгерин, N-кадгерин, Twist, RPTN13 и SLUG). ВПЧ был идентифицирован в 36,1 % случаев РПЖ и в 15,9 % образцов контрольной группы, кроме того, обнаружена статистически значимая взаимосвязь между наличием ВПЧ и РПЖ (ОР 1,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,8–1,8; $p = 0,023$). Наиболее распространены ВПЧ 16-го и 18-го типов. Авторы из Ирана предполагают, что ВПЧ-инфекция может быть вовлечена в развитие метастазов РПЖ путем модуляции генов, связанных с резистентностью к апоптозу [23].

В исследовании J.S. Lawson и W.K. Glenn рассмотрели такие инфекционные патогены, как кишечная палочка, кутибактерии, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса, ВПЧ, полиомавирусы, микоплазмы, в качестве возможных триггеров РПЖ. Авторы утверждают, что ВПЧ является единственным патогеном с доказанной онкогенной способностью [24].

А. Khatami и соавт. оценивали взаимосвязь между уровнями экспрессии генов ВПЧ и экспрессией вы-

бранных клеточных микроРНК (miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-34a, miR-150-5p и miR-155) и их генов-мишеней (p53, Rb, c-Myc, TIMP-1, MMP-2, MMP-9, PDCD4, Bcl-2 и сурвивин). Выявление и генотипирование ВПЧ были выполнены на тканях 112 пациентов с РПЖ и 39 мужчин контрольной группы. Профиль экспрессии микроРНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени на основе SYBR Green. Ген ВПЧ был обнаружен в 28,7 % (21/73) образцов ткани РПЖ и в 17,94 % (7/39) контрольных образцов. Не выявлено значимой взаимосвязи между наличием ВПЧ-инфекции и РПЖ (ОР 2,01; 95 ДИ 0,8–5,68; $p = 0,102$). Результаты данного исследования показали, что ВПЧ-положительный РПЖ имеет иной профиль микроРНК по сравнению с ВПЧ-отрицательным РПЖ, что, в свою очередь, может указывать на возможную роль ВПЧ в канцерогенезе РПЖ [25].

С другой стороны, имеется ряд научных работ, утверждающих, что ВПЧ не играет роли в канцерогенезе РПЖ.

С.Т. Harriet и соавт. исследовали распространенность вирусных инфекций у больных РПЖ в Великобритании. Были протестированы 100 образцов предстательной железы на наличие ДНК ксенотропного вируса мышинного лейкоза, семейства полиомавирусов, влагалищной трихомонады и ВПЧ. В ходе проведенного исследования лишь в 1 исследуемом образце выявлена слабopоложительная экспрессия ДНК ВПЧ 16-го типа [26].

М. Aydin и соавт. изучали наличие ВПЧ и полиморфизма кодона 72 p53 с помощью ПЦР и пиросеквенирования в материале 96 пациентов, полученном при оперативном лечении по поводу ДГПЖ и РПЖ. В основную группу вошли 60 пациентов с РПЖ, перенесших открытую радикальную простатэктомию, в контрольную группу – 36 пациентов с ДГПЖ после чреспузырной аденомэктомии. По данным ПЦР ни в одном из 36 образцов ткани контрольной группы ДНК ВПЧ не выявлена, в основной группе ДНК ВПЧ была положительной только в 1 (1,7 %) из 60 образцов РПЖ. Тип ВПЧ этого образца был идентифицирован как ВПЧ-57 [27].

R. Tachezu и соавт. оценивали наличие и типы ДНК ВПЧ методом ПЦР в гистологическом материале 146 пациентов с ДГПЖ ($n = 95$) и РПЖ ($n = 51$). По данным исследования статистически значимых различий в распространенности ДНК ВПЧ между пациентами с ДГПЖ (2 %) и пациентами с РПЖ (2 %) не отмечено ($p = 1,000$). Исследователи пришли к выводу о том, что инфекция ВПЧ не связана с онкогенезом предстательной железы у мужчин [28]. S. Sutcliffe и соавт. сообщили о результатах проспективного исследования роли ВПЧ 16, 18 и 31-го серотипов в развитии РПЖ. В основную группу вошли 616 пациентов с РПЖ, в контрольную – 616 мужчин без РПЖ. При тестировании

на наличие антител иммуноглобулинов класса G к ВПЧ 16, 18 и 31-го типов статистически значимой разницы во встречаемости указанных серотипов ВПЧ между 2 группами не выявлено [29].

Таким образом, связь ВПЧ с РПЖ до сих пор остается под вопросом и обсуждается учеными. Для решения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования.

Семейство герпес-вирусов и рак предстательной железы

Среди вирусных заболеваний по распространенности герпес-вирусная инфекция занимает одно из ведущих мест, что определяется 90 % инфицированием ею человеческой популяции, пожизненной персистенцией вируса в организме, полиморфизмом клинических проявлений герпеса, торпидностью к существующим методам лечения [30].

В семейство *Herpesviridae* входит больше 100 идентичных или сходных по морфологии вирусов, однако только 8 инфицируют человека: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус Зостер (вирус герпеса 3-го типа), ВЭБ (вирус герпеса 4-го типа), цитомегаловирус (вирус герпеса 5-го типа), вирус герпеса 6-го типа (возбудитель внезапной экзантемы), вирус герпеса 7-го типа (выявляется у пациентов с синдромом хронической усталости), ВПГ 8-го типа (причастен к возникновению саркомы Капоши). Вирусы герпеса обладают пантропизмом, т.е. поражают практически все органы и ткани. ВПГ 2-го типа, ВЭБ и цитомегаловирус чаще других герпесов можно обнаружить в урогенитальном тракте человека. Герпес-вирусы способны достигать латентного состояния и таким образом обеспечивают пожизненное носительство. Это происходит за счет встраивания нуклеиновой кислоты вируса в ДНК клетки-хозяина (так называемая интеграция) или путем формирования эписомы — внехромосомной молекулы ДНК вируса, лежащей обособленно в кариоплазме или цитоплазме зараженной клетки. В таком состоянии герпес-вирусы способны длительно персистировать в организме человека, но при снижении иммунной защиты происходят реактивация и активная репликация вируса. Встраиваясь в структуру ДНК, герпес-вирусы могут приводить к генным поломкам в ядрах соматических клеток, т.е. выступать в роли мутагенов, в том числе канцерогенов, которые, в свою очередь, обуславливают возникновение опухолей. Поэтому герпес-вирусы связывают с рядом онкологических заболеваний и рассматривают их в качестве кофактора канцерогенеза [31].

С учетом этого семейство герпес-вирусов может представлять интерес для изучения в качестве возможных инициаторов канцерогенеза в предстательной железе.

По данным Т.Т. Андабекова, РПЖ низкой степени дифференцировки наблюдался у пациентов с положительным анализом на цитомегаловирус ($p < 0,05$).

При этом у данной категории больных 5-летняя выживаемость без рецидива после радикальной простатэктомии была ниже (38,1 %) по сравнению с таковой у мужчин без цитомегаловируса (96,3 %) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни пациентов с цитомегаловирусом, подвергшихся комбинированному лечению, была меньше, чем у неинфицированных больных, — 27,71 и 76,6 мес соответственно ($p < 0,05$). Данные проведенного исследования показывают, что инфицированность цитомегаловирусной инфекцией является важным критерием риска рецидива заболевания, что следует учитывать при выборе пациентов с РПЖ, нуждающихся в хирургическом лечении [32].

F. Thomas и соавт. изучили серологическую распространенность ВПГ 2-го типа как этиологического агента РПЖ. Авторы рассмотрели данный вопрос с точки зрения медицинской географии, основанной на национальной заболеваемости и серологической распространенности ВПГ 2-го типа в 64 странах мира. Анализ подтвердил, что РПЖ и серологическая распространенность ВПГ 2-го типа положительно связаны [33].

Р.Б. Самсонов и соавт. изучили 30 образцов ткани предстательной железы больных РПЖ на предмет инфицирования цитомегаловирусом, ВЭБ, ВПГ 8-го типа и ВПЧ 16-го и 18-го типов. Идентификацию вирусов проводили методами ПЦР и гибридизации *in situ*. Учеными была выявлена высокая инфицированность ткани предстательной железы вирусами. По результатам ПЦР и гибридизации *in situ* вирусная инфекция встречалась соответственно со следующей частотой: цитомегаловирус — 87 и 77 %, ВЭБ — 53 и 54 %, ВПГ 8-го типа — 0 и 50 %, ВПЧ — 0 и 23 % [34].

X. Ge и соавт. провели метаанализ 11 исследований с участием 6871 пациента. Результаты стратифицированного анализа показали, что инфекция ВПГ 2-го типа связана с повышенным риском РПЖ, в то время как в группе ВПГ 8-го типа существенной корреляции не наблюдалось (ОР 1,106; 95 % ДИ 0,765–1,598) [35]. Для выявления возможного механизма, лежащего в основе вирусного канцерогенеза, и связи герпес-вирусной инфекции с риском РПЖ необходимы дальнейшие исследования на больших выборках.

По данным исследования J.G. Muggatt и соавт., инфицирование андроген-чувствительных клеток РПЖ ВПГ 8-го типа дает способность к андроген-независимому росту. Этот эффект был связан с изменением экспрессии и транскрипционной активности рецепторов андрогенов. Авторы отметили, что ВПГ 8-го типа запускает эпителиально-мезенхимальный переход [36]. Необходима дальнейшая оценка взаимосвязи между инфекциями ВПГ 8-го типа и риском распространенного РПЖ.

Y.H. Tsao и соавт. провели ретроспективный анализ, в котором оценили риск РПЖ после опоясывающего герпеса. В исследование вошли пациенты с опоясывающим герпесом, которые наблюдались с диагнозом РПЖ

с 1997 по 2013 г. ($n = 11376$). Среди 45504 пациентов, включенных в выборку, у 1011 (2,22 %) развился РПЖ в течение 10 лет наблюдения (у 276 (2,43 %) пациентов когорты исследования и у 735 (2,15 %) пациентов группы сопоставимого контроля), уровень заболеваемости составил 3,13 и 2,72 на 1000 человеко-лет соответственно. Пациенты с опоясывающим герпесом были более склонны к развитию РПЖ, чем пациенты когорты сопоставимого контроля (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,00–1,32; $p = 0,045$). После поправки на возраст и сопутствующие заболевания опоясывающий герпес был связан с повышением риска РПЖ в 1,15 раза (скорректированное ОР 1,15; 95 % ДИ 0,99–1,32; $p = 0,054$) [37]. Результаты данного исследования показывают, что предшествующая инфекция опоясывающего герпеса является предполагаемым маркером риска для последующего РПЖ после учета потенциальных факторов, влияющих на ситуацию.

F.J. Jenkins и соавт. изучали связь ВПГ 8-го типа с РПЖ у носителей аллели ΔG гена интерферона лямбда 4 (IFNL4-G), которая часто встречается в негроидной популяции (78 %) и связана с пониженной сопротивляемостью к вирусным инфекциям. В основную группу были включены 728 пациентов с генотипом IFNL4-G и 813 пациентов контрольной группы. Взаимосвязи между ВПГ 8-го типа и РПЖ оценивали в многовариантных моделях безусловной логистической регрессии. По данным исследования серопозитивность по ВПГ 8-го типа была выше в основной группе, чем в контрольной (11 % против 6 %), и эта ассоциация была ограничена носителями аллеля ΔG как у негроидов, так и у европеоидов. Таким образом, был сделан вывод о том, что ВПГ 8-го типа является потенциальным фактором риска РПЖ у мужчин с генотипом IFNL4-G [38].

J.S. Nahand и соавт. изучали возможную роль коинфекции ВПЧ и ВЭБ как этиологического фактора развития РПЖ. В исследование были включены 67 пациентов с РПЖ и 40 пациентов контрольной группы. Уровни экспрессии клеточных и вирусных факторов, участвующих в воспалении, прогрессии опухоли

и метастазировании, определяли количественно с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и количественного анализа ПЦР в реальном времени. По данным анализа коинфекция ВПЧ/ВЭБ была зарегистрирована у 14,9 % пациентов основной группы и у 7,5 % пациентов контрольной группы. ВПЧ 16-го и 18-го типов были выявлены соответственно у 50 и 30 % пациентов с РПЖ, инфицированных ВПЧ/ВЭБ ($n = 10$). Статистически значимой взаимосвязи между РПЖ и коинфекцией ВПЧ/ВЭБ не отмечено, однако в группе пациентов с РПЖ, инфицированных ВПЧ/ВЭБ, был обнаружен высокий процент интеграции генома ВПЧ (8/10; 80 %), что может говорить о важной роли ВЭБ в интеграции генома ВПЧ. Кроме этого, профиль экспрессии цитокинов в случаях РПЖ с коинфекцией ВПЧ/ВЭБ сильно отличался от профиля при инфицировании только ВПЧ или ВЭБ. Профиль дифференциальной экспрессии позволил предположить, что коинфекция ВПЧ/ВЭБ может быть этиологическим фактором развития РПЖ [39].

Имеется ряд данных литературы, свидетельствующих о том, что инфекции, вызванные семейством герпес-вирусов (ВПГ 1, 2, 8-го типов, цитомегаловирус, ЭБВ), не могут влиять на канцерогенез РПЖ [40–42].

Заключение

На основании обзора литературы можно сделать предположение о патогенетической роли вирусных инфекций в канцерогенезе в предстательной железе. Однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, решение которой может внести большой вклад в диагностику и профилактику РПЖ. Определение корреляции вирусной нагрузки со стадией злокачественного процесса позволит выявить доминантные вирусы, ответственные за развитие РПЖ. Изучение этиологических аспектов и патогенеза вирусных инфекций позволит определить группы риска, предотвратить дальнейшее распространение путем введения профилактических мер, а также разработать методы диагностики в скрининговых программах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Culp M.B.B., Soerjomataram I., Efstathiou J.A. et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2020;77(1):38–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.005
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
4. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006;13(3):158–68. DOI: 10.1177/107327480601300302
5. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянов М.Ю. Факторы риска рака предстательной железы. Медицинский альманах 2019;3–4(60):110–4 [Siraziev A.M., Khasanova G.R., Ulyanin M.Yu. Risk factors of prostate cancer. *Meditinskiy al'manah* = Medical Almanac 2019; 3–4(60):110–4. (In Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
6. Rao D., Yu H., Bai Y. et al. Does night-shift work increase the risk of prostate

- cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817–26. DOI: 10.2147/OTT.S89769
7. Chen C.J., Hsu W.L., Yang H.I. et al. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014;193:11–32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8_2
8. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860–7. DOI: 10.1038/nature01322
9. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205
10. Sudenga S.L., Ingles D.J., Pierce Campbell C.M. et al. Genital human papillomavirus infection progression to external genital lesions: the HIM study. *Eur Urol* 2016;69(1):166–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.032
11. Bouwes Bavinck J.N., Neale R.E., Abeni D. et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70(23):9777–86. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0352
12. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена *E7* вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(1):37–41. [Volgareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogen *E7* in patients with prostate cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(1):37–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
13. McNicol P.J., Dodd J.G. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990;28(3):409–12. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990
14. Taverna G., Pedretti E., Di Caro G. et al. Inflammation and prostate cancer: friends or foe? *Inflamm Res* 2015;64(5):275–86. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2
15. Dávila-Rodríguez M.I., Ignacio Morales C.V., Aragón Tovar A.R. et al. Human papilloma virus detection by INNOLiPa HPV in prostate tissue from men of northeast Mexico. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(11):4863–5. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.11.4863
16. Atashafrooz F., Rokhbakhsh-Zamin F. Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, southeast of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(8):3953–8.
17. Huang L., Wu M.G., He J. et al. Correlation of high-risk HPV 16/18 infections with prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2016;22(6):501–5.
18. Glenn W.K., Ngan C.C., Amos T.G. et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2017;12:46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2
19. Medel-Flores O., Valenzuela-Rodríguez V.A., Ocadiz-Delgado R. et al. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet Mol Biol* 2018;41(4):781–9. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331
20. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В. и др. Обнаружение онкогена *E7* вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от российских больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(3):59–62. [Volgareva G.M., Ermilova V.D., Khachatryan A.V. et al. Detection of human papillomavirus type 16 oncogen *E7* in surgical materials from Russian prostate cancer patients. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2017;16(3):59–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-59-62
21. Moghooei M., Keshavarz M., Ghorbani S. et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: a global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019;15(5):e59–67. DOI: 10.1111/ajco.13124
22. Russo G.I., Calogero A.E., Condorelli R.A. et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male* 2020;23(2):132–8. DOI: 10.1080/13685538.2018.1455178
23. Fatemipour M., Sadri Nahand J., Ebadi Fard Azar M. et al. Human papillomavirus and prostate cancer: the role of viral expressed proteins in the inhibition of anoikis and induction of metastasis. *Microb Pathog* 2021;152:104576. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104576
24. Lawson J.S., Glenn W.K. Multiple pathogens and prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2022;17(1):23. DOI: 10.1186/s13027-022-00427-1
25. Khatami A., Nahand J.S., Kiani S.J. et al. Human papilloma virus (HPV) and prostate cancer (PCa): the potential role of HPV gene expression and selected cellular MiRNAs in PCa development. *Microb Pathog* 2022;166:105503. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105503
26. Groom H.C.T., Warren A.Y., Neal D.E., Bishop K.N. No evidence for infection of UK prostate cancer patients with XMRV, BK virus, *Trichomonas vaginalis* or human papilloma viruses. *PLoS One* 2012;7(3):e34221. DOI: 10.1371/journal.pone.0034221
27. Aydin M., Bozkurt A., Cikman A. et al. Lack of evidence of HPV etiology of prostate cancer following radical surgery and higher frequency of the Arg/Pro genotype in Turkish men with prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2017;43(1):36–46. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0429
28. Tachezy R., Hrbacek J., Heracek J. et al. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. *J Med Virol* 2012;84(10):1636–45. DOI: 10.1002/jmv.23367
29. Sutcliffe S., Viscidi R.P., Till C. et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):614–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1080
30. Семенова Т.Б., Стоянов В.Б. Герпетическая инфекция органов мочеполовой системы у мужчин. *Русский медицинский журнал* 2001;(13):568. [Semenova T.B., Stoyanov V.B. Herpetical infection of the genitourinary system in men. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = Russian Medical Journal 2001;(13):568. (In Russ.)].
31. Lekström-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. Periodic illness associated with Epstein–Barr virus infection. *Clin Infect* 2009;22(1):22–7. DOI: 10.1093/clinids/22.1.22
32. Андабеков Т.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. [Andabekov T.T. Influence of cytomegalovirus infection on the clinical course of prostate cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.)].
33. Thomas F., Elguero E., Brodeur J. et al. Herpes simplex virus type 2 and cancer: a medical geography approach. *Infect Genet Evol* 2011;11(6):1239–42. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.04.009
34. Самсонов Р.Б., Ключкова Т.Г., Евтушенко В.И. Инфицированность предстательной железы вирусами семейства *Herpesviridae* и HPV у больных раком простаты. *Вопросы онкологии* 2012;58(6):795–9. [Samsonov R.B., Klochkova T.G., Evtushenko V.I. Infection of the prostate tissue of the prostate cancer patients by the *Herpesviridae* and HPV. *Voprosy onkologii* = Issues of Oncology 2012;58(6):795–9. (In Russ.)].
35. Ge X., Wang X., Shen P. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1(3):433–9. DOI: 10.3892/br.2013.82
36. Mygatt J.G., Singhal A., Sukumar G. et al. Oncogenic herpesvirus HHV-8 promotes androgen-independent prostate cancer growth. *Cancer Res* 2013;73(18):5695–708. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4196
37. Tsao Y.H., Hsieh C.J., Juan Y.S. et al. Herpes zoster and the subsequent risk of prostate cancer in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(40):e22441. DOI: 10.1097/MD.00000000000022441

38. Jenkins F.J., Minas T.Z., Tang W. et al. Human herpesvirus 8 infection is associated with prostate cancer among IFNL4-ΔG carriers. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022. DOI: 10.1038/s41391-022-00546-1
39. Nahand J.S., Khanaliha K., Mirzaei H. et al. Possible role of HPV/EBV coinfection in anoikis resistance and development in prostate cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1): 926. DOI: 10.1186/s12885-021-08658-y
40. Leskinen M.J., Vainionp R., Syrjnen S. et al. Herpes simplex virus, cytomegalovirus, and papillomavirus DNA are not found in patients with chronic pelvic pain syndrome undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 2003;61(2):397–401. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02166-0
41. Korodi Z., Wang X., Tedeschi R. et al. No serological evidence of association between prostate cancer and infection with herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus type 8: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005;191(12):2008–11. DOI: 10.1086/430354
42. Sutcliffe S., Till C., Gaydos C.A. et al. Prospective study of cytomegalovirus serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Causes Control* 2012;23(9):1511–8. DOI: 10.1007/s10552-012-0028-5

Вклад авторов

А.А. Камалов, Л.М. Михалева, В.Б. Матвеев: разработка концепции обзора литературы, сбор и обработка материала;
В.К. Карпов, Д.А. Охоботов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи;
О.А. Османов: написание текста рукописи;
Э.П. Акопян, Б.М. Шапаров: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, V.B. Matveev: development of the concept of literature review, collection and processing of material;
V.K. Karpov, D.A. Okhobotov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.A. Osmanov: article writing;
E.P. Akopyan, B.M. Shaparov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
В.К. Карпов / V.K. Karpov: <https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>
Д.А. Охоботов / D.A. Okhobotov: <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
О.А. Османов / O.A. Osmanov: <https://orcid.org/0000-0003-1453-9771>
Э.П. Акопян / E.P. Akopian: <https://orcid.org/0000-0002-1826-9169>
Б.М. Шапаров / B.M. Shaparov: <https://orcid.org/0000-0002-0232-1567>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.11.2021. **Принята к публикации:** 26.06.2022.

Article submitted: 15.11.2021. **Accepted for publication:** 26.06.2022.