

Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме

Г. М. Волгарева

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

Контакты: Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

Заболеваемость раком предстательной железы и смертность от данного заболевания неуклонно возрастают. Этиология этой формы рака недостаточно изучена. Остается неясной роль вирусов папилломы человека типов высокого онкогенного риска, которые в ряде других органов человека являются сильными биологическими канцерогенами. Продолжают появляться сообщения из разных лабораторий мира, авторы которых делают взаимоисключающие выводы относительно участия этих вирусов в генезе рака предстательной железы. Обзор содержит анализ данных литературы, опубликованных преимущественно в последние годы, о возможном участии вирусов папилломы человека в возникновении рака предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, вирус папилломы человека

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-124-131

Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? Returning to the unresolved problem

G. M. Volgareva

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

Prostate cancer morbidity and mortality rates are steadily increasing in Russia and the world. The etiology of this cancer has not been adequately studied. In particular, the role of high-risk human papillomavirus types that are potent biological carcinogens in a number of other human organs remains unclear. Different laboratories worldwide continue to provide information, the authors of which make mutually exclusive conclusions regarding the involvement of these viruses in the genesis of prostate cancer. This review contains an analysis of the data available in the literature on the possible involvement of human papillomaviruses in prostate cancer.

Key words: prostate, cancer, human papillomavirus

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в мире занимает 2-е место среди злокачественных опухолей у мужчин, однако между разными странами частота встречаемости РПЖ различается в 30 раз, а смертность от этого заболевания — в 18 раз [1]. Отмечено, что в тех странах, где большинство жителей отказались от курения, РПЖ стал опережать по частоте развития рак легкого [2]. По некоторым прогнозам, к 2030 г. число новых случаев заболеваемости РПЖ в мире составит 1,7 млн, а число смертельных исходов от этой патологии — около 0,5 млн [3].

В России в 2014 г. РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужчин составил 14,3 %, заняв 2-е место после рака легкого. По сравнению с 2004 г. рост заболеваемости РПЖ был самым высоким среди всех злокачественных опухолей у мужчин, стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. мужского населения за 10 лет вырос на 166,68 % со среднегодовым темпом прироста 7,11 %. В структуре онкологической смертности мужчин в России в 2014 г. РПЖ составил 7,43 % и занял 3-е место после рака лег-

кого и желудка. По сравнению с 2004 г. рост смертности от РПЖ также был самым высоким среди всех опухолей у мужчин, стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. мужского населения за 10 лет вырос на 26,17 % со среднегодовым темпом прироста 2,29 % [4].

Исчерпывающего понимания причин возникновения РПЖ пока нет. Высокие показатели заболеваемости и смертности, а также высокие их темпы роста свидетельствуют о важности изучения природы РПЖ и поиска способов его профилактики.

Колебания показателей заболеваемости РПЖ в разных регионах мира обусловлены генетическими факторами, различиями в образе жизни населения, а также принципами диагностики и лечения данной патологии. Установлены 3 фактора риска развития этого заболевания: пожилой возраст, принадлежность к негроидной расе и наследственная предрасположенность [5].

Одним из этиологических факторов развития РПЖ могут быть онкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на то, что вопрос о возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ обсуждается длительное

время, он по-прежнему остается открытым. Актуальность решения этого вопроса невозможно переоценить: в случае подтверждения участия ВПЧ в генезе РПЖ открывается перспектива предупреждения этого заболевания путем вакцинации мальчиков вакциной, созданной для профилактики рака шейки матки (РШМ).

Злокачественное превращение эпителиальной клетки в случае РШМ осуществляется под воздействием белковых продуктов 2 генов онкогенных ВПЧ, *E6* и *E7*, связывающихся с клеточными белками-супрессорами опухолевого роста *p53* и *Rb* соответственно. В результате эти клеточные белки деградируют. Клетка, в которой экспрессируются указанные вирусные онкогены, утрачивает ряд важнейших функций, в частности способность к контролируемой пролиферации, апоптозу, репарации генома [6, 7].

Исследование роли инфекционных агентов в возникновении рака предстательной железы

Изучением роли инфекционных агентов в этиологии РПЖ исследователи занимаются в течение долгого времени. В связи с этим традиционными стали иммунологические и молекулярно-генетические тесты на выявление таких вирусов, как ВПЧ нескольких типов, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус человека, а также ряда микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*. При этом связь между конкретным инфекционным агентом и риском развития РПЖ чаще всего не обнаруживают, поэтому однозначный вывод о роли инфекции в генезе РПЖ пока не сделан [8].

В приведенном перечне ВПЧ занимают особое место, поскольку некоторые из них (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59), относящиеся к вирусам высокого онкогенного риска, канцерогенны для человека: они вызывают РШМ, некоторые другие формы аногенитального рака, а также рак головы и шеи [9, 10]. Онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ высокого риска взаимодействуют со многими белками зараженной клетки, нарушая ее функционирование; при этом главными среди этих эффектов, как уже было отмечено, принято считать инактивацию супрессоров опухолевого роста *pRb* и *p53*.

Возможную связь между РПЖ и ВПЧ обсуждают в научной литературе давно. Первые результаты были рассмотрены в нескольких обзорах, авторы которых отметили их противоречивость [11–14].

Цель работы — анализ данных литературы, преимущественно последних лет, о возможной роли ВПЧ в возникновении РПЖ.

Рак предстательной железы у лиц с иммунодефицитами

Аргументом в пользу участия инфекционного агента в возникновении злокачественного новообра-

зования нередко служат данные об увеличении частоты развития этой патологии у лиц с иммунодефицитами — у носителей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты в связи с проведенной трансплантацией какого-либо органа. На возможную роль биологических факторов в возникновении РПЖ указывает факт двукратного увеличения частоты данной формы рака у лиц, которым была трансплантирована почка, по сравнению со среднепопуляционным показателем. При этом частота РШМ у женщин-реципиентов почки превысила среднепопуляционную в 5 раз [15].

Итоги проведенного А. Е. Grulich и соавт. метаанализа данных литературы о частоте развития РПЖ у ВИЧ-инфицированных индивидуумов и у лиц с пересаженными органами также не исключают возможности участия инфекционных агентов в возникновении РПЖ [16]. Однако в более поздних работах, выполненных в Великобритании и США, повышения риска возникновения РПЖ после трансплантации органов не выявлено. Одной из причин этого, возможно, стал недостаточный период наблюдения за пациентами после проведения трансплантации — в некоторых случаях он не превышал 3 лет. В пользу данной гипотезы свидетельствует отсутствие повышения или увеличение всего лишь в 2 раза риска развития РШМ среди параллельно наблюдавшихся женщин с пересаженными органами [17, 18].

Результаты детекции ДНК вирусов папилломы человека в образцах рака предстательной железы

Два исследовательских коллектива из Латинской Америки сообщили о том, что в значительной части случаев РПЖ опухолевые клетки ДНК ВПЧ-положительны [19, 20]. Группа авторов из Аргентины представила результаты детекции ВПЧ в образцах гиперплазий и аденокарцином предстательной железы (метод трансректальной биопсии) [19]. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и блотт-гибридизации по Саузерну ВПЧ-положительными оказались 17 (41,5 %) из 41 образца РПЖ, тогда как все 30 исследованных образцов гиперплазий были ВПЧ-отрицательными. В 5 образцах РПЖ присутствовал ВПЧ 16-го типа, в 2 — ВПЧ 11-го типа (его относят к группе ВПЧ низкого онкогенного риска), в остальных 10 ВПЧ-положительных образцах тип вируса не был определен. Обнаружение в части образцов РПЖ ВПЧ 16-го типа, основного типа вируса, ответственного за возникновение РШМ, авторы расценивают как свидетельство причастности ВПЧ к генезу РПЖ. Ответа на вопрос о путях проникновения ВПЧ в предстательную железу исследователи не дали, отмечая, что различие между ВПЧ-статусом гиперплазий и РПЖ не оказалось бы столь резким, если бы вирусы попадали в предстательную

железу из соседних органов, где их нередко выявляют (уретры, прямой кишки, мочевого пузыря) [21–23].

В свою очередь, исследователи из Мексики, используя ПЦР, провели сравнение частоты ВПЧ-положительности в 55 образцах от больных РПЖ, полученных методом трансректальной биопсии, и в 75 биоптатах, взятых методом трансуретральной резекции от лиц, вошедших в контрольную группу (пациенты с хроническим простатитом, гиперплазией или атрофическими изменениями ткани предстательной железы). ДНК ВПЧ была обнаружена в 11 (20,0 %) образцах РПЖ и 4 (5,3 %) образцах контрольной группы. Тип вируса удалось определить в 6 случаях (в 5 образцах РПЖ и 1 контрольном), при этом в 3 из них обнаружено одновременное наличие нескольких типов ВПЧ: высокого онкогенного риска – в 4 из 5 образцов РПЖ, а также в контрольном. Наличие генома ВПЧ в клетках предстательной железы повышало риск развития РПЖ примерно в 4 раза [20].

Данные, свидетельствующие об участии ВПЧ в генезе РПЖ, представила также группа исследователей из Индии [24]. Детекцию ВПЧ методом ПЦР они провели в 95 биоптатах РПЖ и 55 биоптатах доброкачественных гиперплазий предстательной железы. ВПЧ-положительным были 41 % образцов РПЖ и 20 % образцов гиперплазий. Преобладающим типом в РПЖ оказался ВПЧ 16-го типа (32 % всех образцов), следующим по частоте обнаружения был ВПЧ 18-го типа (6 % образцов). Что касается доброкачественных гиперплазий, то только в 5 % случаев была обнаружена ДНК ВПЧ 16-го типа.

Вместе с тем попытка детекции ДНК ВПЧ, а также ВПЧ-специфичных транскриптов, предпринятая в Австралии, дала полностью отрицательные результаты [25, 26].

Обнаружение онкобелка E7 вируса папилломы человека в клетках рака предстательной железы

Весомым аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе в предстательной железе могли бы явиться данные о функциональной активности вирусного генома в случае обнаружения ДНК вируса в клетках РПЖ. Такой аргумент был получен группой итальянских исследователей [27]. Проведя ретроспективный анализ 150 случаев первичного РПЖ, который был диагностирован в период 1992–1994 гг., авторы иммуногистохимически обнаружили онкобелок E7 ВПЧ в хирургически удаленной опухолевой ткани 122 (74,67 %) образцов. В работе была использована смесь моноклональных антител Cervimax, позволяющая выявлять онкобелок E7 ВПЧ всех типов высокого онкогенного риска, а также 4 типов ВПЧ, у которых до настоящего времени онкогенный потенциал в эпителии слизистых оболочек не определен [28]. Во всех случаях, когда удалось выделить ДНК из этих образцов

и определить тип вируса путем секвенирования, им был ВПЧ 16-го типа. При этом общая выживаемость больных, опухоли которых по результатам окрашивания антителами к E7 ВПЧ оказались положительными, была значительно ниже, чем у пациентов с отрицательными опухолями – 4,59 и 8,24 года соответственно. По результатам проведенного М. Pascale и соавт. анализа, ВПЧ-статус оказался независимым фактором прогноза общей выживаемости больных РПЖ наряду с другими традиционно используемыми факторами, которые также учитывали в данной работе: возраст, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона, служащий для гистологической оценки дедифференцировки РПЖ) и степень анаплазии ядер (nuclear grade) [29, 30]. Таким образом, М. Pascale и соавт. не только обнаружили онкобелок E7 ВПЧ в 3 из 4 изученных ими образцов РПЖ, но и выявили неблагоприятное влияние присутствия этого белка в опухоли на общую выживаемость больных.

Результаты эпидемиологических исследований

Неоднократно предпринимались попытки уточнить роль ВПЧ в возникновении РПЖ с помощью эпидемиологических подходов. При планировании подобных работ исследователи преодолевали очевидное методическое затруднение, связанное с невозможностью получения ткани предстательной железы от здоровых лиц для формирования контрольной группы. Поэтому в таких работах присутствие ВПЧ оценивали не в ткани органа, а в крови по результатам серологического теста. Так, методом иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых мужчин определяли наличие антител класса IgG к белкам L1 и L2, образующим капсид вирусной частицы [31–33], или антител к вирусоподобным частицам (virus-like particles), т. е. к белку L1 [8, 34, 35]. Международная группа экспертов по папилломавирусам посчитала этот метод весьма полезным в эпидемиологических исследованиях для оценок экспозиции к ВПЧ [9]. К его достоинствам (помимо того, что данный подход позволяет обойтись без выполнения биопсий) можно отнести возможность кумулятивной оценки предыдущих эпизодов проникновения вируса в организм за длительный период, а также отсутствие трудностей, сопряженных с применением ПЦР, таких как угроза контаминации, зависимость от вида используемого опухолевого образца (свежзамороженного или формализованного), того, амплификация какого именно участка генома проведена и т. д. Среди ограничений метода следует указать на невозможность учета элиминации вируса из организма под действием иммунитета. Например, при заражении ВПЧ эпителия шейки матки это происходит быстро [9, 36], вследствие чего присутствие антител к белкам капсида ВПЧ в крови не может быть расценено как безусловное свидетельство

инфицированности человека на момент взятия крови. Напротив, отрицательный результат ИФА не исключает присутствия в организме ВПЧ в момент получения образца крови. Так, у женщин, у которых в эпителии шейки матки присутствие ВПЧ было подтверждено микроскопически и с помощью лабораторных тестов на ДНК вируса, IgG к белкам капсида ВПЧ присутствовал в сыворотке крови лишь у половины обследованных [9]. Наконец, положительный результат ИФА в данном случае не позволяет судить о том, какой конкретно орган заражен на настоящее время или был инфицирован ВПЧ ранее.

Группа финских авторов, использовавших гнездовой метод «случай–контроль», показала ассоциацию РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но не с ВПЧ 11-го и 33-го типов. Риск РПЖ возрастал при наличии антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов в 2,4 и 2,6 раза соответственно [31].

В работе, выполненной методом «случай–контроль» в Швеции, исследователи не подтвердили наличие связи РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но получили данные, указывающие на возможную ассоциацию РПЖ с ВПЧ 33-го типа, при этом относительный риск составил 1,6, а у индивидуумов с особенно высокими титрами антител он оказался равным 2,3 [32]. Позже в масштабном проспективном исследовании, проведенном гнездовым методом «случай–контроль» среди норвежских, шведских и финских мужчин, в общей сложности на более чем 200 тыс. лиц, повышения риска возникновения РПЖ не выявлено ни при интегральной оценке антител к вирусам всех 3 типов (16, 18 и 33-го), ни при учете результатов отдельно для каждого типа ВПЧ, ни при анализе данных из каждой страны-участницы, ни при учете разного содержания антител [33]. Итогом работы стал вывод о том, что серологические маркеры ВПЧ этих 3 типов не связаны с риском развитием РПЖ.

F. Sitas и соавт., применив метод «случай–контроль», не выявили наличия ассоциации с присутствием в сыворотке крови антител к ВПЧ 16-го типа у чернокожих ВИЧ-отрицательных больных РПЖ в Южной Африке [34]. Убедительность этих данных возрастает ввиду того, что авторы зафиксировали ассоциацию между ВПЧ 16-го типа и РШМ.

Ассоциаций между серопозитивностью по ВПЧ 16, 18 и 31-го типов и риском развития РПЖ не обнаружено и в проспективном исследовании, проведенном методом «случай – контроль» в США. Однако повышение концентрации IgG к ВПЧ 16-го и 31-го типов имело место у части больных, у которых РПЖ был выявлен при последней биопсии (при завершении исследования), и опухоль характеризовалась высоким индексом Глисона (>7) [35].

Участие ВПЧ в возникновении РПЖ ставят под сомнение результаты работы, проведенной методом

«случай–контроль» в Чехии [8]. Сопоставив путем ИФА содержание антител в сыворотке крови к ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33-го типов для 2 групп обследуемых (329 больных РПЖ и 105 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы), авторы не обнаружили различий между ними по доле случаев, серопозитивных по ВПЧ 6, 11, 16, 31 и 33-го типов. Что касается серопозитивности по ВПЧ 18-го типа, то она значительно преобладала в группе «контроль» по сравнению с группой «случай». Вместе с тем у больных РПЖ серопозитивность по ВПЧ 6-го типа сопровождалась достоверно более высокими индексами Глисона, т. е. большей степенью анаплазии опухолевых клеток.

Таким образом, данные эпидемиологических исследований, посвященных ассоциации РПЖ с ВПЧ, противоречивы. Преобладают сообщения об отсутствии связи РПЖ с экспозицией организма к ВПЧ типов высокого онкологического риска. При интерпретации этих данных важно учитывать упомянутые выше ограничения иммунологического метода оценки экспозиции к ВПЧ. К тому же признанным индикатором экспозиции организма к развивающейся в нем ВПЧ-ассоциированной опухоли служит присутствие в сыворотке крови иммуноглобулинов к ранним белкам вируса Е6 и Е7, а не к белкам капсида вирусной частицы [37, 38]. Насколько нам известно, работы, в которых у больных РПЖ было бы проверено наличие в сыворотке крови антител к вирусным онкобелкам Е6 и Е7, отсутствуют, поэтому исследования в данном направлении весьма актуальны.

Трансформация нормальных эпителиальных клеток предстательной железы с помощью ДНК онкогенного вируса папилломы человека

В случаях, когда работы, проводимые на клиническом материале, дают противоречивые результаты, возрастает значимость данных, полученных на экспериментальных моделях. В связи с этим принципиально важны сообщения Р.С. Weijerman и соавт., опубликованные в 1994–1998 гг., в которых описано проведение успешной трансформации нормальных эпителиальных клеток предстательной железы человека с помощью ДНК ВПЧ 18-го типа. Именно этот ВПЧ обладает высоким сродством к железистому эпителию, поэтому, в частности, он нередко может быть обнаружен в аденогенном РШМ. Клетки полученной этими исследователями линии-трансфектанта приобрели способность к длительной (около 100 пассажей) пролиферации *in vitro*, тогда как исходные нормальные клетки погибали через 4 пассажа: в них начинался синтез онкобелка Е6 и появлялись нарушения кариотипа, указывающие на их клоновую природу. Многократно по сравнению с культурами нормальных клеток предстательной железы, полученными без участия ВПЧ, в них возрастало содержание матричной

РНК, соответствующей простатическому специфическому антигену. В то же время опухолеродностью при подкожной прививке бестимусным мышам эти клетки не обладали [39–41]. Авторы высказали предположение о том, что приобретая способность к неограниченной пролиферации *in vitro* (став «иммортальными») под действием ВПЧ 18-го типа, в дальнейшем эти клетки за счет усилившейся генетической нестабильности могут спонтанно приобретать и опухолеродность. Полученную клеточную линию они предложили рассматривать как модель реального канцерогенеза в предстательной железе, происходящего с участием ВПЧ высокого онкогенного риска.

Результаты скрининга российских мужчин на присутствие ДНК вируса папилломы человека в мочеполовой системе

Публикации, посвященные анализу возможной взаимосвязи между ВПЧ и РПЖ у российских больных, нам неизвестны. В рамках темы настоящего обзора представляют интерес данные скрининга неслучайной выборки здоровых российских мужчин на присутствие ДНК ВПЧ в мочеполовой системе [23]. Были проанализированы материалы от 752 индивидуумов, проходивших обследование в клиниках Санкт-Петербурга на предмет возможных заболеваний, передаваемых половым путем. Помимо обычных в таких случаях тестов на ряд бактерий и вирусов, при условии получения информированного согласия, у мужчин были взяты мазок из дистального отдела мочеиспускательного канала, а затем – выделенный секрет предстательной железы (ВСПЖ). Процедура взятия проб позволяла минимизировать вероятность контаминации ВСПЖ вирусами из эпителия уретры. По результатам ПЦР 47,9 % обследованных мужчин оказались ВПЧ-положительными хотя бы в 1 из 2 органов (предстательная железа, мочеиспускательный канал), 42,0 % были положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска и 12,6 % – положительными одновременно по нескольким типам ВПЧ. ВПЧ-положительными были 32,6 % образцов ВСПЖ, а 27,7 % из них содержали ВПЧ типов высокого онкогенного риска. Среди образцов, полученных из дистального отдела мочеиспускательного канала, ВПЧ-положительными были 25,9 %, а положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска – 24,5 %. Только у 10,6 % обследованных мужчин положительными по ВПЧ оказались одновременно образцы ВСПЖ и эпителия уретры, а тип вируса совпал в образце ВСПЖ и уретры у 6,4 %. В обеих сериях образцов наиболее часто обнаруживали ВПЧ 16-го типа. Одновременное присутствие ВПЧ нескольких типов в ВСПЖ имело место чаще, чем в эпителии дистального отдела мочеиспускательного канала: 8,1 и 5,2 % соответственно. В старших возрастных группах

и в мочеиспускательном канале, и в ВСПЖ случаев ВПЧ было достоверно меньше, чем у молодых мужчин. Значения прочих изученных параметров (возраст начала половой жизни, число партнеров, наличие на момент обследования заболеваний, передаваемых половым путем) не коррелировали с ВПЧ-статусом ВСПЖ и эпителия мочеиспускательного канала. Таким образом, тестирование образцов ВСПЖ вдвое повысило частоту обнаружения ВПЧ в мочеполовой системе мужчин из обследованной выборки. Авторы считают, что ВПЧ попадает в образцы ВСПЖ не из эпителия уретры, аргументируя это тем, что нередко (21,9 % случаев) тестирование ВСПЖ давало положительный результат, а эпителия уретры – отрицательный, а также тем, что далеко не всегда у индивидуумов с положительным статусом по ВПЧ и предстательной железы, и уретры тип ВПЧ был в обоих органах идентичным. Наиболее вероятным источником попадания ВПЧ в ВСПЖ авторы считают клетки предстательной железы, хотя не исключают и эпителий соседних органов [23].

Указанная работа – первая попытка детекции ВПЧ в ВСПЖ, которая оказалась подходящим источником для выявления степени зараженности мужских контингентов ВПЧ, в том числе для детекции этих вирусов у лиц с отрицательным ВПЧ-статусом дистальных отделов мочеиспускательного канала. Полученные данные имеют прямое отношение к проблеме ассоциированности РПЖ и других форм рака у мужчин с ВПЧ; их необходимо учитывать при анализе путей передачи ВПЧ в популяции.

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин вирусом папилломы человека

До недавнего времени ВПЧ-инфицированность мужчин привлекала значительно меньшее внимание врачей и биологов, нежели инфицированность женщин. Ситуация начала меняться с момента доказательства способности ВПЧ типов высокого риска оказывать канцерогенное действие не только на эпителий шейки матки и влагалища, но и на области прямой кишки и гениталий мужчин, а также возможности поражения ротоглотки лиц обоего пола ВПЧ-положительными карциномами. По последним оценкам, в Европе примерно каждый 4-й вновь выявляемый случай рака у мужчин может быть отнесен к категории ВПЧ-положительных, а подавляющее большинство из них – к положительным по ВПЧ 16-го или 18-го типа [42]. Важно отметить, что соответствующие расчеты проведены только для тех форм рака, для которых этиологическая роль ВПЧ доказана (рака прямой кишки, полового члена, ротоглотки), РПЖ в их число не входит. Помимо того, что мужчины заболевают ВПЧ-положительными формами рака, они служат резервуаром, обеспечивающим поддержание ВПЧ-инфекции

в популяции в целом, причем эта роль мужской части населения остается во многом неясной. Установление факта конкордантности типов ВПЧ в супружеских парах может быть стимулом для дальнейших исследований в этом направлении [43, 44].

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин ВПЧ, по-видимому, не исчерпаны возникновением у них самих новых случаев рака и опасностью передачи инфекции партнеру. Значение сенсационных результатов, опубликованных исследовательским коллективом из Италии, вероятно, в полной мере будет оценено в ходе дальнейших исследований. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* С. Foresta и соавт. показали присутствие ДНК ВПЧ в головках сперматозоидов ВПЧ-инфицированных мужчин, а в модельной системе «человек–хомяк» осуществили перенос вирусных онкогенов *E6* и *E7* ВПЧ 16-го типа с помощью трансфицированных ими сперматозоидов в ооцит хомяка и наблюдали транскрипцию их в ооците [45, 46]. В исследовании, проведенном в северном Китае, охватившем в общей сложности 1138 мужчин, было показано, что ДНК ВПЧ нередко может быть обнаружена в сперме, и что ВПЧ-позитивность снижает фертильность мужских гамет, влияя как на их подвижность, так и на их морфологию. Среди индивидуумов с подтвержденной фертильностью гамет ВПЧ-положительные составляли 6,7 %, а среди нефертильных — 17,4 %; чаще других у нефертильных мужчин выявляли ВПЧ 16, 18, 45, 52 и 59-го типов, которые принадлежат к категории онкогенных для человека [47].

Заключение

РПЖ в 2007 г. был отнесен Международной группой экспертов к злокачественным опухолям, в отношении которых недостаточно данных (*inadequate evidence*) для формирования окончательного вывода об участии ВПЧ в их возникновении [9]. О сложности этой проблемы свидетельствуют и рассмотренные в настоящем обзоре данные литературы, опубликованные преимущественно в последующие годы.

Отдельного упоминания заслуживают результаты метаанализа публикаций, посвященных возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ, который провели L. Yang и соавт. [48]. Эти авторы обобщили данные 46 исследований, охвативших в общей сложности 4919 случаев РПЖ, и установили, что показатели распространенности ВПЧ в опухолях данной локализации существенно варьировали в зависимости от региона исследования и метода выявления ВПЧ (непосредственно в ткани РПЖ с помощью ПЦР или иного метода, либо серологически в сыворотке крови больных РПЖ), а также от степени агрессивности протестированных образцов РПЖ, которую оценивали по индексу Глисона. Несмотря на это, авторы пришли к заключению о том, что связь (*link*) между инфицированностью ВПЧ и РПЖ существует.

В целом с учетом важности рассмотренной проблемы для практического здравоохранения возможность участия онкогенных ВПЧ в развитии РПЖ заслуживает самого пристального внимания и дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. PMID: 26667886.
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. *Практическая онкология* 2008;9(2):57–64. [Imyaitov E.N. Epidemiology and biology of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2008;9(2):57–64. (In Russ.)].
- Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur Urol* 2012;61(6):1093–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.019. PMID: 22464308.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Капри-
- на, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Prophylaxis of cancer. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342–50. DOI: 10.1038/nrc798. PMID: 12044010.
- zur Hausen H. To vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008;73(5):498–503. PMID: 18605974.
- Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study. *BMC Cancer* 2011;3(11):53. DOI: 10.1186/1471-2407-11-53. PMID: 21291519.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Lyon, 2007. Vol. 90. 689 p.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011. Vol. 100. 502 p.
- Ruijter E., van de Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22–45. DOI: 10.1210/edrv.20.1.0356. PMID: 10047972.

12. Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A. et al. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate* 2002;53(4):263–76. DOI: 10.1002/pros.10157. PMID: 12430138.
13. Taylor M.L., Mainous A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506–12. PMID: 15988645.
14. Волгарева Г.М. Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Российский биотерапевтический журнал 2017;16(2):6–12. [Volgareva G.M. Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? *Russiyskiy biotерапевтический журнал = Journal of Biotherapy* 2017;16(2):6–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-00-00.
15. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905–13. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2004.00450.x. PMID: 15147424.
16. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59–67. DOI: 10.1016/S0140–6736(07)61050–2. PMID: 17617273.
17. Collett D., Mumford L., Banner N.R. et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889–96. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2010.03181.x. PMID: 20659094.
18. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592. PMID: 22045767.
19. Leiros G.J., Galliano S.R., Sember M.E. et al. Detection of human papillomavirus DNA and p53 codon 72 polymorphism in prostate carcinomas of patients from Argentina. *BMC Urol* 2005;24(5):15. DOI: 10.1186/1471-2490-5-15. PMID: 16307686.
20. Martinez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S. et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer* 2010;10:326. DOI: 10.1186/1471-2407-10-326. PMID: 20576103.
21. Deschoolmeester V., van Marck V., Baay M. et al. Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:117. DOI: 10.1186/1471-2407-10-117. PMID: 20346145.
22. Golovina D.A., Trofimova O.B., Ermilova V.D. et al. Complex of molecular genetic and immunohistochemical methods for detection of human papillomavirus in the bladder cancer epithelium. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(1):70–3. DOI: 10.1007/s10517-014-2494-0. PMID: 24909719.
23. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D. et al. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLoS One* 2013;8(6):625–30. DOI: 10.1371/journal.pone.0066630. PMID: 23799125.
24. Singh N., Hussain S., Kakkar N. et al. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population – a pioneering case-control analysis. *Sci Rep* 2015;5:7822. DOI: 10.1038/srep07822. PMID: 25592643.
25. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14:579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579. PMID: 25106851.
26. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Characterization of microbial communities with aggressive prostate cancer tissues. *Infect Agent Cancer* 2017;12:4. DOI: 10.1186/s13027-016-0112-7. PMID: 28101126.
27. Pascale M., Pracella D., Barbazza R. et al. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? *Dis Markers* 2013;35(6):607–13. DOI: 10.1155/2013/735843. PMID: 24288430.
28. Faoro V., Barbazza R., Bonin S. et al. Detection of HPV E7 oncoviral protein in cervical lesions by a new antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(4):341–50. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318269bf5d. PMID: 22935825.
29. Montironi R., Mazzuccheli R., Scarpelli M. et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005;95(8):1146–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05540.x. PMID: 15877724.
30. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529–34. DOI: 10.1093/jnci/djj131. PMID: 16622122.
31. Dillner J., Knekt P., Boman J. et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998;75(4):564–7. PMID: 9466657.
32. Adami H.O., Kuper H., Andersson S.O. et al. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(9):872–5. PMID: 14504197.
33. Korodi Z., Dillner J., Jellum E. et al. Human papillomavirus 16, 18 and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2952–5. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-05–0602. PMID: 16365015.
34. Sitas F., Urban M., Stein L. et al. The relationship between anti-HPV-16 IgG seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black South African population. *Infect Agent Cancer* 2007;2:6. DOI: 10.1186/1750-9378-2-6. PMID: 17331260.
35. 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 Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):614–8. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-09–1080. PMID: 20142255.
36. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papilloma infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23. DOI: 10.1086/315086. PMID: 10515798.
37. Zumbach K., Kisselov F., Sacharova O. et al. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical-carcinoma patients from Russia. *Int J Cancer* 2000;85(3):313–8. PMID: 10652419.
38. Gillison M.L., Shah K.V. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:57–65. PMID: 12807947.
39. Weijerman P.C., König J.J., Wong S.T. et al. Lipofection-mediated immortalization of human prostatic epithelial cells of normal and malignant origin using human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Res* 1994;54(21):5579–83. PMID: 7923200.
40. Weijerman P.C., van Drunen E., König J.J. et al. Specific cytogenetic aberrations in two novel human prostatic cell lines immortalized by human papillomavirus

- type 18 DNA. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;99(2):108–15. PMID: 9398864.
41. Weijerman P.C., Zhang Y., Shen J. et al. Expression of prostatic factors measured by reverse transcription polymerase chain reaction in human papillomavirus type 18 deoxyribonucleic acid immortalized prostate cell lines. *Urology* 1998;51(4):657–62. PMID: 9586625.
42. Hartwig S., Syrjanen S., Dominiak-Felden G. et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and nonmalignant diseases in men in Europe. *BMC Cancer* 2012;12:30. DOI: 10.1186/1471-2407-12-30. PMID: 22260541.
43. Reiter P.L., Pendergraft W.F., Brewer N.T. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2916–31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0576. PMID: 20833971.
44. de Lima Rocha M.G., Faria F.L., Goncalves L. et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV infected women and concordance of viral types in infected couples. *PLoS One* 2012;7(7):40988. DOI: 10.1371/journal.pone.0040988. PMID: 22815888.
45. Foresta C., Garolla A., Zuccarello D. et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril* 2010;93(3):802–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.050. PMID: 19100537.
46. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):15036. DOI: 10.1371/journal.pone.0015036. PMID: 21408100.
47. Yang Y., Jia C.W., Ma Y.M. et al. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J Androl* 2013;15(4):529–32. DOI: 10.1038/aja.2013.3647. PMID: 23603919.
48. Yang L., Xie S., Feng X. et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus and relative risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:14667. DOI: 10.1038/srep14667. PMID: 26441160.