

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У МУЖЧИН – ЧТО О НЕЙ ИЗВЕСТНО?

Г.М. Волгарева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) до настоящего времени привлекают к себе внимание биологов и врачей в первую очередь в связи с тем, что ряд представителей этой группы вызывают рак шейки матки у женщин. Вместе с тем очевидно, что в циркуляции этих вирусов в популяции участвуют как женщины, так и мужчины. Накапливаются данные о том, что имеется ряд особенностей в распространении ВПЧ среди мужчин по сравнению с женщинами, а также о том, что онкогенные ВПЧ вызывают рак в некоторых органах и у мужчин. Настоящая работа представляет собой попытку обобщения данных литературы об особенностях распространения ВПЧ у мужчин. Уяснение этих различий важно для разработки эффективных мер профилактики ВПЧ-ассоциированных новообразований с учетом гендерных особенностей.

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, естественная циркуляция, мужчины, рак

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-28-33

NATURAL HISTORY OF PAPILLOMAVIRUSES IN MEN – WHAT IS KNOWN?

G.M. Volgareva

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

Up till now human papillomaviruses (HPV) draw attention of biologists and clinicians owing mostly to the fact that some members of this group cause cervical cancer in women. However it is clear that both women and men take part in HPV distribution throughout population. Data get accumulated on peculiarities of HPV natural history in men when compared with women, as well as on capability of oncogenic HPV to induce cancer in several male organs. The present paper is an attempt to synthesize literature data on specific features of HPV natural history in men. Elucidation of these features is important for working out efficient approaches for prevention of HPV-associated malformation with regard to gender specificities.

Key words: human papillomaviruses, natural history, men, cancer

Введение

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) до настоящего времени привлекают к себе внимание в первую очередь в связи с тем, что некоторые представители этой группы вызывают рак шейки матки (РШМ), один из самых распространенных видов рака у женщин. Установление этиологической роли этих ВПЧ при РШМ заняло длительное время. Так, еще в 1842 г. итальянский врач Ригони-Штерн (Rigoni-Stern) проанализировал свидетельства о смерти женщин в Вероне за 70 лет и обнаружил, что РШМ с высокой частотой поражал замужних женщин, вдов и женщин легкого поведения, однако у девиц и монахинь выявлялся крайне редко. Rigoni-Stern пришел к заключению, что этот тип рака связан с сексуальным поведением и, по-видимому, передается половым путем [1]. Только в 1976 г. немецкий исследователь цур Хаузен (zur Hausen) опубликовал гипотезу

о возможной ассоциации РШМ с ВПЧ, а в последующие годы совместно с сотрудниками получил экспериментальные данные в пользу этой гипотезы. Генетический материал ВПЧ был обнаружен ими в подавляющем большинстве биопсий из образцов РШМ. Были проклонированы и охарактеризованы ВПЧ 2 наиболее распространенных типов, 16-го и 18-го, а также показана интеграция вирусного генома в хромосомы клетки-хозяина и избирательная транскрипция вирусных онкогенов *E6* и *E7* [2–4]. Последовавшее за этим стремительное накопление фактов полностью подтвердило этиологическую роль ВПЧ при РШМ и увенчалось разработкой 2 эффективных вакцин для профилактики данного заболевания [5, 6]. Признание ВПЧ как этиологического фактора РШМ было зафиксировано в пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1996 г.

Вирусы папилломы небольшие (52–55 нм). Они эпителиотропны. Эти вирусы инфицируют кожу, а также слизистые оболочки широкого спектра высших позвоночных и индуцируют пролиферацию клеток. Вирусы папилломы вызывают доброкачественные опухоли (так называемые бородавки, или папилломы) у своего природного хозяина. Папилломы возникают в кожном эпителии, а также в эпителии слизистых оболочек. Клеточная пролиферация, индуцированная папилломавирусами определенных типов, характеризуется высокой частотой прогрессии в направлении к раковой опухоли. Соответствующие вирусы папилломы относят к типам высокого онкогенного риска. Для возникновения раковой опухоли необходима хроническая вирусная инфекция. Папилломавирусы видоспецифичны. Вирусная частица содержит 1 двунитевую молекулу ДНК (8000 пар оснований), заключенную в белковый капсид. Таксономически вирусы папилломы выделяют в семейство *Papillomaviridae*. Классификация их основана на генетическом принципе, а именно на степени генетического сходства вновь выделенного вируса с ранее описанным в наиболее консервативной части генома — в гене *L1*, кодирующем белок капсида. Вновь выделенный папилломавирус признается новым типом, если нуклеотидная последовательность области *L1* этого вируса отличается от нуклеотидной последовательности наиболее близкого из уже известных папилломавирусов более чем на 10 %. Количество известных типов папилломавирусов постоянно увеличивается, причем большинство вновь описываемых типов выделяют от *Homo sapiens* [7]. Так, по данным на 2010 г. был полностью известен геном 189 типов папилломавирусов, среди которых было 120 ВПЧ [7, 8]. Международное агентство по изучению рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer, IARC) при ВОЗ систематически обобщает новые данные о канцерогенных эффектах ВПЧ [9–11]. В 2007 г. группа экспертов МАИР впервые зафиксировала как окончательно доказанный (sufficient evidence) факт канцерогенности ВПЧ-16, основного типа ВПЧ, вызывающего РШМ, не только для женщин (помимо РШМ он вызывает рак вульвы и рак вагины), но также для мужчин. Была признана доказанной этиологическая роль ВПЧ-16 в возникновении рака полового члена, а также части случаев рака головы и шеи (рак ротовой полости и ротоглотки) и рака перианальной области, — в 2 последних случаях ВПЧ-16 является канцерогеном как у мужчин, так и у женщин. Помимо этого, было зафиксировано наличие ограниченных данных (limited evidence), указывающих на канцерогенность ВПЧ-18, второго по значимости типа ВПЧ при РШМ, в возникновении рака полового члена, ануса и ротовой полости; как ограниченные были охарактеризованы

данные о возможной этиологической роли ВПЧ рода β в возникновении плоскоклеточного рака кожи (все ВПЧ, вызывающие рак слизистых оболочек у человека в различных органах, в том числе ВПЧ-16 и ВПЧ-18, принадлежат к роду α); а также зарегистрировано недостаточное для окончательного заключения количество данных (inadequate evidence) в пользу возможного участия ВПЧ в возникновении рака ряда других органов: пищевода, легкого, толстой кишки, яичника, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, носовой полости. Канцерогенными для человека были признаны ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66; предположительно канцерогенными — ВПЧ типов 6 и 11 [10]. В последнее десятилетие накапливались сообщения о том, что естественная циркуляция ВПЧ у мужчин и у женщин различается [12]. Уяснение этих различий важно для разработки эффективных мер профилактики ВПЧ-ассоциированных новообразований с учетом гендерных особенностей.

В фокус внимания исследователей все чаще попадают ВПЧ-положительные опухоли, развивающиеся у мужчин. Доля новых случаев ВПЧ-положительных онкологических заболеваний мужчин значительно варьирует в зависимости от географического региона, оставаясь низкой в наименее развитых странах, что связано с высокой заболеваемостью женщин в этих странах РШМ [12]. Помимо карцином упомянутых выше органов ВПЧ ответственны также за возникновение у лиц обоих полов бородавок гениталий, папиллом ротовой полости и такого редкого заболевания, как рекуррентный респираторный папилломатоз. Оценки доли ВПЧ-позитивных случаев онкологических заболеваний мужчин относительно всех ВПЧ-позитивных новообразований, возникающих ежегодно у женщин и мужчин суммарно, даваемые разными авторами, колеблются в широких пределах [13, 14]. Один из наиболее высоких показателей приводят специалисты Sanofi Pasteur MSD, выполнившие теоретическую экспертизу данных из 26 европейских стран и показавшие, что у мужчин, проживающих в Европе (без учета данных по России), ежегодно возникает около 15,5 тыс. новых случаев рака, этиологически связанного с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, а также от 287 до 326 тыс. новых случаев заболеваний генитальными бородавками, вызванными ВПЧ-6 и ВПЧ-11 (эти типы ВПЧ относятся к категории низкого риска). Среди всех вновь выявляемых ВПЧ-положительных случаев рака в этих странах на долю мужчин приходится до 30 %. Авторы пришли к заключению, что значительную часть всех ВПЧ-положительных новообразований мужчин в европейских странах можно предупредить с помощью профилактических прививок квадвалентной вакциной [13].

Настоящая работа представляет собой попытку обобщения данных литературы об особенностях распространения ВПЧ у мужчин. Специфика темы потребует в ряде случаев привлекать и данные, касающиеся женщин.

Как станет очевидно, в данной области остается еще много неясного. Объективные трудности изучения этой проблемы вызваны тем, что практически отсутствуют исследования в одной и той же популяции, которые были бы проведены параллельно и на мужчинах, и на женщинах. За исключением шейки матки, для других органов человека данные о циркуляции ВПЧ крайне ограничены. Результаты, публикуемые разными исследовательскими коллективами, нередко трудно сопоставимы из-за различий методических подходов. Эти различия могут касаться приемов сбора образцов, чувствительности используемого метода детекции ВПЧ, количества типов ВПЧ, выявление которых позволяет осуществлять применяемый в конкретной лаборатории тест, и т. д.

ВПЧ-инфекция ротовой полости

В популяционном исследовании, проведенном в США и охватившем более 5,5 тыс. мужчин и женщин (14–69 лет), присутствие в эпителиальных клетках ротовой полости ВПЧ того или иного типа было установлено в 6,9 % случаев; этот показатель для мужчин достоверно превысил аналогичный показатель для женщин – 10,1 и 3,6 % соответственно ($p < 0,001$). Пики кривых зависимости показателя от возраста оказались сходными для лиц мужского и женского пола: они приходились на возрастные интервалы 30–34 и 60–64 года. Помимо принадлежности к мужскому полу факторами, независимо ассоциированными с ВПЧ-положительным результатом, по данным этого исследования также оказались большее число сексуальных партнеров на протяжении всей жизни и факт курения на момент обследования (более 10 сигарет в день) [15].

Что касается инфекции ВПЧ типов высокого онкогенного риска, то она выявляется в эпителии ротовой полости у мужчин весьма редко [12, 16]. Согласно данным проспективного исследования, охватившего 1626 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет, проведенного в США, Мексике и Бразилии, в течение первого года наблюдения 1,7 % обследуемых заразились *de novo* онкогенным ВПЧ, в том числе 0,6 % – ВПЧ-16. Средняя продолжительность заражения онкогенными ВПЧ составила 6,3 мес, а отдельно ВПЧ-16 – 7,3 мес [16]. Продолжая работу с этим контингентом мужчин, исследователи показали, что при заражении эпителия ротовой полости ВПЧ-16 вирус персистировал в нем в среднем не менее 12 мес в 30,8 % случаев, не менее 24 мес – в 10 % случаев и ни в одном случае – 36 мес и более;

в старших возрастных группах длительность новой ВПЧ-инфекции эпителия ротовой полости достоверно возрастала [17].

Причины более высоких показателей зараженности ВПЧ эпителия ротовой полости мужчин по сравнению с женщинами остаются неясными. В качестве возможных объяснений предлагаются, в частности, следующие: женщины обладают более высоким уровнем приобретенного иммунитета вследствие ВПЧ-инфицирования шейки матки; мужчины больше рискуют, так как часто имеют большее число сексуальных партнеров, чем женщины [12].

Анальная ВПЧ-инфекция

Внимание исследователей к обнаружению ВПЧ в анальном канале у мужчин традиционно превосходит таковое к аналогичным исследованиям на женщинах, причем работы, проводимые на группах мужчин, чаще ограничиваются лицами гомосексуальной ориентации, инфицированными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [12].

Что касается ВИЧ-негативных мужчин, то и у них в эпителии анального канала ВПЧ обнаруживается нередко. Так, A.G. Nyitray и соавт., проведя с помощью полимеразной цепной реакции детекцию в общей сложности 37 типов ВПЧ в эпителии 1305 гетеросексуальных мужчин и 176 гомосексуалистов (те и другие – ВИЧ-негативные), сообщили о вирус-позитивности 12,2 % среди первых и 47,2 % – среди вторых. Факторами повышенного риска заражения анального канала ВПЧ оказались большое число сексуальных партнеров, диагноз гепатита В, принадлежность к более молодой возрастной группе, а также отказ от использования презерватива при анальных контактах [18].

На основании материалов эпидемиологических исследований, проводившихся в рамках программы НМ (Human Papillomavirus Infection in Men) в США, Мексике и Бразилии, была выявлена общая тенденция для ВИЧ-негативных индивидуумов: ВПЧ-позитивность клеток анального эпителия обнаруживается у мужчин гомосексуальной ориентации приблизительно вдвое чаще, чем у женщин, а у женщин – вдвое чаще, чем у мужчин гетеросексуальной ориентации [12]. В рамках той же программы была зафиксирована значительно более высокая частота β -папилломавирусов (так называемых кожных ВПЧ) у мужчин из старших возрастных групп по сравнению с молодыми мужчинами [19]. В связи с этим остаются открытыми вопросы о путях заражения эпителия анального канала такими ВПЧ и о возможных онкологических последствиях этой инфекции.

Что касается персистенции ВПЧ типов высокого онкогенного риска в клетках эпителия анального канала, то, согласно весьма ограниченным данным,

клиренс ВПЧ-16 у мужчин гетеросексуальной ориентации происходит существенно быстрее, чем у гомосексуалистов [20]. Очевидно, именно этим объясняется значительно более высокая частота заболеваемости раком анального канала среди лиц, принадлежащих ко второй группе.

Генитальная ВПЧ-инфекция

В этом разделе, как и в двух предыдущих, мы будем опираться преимущественно на результаты эпидемиологических исследований, выполненных в рамках программы НІМ в США и Латинской Америке. Согласно им, генитальная ВПЧ-инфекция у мужчин обнаруживается достоверно чаще, чем у женщин, а возраст, имеющий четкую отрицательную корреляцию с генитальным заражением ВПЧ у женщин, по-видимому, совсем не влияет на зараженность ВПЧ мужчин [21, 22]. ВПЧ типов высокого и низкого онкогенного риска обнаруживаются у женщин с примерно одинаковой частотой (14–15 и 18 % соответственно), тогда как у мужчин зараженность ВПЧ типов низкого риска достоверно преобладает над таковой онкогенными ВПЧ (39 и 30 % соответственно). Как у мужчин, так и у женщин генитальные ВПЧ выявляются с разной частотой в разных частях половой системы: у мужчин зараженность мочеиспускательного канала обычно ниже, чем зараженность ствола полового члена; у женщин самые высокие показатели зафиксированы для шейки матки и вагины и меньшие — для вульвы, что, по-видимому, обусловлено уникально высокой уязвимостью к данной инфекции клеток в зоне трансформации цервикального канала (т. е. в области преобразования слизистой оболочки шейки матки на месте стыка многослойного плоского и железистого эпителия) [12].

Вероятность заражения *de novo* генитальными ВПЧ, как и следовало ожидать из изложенного выше, существенно различается у мужчин и женщин. У мужчин она не уменьшается с возрастом, тогда как у женщин значительно снижается [12, 23].

В связи с этим открытыми остаются важные вопросы. Чем вызвано то, что темп заражения новыми генитальными ВПЧ остается неизменен на протяжении всей жизни у мужчин, но снижается у женщин? Почему в условиях, когда генитальные ВПЧ обнаруживаются у мужчин чаще, чем у женщин, показатели заболеваемости раком соответствующих локализаций варьируют столь значительно для мужчин и для женщин, а также для разных отделов половой системы у лиц одного и того же пола? Так, для РШМ в популяции, в которой не ведется регулярный скрининг, этот показатель может достигать ~135/100 000, а для рака анального канала, вульвы и полового члена — ~1/100 000 [12]. В чем заключается влияние локального эпителиального окружения (например, зоны

трансформации цервикального или анального канала по сравнению с клеточным окружением кератинизированного плоского эпителия) на заражение ВПЧ, развитие иммунного ответа и темп прогрессии в направлении к образованию раковой опухоли? Требуется объяснения также тот факт, что в генитальной сфере мужчин помимо ВПЧ рода α , как онкогенных, так и низкого онкогенного риска, обнаружены разнообразные ВПЧ, принадлежащие к родам β и γ , роль которых в онкогенезе неясна [24, 25].

Карциномы различных локализаций, ассоциированные с вирусом папилломы человека

Как отмечено выше, доля новых случаев ВПЧ-положительных онкологических заболеваний мужчин значительно варьирует в зависимости от географического региона. Попытка дать усредненные мировые оценки частот ВПЧ-положительных карцином различных локализаций относительно всех карцином соответствующей локализации была предпринята в 2008 г. [14]. Результаты ее оказались следующими. Среди всех 12,7 млн новых случаев онкологических заболеваний 610 тыс. (4,8 %) были отнесены к категории ВПЧ-ассоциированных; среди них 570 тыс. новых случаев были выявлены у женщин (9,4 %) и 39 тыс. — у мужчин (0,6 %). ВПЧ, по-видимому, являются этиологическими агентами практически в 100 % случаев РШМ (тем не менее описаны крайне редкие случаи ВПЧ-отрицательного РШМ [26]), 88 % случаев анального рака, 70 % случаев рака вагины, 50 % случаев рака полового члена и 43 % карцином вульвы; большинство всех этих опухолей вызвано ВПЧ 2 основных типов — 16-го и 18-го. Затруднения встретились при оценке доли ВПЧ-положительных карцином головы и шеи, поскольку в этом случае показатель обнаружил сильную положительную корреляцию с употреблением табака и алкоголя; мировой показатель для рака этой локализации составил 26 %, однако в Северной Америке, Японии и Австралии он достиг 50 %.

В ряде стран Европы, а также в США отмечена тенденция к увеличению заболеваемости мужчин злокачественными новообразованиями тех локализаций, часть которых ассоциирована с ВПЧ, — головы и шеи (включая опухоли основания языка, миндалин и других отделов ротоглотки), анального канала, полового члена [12, 27, 28]. Что касается онкологической заболеваемости в России, то в таблице мы приводим данные за 2010–2015 гг. о приросте числа тех вновь выявленных форм рака, для которых установлена ассоциация с ВПЧ или предполагается ее возможность [10]; данные взяты избирательно из опубликованной сводки [29]. В таблице представлены и аналогичные показатели для женщин. Очевидно, что за этот период времени в России возрос

риск заболеть раком полости рта, ротоглотки и прямой кишки (включая анальный рак) как для мужчин, так и для женщин; риск для мужчин заболеть раком полового члена; риск для женщин заболеть РШМ. Возрос также риск заболеть раком мочевого пузыря для лиц обоих полов, резко увеличился риск для женщин заболеть раком молочной железы; очень сильно (на 36,8 %) вырос риск для мужчин заболеть раком предстательной железы. Таким образом, наметившаяся в России тенденция к изменению показателей онкологической заболеваемости для форм рака, которые доказанно или предположительно ассоциированы с ВПЧ, в целом согласуется с мировой. В связи с этим очевидна актуальность поиска путей предупреждения этих форм новообразований.

Компоненты прироста числа вновь выявленных заболеваний злокачественными новообразованиями в России за период с 2010 по 2015 г. (в % к исходному уровню)

Локализация опухоли	Мужчины		Женщины	
	общий прирост	прирост риска заболеть	общий прирост	прирост риска заболеть
Полость рта	19,4	6,2	27,9	19,7
Ротоглотка	18,5	5,0	26,6	16,6
Пищевод	10,4	–3,0	2,1	–2,9
Прямая кишка	14,3	2,5	12,4	4,4
Трахея, бронхи, легкое	3,7	–9,1	15,4	7,4
Молочная железа	—	—	16,4	7,9
Предстательная железа	47,8	36,8	—	—
Половой член	21,4	9,8	—	—
Мочевой пузырь	15,3	4,5	19,6	12,5
Шейка матки	—	—	13,5	7,7
Яичник	—	—	7,3	–0,14

Заражение вирусом папилломы человека

Пути передачи ВПЧ при гетеросексуальных контактах неоднократно освещались в литературе; основным является генитально-генитальный контакт [10, 12, 30]. Существуют и иные способы передачи: анально-генитальный, орально-генитальный, ману-

ально-генитальный, заражение через секс-игрушки, самозаражение, т. е. перенос инфекции из одного органа в другой внутри одного организма. Динамика заражения ВПЧ определяется как особенностями организма человека, так и факторами, зависящими от вируса.

В контексте настоящего обзора важным представляется следующий факт: по результатам мета-анализа, который охватил 2972 супружеские пары, процент мужчин, зараженных тем же ВПЧ, что и их ВПЧ-положительная сексуальная партнерша (36 %), был значительно ниже, чем процент женщин, зараженных тем же ВПЧ, что и их ВПЧ-положительный партнер (55 %). Это может свидетельствовать о большей резистентности эпителиальных клеток полового члена к ВПЧ-инфекции, чем клетки эпителия шейки матки, или о меньшей продолжительности такой инфекции у мужчин [30].

Осведомленность мужчин о вирусе папилломы человека

В 3 странах, в которых осуществляется тестирование на ВПЧ типов высокого риска в рамках скрининговых программ по профилактике РШМ, – США, Великобритании и Австралии – были проведены компьютерные опросы с целью выяснения степени осведомленности населения о ВПЧ и о программах их детекции. На добровольной основе около 1,5 тыс. мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет ответили на вопросы анкеты. Средний уровень знаний в данной области оказался низким, причем мужчины ответили на поставленные вопросы достоверно хуже женщин [31]. Ввиду растущей актуальности профилактики помимо РШМ также других ВПЧ-ассоциированных форм рака медицинские работники, которые провели данное исследование, указали на необходимость усилить просветительскую работу о ВПЧ среди мужчин.

Заключение

Согласно данным зарубежных исследователей, инфицированность ВПЧ и скорость клиренса различны у мужчин и женщин; уязвимость разных органов к заражению ВПЧ неодинакова. Иммунный ответ на повторное заражение ВПЧ у женщин выражен сильнее, чем у мужчин. Естественная циркуляция ВПЧ у мужчин остается областью, в которой целесообразны дальнейшие исследования.

Благодарность. Автор выражает признательность к.м.н. В.Д. Ериловой, сотруднику отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за прочтение рукописи и обсуждение затронутой в ней темы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancer – a brief historical account. *Virology* 2009;384(2):260–5. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046. PMID: 19135222.
2. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36(2 Pt 2):794. PMID: 175942.
3. Durst M., Gissmann L., Ikenberg H., zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(12):3812–5. PMID: 6304740.
4. Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L. et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314(6006):111–4. PMID: 2983228.
5. zur Hauzen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690–8. PMID: 10793105.
6. zur Hauzen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry* 2008;73(5):498–505. DOI: 10.1134/S0006297908050027. PMID: 18605974.
7. de Villiers E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013;445(1–2):2–10. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.023. PMID: 23683837.
8. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z. et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70–9. DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.002. PMID: 20206957.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64. Human Papillomaviruses. Lyon, 1995.
10. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007.
11. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011.
12. Giuliano A.R., Nyitray A.G., Kreimer A.R. et al. EUROGIN 2014 Roadmap: differences in HPV infection natural history, transmission, and HPV-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015;136(12):2752–60. DOI: 10.1002/ijc.29082. PMID: 25043222.
13. Hartwig S., Syrjanen S., Dominiak-Felden G. et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30. DOI: 10.1186/1471-2407-12-30. PMID: 22260541.
14. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7. PMID: 22575588.
15. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K. et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101. PMID: 22282321.
16. Kreimer A.R., Pierce Campbell C.M., Lin H.-Y. et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet* 2013;382(9895):877–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60809-0. PMID: 23827089.
17. Pierce Campbell C.M., Kreimer A.R., Lin H.-Y. et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: The HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(3):190–6. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0296. PMID: 25575501.
18. Nyitray A.G., Carvalho da Silva R.J., Baggio M.L. et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: The HPV in Men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203(1):49–57. DOI: 10.1093/infdis/jiq021. PMID: 21148496.
19. Sichero L., Nyitray A.G., Nunes E.M. et al. Diversity of human papillomavirus in the anal canal of men: The HIM study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(5):502–9. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.12.023. PMID: 25698660.
20. Nyitray A.G., Carvalho da Silva R.J., Baggio M.L. et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011;204(11):1711–22. DOI: 10.1093/infdis/jir637. PMID: 21964400.
21. Giuliano A.R., Lazcano-Ponce E., Villa L.L. et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2036–43. DOI: 10.1158/1055-9965. PMID: 18708396.
22. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813–9. DOI: 10.1001/jama.297.8.813. PMID: 17327523.
23. Giuliano A.R., Lee J.H., Fulp W. et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62342-2. PMID: 21367446.
24. Sichero L., Pierce Campbell C.M., Ferreira S. et al. Broad HPV distribution in the genital region of men from the HPV infection in men (HIM) study. *Virology* 2013;443(2):214–7. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.024. PMID: 23722104.
25. Sichero L., Pierce Campbell C.M., Ferreira S. et al. High genital prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on male genital skin: the HPV Infection in Men Study. *BMC Infect Dis* 2014;14:677. DOI: 10.1186/s12879-014-0677-y. PMID: 25857319.
26. Morrison C., Catania F., Wakely P.Jr., Nuovo G.J. Highly differentiated keratinizing squamous cell cancer of the cervix: a rare, locally aggressive tumor not associated with human papillomavirus or squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1310–5. PMID: 11688467.
27. Grulich A.E., Poynten I.M., Machalek D.A. et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health* 2012;9(6):504–8. DOI: 10.1071/SH12070. PMID: 22958581.
28. Chaturvedi A.K. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head and Neck Pathol* 2012;6(Suppl 1):S16–24. DOI: 10.1007/s12105-012-0377-0. PMID: 22782220.
29. Давыдов М.М., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Россия. *Евразийский онкологический журнал* 2017;5(2):298–317.
30. Reiter P.L., Pendergraft W.F. 3rd, 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.
31. Dodd R.H., McCaffery K.J., Marlow L.A. et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) testing in the USA, the UK and Australia: an international survey. *Sex Transm Infect* 2014;90(3):201–7. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051402. PMID: 24412997.