

ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ. ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАПИЛЛОМАВИРУСАХ. ФОРМЫ РАКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

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

Важнейшим результатом исследований в области папилломавирусного канцерогенеза явилось создание 3 вакцин, предназначенных для профилактики рака шейки матки (РШМ), вызываемого онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ). Две из этих вакцин, которые могут предупредить до 70 % новых случаев РШМ, рекомендованы к применению в России. До настоящего времени профилактические ВПЧ-вакцинации в России не включены в национальный календарь прививок. Помимо РШМ, ВПЧ являются этиологическими агентами при ряде других опухолей аногенитальной сферы, а также новообразований головы и шеи. Установлено, что наибольший разрыв в показателях онкологической статистики между разными регионами мира, обусловленный социоэкономическими факторами, выявляется по отношению именно к тем злокачественным новообразованиям, для которых существуют эффективные способы предупреждения. Обзор посвящен основным достижениям в области изучения онкогенных ВПЧ, а также ряду нерешенных проблем.

Ключевые слова: канцерогенез, вирусы папиллом человека, вакцины

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12



PAPILLOMAVIRAL CARCINOGENESIS. MAJOR ACHIEVEMENTS AND CERTAIN CHALLENGES PART I. GENERAL NOTIONS OF PAPILLOMAVIRUSES. HUMAN PAPILLOMAVIRUSES-ASSOCIATED CANCERS

G. M. Volgareva

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

Development of three vaccines intended to prevent cervical cancer (CC) caused by oncogenic human papillomaviruses (HPV) appears to be principal result of research into papillomaviral carcinogenesis. Two of these vaccines efficient in prophylaxis of about 70 % of new CC cases have been recommended for application in Russia. Up till now preventive HPV-vaccinations are not included into the Russian National Vaccination Shedule. In addition to CC HPV are known as etiological agents of some other anogenital as well as certain head and neck tumors. The overall cancer statistics data are found to vary owing to socioeconomic inequalities extremely dramatically for the most preventable cancers. The review is dedicated to major achievements and certain challenges in the field of oncogenic HPV studies.

Key words: carcinogenesis, human papillomaviruses, vaccines

Введение

Область исследований, посвященных папилломавирусному канцерогенезу, стала чрезвычайно обширной и сложно структурированной [1–3]. Достигнутые в этой области успехи увенчались созданием вакцин для профилактики рака шейки матки (РШМ) и присуждением в 2008 г. Нобелевской премии пионеру этих исследований Х. цур Хаузену за открытие

вируса папилломы человека (ВПЧ), вызывающего РШМ [4–6].

Злокачественные новообразования (ЗНО) – одна из главных проблем здравоохранения во всем мире. Замечено, что наибольший разрыв в показателях онкологической статистики между разными регионами мира, обусловленный социоэкономическими факторами, выявляется по отношению именно

к тем ЗНО, для которых существуют эффективные способы предупреждения. Так, на сегодня смертность от РШМ, одного из наиболее частых ЗНО у женщин, в государствах с низким уровнем жизни вдвое выше, чем в развитых странах [7]. Согласно суммарной мировой оценке количества вновь возникших случаев рака это 12,7 млн в год, из которых около 4,8 % приходится на долю ВПЧ-ассоциированных [8].

С появлением инструментов для предупреждения РШМ запрос на информацию в данной области, адресованную врачам и биологам, возрастает ввиду актуальности просветительской работы о ВПЧ-вакцинации на всех доступных уровнях (в медицинских учреждениях, школах, семьях, средствах массовой информации и т. д.). В обзоре рассмотрены темы, представляющиеся нам важными для успешного проведения такой работы:

1. Кратко об истории изучения ВПЧ, принципы их таксономии.
2. Биологический цикл ВПЧ.
3. Геном ВПЧ, вирусные онкогены.
4. Канцерогенные ВПЧ; опухоли человека, ассоциированные с ВПЧ; частота обнаружения ВПЧ в разных ЗНО.
5. ВПЧ-ассоциированные формы рака в России.
6. Вертикальный путь передачи ВПЧ.
7. Профилактические ВПЧ-вакцины.
8. «Феминизация» проблемы ВПЧ, ее последствия; профилактическая вакцинация мальчиков.
9. Коллективный иммунитет против ВПЧ.
10. Вакцинация «вдогонку» (catch-up vaccination).
11. Вакцинация ВИЧ-инфицированных.
12. Три рубежа борьбы с РШМ.
13. Клеточный белок p16^{INK4a} как суррогатный маркер РШМ.
14. О разработке терапевтических ВПЧ-вакцин.
15. Общее заключение.

В настоящей части представлены темы 1–4, во 2-й будут рассмотрены темы 5–11, в 3-й – темы 12–15.

Из истории изучения ВПЧ. Принципы их таксономии

Исследования, посвященные опухолеродным ВПЧ, имеют длительную историю. Впервые мысль о том, что РШМ – это инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, сформулировал итальянский врач М. Ригони-Стерн в 1842 г. [9, 10]. Но принципиальные открытия в данной области были сделаны лишь в 70-х годах XX в. с появлением молекулярных методов исследования, пионерами явились немецкие ученые во главе с Х. цур Хаузенем [11, 12]. Количество известных науке типов папилломавирусов быстро увеличивается, они открыты у большинства видов позвоночных животных, в настоящее время описан геном более 200 типов этих вирусов [13–15].

Вирусы папиллом – группа эпителиотропных разнообразных видоспецифичных вирусов, выделенная в семейство *Papillomaviridae*. Вирусные частицы имеют небольшие размеры: 50–60 нм в диаметре. Зрелая вирусная частица содержит ДНК, заключенную в белковый капсид икосаэдрической формы из 72 капсомеров. Семейство подразделяется на 29 родов, обозначенных буквами греческого алфавита. В основу таксономии папилломавирусов положен генетический принцип, а именно: степень несовпадения нуклеотидной последовательности в наиболее консервативной области их генома – гене *L1*. Ввиду того, что ряд представителей *Papillomaviridae* вызывают заболевания у человека, наибольшее внимание уделяется именно ВПЧ, которые и составляют большинство среди известных вирусов папиллом, – свыше 120 [14]. ВПЧ подразделяют на 5 родов. ВПЧ из рода α инфицируют преимущественно слизистые оболочки ротовой полости и аногенитальной сферы, а также эпителий наружных половых органов. Все известные на сегодня канцерогенные ВПЧ (иначе – ВПЧ типов высокого онкогенного риска) относятся к роду α . В настоящем обзоре мы сосредоточимся на ВПЧ именно этого рода.

Биологический цикл вируса папилломы человека

Наиболее подробно изучены способы заражения аногенитальными вирусами. Основной путь заражения ими – горизонтальная передача от человека к человеку при половом контакте, т. е. при контакте с инфицированным цервикальным, вагинальным, перианальным эпителием, эпителием вульвы и полового члена.

Рассмотрим события, происходящие после заражения эпителиальных клеток вирусами папиллом, на примере плоскоклеточного эпителия шейки матки.

Вирусы папилломы человека заражают эпителиальные клетки базального слоя (рис. 1). Это оказывается возможным при наличии небольшой трещины, ранки. В цитоплазме ДНК вируса освобождается от белков и переходит в ядро клетки, где начинаются транскрипция и репликация вирусного генома. Жизненный цикл вируса на всех этапах тесно связан со стадиями дифференцировки эпителиальных клеток. После заражения вирус может персистировать в так называемой латентной стадии, когда темп репликации вирусного генома соответствует темпу репликации ДНК хозяйской клетки. На этом этапе геном вируса присутствует в ядре клетки в виде episомы. Каждая клетка-потомок изначально зараженной клетки также содержит 1 или немногочисленные копии генома ВПЧ. По мере того как вирусный генетический материал в ходе деления этих клеток попадает в дочерние супрабазальные клетки, эти

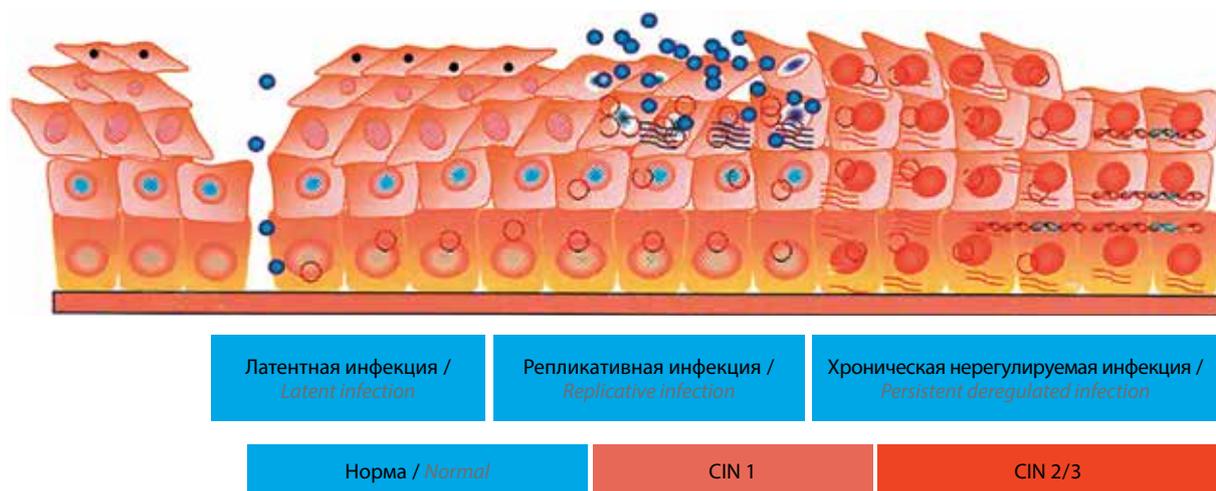


Рис. 1. Внедрение онкогенного вируса папилломы человека в эпителий шейки матки. Слева направо: латентная стадия, инфекционная стадия, стадия трансформации. CIN 1 – слабая дисплазия; CIN 2 – умеренная дисплазия; CIN 3 – тяжелая дисплазия. Вирус заражает клетку базального слоя эпителия шейки матки; в ядре вирусная ДНК начинает реплицироваться в темпе репликации клетки. Постепенно вирусный генетический материал попадает и в супрабазальные клетки. На стадии репликативной инфекции вирусная ДНК попадает в поверхностные, наиболее дифференцированные клетки эпителия; здесь синтезируются белки капсида вируса L1 и L2; в просвет цервикального канала выделяются зрелые вирусные частицы. Эпителиальные клетки, в которых образуются вирусные частицы, при этом гибнут. На следующей стадии репликация и транскрипция генома вируса папилломы человека выходят из-под контроля клетки-хозяина; вирусная ДНК интегрирует в хромосому клетки, происходит активация вирусных онкогенов E6 и E7, начинается неконтролируемое размножение клетки, что приводит к образованию дисплазии. Все описанные процессы протекают бессимптомно

Fig. 1. Oncogenic human papillomavirus entering cervical epithelium. Left to right: latent stage, infectious stage, transformation stage. CIN 1 – mild dysplasia; CIN 2 – moderate dysplasia; CIN 3 – severe dysplasia. The virus infects basal cells of the cervical epithelium; inside the nucleus, viral DNA starts replicating at the rate of cell replication. Gradually, viral genetic material also enters the suprabasal cells. At the replicative phase, viral DNA enters the surface epithelial cells, the most differentiated ones, where L1 and L2 capsid proteins are synthesized. Mature viral particles are secreted into the lumen of the cervical canal. Epithelial cells in which the viral particles are formed, die. In the next step, replication and transcription of the human papillomavirus genome gets out of the host cell control; viral DNA integrates into a cell chromosome, activating E6 and E7 viral oncogenes. This launches uncontrolled cell division, leading to dysplasia. All described processes are asymptomatic

процессы охватывают и супрабазальный слой эпителия [1].

На стадии репликативной инфекции в клетках поверхностного слоя, достигших стадии терминальной дифференцировки, образуются зрелые частицы вируса. В зараженных клетках начинается продукция белков капсида вируса L1 и L2. Вирусные частицы выделяются на поверхность эпителия, при контакте которого с эпителием другого человека может произойти заражение последнего. Вирус не вызывает гибели клеток хозяина: клетки, достигшие стадии терминальной дифференцировки, в любом случае обречены погибнуть, так как по мере созревания они слущиваются с поверхности. ВПЧ-инфекция протекает бессимптомно. Принося минимум вреда хозяину, вирус эволюционирует совместно с ним.

Мишенью для внедрения и размножения канцерогенных ВПЧ являются, как правило, стволовые клетки, находящиеся в переходной зоне эпителия шейки матки (между плоским и цилиндрическим эпителием), – в них в условиях длительной инфекции вирус вызывает неконтролируемую пролиферацию дочерних клеток. Это так называемая зона трансформации – установлено, что все патологические изменения эпителия, имеющие риск перехода в рак,

возникают именно в ней [16]. На следующей стадии репликация и транскрипция вирусного генома выходят из-под контроля клетки-хозяина, находящейся в составе базального или парабазального слоев эпителия. Вирусный геном может интегрировать в одну из хромосом клетки в виде линейного фрагмента, ковалентно связанного с ДНК хромосомы, при этом, как правило, разрывается последовательность ДНК, соответствующая рамке E2 (см. далее). Поскольку ген E2 ВПЧ выполняет функцию супрессора транскрипции онкогенов E6 и E7, происходит активация экспрессии вирусных онкогенов в таких клетках. Могут возникнуть очаги трансформации. Образуются дисплазии (последовательно: слабые, умеренные, тяжелые) (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN I, CIN II, CIN III соответственно).

Вирусами папиллом человека типов высокого риска заражаются в молодом возрасте очень многие женщины. Пик зараженности в популяции приходится на возрастную группу около 25 лет. Примерно 15 % женщин – носителей вируса ежегодно заражаются тем или иным вирусом высокого онкогенного риска. Подавляющее большинство из них в последующие 1–2 года освобождаются от вируса с помощью иммунных сил организма. У остальных ~90 % женщин

дисплазии в эпителии шейки матки, если они и возникли, регрессируют. Однако у очень немногих женщин через годы возникает РШМ. Латентный период между заражением онкогенным ВПЧ и появлением рака может составлять от 5 до 30 лет и более [1].

Геном вируса папилломы человека, вирусные онкогены

Геном ВПЧ представлен кольцевой двуспиральной молекулой ДНК размером около 8 т. п. н. (рис. 2), он содержит 3 области: 1 – длинную регуляторную область с последовательностями, ответственными за контроль репликации и транскрипции вируса, 2 – раннюю (early, *E*) область, включающую открытые рамки считывания *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*, необходимые вирусу для осуществления «ранних», не связанных с продукцией зрелых вирусных частиц, функций, таких как репликация и транскрипция вирусного генома, а также придание инфицированной клетке черт злокачественности у ВПЧ тех типов, которые обладают канцерогенным потенциалом, и 3 – позднюю (late, *L*) область, кодирующую структурные белки *L1* и *L2* вирусного капсида, которые определяют

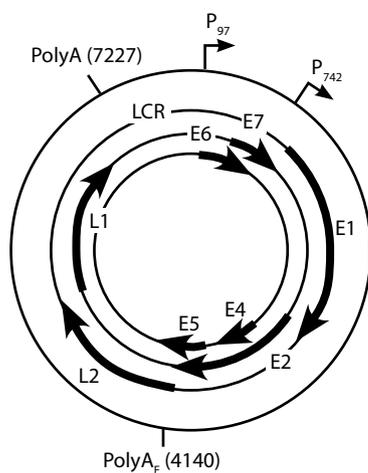


Рис. 2. Геном ВПЧ 31 [1]. Кольцевая двуспиральная молекула ДНК размером около 8 т. п. н. содержит 3 области: 1 – длинную регуляторную область (long control region – LCR) с последовательностями, ответственными за контроль репликации и транскрипции вируса, 2 – раннюю (early, *E*) область, включающую открытые рамки считывания *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*, ответственные за репликацию и транскрипцию вирусного генома, а также придание инфицированной клетке черт злокачественности у тех ВПЧ, которые обладают канцерогенным потенциалом, и 3 – позднюю (late, *L*) область, кодирующую белки капсида *L1* и *L2*, определяющие структуру зрелой вирусной частицы. Ранние гены транскрибируются с раннего промотора (97-й нуклеотид), поздние – с позднего промотора (742-й нуклеотид)

Fig. 2. HPV 31 genome [1]. A circular double-stranded DNA molecule of about 8 kbp contains 3 areas: 1 – long regulatory region with sequences controlling viral replication and transcription, 2 – early, *E* region, including the *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* and *E7* open reading frames, responsible for viral genome replication and transcription, as well as malignizing infected cell in those HPVs that have carcinogenic potential, and 3 – late (*L*) region, encoding *L1* and *L2* capsid proteins, which determine the structure of the mature viral particle. Early genes are transcribed from the early promoter (nucleotide 97), while the later ones – from the late promoter (nucleotide 742)

структуру зрелой вирусной частицы. Ранние гены *E* транскрибируются с раннего промотора (97-й нуклеотид), поздние гены *L* – с позднего промотора (742-й нуклеотид) [1].

Для трансформации инфицированной клетки необходимы длительная ВПЧ-инфекция и постоянная экспрессия вирусных онкобелков *E6* и *E7*. Активности белковых продуктов генов *E6* и *E7* у ВПЧ разных типов различаются. Эти различия, сложившиеся в ходе эволюции вследствие мутаций, и обусловили разделение ВПЧ на типы низкого и высокого онкогенного риска. Для онкогенных ВПЧ установлена положительная корреляция между показателем вирусной нагрузки (количеством вирусных геномов на зараженную клетку) и степенью опасности прогрессии дисплазии в рак.

Небольшие короткоживущие вирусные онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого риска способны связываться со многими белками клетки-хозяина и нарушать их нормальное функционирование [4]. Главными являются следующие эффекты. Онкобелок *E7* взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы, рRB. Белок ретинобластомы регулирует активность транскрипционных факторов семейства E2F. *E7*, связываясь с рRB, вызывает разрушение последнего. В результате этого клетки беспрепятственно преодолевают рестриктивную точку G1/S клеточного цикла [17]. Онкобелок *E6* взаимодействует с супрессором опухолевого роста p53, что ведет к быстрому разрушению p53 [18]. Без этого клетка, в которой произошли нарушения в чек-пойнте G1/S, была бы элиминирована с помощью механизма апоптоза. Помимо этого, онкобелок *E6* активирует транскрипцию каталитической субъединицы теломеразы, hTERT [19], благодаря чему клетка получает возможность достраивать теломерные районы хромосом и избегает репликативного старения. Клетка становится «бессмертной». Оба онкобелка, *E6* и *E7*, резко повышают нестабильность генома клетки-хозяина [4, 20]. Это достигается несколькими способами. Во-первых, в p53-дефектной клетке нарушаются процессы репарации генома. При этом возрастает частота генных мутаций. Кроме того, благодаря способности онкобелка *E7* нарушать удвоение центриолей в клеточной популяции возникают многополюсные митозы. Их результатом являются анеуплоидные клетки.

Канцерогенные вирусы папилломы человека. Опухоли человека, ассоциированные с вирусами папилломы человека. Частота обнаружения вирусов папилломы человека в разных злокачественных новообразованиях

Содержание понятия «вирус как этиологический фактор развития опухоли» подразумевает комплекс

наблюдений: вирусная ДНК регулярно обнаруживается в опухолевых клетках; клонированные вирусные гены *in vitro* способны индуцировать злокачественную трансформацию клеток, включая клетки человека; вирусные гены регулярно экспрессируются в опухолевых клетках; в природе существуют сходные вирусы, способные индуцировать опухоли у экспериментальных животных; эпидемиологические данные подтверждают связь между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала в опухолевых клетках. Эти наблюдения накапливаются постепенно [1, 2, 21]. Признание ВПЧ как этиологического фактора РШМ было зафиксировано в пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения в 1996 г.

На настоящий момент канцерогенными для человека признаны ВПЧ следующих 12 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, и 59 (канцерогены группы 1). ВПЧ типа 68, по-видимому, являются канцерогенами для человека (группа 2А). В отношении еще нескольких типов ВПЧ, таких как 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 и 97, предполагается, что они могут быть канцерогенными для человека (в том числе для некоторых из них – на основании их филогенетического сходства с типами ВПЧ, канцерогенность которых доказана), – все эти ВПЧ относят к группе 2В. ВПЧ типов 6 и 11 не канцерогенны для человека (are not classifiable as to their carcinogenicity to humans) (группа 3) [2].

Помимо РШМ эти вирусы способны индуцировать рак вульвы, вагины, полового члена, ануса, ротовой полости, ротоглотки, миндалин и гортани. Имеются ограниченные свидетельства в пользу канцерогенности ВПЧ в слизистой оболочке глаза [1, 2].

Онкогенные ВПЧ обнаруживаются в ряде других, в том числе и широко распространенных, ЗНО, таких как рак пищевода, легких, толстого кишечника, яичников, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, а также в карциномах носовых и синоназальных полостей. В 2007 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения была зафиксирована точка зрения о недостаточности данных (inadequate evidence) для вывода в пользу канцерогенности ВПЧ в этих органах [1]. Следует отметить, что в последние годы получены новые доказательства ассоциации с онкогенными ВПЧ всех перечисленных выше ЗНО: рака легких, молочной железы, предстательной железы, пищевода, яичников, толстого кишечника, мочевого пузыря, полостей носа [22–31]. Ассоциация этих ЗНО с ВПЧ остается предметом дискуссий. В связи с появлением эффективных средств профилактики ВПЧ-ассоциированных ЗНО очевидна актуальность работ в данной области.

Установлена этиологическая роль ВПЧ типов 6 и 11, считающихся вирусами низкого онкогенного риска, в возникновении доброкачественных новообразова-

ний – рецидивирующего респираторного папилломатоза (РРП) и аногенитальных бородавок [1].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз – редкое ВПЧ-ассоциированное заболевание верхних дыхательных путей [32]. Несмотря на то что РРП считается доброкачественным новообразованием, он представляет собою значительную проблему для здравоохранения. РРП может затронуть слизистую оболочку любого отдела дыхательного тракта, чаще всего поражается гортань. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, причем у детей весьма часты распространенные формы, у этой группы больных РРП является одной из частых причин осиплости, у взрослых больных существует риск малигнизации папиллом [33, 34]. Распространение папиллом на легкие происходит в 3,3 % случаев, малигнизация – приблизительно в 0,5 случая [35]. Частота рецидивирования РРП в мире составляет 4,3 на 100 тыс. детей и 1,8 на 100 тыс. взрослых – у этих больных выполняется более 15 тыс. операций в год [34]. Известны летальные исходы заболевания, вызванные нарушением проходимости дыхательных путей [35]. Природа РРП изучена недостаточно, одним из факторов риска в данном случае являются нарушения функционирования определенных звеньев иммунной системы [36, 37].

Получены первые свидетельства в пользу эффективности четырехвалентной ВПЧ-вакцины Гардасил при лечении РРП: повышение уровня антител к белку L1 ВПЧ типов 6 и 11 у больных после трехкратной вакцинации, а также достоверное снижение частоты рецидивирования заболевания в группе привакцинированных больных РРП по сравнению с аналогичным показателем для группы невакцинированных [38, 39].

Аногенитальные бородавки представляют собой распространенное заболевание, приводящее к снижению трудоспособности, психологическому дискомфорту у больных и немалым проблемам у врачей. В мире ежегодно регистрируется от 160 до 289 случаев этого заболевания на 100 тыс. населения [40]. С целью предупреждения этого заболевания в состав четырехвалентной и девятивалентной ВПЧ-вакцин включены ВПЧ типов 6 и 11.

В мире среди всех вновь выявляемых ежегодно случаев рака на долю вызванных канцерогенными ВПЧ приходится 570 тыс. случаев у женщин и 60 тыс. у мужчин. Процент ВПЧ-ассоциированных среди всех ЗНО в разных регионах мира варьирует в широких пределах. Так, для женщин Австралии, Новой Зеландии и США он не превышает 3 %, а для женщин, проживающих в Индии, Юго-Восточной Азии и Африке южнее Сахары, он достигает 26 %. РШМ составляет наибольшую часть всех индуцированных онкогенными ВПЧ вновь выявленных в мире случаев

ЗНО — 530 тыс., 50 % этих случаев диагностируется у женщин в возрасте до 50 лет; более чем 2/3 всех случаев возникают в слаборазвитых странах. ВПЧ типов 16 и 18 ответственны за 71 % заболеваний РШМ в мире, а ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (они включены в девятивалентную вакцину) — за 90 % [41].

Традиционно ВПЧ-положительными считают все случаи РШМ. Следует, однако, заметить, что крайне редкие ВПЧ-отрицательные случаи РШМ при целенаправленном поиске были обнаружены и описаны. Частота их, по косвенным оценкам, составляет менее 0,5 % всех РШМ, но тот факт, что они существуют, заслуживает упоминания, так как эти формы РШМ крайне трудно диагностируются (их не выявляет так называемый ПАП-тест — микроскопическое исследование мазка, при котором цитолог фиксирует наличие предраковых или раковых клеток во влагалище и шейке матки; тест получил название по имени греческого ученого, который его разработал, — Папаниколау). Такие опухоли обнаруживаются на поздних стадиях, в силу чего оказываются неоперабельными [42].

На долю ВПЧ-индуцированных приходится 8500 случаев рака вульвы, 12 тыс. случаев рака влагалища, 35 тыс. анального и 13 тыс. — рака полового члена среди всех вновь выявляемых в мире ежегодно. ВПЧ типов высокого риска обнаруживаются в 90 %

анальных карцином. При данной форме рака ВПЧ типа 16 обнаруживается в опухолевых клетках несколько чаще, чем при РШМ. Как следствие этого, ВПЧ типов 16 и 18 ответственны за 87 % этих ЗНО, а ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 — за 96 %. Для таких редких форм ЗНО, как рак вульвы, полового члена и влагалища, частота ВПЧ-положительных случаев оценивается в 25, 50 и 78 % соответственно, а вклад ВПЧ тех типов, от которых защищают профилактические вакцины, в их возникновение близок к аналогичным показателям для РШМ [41].

С ВПЧ бывают ассоциированы карциномы головы и шеи 3 локализаций: рак ротоглотки (основания языка, а также миндалин), реже — рак ротовой полости и гортани. В мире ~38 тыс. вновь выявляемых ежегодно случаев рака головы и шеи оказываются ВПЧ-положительными, причем географические регионы, в которых преимущественно обнаруживаются такие случаи, — это экономически развитые страны Северной Америки, Европы и Австралии: здесь частота ВПЧ-положительных случаев достигает 40 %. ВПЧ типов 16 и 18 ответственны за 85 % этих ЗНО, а ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 — за 90 % [41].

В целом профилактические вакцины, по предварительным оценкам, могут предупредить от 70 до 90 % случаев рака, ассоциированных с ВПЧ [41].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Human Papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1–636.
- Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2011; 100(Pt. B):1–441.
- McBride A.A., Münger K. Expert views on HPV infection. *Viruses* 2018;10(2):94. DOI: 10.3390/v10020094.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690–8. DOI: 10.1093/jnci/92.9.690.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses — to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc.)* 2008;73(5):498–503. DOI: 10.1134/S0006297908050027.
- Zur Hausen H. HPV vaccines: what remains to be done? Interview by Lauren Constable. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(11):1505–7. DOI: 10.1586/erv.11.128.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl. 5:12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- Rigoni-Stern D. Fatti Statistici relativi alle malattie cancerose che Servirono di Base Alle Poche Cose Dette dal Dott. G Servire *Progr Path Tera* 1842;2:507–17.
- 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.
- Zur Hausen H., Meinhof W., Scheiber W., Bornkamm G.W. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridization with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13(5):650–6. DOI: 10.1002/ijc.2910130509.
- Gissmann L., zur Hausen H. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73(4):1310–3. DOI: 10.1073/pnas.73.4.1310.
- De Villiers E.-M., Fauquet C., Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17–27. DOI: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- 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.
- Van Doorslaer K., Bernard H.U., Chen Z. et al. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol* 2011;19(2):49–50. DOI: 10.1016/j.tim.2010.11.004.
- Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака. *Архив патологии* 2011;73(6):33–7. [Korolenkova L.I., Ermilova V.D. The role of transformation zone as an object of HPV oncogenic impact in CIN and invasive cervical cancer development: clinical considerations. *Arkhiv patologii = Arch Pathol* 2011;73(6):33–7. (In Russ.)].
- Dyson N., Howley P.M., Münger K. et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*

- 1989;243(4893):934–7.
DOI: 10.1126/science.2537532.
18. Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248(4951):76–9. DOI: 10.1126/science.2157286.
19. Klingelutz A.J., Foster S.A., McDougall J.K. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature* 1996;380(6569):79–82. DOI: 10.1038/380079a0.
20. Duensing S., Lee L.Y., Duensing A. et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(18):10002–7. DOI: 10.1073/pnas.170093297.
21. Human Papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1995;64:1–378.
22. Xiong W.-M., Xu Q.-P., Li X. et al. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(56):96419–32. DOI: 10.18632/oncotarget.21682.
23. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. *Front Oncol* 2015;5:298. DOI: 10.3389/fonc.2015.00298.
24. 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.
25. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена E7 вируса папиллом человека 18 типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(1):37–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41. [Volkareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogene E7 in patients with prostate cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian J Biother* 2019;18(1):37–41. (In Russ.)].
26. Zhang S.-K., Guo L.-W., Chen Q. et al. The association between human papillomavirus 16 and esophageal cancer in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:99. DOI: 10.1186/s12885-015-1096-1.
27. Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Hassan Z.K. et al. Human papillomavirus genotyping and integration in ovarian cancer Saudi patients. *Virology* 2013;10:343. DOI: 10.1186/1743-422X-10-343.
28. Li Y.X., Zhang L., Simayi D. et al. Human papillomavirus infection correlates with inflammatory Stat3 signaling activity and IL-17 level in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(2):0118391. DOI: 10.1371/journal.pone.0118391.
29. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204(2):217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248.
30. Golovina D.A., Ermilova V.D., Zavalishina L.E. et al. Loss of cell differentiation in HPV-associated bladder cancer. *Bull Exp Biol Med* 2016;161(1):96–8. DOI: 10.1007/s10517-016-3354-x.
31. Knör M., Tziridis K., Agaimy A. et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence in nasal and oropharyngeal polyps and association with clinical data. *PLoS One* 2015;10(10):0141722. DOI: 10.1371/journal.pone.0141722.
32. Eftekhaar N.S., Karbalaie Niyā M.H., Izadi F. et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in patients with recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(7):1973–6. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1973.
33. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):162–71. DOI: 10.1159/000327094.
34. Карпищенко С., Катинас Е., Кучерова Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. *Врач* 2012;1:11–4. [Karpishchenko S., Katinas E., Kucherova L. Recurrent respiratory papillomatosis. *Vrach = The doctor* 2012;1:11–4. (In Russ.)].
35. Mitumoto G.L., Bernardi F.D.C., Paes J.F. et al. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation. *Autops Case Rep* 2018;8(3):2018035. DOI: 10.4322/acr.2018.035.
36. Wu X., Wang G., Chen X. et al. Impaired T Cell-dependent humoral immune response associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis progression. *Sci Rep* 2016;6:36378. DOI: 10.1038/srep36378.
37. Holm A., Nagaeva O., Nagaev I. et al. Lymphocyte profile and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with recurrent respiratory papillomatosis suggest dysregulated cytokine mRNA response and impaired cytotoxic capacity. *Immun Inflamm Dis* 2017;5(4):541–50. DOI: 10.1002/iid3.188.
38. Tjon Pian Gi R.E., San Giorgi M.R.M., Pawlita M. et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(10):3231–6. DOI: 10.1007/s00405-016-4085-3.
39. Mauz P.S., Schafer F.A., Iftner T., Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis – a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18:343. DOI: 10.1186/s12879-018-3260-0.
40. Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-2334-13-39.
41. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664–70. DOI: 10.1002/ijc.30716.
42. 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. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00013.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.М. Волгарева/G.M. Volkareva: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.04.2019. **Принята к публикации:** 19.12.2019.

Article submitted: 03.04.2019. **Accepted for publication:** 19.12.2019.