

# Онкогенные папилломавирусы: репродуктивные осложнения у инфицированных мужчин

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](mailto:galina.volgareva@ronc.ru)

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) типов высокого риска вызывают карциномы шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, ануса, а также некоторых областей головы и шеи – ротовой полости, ротоглотки, миндалин, гортани; самыми распространенными среди них являются ВПЧ 16-го и 18-го типов. Папилломавирусы низкого онкогенного риска, ВПЧ 6-го и 11-го типов, вызывают рецидивирующий респираторный папилломатоз и аногенитальные бородавки. Профилактическая вакцинация против ВПЧ в России не включена в национальный календарь обязательных прививок, но реализуется в ряде областей на уровне региональных программ. Значительная часть населения страны не охвачена этими программами. Привить своего ребенка-подростка каждая семья может на добровольной платной основе. Для принятия решения о вакцинации необходима полная информированность о последствиях ВПЧ-инфекции. В связи с тем что ВПЧ стали известны прежде всего как этиологические агенты рака шейки матки, сохраняется опасность «феминизации» представлений о неблагоприятных последствиях ВПЧ-инфекции, следствием чего являются дискуссии о целесообразности профилактической вакцинации мальчиков.

Цель настоящего обзора – рассмотрение эффектов ВПЧ на репродуктивный потенциал мужчин. Онкогенные ВПЧ часто выявляют в сперме здоровых доноров. ДНК ВПЧ в эксперименте проникает из сперматозоида в яйцеклетку. Сперма ВПЧ-положительных мужчин – это резервуар для сохранения вируса и источник его распространения в популяции. ДНК онкогенных ВПЧ обнаружена в эндосомах лимфоцитов из семенной жидкости, что противоречит каноническому представлению о строгой эпителиотропности ВПЧ и допускает возможность распространения ВПЧ с током крови по организму. Существует корреляция между ВПЧ-положительностью спермы и снижением фертильности мужчины. Неудачи супружеских пар при применении вспомогательных репродуктивных технологий, по мнению репродуктологов, могут быть обусловлены наличием ВПЧ в сперматозоидах партнера. Известна успешная попытка нормализации характеристик семенной жидкости у мужчин с сниженной фертильностью после введения им четырехвалентной вакцины Гардасил. Представляется целесообразным рассматривать данные о неблагоприятном воздействии ВПЧ-инфекции на репродуктивный потенциал мужчин как аргумент в пользу профилактических ВПЧ-прививок мальчиков. Это может не только предупреждению онкологических ВПЧ-ассоциированных заболеваний среди мужчин, но также уменьшению распространения данной инфекции в популяции в целом и более успешному решению демографических проблем.

**Ключевые слова:** генитальные папилломавирусы человека, мужчины, репродуктивные проблемы, профилактическая вакцинация

**Для цитирования:** Волгарева Г.М. Онкогенные папилломавирусы: репродуктивные осложнения у инфицированных мужчин. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(4):26–32. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-26-32.

## Oncogenic papillomaviruses: reproductive problems in infected males

Galina M. Volgareva

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

**Contacts:** Galina Mikhailovna Volgareva [galina.volgareva@ronc.ru](mailto:galina.volgareva@ronc.ru)

Human papillomaviruses (HPV) of the high-risk types cause carcinomas in cervix uteri, vulva, vagina, penis, anus, as well as in certain sites of head and neck – oral cavity, oropharynx, tonsils, larynx. HPV of types 16 and 18 are the most

widespread ones. Papillomaviruses of low oncogenic risk, HPV of types 6 and 11, cause recurrent respiratory papillomatosis and anogenital warts. Preventive vaccinations against HPV are not included into the National mandatory immunization schedule in Russia; however, they are being executed in several country areas in a form of regional programs. Substantial contingents are not embraced by the procedures as yet. A family can make decision of its own whether to vaccinate the adolescent child on paid basis. To make decision in favor of vaccination complete awareness is needful on the HPV infection consequences. As far as viruses of the given group became primarily known as cervical cancer etiological agents certain risk persists of "feminization" of notions about unfavorable effects of the HPV infection thus resulting in debates on usefulness of boys' preventive vaccination.

In this connection the purpose of the review was consideration of HPV effects on male reproductive potential.

Oncogenic HPVs are frequently found in healthy donors' sperm. HPV DNA can penetrate from sperm into oocyte under experimental conditions. Seminal fluid of HPV-positive males is a storage tank of the virus as well as the source of its distribution throughout population. DNA of oncogenic HPV was detected in endosomes of seminal lymphocytes. The latter fact opposes the canonic notion of strict HPV epitheliotropy. Correlation exists between the seminal fluid HPV-positivity of a certain man and his fertility drop. Reproductologists believe failures of some married couples when using assisted reproductive technologies may result from partner's seminal HPV positivity. The successful attempt is known of semen parameters' normalization in men with reduced fertility after inoculation with the quadrivalent Gardasil vaccine.

It seems reasonable to consider the data on unfavorable effects of HPV infection on male reproductive potential as an argument for boys' preventive HPV vaccination. It would help not only to prevent the HPV-associated oncological diseases in men but the distribution of the given infection around the population as a whole; it would contribute to more successes in solving demographic problems.

**Key words:** genital human papillomaviruses, men, reproductive complications, preventive vaccination

**For citation:** Volgareva M.G. Oncogenic papillomaviruses: reproductive problems in infected males. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(4):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-26-32.

## Введение

Определенные папилломавирусы, так называемые папилломавирусы типов высокого онкогенного риска, являются этиологическими агентами карцином, поражающих эпителий слизистых оболочек аногенитальной сферы человека — шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, ануса, а также некоторых областей головы и шеи — ротовой полости, ротоглотки, миндалин, гортани; к наиболее распространенным относятся онкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов [1, 2]. ВПЧ 6-го и 11-го типов, именуемые папилломавирусами низкого онкогенного риска, являются причиной возникновения доброкачественных новообразований — рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитальных бородавок [1]. Помимо этого, онкогенные ВПЧ обнаруживают в ряде других, в том числе и широко распространенных злокачественных новообразований человека, таких как рак пищевода, легких, толстого кишечника, яичников, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, а также в карциномах носовых и синоназальных полостей; роль ВПЧ в онкогенезе в перечисленных органах в последние годы интенсивно исследуется [3].

К настоящему времени для предупреждения распространенного онкологического заболевания женщин — рака шейки матки (РШМ) — созданы 3 вакцины, способные, предположительно, предупредить от 70 до 90 % случаев РШМ; судя по первым результатам, эти вакцины успешно используются

для профилактики аногенитальных бородавок и предраковых изменений в эпителии шейки матки; они рекомендованы для прививок не только девочек, но и мальчиков [3–6]. Две из этих вакцин рекомендованы к применению в России. В национальный календарь прививок профилактические ВПЧ-вакцинации в нашей стране пока не включены, однако они проводятся в ряде областей страны на уровне региональных программ. Значительная часть населения страны не охвачена этими программами. Вакцинировать своего ребенка каждая семья может на добровольной платной основе. Решение делать или не делать подростку профилактическую прививку против ВПЧ зависит от результата обдумывания этого вопроса самим подростком и его родителями при возможной консультативной помощи врача. Каким окажется это решение, определяется (помимо бюджетных возможностей семьи) осведомленностью принимающих его лиц о пагубных последствиях инфицирования ВПЧ. В связи с тем что онкогенные ВПЧ получили широкую известность прежде всего как агенты, индуцирующие рак шейки матки, не вполне преодолена тенденция к «феминизации» проблемы неблагоприятных последствий ВПЧ-инфекции для здоровья человека. Следствием этого являются дискуссии о целесообразности профилактической прививки мальчиков против ВПЧ.

Онкогенные ВПЧ, как отмечено выше, часто обнаруживаются в аногенитальном эпителии человека. Резонно предположить, что ВПЧ-инфекция может

непосредственно влиять на репродуктивный потенциал *Homo sapiens*. Представляется уместным считать влияние ВПЧ-инфекции на пролиферацию эпителиальных клеток, приводящее к появлению опухоли, с одной стороны, и возможные сбои в функционировании репродуктивных органов, связанные с присутствием в них ВПЧ, с другой, двумя сторонами одной медали; неоднократно отмечалась недостаточность внимания к этой «оборотной стороне» аногенитальной инфекции ВПЧ [7, 8]. Не вызывает сомнений, что учет этой «оборотной стороны» важен среди прочего при принятии решения о профилактической ВПЧ-вакцинации. В последние годы появились сообщения о том, что папилломавирусная инфекция может вызывать сбои в функционировании репродуктивных органов как у женщин, так и у мужчин [9].

**Цель** настоящего обзора — рассмотрение влияния ВПЧ на репродуктивную функцию мужского организма.

### Некоторые особенности естественной циркуляции ВПЧ у мужчин

Папилломавирусная инфекция — одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. ВПЧ типов высокого онкогенного риска, как было отмечено выше, являются причиной возникновения рака в некоторых органах у мужчин.

Естественная циркуляция ВПЧ в мужском организме имеет ряд отличий от циркуляции этих вирусов у женщин. Так, генитальная ВПЧ-инфекция выявляется у мужчин достоверно чаще, чем у женщин; возраст, который у женщин отрицательно коррелирует с ВПЧ-инфекцией, практически не влияет на частоту ВПЧ-инфицированности мужчин; иммунный ответ на повторное заражение ВПЧ у мужчин выражен слабее, чем у женщин; как следствие, темп заражения генитальными ВПЧ *de novo* у мужчин достоверно выше и не уменьшается, в отличие от женщин, с возрастом; помимо перечисленного, осведомленность мужчин о неблагоприятных последствиях данной инфекции для их здоровья достоверно хуже, чем информированность женщин о влиянии ВПЧ на женское здоровье [10].

В настоящее время отсутствуют морфологические критерии для выявления под микроскопом бессимптомной генитальной ВПЧ-инфекции в мужском организме, подобные тем гистологическим и цитологическим критериям, которые разработаны и успешно используются в ранней диагностике РШМ у женщин.

В дополнение к упомянутым выше (раздел «Введение») ВПЧ-ассоциированным формам онкологических заболеваний мужчин этиологическая связь с этими вирусами по мере дальнейших исследований,

возможно, будет установлена также и для некоторых других форм рака. Заслуживают внимания исследования, выполненные у больных раком яичка, — сравнительно редкой формой онкологического заболевания, частота которого, однако, заметно возросла среди молодых мужчин в ряде стран Европы и Северной Америки [11, 12]. Было установлено значимое превышение ВПЧ-инфицированности спермы среди 155 больных перед хирургическим лечением (9,5 % ВПЧ-положительных случаев) по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин с подтвержденной фертильностью (84 обследованных, из них 2,4 % ВПЧ-положительных). Параллельно была проведена оценка параметров спермы (количества клеток, их морфологии и подвижности) у здоровых мужчин и мужчин с раком яичка. У онкологических больных эти характеристики фиксировали на момент постановки диагноза, а также спустя год после оперативного лечения, в течение которого за частью пациентов вели наблюдение, другой части пациентов проводили рентгеновское облучение, третьей — химиотерапию. Во всех случаях параметры сперматозоидов у здоровых доноров значимо превосходили аналогичные показатели половых клеток больных. В течение года после операции параметры спермы улучшились только у больных из первой группы (наблюдения), тогда как после облучения и химиотерапии эти характеристики продолжали ухудшаться, а ВПЧ-инфицированность спермы возросла после облучения и химиотерапии до 30,8 и 61,5 % соответственно. Объясняя полученные результаты иммуносупрессией, вызванной адъювантной терапией, и учитывая тот факт, что ВПЧ являются факторами риска возникновения рака в других органах, авторы предлагают проводить всем больным тестикулярным раком скрининг на ВПЧ при постановке диагноза, и особенно после адъювантной терапии.

Однако ассоциация рака яичка с ВПЧ, согласно метаанализу данных литературы, проведенному в той же лаборатории, остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения [12].

### Инфицированность семенной жидкости вирусами папилломы человека и характеристики спермы

Внимание к присутствию ВПЧ в сперматозоидах здоровых мужчин одними из первых привлекли M.D. Kaspersen и соавт. [13]. Эти авторы провели детекцию 35 типов ВПЧ у 188 доноров спермы в Дании. У каждого 7-го донора сперматозоиды оказались ВПЧ-положительными, причем у 66,7 % из них были выявлены ВПЧ типов высокого онкогенного риска, а у 5 % — 2 и более типа ВПЧ. Таким образом, было сформулировано предположение, что источником протекающей бессимптомно ВПЧ-инфекции у лиц

обоого пола могут служить половые клетки здоровых мужчин. Сопоставимы с этими результатами данные, полученные E. Lopez-Diez и соавт.: сформировав группу повышенного риска из числа сексуальных партнеров тех женщин, у которых были диагностированы тяжелые дисплазии шейки матки, эти исследователи обнаружили у 45 % из них ВПЧ типов высокого риска на гениталиях, в том числе в содержимом мочеиспускательного канала, а у 10 % — генитальные бородавки [14].

Об изменениях морфологии сперматозоидов, уменьшении их подвижности и снижении фертильности ВПЧ-инфицированной спермы недавно сообщили E. Damke и соавт. [15] и M. Moghimi и соавт. [16]. Результаты метаанализов данных литературы, включивших более ранние публикации, подтверждают факты нередкой инфицированности сперматозоидов ВПЧ, в том числе ВПЧ типов высокого онкогенного риска, и существование корреляции между этой инфекцией и снижением фертильности спермы [17, 18]. ВПЧ-инфицированность спермы мужчин, которые по неизвестным причинам имели сниженную фертильность, оказалась достоверно выше, чем аналогичный показатель для популяции в целом, что дало основание рекомендовать тестирование на ВПЧ мужчин, которые собираются использовать вспомогательные репродуктивные технологии или стать донорами спермы [19, 20]. Однако необходимо упомянуть и о единственной известной нам публикации, авторы которой опровергают как существование корреляции между ВПЧ-инфицированностью спермы и нарушениями морфологии сперматозоидов, так и корреляции между наличием у мужчин ВПЧ в сперме, с одной стороны, и нарушениями их фертильности, с другой [21]. В связи с этим представляется целесообразным продолжать исследования данного вопроса.

#### Механизмы влияния ВПЧ на фертильность мужчин

Данные о том, как именно ВПЧ могут оказывать влияние на морфологию и подвижность сперматозоидов, а также снижать фертильность спермы, пока достаточно фрагментарны. Показано, что ДНК ВПЧ способна проникать в сперматозоид, где она локализуется в экваториальной области головки, а также в хвосте [13, 22]. Сперматозоиды человека, трансфицированные онкогенами E6/E7 ВПЧ 16-го типа, в экспериментальных условиях в составе рекомбинантной плазмиды проникали в яйцеклетку хомячка; была зарегистрирована транскрипция трансфицированных онкогенов вируса [22]. Имеются упоминания о повреждениях ДНК сперматозоидов в случае их инфицирования папилломавирусами [22–24]. В семенной жидкости мужчин с нарушениями фертильности,

инфицированных ВПЧ, иногда обнаруживаются антитела к сперматозоидам, присутствие которых коррелирует со снижением подвижности этих клеток [25].

Специального внимания заслуживают результаты C. Foresta и соавт., показавших методом флуоресцентной гибридизации *in situ* присутствие ДНК ВПЧ 16-го типа, а также капсидного белка L1 и онкобелка E6 вируса (методом иммунофлуоресценции) в CD45<sup>+</sup>- и CD20<sup>+</sup>-лейкоцитах спермы и периферической крови мужчин, характеризующихся пониженной фертильностью, в сперме которых был обнаружен ВПЧ 16-го типа [26]. В контрольной группе ВПЧ-отрицательных мужчин, которые также характеризовались сниженной фертильностью, эти маркеры обнаружены не были. Таким образом, вопреки общепринятому «устоявшемуся» представлению о том, что ВПЧ-инфекция обладает строгим тропизмом к эпителиальным клеткам, эти результаты, свидетельствующие о возможности попадания онкогенного ВПЧ в эндосомы В-лейкоцитов и натуральных киллеров, дают основание ожидать, что папилломавирус, единожды проникнув в организм, способен распространяться с током крови и вызывать рак в отдаленных органах. В связи с этим уместно допустить, еще раз обратившись к использованной выше метафоре, что обратная сторона медали может влиять на ее лицевую сторону: не исключено, что ВПЧ-инфекция семенной жидкости может сначала вызвать снижение фертильности, а через какое-то время — и последствия в виде ВПЧ-ассоциированного онкологического заболевания. Вопрос о существовании такой связи пока остается открытым и нуждается в дальнейших исследованиях.

#### Затруднения, возникающие у супружеских пар при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, и ВПЧ-положительность спермы партнера

Все более широкое применение получают различные вспомогательные репродуктивные технологии. В связи с этим встал вопрос о том, как влияет на результат использования этих технологий ВПЧ-инфицированность спермы партнера. Оказалось, что частота обнаружения ВПЧ в семенной жидкости мужчин с пониженной фертильностью неясной природы, прибегающих к помощи таких технологий, достоверно превышает соответствующий показатель для фертильных мужчин, — так, по данным G.S. Caglar и N. Garrido, в первой группе мужчин она может достигать 38 %; при этом вирус невозможно удалить простым отмыванием ВПЧ-положительной спермы [27]. Последовательность событий в организме женщины, оплодотворенной ВПЧ-положительными сперматозоидами, заслуживает отдельного детального



рассмотрения — здесь ограничимся упоминанием основанной на многочисленных фактах точки зрения специалистов-репродуктологов, согласно которой ДНК ВПЧ из сперматозоида может попадать в яйцеклетку, далее — в бластоцисту, в трофобласт, где вызывает апоптоз клеток, что, в свою очередь, ведет к дальнейшим нарушениям ранних стадий развития эмбриона [27, 28].

Влияние ВПЧ-инфицированности семенной жидкости на результат применения вспомогательной репродуктивной технологии иллюстрируют данные S. Tangal и соавт. [29]. Используя технологию ИКСИ (от англ. ICSI — intra-cytoplasmic sperm injection — введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки, выполняемое под микроскопом, как этап экстракорпорального оплодотворения) в супружеских парах, в которых ранее имели место 2 или более случая неудач при применении данной технологии, авторы обнаружили, что ВПЧ-положительной в данной выборке семенная жидкость оказалась у 8 % партнеров. У 83 % этих мужчин частота сперматозоидов с фрагментированной ДНК была достоверно выше (до 30 % сперматозоидов), чем у ВПЧ-отрицательных мужчин. В случаях, когда семенная жидкость была взята от ВПЧ-инфицированного партнера, удавалось получить достоверно меньше полноценных эмбрионов, чем при использовании ВПЧ-отрицательной спермы; частота ранних выкидышей оказалась более высокой, если использовалась ВПЧ-положительная сперма, — 33 % по сравнению с 10 %.

Продолжение подобных исследований весьма актуально для прояснения вопроса о том, как ВПЧ-инфицированность семенной жидкости может влиять на результаты современных репродуктивных технологий.

#### **Может ли профилактическая вакцинация против ВПЧ нормализовать характеристики спермы ВПЧ-положительного мужчины?**

Среди здоровых мужчин частота обнаружения генитальных ВПЧ варьирует в очень широких пределах — от 13 до 88 % [30]. Семенная жидкость таких мужчин представляет собою резервуар для сохранения и распространения ВПЧ в популяции, она также может служить материалом для неинвазивной диагностики данной инфекции. Как было отмечено выше, выявлена корреляция между снижением фертильности мужчин, которое не имеет очевидных объяснений, с одной стороны, и присутствием ВПЧ в их семенной жидкости, с другой.

Успешную попытку удаления ВПЧ из семени мужчин с подтвержденной пониженной фертильностью предприняли С. Foresta и соавт. с помощью четырехвалентной вакцины Гардасил: в группе, состоявшей из 42 мужчин в возрасте старше 30 лет,

в семенной жидкости которых присутствовали вирусы тех типов, против которых эффективна данная вакцина, клиренса удалось достигнуть через 12 мес после начала ее введения [31]. Продолжив исследование, авторы зафиксировали достоверную нормализацию таких показателей, как подвижность сперматозоидов и наличие в семенной жидкости антител к ним, у вакцинированных мужчин по сравнению с невакцинированными (обе группы — ВПЧ-положительные на момент начала исследования). Супружеские пары, ранее обратившиеся в клинику по поводу репродуктивных затруднений, в которых мужчины получили вакцину Гардасил, в дальнейшем по числу зачатий, самопроизвольных аборт и нормальных доношенных беременностей оказались благополучнее пар, в которых ВПЧ-положительный супруг вакцинирован не был [32].

#### **Заключение**

Неблагоприятные воздействия генитальной ВПЧ-инфекции на репродуктивную функцию *Homo sapiens* привлекли внимание исследователей значительно позже, чем были установлены онкогенные эффекты некоторых представителей данной группы вирусов. Вакцинация против онкогенных ВПЧ в России не включена в национальный календарь прививок. Она проводится в ряде областей в рамках региональных программ, которыми, однако, большая часть населения страны не охвачена. Вакцинировать ребенка-подростка семья может на добровольной платной основе. Для принятия решения о профилактической прививке против ВПЧ необходима полная информация о неблагоприятных последствиях данной инфекции для здоровья. В обзоре рассмотрено влияние ВПЧ на репродуктивную функцию мужчины.

Накапливаются данные, указывающие на возможную ассоциацию ВПЧ-инфекции с некоторыми «мужскими» формами злокачественных новообразований — раком предстательной железы, яичка.

Генитальная ВПЧ-инфекция длительное время протекает бессимптомно; имеется ряд отличий в циркуляции ВПЧ у мужчин по сравнению с таковой у женщин: иммунный ответ на повторное заражение ВПЧ у мужчин выражен слабее, чем у женщин; темп заражения генитальными ВПЧ *de novo* у мужчин достоверно выше и не снижается, в отличие от женщин, с возрастом.

Онкогенные ВПЧ часто обнаруживаются в сперме здоровых доноров. ДНК ВПЧ в экспериментальных условиях способна проникать из сперматозоида в яйцеклетку. Есть основания рассматривать семенную жидкость ВПЧ-положительных мужчин как резервуар для сохранения вируса и источник его распространения в популяции.

Существует корреляция между ВПЧ-инфицированностью семенной жидкости мужчины и снижением

фертильности. Неудачи супружеских пар, прибегающих к помощи вспомогательных репродуктивных технологий, могут быть отчасти обусловлены наличием ВПЧ в сперматозоидах партнера. Известна успешная попытка нормализации характеристик семенной жидкости у мужчин с пониженной фертильностью, возраст которых превышал 30 лет, после введения им четырехвалентной вакцины Гардасил.

Представляется целесообразным рассматривать приведенные факты как аргумент в пользу профилактических ВПЧ-вакцинаций мальчиков. Такая вакцинация поможет достигнуть не только снижения частоты онкологических ВПЧ-ассоциированных заболеваний в популяции, но также и благоприятных демографических изменений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. V. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007.
2. Zur Hausen H. Cancers in humans: a lifelong search for contributions of infectious agents, autobiographic notes. *Annu Rev Virol* 2019;6(1):1–28. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015907.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc.)* 2008;73(5):498–503. DOI: 10.1134/S0006297908050027.
4. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Гуркин Ю.А. и др. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцинации. *Онкогинекология* 2018;28(4):61–71. [Ulrikh E.A., Urmancheeva A.F., Gurkin Yu.A. et al. Primary prevention of cervical cancer. Effectiveness, safety, economic feasibility of vaccination. *Oncoginekologiya = Oncological Gynecology* 2018;28(4):61–71. (In Russ.)].
5. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папиллом человека. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(1):6–12. [Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part I. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(1):6–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12.
6. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 2. ВПЧ-ассоциированные формы рака в России. Профилактические ВПЧ-вакцины. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(2):31–8. [Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 2. HPV-associated cancers in Russia. Preventive HPV vaccines. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(2):31–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-31-38.
7. Souho T., Benlem M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(5):e0126936. DOI: 10.1371/journal.pone.0126936.
8. Xiong Y.Q., Chen Y.X., Cheng M.J. et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018;20(5):493–7. DOI: 10.4103/aja.aja\_77\_17.
9. Краснополянский В.И., Зароченцева Н.В., Краснополянская К.В. и др. Папилломавирусная инфекция и репродукция. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2020;75(3):189–95. [Krasnopolsky V.I., Zarochentseva N.V., Krasnopolskaya K.V. et al. Papillomavirus infection and reproduction. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2020;75(3):189–95. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1332.
10. Волгарева Г.М. Естественная циркуляция вирусов папилломы человека у мужчин – что о ней известно? *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(1):28–33. [Volgareva G.M. Natural history of papillomaviruses in men – what is known? *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(1):28–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-28-33.
11. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Testicular cancer and HPV semen infection. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:172. DOI: 10.3389/fendo.2012.00172.
12. Garolla A., Vitagliano A., Muscianisi F. et al. Role of viral infections in testicular cancer etiology: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:355. DOI: 10.3389/fendo.2019.00355.
13. Kaspersen M.D., Larsen P.B., Ingerslev H.J. et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PLoS One* 2011;6(3):e18095. DOI: 10.1371/journal.pone.0018095.
14. Lopez-Diez E., Perez S., Carballo M. et al. Lifestyle factors and oncogenic papillomavirus infection in a high-risk male population. *PLoS One* 2017;12(9):e0184492. DOI: 10.1371/journal.pone.0184492.
15. Damke E., Kurscheidt F.A., Balani V.A. et al. Male partners of infertile couples with seminal infections of human papillomavirus have impaired fertility parameters. *Biomed Res Int* 2017;2017:4684629. DOI: 10.1155/2017/4684629.
16. Moghimi M., Zabihi-Mahmoodabadi S., Kheirkhah-Vakilabad A., Kargar Z. Significant correlation between high-risk HPV DNA in semen and impairment of sperm quality in infertile men. *Int J Fertil Steril* 2019;12(4):306–9. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5421.
17. Lyu Z., Feng X., Li N. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):714. DOI: 10.1186/s12879-017-2812-z.
18. Xiong Y.Q., Chen Y.X., Cheng M.J. et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018;20(5):493–7. DOI: 10.4103/aja.aja\_77\_17.
19. Foresta C., Noventa M., De Toni L., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology* 2015;3(2):163–73. DOI: 10.1111/andr.284.
20. Depuydt C.E., Donders G., Verstraete L. et al. Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks. *Facts Views Vis Obgyn* 2018;10(4):201–5.
21. Golob B., Poljak M., Verdenik I. et al. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* 2014;2014:956901. DOI: 10.1155/2014/956901.

22. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papilloma-virus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):e15036. DOI: 10.1371/journal.pone.0015036.
23. Connelly D.A., Chan P.J., Patton W.C., King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obst Gynecol* 2001;184(6):1068–70. DOI: 10.1067/mob.2001.115226.
24. Pourmasumi S., Sabeti P., Rahiminia T. et al. The etiologies of DNA abnormalities in male infertility: An assessment and review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017;15(6):331–44.
25. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil Steril* 2013; 99(1):125–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.006.
26. Foresta C., Bertoldo A., Garolla A. et al. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during HPV-16 semen infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:593. DOI: 10.1186/1471-2334-13-593.
27. Caglar G.S., Garrido N. The implications of male human papilloma virus infection in couples seeking assisted reproduction technologies. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2018;19(1):48–52. DOI: 10.4274/jtgga.2017.0031.
28. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L. et al. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *J Pathog* 2015;2015:578423. DOI: 10.1155/2015/578423.
29. Tangal S., Tasci Y., Pabuccu E.G. et al. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol* 2018;45(1):12–6. DOI: 10.5152/tud.2018.96393.
30. Giuliano A.R., Anic G., Nyitray A.G. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl):S15–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.026.
31. Foresta C., Garolla A., Parisi S. et al. HPV prophylactic vaccination in males improves the clearance of semen infection. *EBioMedicine* 2015;2(10):1487–93. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.005.
32. Garolla A., De Toni L., Bottacin A. et al. Human papillomavirus prophylactic vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. *Sci Rep* 2018;8(1):912. DOI: 10.1038/s41598-018-19369-z.

**ORCID автора/ ORCID of author**

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.10.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

Article submitted: 04.10.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.