

АССОЦИИРОВАН ЛИ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА?

Г.М. Волгарева

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

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

В России и в мире в целом заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и смертность от него неуклонно возрастают. В России в 2014 г. РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужчин составил 14,3 %. По сравнению с 2004 г. рост смертности от РПЖ был самым высоким среди всех опухолей мужчин. Этиология этой формы рака изучена недостаточно. Остается, в частности, неясной роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) типов высокого онкогенного риска, которые в ряде других органов человека являются сильными канцерогенами. Из разных лабораторий мира продолжают поступать сообщения, авторы которых делают взаимоисключающие выводы относительно участия этих вирусов в генезе РПЖ. Решение данного вопроса представляется актуальным как в теоретическом аспекте, в плане уточнения природы такой распространенной формы рака, какой является РПЖ, так и в практическом: при подтверждении ассоциированности РПЖ с онкогенными ВПЧ открывается перспектива профилактики РПЖ путем введения мальчикам профилактических вакцин, разработанных для предупреждения рака шейки матки. Обзор содержит анализ данных литературы о возможном участии ВПЧ в генезе РПЖ.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, вирусы папилломы человека

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-6-12

IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN PROSTATE CANCER AND HUMAN PAPILLOMAVIRUSES?

G.M. Volgareva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Prostate cancer (PC) incidence and mortality are growing steadily the world over including Russia. PC incidence in 2014 made up 14.3 % of all male tumors in the Russian Federation. PC mortality growth rate since 2004 turned out to be topmost among all men's cancers. PC etiology is poorly understood yet. Thus the role of human papillomaviruses (HPV) belonging to the highly oncogenic types is unclear while in some other human organs they were proven to be powerful carcinogens. Communications keep on emerging from various laboratories by authors who make mutually exclusive conclusions on the role of these viruses in PC genesis. It seems urgent to clarify the given problem from both theoretical and practical viewpoints. Firstly, this is the way to specify the origin of such a common cancer type as PC is. Secondly, if PC association with oncogenic HPV is confirmed the outlook for PC prevention is discovered by means of inoculating of boys with the vaccines designed for cervical cancer prevention. The present review of the literature contains analysis of data on possible HPV involvement in PC genesis.

Key words: prostate, cancer, human papillomaviruses

Введение

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

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

самым высоким среди всех опухолей мужчин, стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. мужского населения за 10 лет вырос на 26,17 % со среднегодовым темпом прироста 2,29 % [4].

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

Колебания показателей заболеваемости РПЖ в разных регионах мира обусловлены генетическими факторами, различиями в образе жизни населения, а также в принципах диагностики и лечения данного заболевания. Установлены 3 фактора риска развития этой патологии: пожилой возраст, принадлежность к негроидной расе, наличие в семье случаев РПЖ [5].

Одним из этиологических факторов РПЖ могут быть онкогенные вирусы папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на то что вопрос о возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ обсуждается длительное время, он остается открытым. Актуальность решения этого вопроса невозможно переоценить: в случае подтверждения участия ВПЧ в генезе РПЖ открывается перспектива предупреждения этого заболевания путем прививок мальчиков вакцинами, созданными для профилактики рака шейки матки (РШМ).

В случае РШМ злокачественное превращение эпителиальной клетки осуществляется под воздействием белковых продуктов 2 генов онкогенных ВПЧ, Е6 и Е7, связывающихся, соответственно, с клеточными белками — супрессорами опухолевого роста p53 и pRb, в результате чего эти клеточные белки деградируют. Клетка, в которой экспрессируются указанные вирусные онкогены, утрачивает ряд важнейших функций, в частности, способность к контролируемой пролиферации, апоптозу, репарации генома [6, 7].

Попытки исследования роли инфекционных агентов в возникновении РПЖ

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

В приведенном перечне ВПЧ занимают особое место, поскольку некоторые из них (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59), относящиеся к вирусам высокого онкогенного риска, канцерогенны для человека: они вызывают РШМ, а также некоторые другие формы аногенитального рака, рака головы и шеи [9, 10]. Онкобелки Е6 и Е7 ВПЧ высокого риска взаимодействуют со многими белками зараженной клетки, нарушая их функционирование; при этом главными среди этих эффектов, как уже было отмечено, принято считать инактивацию супрессоров опухолевого роста pRb и p53.

Возможную связь между РПЖ и ВПЧ обсуждают в научной литературе давно. Первые результаты были рассмотрены в нескольких обзорах, авторы которых отметили их противоречивость [11–13]. Целью настоящей работы стал анализ данных литературы, преимущественно последних лет, о возможной роли ВПЧ в возникновении этой формы рака. Поскольку заболеваемость РПЖ в разных регионах мира сильно варьирует, мы далее упоминаем географическое происхождение публикаций.

РПЖ у лиц с иммунодефицитами

Аргументом в пользу участия инфекционного агента в возникновении злокачественного новообразования нередко служат данные об увеличении частоты развития этой патологии у лиц с иммунодефицитами — у носителей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также у пациентов, получавших иммуносупрессирующие препараты в связи с проведенной трансплантацией какого-либо органа. На возможную роль биологических факторов в возникновении РПЖ указывает факт 2-кратного учащения данной формы рака у лиц, которым была трансплантирована почка, по сравнению со среднепопуляционным показателем. При этом частота РШМ у женщин — реципиентов почки превысила среднепопуляционную в 5 раз [14].

Итоги метаанализа данных литературы о частоте развития РПЖ у ВИЧ-инфицированных лиц и пациентов с пересаженными органами, проведенного A. Grulich и соавт., также не исключают возможности участия инфекционных агентов в возникновении РПЖ [15]. Однако в более поздних работах, выполненных в Великобритании и США, повышения риска возникновения РПЖ после трансплантации органов выявлено не было. Одной из причин этого, возможно, стал недостаточный срок наблюдения за пациентами после проведения трансплантации — в некоторых случаях он не превышал 3 лет. В пользу данной гипотезы свидетельствует отсутствие повышения или увеличение всего лишь в 2 раза риска РШМ среди параллельно наблюдавшихся женщин с пересаженными органами [16, 17].

Результаты детекции ДНК ВПЧ в образцах РПЖ

Два исследовательских коллектива из Латинской Америки сообщили о том, что в значительной части случаев РПЖ в опухолевых клетках присутствует ДНК ВПЧ [18, 19]. Группа авторов из Аргентины представила результаты детекции ВПЧ в образцах гиперплазий и аденокарцином предстательной железы (ПЖ) методом трансректальной биопсии [18]. ВПЧ-положительными, по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации по Саузерну, оказались 17 (41,5 %) образцов РПЖ из 41, тогда как все 30 исследованных образцов гиперплазий были ВПЧ-отрицательными. В 5 образцах РПЖ присутствовал ВПЧ 16-го типа, в 2 – ВПЧ 11-го типа (его относят к группе ВПЧ низкого онкогенного риска), в остальных 10 ВПЧ-положительных образцах тип вируса определен не был. Обнаружение в части образцов РПЖ ВПЧ 16-го типа, основного типа вируса, ответственного за возникновение РШМ, авторы расценивают как свидетельство причастности ВПЧ к генезу РПЖ. Ответа на вопрос о путях проникновения ВПЧ в ПЖ исследователи не дают, отмечая, что различие между ВПЧ-статусом гиперплазий и РПЖ не оказалось бы столь резким, если бы вирусы попадали в ПЖ из соседних органов, где их нередко выявляют (уретра, прямая кишка, мочевого пузыря) [20–22].

В свою очередь, исследователи из Мексики, используя ПЦР, провели сравнение частоты ВПЧ-положительности в 55 образцах от больных РПЖ, полученных методом трансректальной биопсии, и 75 образцах, полученных методом трансуретральной резекции от лиц, вошедших в контрольную группу (пациенты с хроническим простатитом, гиперплазией или атрофическими изменениями ткани ПЖ). ДНК ВПЧ была обнаружена в 11 образцах РПЖ (20,0 %) и 4 образцах из контрольной группы (5,3 %). Тип вируса удалось определить в 6 случаях (в 5 образцах РПЖ и 1 контрольном), при этом в 3 из них обнаружено одновременное наличие нескольких типов ВПЧ. ВПЧ высокого онкогенного риска присутствовали в 4 из 5 образцов РПЖ, а также в контрольном образце. Присутствие ДНК ВПЧ в клетках ПЖ повышало риск развития РПЖ приблизительно в 4 раза [19].

Данные, свидетельствующие об участии ВПЧ в генезе РПЖ, представила также группа исследователей из Индии [23]. Детекцию ВПЧ методом ПЦР они провели в 95 образцах РПЖ и 55 образцах, полученных от пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ. Среди РПЖ 41 % образцов был ВПЧ-положительным, тогда как среди образцов гиперплазии – 20 %. Преобладающим типом в РПЖ оказался ВПЧ 16-го типа (32 % всех образцов), следующим по частоте обнаружения был ВПЧ 18-го типа (6 % образцов). Что касается доброкачественной гиперплазии, то здесь только

в 5 % образцов была обнаружена ДНК ВПЧ 16-го типа.

Вместе с тем попытка детекции ДНК ВПЧ, а также ВПЧ-специфичных транскриптов, предпринятая в Австралии, дала полностью отрицательные результаты [24, 25].

Обнаружение онкобелка Е7 ВПЧ в клетках РПЖ

Аргументом в пользу участия ВПЧ в генезе РПЖ могли бы явиться данные о функциональной активности вирусного генома в клетках РПЖ. Такой аргумент получен группой итальянских исследователей [26]. Проведя ретроспективный анализ 150 случаев первичного РПЖ, которые были диагностированы в период 1992–1994 гг., авторы с помощью иммуногистохимического метода обнаружили онкобелок Е7 ВПЧ в хирургически удаленной опухолевой ткани 122 образцов (74,67 %). В работе была использована смесь моноклональных антител Cervimax, позволяющая обнаруживать онкобелок Е7 всех типов ВПЧ высокого онкогенного риска, а также 4 типов ВПЧ, у которых до настоящего времени онкогенный потенциал в эпителии слизистых оболочек обнаружен не был [27]. Во всех случаях, когда удавалось выделить ДНК из этих образцов и определить тип вируса путем секвенирования, им был ВПЧ 16-го типа. При этом общая выживаемость больных, опухоли которых, по результатам окрашивания антителами к Е7 ВПЧ, оказались положительными, была значительно ниже, чем у пациентов с отрицательными опухолями: 4,59 и 8,24 года соответственно. По результатам анализа, проведенного М. Pascale и соавт., ВПЧ-статус оказался независимым фактором прогноза общей выживаемости больных РПЖ наряду с другими традиционно используемыми факторами, которые также учитывались в данной работе: возраст, показатель по шкале Глисона (служащий для гистологической оценки нарушения дифференцировки РПЖ) и степень анаплазии ядер (nuclear grade) [28, 29]. Таким образом, М. Pascale и соавт. не только обнаружили онкобелок Е7 ВПЧ в каждом 3 из 4 изученных ими образцах РПЖ, но и выявили неблагоприятное влияние присутствия этого белка в опухоли на общую выживаемость больных.

Результаты эпидемиологических исследований

Неоднократно предпринимались попытки уточнить роль ВПЧ в возникновении РПЖ с помощью эпидемиологических подходов. При планировании подобных работ исследователи преодолевали очевидное методическое затруднение, связанное с невозможностью получения ткани ПЖ от здоровых лиц для формирования контрольной группы. Поэтому в таких работах присутствие ВПЧ оценивали не в ткани органа, а в крови по результатам

серологического теста. Так, методом иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых мужчин определяли наличие антител класса IgG к белкам L1 и L2, образующим капсид вирусной частицы [30–32], или антител к вирусоподобным частицам (virus-like particles), т. е. к белку L1 [8, 33, 34]. Международная группа экспертов по папилломавирусам посчитала этот метод весьма полезным в эпидемиологических исследованиях для оценок экспозиции к ВПЧ [9]. К его достоинствам (помимо того, что данный подход позволяет обойтись без биопсий) можно отнести возможность кумулятивной оценки предыдущих эпизодов проникновения вируса в организм за длительный период, а также отсутствие трудностей, сопряженных с применением ПЦР (угроза контаминации, зависимость от характеристики используемого опухолевого образца (свежесзамороженного или формализованного) и того, амплификация какого именно участка генома проведена, и т. д.). Среди ограничений метода следует указать на невозможность учета элиминации вируса из организма под действием иммунитета. Например, при заражении ВПЧ эпителия шейки матки это происходит быстро [9, 35], вследствие чего присутствие антител к белкам капсида ВПЧ в крови не может быть расценено как безусловное свидетельство инфицированности человека на момент взятия образца крови. Напротив, отрицательный результат ИФА не исключает присутствия в организме ВПЧ в момент взятия образца крови. Так, у женщин, у которых в эпителии шейки матки присутствие ВПЧ было подтверждено микроскопически и с помощью лабораторных тестов на ДНК вируса, IgG к белкам капсида ВПЧ присутствовал в сыворотке крови лишь у половины обследованных [9]. Наконец, положительный результат ИФА в данном случае не позволяет судить о том, какой конкретно орган заражен на настоящее время или был инфицирован ВПЧ ранее.

Группа финских авторов, использовавших гнездовой метод «случай – контроль», показала ассоциацию РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но не с ВПЧ 11-го и 33-го типов. При наличии антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов риск РПЖ возрастал в 2,4 и 2,6 раза соответственно [30].

В работе, выполненной методом «случай – контроль» в Швеции, исследователи не подтвердили наличие связи РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типов, но получили данные, указывающие на возможную ассоциацию РПЖ с ВПЧ 33-го типа, при этом относительный риск составил 1,6, а для лиц с особенно высокими титрами антител – 2,3 [31]. Позже в масштабном проспективном исследовании, проведенном гнездовым методом «случай – контроль» среди норвежских, шведских и финских мужчин, в общей сложности на более чем 200 тыс. лиц, повышения

риска возникновения РПЖ не было выявлено ни при интегральной оценке антител к вирусам всех 3 типов (16, 18 и 33), ни при учете результатов отдельно для каждого типа ВПЧ, ни при анализе данных из каждой страны-участницы, ни при учете разного содержания антител [32]. Итогом работы стал вывод о том, что серологические маркеры ВПЧ 16, 18 и 33-го типов не связаны с риском развития РПЖ.

F. Sitas и соавт., применив метод «случай – контроль», не выявили наличия ассоциации с присутствием в сыворотке крови антител к ВПЧ 16-го типа у чернокожих ВИЧ-отрицательных больных РПЖ в Южной Африке [33]. Убедительность этих данных возрастает ввиду того, что авторы зафиксировали ассоциацию между ВПЧ 16-го типа и РШМ.

Ассоциаций между сероположительностью по ВПЧ 16, 18 и 31-го типов и риском развития РПЖ не было обнаружено и в проспективном исследовании, проведенном методом «случай – контроль» в США. Однако повышение концентрации IgG к ВПЧ 16-го и 31-го типов имело место у части больных, у которых рак был выявлен в последней биопсии (при завершении исследования) и опухоль характеризовалась высоким показателем по шкале Глисона (>7 баллов) [34].

Участие ВПЧ в возникновении РПЖ ставят под сомнение результаты работы, проведенной методом «случай – контроль» в Чехии [8]. Сопоставив путем ИФА содержание антител в сыворотке крови к ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33-го типов для 2 групп обследуемых: 329 больных РПЖ и 105 пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ, авторы не обнаружили различий между ними по доле случаев, сероположительных по ВПЧ 6, 11, 16, 31 и 33-го типов. Что касается сероположительности по ВПЧ 18-го типа, то она значимо преобладала в контрольной группе по сравнению с группой РПЖ. Вместе с тем у больных РПЖ серопозитивность по ВПЧ 6-го типа сопровождалась достоверно более высокими значениями показателя по шкале Глисона, т. е. большей степенью анаплазии опухолевых клеток.

Итак, данные эпидемиологических исследований, посвященных ассоциации РПЖ с ВПЧ, противоречивы. Преобладают сообщения об отсутствии связи между РПЖ и экспозицией организма к ВПЧ типов высокого онкологического риска. При интерпретации этих данных важно учитывать упомянутые выше ограничения иммунологического метода оценки экспозиции к ВПЧ. К тому же признанным индикатором экспозиции организма к развивающейся в нем ВПЧ-ассоциированной опухоли служит присутствие в сыворотке крови иммуноглобулинов к ранним белкам вируса Е6 и Е7, а не к белкам капсида вирусной частицы [36, 37]. Насколько нам

известно, работы, в которых у больных РПЖ было бы проверено наличие в сыворотке крови антител класса IgG к вирусным онкобелкам Е6 и Е7, отсутствуют, поэтому исследования в данном направлении весьма актуальны.

Трансформация нормальных эпителиальных клеток ПЖ с помощью ДНК онкогенного ВПЧ

В случаях, когда работы, проводимые на клиническом материале, дают противоречивые результаты, возрастает значимость данных, полученных на экспериментальных моделях. В связи с этим принципиально важны сообщения Р.С. Weijerman и соавт., опубликованные в 1994–1998 гг., в которых описано проведение успешной трансформации нормальных эпителиальных клеток ПЖ человека с помощью ДНК ВПЧ 18-го типа. Именно этот ВПЧ обладает высоким сродством к железистому эпителию, и потому он нередко может быть обнаружен в клетках аденогенного РШМ. Клетки полученной этими исследователями линии-трансфектанта приобрели способность к длительной пролиферации *in vitro* (около 100 пассажей), тогда как исходные нормальные клетки погибали через 4 пассажа; в них начался синтез онкобелка Е6 и проявились нарушения кариотипа, указывающие на их клоновую природу. По сравнению с культурами нормальных клеток ПЖ, полученными без участия ВПЧ, в них многократно возросло содержание мРНК, соответствующей простатспецифическому антигену. В то же время опухолеродностью при подкожной прививке бестимусным мышам эти клетки не обладали [38–40]. Авторы высказали предположение о том, что, приобретая способность к неограниченной пролиферации *in vitro* (став «иммортальными») под действием ВПЧ 18-го типа, в дальнейшем эти клетки за счет усилившейся генетической нестабильности могут спонтанно приобретать и опухолеродность. Полученную клеточную линию они предложили рассматривать как модель реального канцерогенеза в ПЖ, происходящего с участием ВПЧ высокого онкогенного риска.

Результаты скрининга российских мужчин на присутствие ДНК ВПЧ в мочеполовой системе

Публикации, посвященные анализу возможной связи между ВПЧ и РПЖ у российских больных, нам неизвестны. В рамках темы настоящего обзора представляют интерес данные скрининга неслучайной выборки здоровых российских мужчин на присутствие ДНК ВПЧ в мочеполовой системе [22]. Были проанализированы материалы от 752 лиц, проходивших обследование в клиниках Санкт-Петербурга на предмет возможных заболеваний, передаваемых половым путем. Помимо обычных в таких случаях тестов на ряд бактерий и вирусов, при получении

информированного согласия у мужчин были взяты мазок из дистального отдела мочеиспускательного канала, а затем — выделенный секрет предстательной железы (ВСПЖ). Процедура взятия проб позволяла минимизировать вероятность контаминации ВСПЖ вирусами из эпителия уретры. По результатам ПЦР 47,9 % обследованных мужчин оказались ВПЧ-положительными хотя бы в 1 из 2 органов (ПЖ, мочеиспускательный канал); 42,0 % были положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска и 12,6 % — положительными одновременно по нескольким типам ВПЧ. ВПЧ-положительными были 32,6 % образцов ВСПЖ, 27,7 % из них содержали ВПЧ типов высокого онкогенного риска. Среди образцов, полученных из дистального отдела мочеиспускательного канала, ВПЧ-положительными были 25,9 %, а 24,5 % — положительными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска. Только у 10,6 % обследованных мужчин положительными по ВПЧ оказались одновременно образцы ВСПЖ и эпителия уретры, а тип вируса совпал в образце ВСПЖ и уретры у 6,4 %. В обеих сериях образцов наиболее часто обнаруживали ВПЧ 16-го типа. Одновременное присутствие ВПЧ нескольких типов в ВСПЖ имело место чаще, чем в эпителии дистального отдела мочеиспускательного канала: 8,1 и 5,2 % соответственно. В старших возрастных группах обнаружение ВПЧ и в мочеиспускательном канале, и в ВСПЖ было отмечено достоверно реже, чем у молодых мужчин. Значения прочих изученных параметров (возраст начала половой жизни, число партнеров, наличие на момент обследования заболеваний, передаваемых половым путем) не коррелировали с ВПЧ-статусом ВСПЖ и эпителия мочеиспускательного канала. Таким образом, тестирование образцов ВСПЖ в 2 раза повысило частоту обнаружения ВПЧ в мочеполовой системе мужчин из обследованной выборки. Авторы считают, что ВПЧ попадает в образцы ВСПЖ не из эпителия уретры, аргументируя эту точку зрения тем, что нередко (21,9 % случаев) тестирование ВСПЖ давало положительный результат, а тестирование эпителия уретры — отрицательный, а также тем, что далеко не всегда у лиц с положительным статусом по ВПЧ и ПЖ, и уретры типы ВПЧ в обоих органах совпадали. Наиболее вероятным источником попадания ВПЧ в ВСПЖ они считают клетки ПЖ, хотя не исключают и эпителий соседних органов [22].

Указанная работа — первая попытка детекции ВПЧ в ВСПЖ. ВСПЖ оказался подходящим источником для выявления степени зараженности мужских контингентов ВПЧ, в том числе для детекции этих вирусов у лиц с отрицательным ВПЧ-статусом дистальных отделов мочеиспускательного канала. Полученные данные имеют прямое отношение к проблеме ассоциированности РПЖ и других форм

рака у мужчин с ВПЧ; их необходимо учитывать при анализе путей передачи ВПЧ в популяции.

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин ВПЧ

В целом инфицированность мужчин ВПЧ до недавнего времени привлекала значительно меньшее внимание врачей и биологов, нежели инфицированность женщин. Ситуация начала меняться с момента доказательства способности ВПЧ типов высокого риска оказывать канцерогенное действие не только на эпителий шейки матки и влагалища, но и на области прямой кишки и гениталий мужчин, а также возможности поражения ротоглотки лиц обоего пола ВПЧ-положительными карциномами. По некоторым оценкам, в Европе приблизительно каждый 4-й вновь выявляемый случай рака у мужчин относится к категории ВПЧ-положительных, а подавляющее большинство из них — к положительным по ВПЧ 16-го или 18-го типов [41]. Важно отметить, что соответствующие расчеты проведены только для тех форм рака, для которых этиологическая роль ВПЧ доказана (рак прямой кишки, полового члена, ротоглотки); РПЖ в их число не входит. Помимо того, что мужчины заболевают ВПЧ-положительными формами рака, они служат резервуаром, обеспечивающим поддержание ВПЧ-инфекции в популяции в целом, причем эта роль мужской части населения остается во многом неясной. Установление факта конкордантности типов ВПЧ в супружеских парах может быть стимулом для дальнейших исследований в этом направлении [42, 43].

Заключение

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

Отдельного упоминания заслуживают результаты метаанализа публикаций, посвященных возможной ассоциации РПЖ с ВПЧ, который провели L. Yang и соавт. [44]. Эти авторы обобщили данные 46 исследований, охвативших в общей сложности 4919 случаев РПЖ, и установили, что показатели распространенности ВПЧ в опухолях данной локализации существенно варьировали в зависимости от региона исследования, метода выявления ВПЧ (непосредственно в ткани РПЖ — с помощью ПЦР или иного метода, либо серологически — в сыворотке крови больных РПЖ) и степени агрессивности протестированных образцов РПЖ, которую оценивали по индексу Глисона. Несмотря на это, авторы пришли к заключению о том, что связь между инфицированностью ВПЧ и РПЖ существует.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
2. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. *Практическая онкология* 2008;9(2):57–64.
3. Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur Urol* 2012;61(6):1093–5. DOI: 10.1016/j.eururo. 2012.03.019.
4. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИИОИ им. П.А. Герцена. 250 с.
5. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА-Пресс, 2009. 222 с.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342–50. DOI: 10.1038/nrc798.
7. zur Hausen H. To vaccination and beyond. *Biochemistry (Moscow)* 2008;73(5):498–503. PMID: 18605974.
8. Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study. *BMC Cancer* 2011;3(11):53. DOI: 10.1186/1471-2407-11-53.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, 2007. 689 p.
10. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Vol. 100. Lyon, 2011. 502 p.
11. Ruijter E., van de Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22–45. DOI:10.1210/edrv. 20.1.0356.
12. Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A. et al. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *The Prostate* 2002;53(4):263–76. DOI:10.1002/pros. 10157.
13. Taylor M.L., Mainous A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Family Medicine* 2005;37(7):506–12. PMID: 15988645.
14. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905–13. DOI:10.1111/j. 1600-6143.2004.00450. x.
15. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence

- of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
16. Collett D., Mumford L., Banner N.R. et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK Registry Audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889–96. DOI: 10.1111/j. 1600-6143.2010.03181. x.
 17. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891–901. DOI: 10.1001/jama. 2011.1592.
 18. Leiros G.J., Galliano S.R., Sember M.E. et al. Detection of human papillomavirus DNA and p53 codon 72 polymorphism in prostate carcinomas of patients from Argentina. *BMC Urology* 2005;24(5):15. DOI: 10.1186/1471-2490-5-15.
 19. Martinez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S. et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer* 2010;10(6):326. DOI: 10.1186/1471-2407-10-326.
 20. Deschoolmeester V., Van Marck V., Baay M. et al. Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10(4):117. DOI: 10.1186/1471-2407-10-117.
 21. Golovina D.A., Trofimova O.B., Ermilova V.D. et al. Complex of molecular genetic and immunohistochemical methods for detection of human papillomavirus in the bladder cancer epithelium. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(1):70–3. DOI: 10.1007/s10517-014-2494-0.
 22. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D. et al. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLOS One* 2013;8(6):625–30. DOI: 10.1371/journal. pone. 0066630.
 23. Singh N., Hussain S., Kakkar N. et al. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population – a pioneering case-control analysis. *Sci Rep* 2015;5(1):7822. DOI: 10.1038/srep07822.
 24. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14(8):579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579.
 25. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Characterization of microbial communi-
 - ties with aggressive prostate cancer tissues. *Infect Agent Cancer* 2017;12(1):4. DOI: 10.1186/s13027-016-0112-7.
 26. Pascale M., Pracella D., Barbazza R. et al. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? *Dis Markers* 2013;35(6):607–13. DOI: 10.1155/2013/735843.
 27. Faoro V., Barbazza R., Bonin S. et al. Detection of HPV E7 oncoviral protein in cervical lesions by a new antibody. *Appl Immun Mol Morphol* 2013;21(4):341–50. DOI: 10.1152/japplphysiol. 00236.2013.
 28. Montironi R., Mazzuccheli R., Scarpelli M. et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005;95(8):1146–52. DOI: 10.1111/j1464-410X. 2005.05540. x.
 29. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529–34. DOI: 10.1093/jnci/dij131.
 30. Dillner J., Knekt P., Boman J. et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998; 75(4):564–7. PMID: 9466657.
 31. Adami H.O., Kuper H., Andersson S.O. et al. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case control study. *Cancer Epidem Biomark Prev* 2003;12(9):872–5. PMID: 14504197.
 32. Korodi Z., Dillner J., Jellum E. et al. Human papillomavirus 16, 18 and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case control study. *Cancer Epidem Biomark Prev* 2005; 14(12):2952–5. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0602.
 33. Sitas F., Urban M., Stein L. et al. The relationship between anti-HPV-16 IgG seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black South African population. *Infect Agent Cancer* 2007;2(3):6. DOI: 10.1186/1750-9378-2-6.
 34. Sutcliffe S., Viscidi R.P., Till C. et al. Human papillomavirus types 16, 18 and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Trial. *Cancer Epidem Biomark Prev* 2010;19(2): 614–8. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-09-1080.
 35. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papilloma infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23. DOI: 10.1086/315086.
 36. Zumbach K., Kisseljov F., Sacharova O. et al. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical-carcinoma patients from Russia. *Int J Cancer* 2000;85(3):313–8. PMID: 10652419.
 37. Gillison M.L., Shah K.V. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:57–65. PMID: 12807947.
 38. Weijerman P.C., König J.J., Wong S.T. et al. Lipofection-mediated immortalization of human prostatic epithelial cells of normal and malignant origin using human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Res* 1994;54(21):5579–83. PMID: 7923200.
 39. Weijerman P.C., van Drunen E., König J.J. et al. Specific cytogenetic aberrations in two novel human prostatic cell lines immortalized by human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;99(2):108–15. PMID: 9398864.
 40. Weijerman P.C., Zhang Y., Shen J. et al. Expression of prostatic factors measured by reverse transcription polymerase chain reaction in human papillomavirus type 18 deoxyribonucleic acid immortalized prostate cell lines. *Urology* 1998;51(4):657–62. PMID: 9586625.
 41. Hartwig S., Syrjänen S., Dominik-Felden G. et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe. *BMC Cancer* 2012;12(1):30. DOI: 10.1186/1471-2407-12-30.
 42. Reiter P.L., Pendergraft W.F., Brewer N.T. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidem Biomark Prev* 2010; 19(11):2916–31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0576.
 43. de Lima Rocha M.G., Faria F.L., Gonçalves L. et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV infected women and concordance of viral types in infected couples. *PloS One* 2012;7(7):40988. DOI: 10.1371/journal. pone. 0040988.
 44. 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(10):14667. DOI: 10.1038/srep14667.