

Г.М. Волгарева

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Рак предстательной железы: возможная роль папилломавирусов в его возникновении

Заболеемость раком предстательной железы (РПЖ) и смертность от него неуклонно возрастают. Этиология этой формы рака изучена недостаточно. Неясна, в частности, роль вирусов папиллом человека (ВПЧ). Обзор содержит анализ данных литературы о возможном участии ВПЧ, сильных биологических канцерогенов, в возникновении РПЖ. Рост заболеемости РПЖ на фоне иммунодефицитов — это указание на причастность инфекционного агента к этиологии данного заболевания. Несколько исследовательских групп сообщили об обнаружении ДНК ВПЧ, в т.ч. онкогенных типов, в образцах РПЖ, полученных методом трансректальной биопсии. Имеются ограниченные данные о присутствии онкобелка E7 онкогенного ВПЧ 16-го типа в клетках хирургически удаленного РПЖ и его неблагоприятном влиянии на прогноз заболевания. Известна успешная попытка трансформации нормальных клеток предстательной железы человека с помощью ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска *in vitro*. Эпидемиологические данные об ассоциациях РПЖ с ВПЧ противоречивы. Причиной могут быть рассмотренные в настоящем обзоре методические особенности этих работ. В то же время проверку наличия в сыворотке крови антител к онкобелкам E6 и E7 ВПЧ, признанных индикаторами развития в организме ВПЧ-положительной опухоли, у больных РПЖ до настоящего времени не проводили. ДНК онкогенных ВПЧ достаточно часто обнаруживают в соседних с предстательной железой органах — мочеиспускательном канале, прямой кишке, мочевом пузыре. Работа, проведенная в России на группе мужчин, проходивших обследование на заболевание, передаваемые половым путем, выявила ВПЧ-инфекцию в мочеполовой сфере у каждого второго здорового мужчины; у 42% из них были обнаружены онкогенные ВПЧ. В связи с этим возможность участия онкогенных ВПЧ в развитии РПЖ заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, вирусы папиллом человека.
(Вестник РАМН. 2015; 1: 95–100)

95

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в мировой структуре онкологической заболеемости мужчин и шестое — в структуре смертности мужчин от онкопатологии. В большинстве стран, где проводят регистрацию заболеемости РПЖ и смертности от этой формы рака, данные показатели в последние годы возрастают [1]. Так, в США на долю РПЖ приходится 28% всех вновь обнаруженных онкологических заболеваний мужчин; в возрастной группе старше 60 лет РПЖ — третья по уровню смертности мужчин форма рака (после бронхолегочного рака и рака толстой и прямой кишки) [2]. Исследователи предполагают, что к 2030 г. число новых

случаев заболеемости РПЖ в мире составит 1,7 млн, а число смертельных исходов этого заболевания — около 0,5 млн [3].

Заболеемость РПЖ в разных странах варьирует в широких пределах, что обусловлено как генетическими факторами, так и различиями в образе жизни населения и принципах диагностики и лечения заболевания. Этиология РПЖ изучена недостаточно, но установлены три фактора риска развития этой патологии: пожилой возраст, принадлежность к негроидной расе, наличие в семье случаев РПЖ [1, 4].

В России заболеемость РПЖ ниже, чем в большинстве стран Европы, но выше, чем в странах Восточной Азии [4]. В период 2002–2012 гг. заболеемость РПЖ

G.M. Volgareva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, Russian Federation

Prostate Cancer: Papillomaviruses as a Possible Cause

Prostate cancer (PC) incidence and mortality are steadily increasing. Causation of PC is not clearly understood; in particular, role of human papillomaviruses (HPV) is still disputable. The review contains analysis of literature data on possible participation of HPV, powerful biological carcinogens, in PC genesis. PC incidence increase in persons with immunodeficiency indicates involvement of some infectious agent in the disease etiology. Several research groups communicated HPV DNA finding including that of oncogenic types in PC specimens (transrectal biopsies). There are limited data on the occurrence of oncogenic HPV 16 oncoprotein E7 in such specimens and on its unfavorable effect on disease prognosis. The successful attempt is known to transfect normal human prostate cells with oncogenic HPV DNA in vitro. Epidemiological data on associations of PC with HPV are controversial. It may result from the considered in the present review certain technical peculiarities of these studies. Control for serum antibodies to HPV E6 and E7 oncoproteins recognized to indicate HPV-positive tumor growth in an organism has not been performed yet in PC patients. DNA of oncogenic HPV is rather commonly found in organs adjacent to prostate — urethra, rectum, urinary bladder. In the study held in Russia on a group of healthy men examined for sexually transmitted diseases genitourinary HPV infection was found in every second person; 42% of them harbored oncogenic HPV. Possible participation of oncogenic HPV in PC genesis deserves close attention and further study.

Key words: prostate, cancer, papillomaviruses.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 95–100)

в России неуклонно возрастала: среднегодовой темп прироста стандартизованного показателя на 100 000 населения составил 7,8%. Стандартизованный показатель смертности от РПЖ за этот период вырос на 35,2%, что особенно значимо на фоне общего снижения стандартизованного показателя смертности мужчин от всех злокачественных новообразований за тот же период (-10,5%) [5].

Исследования роли инфекционных агентов в возникновении РПЖ

Изучением роли инфекционных агентов в этиологии РПЖ исследователи занимаются в течение долгого времени. Традиционными в этой связи стали иммунологические и молекулярно-генетические тесты на выявление таких вирусов, как вирусы папилломы человека (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 gonorrhoea*, *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 [6].

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 рак шейки матки (РШМ), а также некоторые другие формы аногенитального рака, рака головы и шеи [7, 8]. Онкобелки Е6 и Е7 ВПЧ высокого риска взаимодействуют со многими белками зараженной клетки, нарушая их функционирование; главными среди этих эффектов принято считать инактивацию супрессоров опухолевого роста pRb и p53 [7, 9].

Возможную связь между РПЖ и ВПЧ обсуждают в научной литературе уже длительное время. Первые результаты были рассмотрены в нескольких обзорах, авторы которых отметили их противоречивость [10–12]. Целью настоящей работы стал анализ данных литературы последних лет о возможной роли ВПЧ в возникновении этой формы рака. Поскольку заболеваемость РПЖ в разных регионах мира значительно колеблется, 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 — 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 двукратного 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 пять раз [13].

Итоги метаанализа данных литературы о частоте развития РПЖ у ВИЧ-инфицированных индивидуумов и у лиц с пересаженными органами, проведенного A. Grulich и соавт., также не исключают возможности участия инфекционных агентов в возникновении РПЖ [14].

Однако в более поздних работах, выполненных в Великобритании и США, повышения риска возникновения РПЖ после трансплантации органов выявлено не было [15, 16]. Одной из причин этого, возможно, стал недостаточный срок наблюдения за пациентами после проведения трансплантации — в некоторых случаях он не превышал трех лет. В пользу данной гипотезы свидетельствует отсутствие повышения или увеличения всего лишь в два раза риска РШМ среди параллельно наблюдавшихся женщин с пересаженными органами [15, 16].

Результаты детекции ДНК ВПЧ в образцах РПЖ

Два исследовательских коллектива из Латинской Америки сообщили о том, что в значительной части случаев РПЖ опухолевые клетки ДНК ВПЧ-позитивны [17, 18]. Группа авторов из Аргентины представила результаты детекции ВПЧ в образцах гиперплазий и аденокарцином предстательной железы (метод трансректальной биопсии) [17]. ВПЧ-положительными по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации по Саузерну оказались 17 из 41 (41,5%) образцов РПЖ, тогда как все 30 исследованных образцов гиперплазий были ВПЧ-отрицательными. В 5 образцах РПЖ присутствовал ВПЧ типа 16, в 2 — ВПЧ типа 11 (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 типа 16, основного типа вируса, ответственного за возникновение РШМ, авторы расценивают как свидетельство причастности ВПЧ к генезу РПЖ. Ответа на вопрос о путях проникновения ВПЧ в предстательную железу исследователи не дают, отмечая, что различие между ВПЧ-статусом гиперплазий и РПЖ не оказалось бы столь резким, если бы вирусы попадали в простату из соседних органов, где их нередко выявляют (уретра, прямая кишка, мочевой пузырь) [19–21].

В свою очередь, исследователи из Мексики, используя ПЦР, провели сравнение частоты ВПЧ-позитивности в 55 образцах от больных РПЖ, полученных методом трансректальной биопсии, и 75 биопсиях, полученных методом трансуретральной резекции от лиц, вошедших в контрольную группу (пациенты с хроническим простатитом, гиперплазией или атрофическими изменениями ткани предстательной железы). ДНК ВПЧ была обнаружена в 11 образцах РПЖ (20%) и 4 образцах контрольной группы (5,3%). Тип вируса удалось определить в 6 случаях (5 образцов РПЖ и 1 контрольный), 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. Присутствие генома ВПЧ в клетках предстательной железы повышало риск развития РПЖ примерно в 4 раза [18].

Обнаружение онкобелка Е7 ВПЧ в клетках РПЖ

Весомым аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе в предстательной железе могли бы явиться данные о функциональной активности вирусного генома в случае обнаружения ДНК вируса в клетках РПЖ. Такой аргумент получен группой итальянских исследователей [22]. 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 Cervitax, позволяющая обнаруживать онкобелок E7 ВПЧ всех типов высокого онкогенного риска, а также четырех типов ВПЧ, у которых до настоящего времени онкогенный потенциал в эпителии слизистых оболочек обнаружен не был [23]. Во всех случаях, когда удалось выделить ДНК из этих образцов и определить тип вируса путем секвенирования, им был ВПЧ типа 16. При этом общая выживаемость больных, опухоли которых, по результатам окрашивания антителами к E7 ВПЧ, оказались позитивными, была значительно ниже, чем у пациентов с негативными опухолями: 4,59 и 8,24 года, соответственно. По результатам проведенного М. Pascale и соавт. анализа, ВПЧ-статус оказался независимым фактором прогноза общей выживаемости больных РПЖ наряду с другими традиционно используемыми факторами, которые также учитывали в данной работе: возраст, показатель по шкале Глисона (служащий для гистологической оценки дедифференцировки РПЖ) и степень анаплазии ядер (nuclear grade) [24, 25]. Таким образом, М. Pascale и соавт. не только обнаружили онкобелок E7 ВПЧ в трех из четырех изученных ими образцов РПЖ, но и выявили неблагоприятное влияние присутствия этого белка в опухоли на общую выживаемость больных.

Результаты эпидемиологических исследований

Неоднократно были предприняты попытки уточнить роль ВПЧ в возникновении РПЖ с помощью эпидемиологических подходов. При планировании подобных работ исследователи преодолевали очевидное методическое затруднение, связанное с невозможностью получения ткани предстательной железы от здоровых лиц для формирования контрольной группы. Поэтому в таких работах присутствие ВПЧ оценивали не в ткани органа, а в крови по результатам серологического теста. Так, методом иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых мужчин определяли наличие антител класса IgG к белкам L1 и L2, образующим капсид вирусной частицы [26–28], или антител к вирусоподобным частицам (virus-like particles), т.е. к белку L1 [6, 29, 30]. Международная группа экспертов по папилломавирусам посчитала этот метод весьма полезным в эпидемиологических исследованиях для оценок экспозиции к ВПЧ [7]. 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 (свежемороженый или формализированный), 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 [7, 31], вследствие чего присутствие антител к белкам капсида ВПЧ в крови не может быть расценено как безусловное свидетельство инфицированности человека на момент взятия крови. Напротив, отрицательный результат ИФА не исключает присутствия в организме ВПЧ в момент получения образца крови. Так, у женщин, у которых в эпителии шейки матки присутствие ВПЧ было подтверждено микроскопически и с помощью лабораторных тестов на ДНК вируса, IgG к белкам капсида ВПЧ присутствовал в сыворотке крови

лишь у половины обследованных [7]. Наконец, положительный результат ИФА в данном случае не позволяет судить, 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 типа, но не с типами 11 и 33. Риск РПЖ возрастал при наличии антител к ВПЧ 16-го и ВПЧ 18-го типа в 2,4 и 2,6 раза, соответственно [26].

В работе, выполненной методом «случай–контроль» в Швеции, исследователи не подтвердили наличие связи РПЖ с ВПЧ 16-го и 18-го типа, но получили данные, указывающие на возможную ассоциацию РПЖ с ВПЧ типа 33, при этом относительный риск составил 1,6, а для индивидуумов с особенно высокими титрами антител он оказался равным 2,3 [27]. Позже в масштабном проспективном исследовании, проведенном гнездовым методом «случай–контроль» среди норвежских, шведских и финских мужчин, в общей сложности более чем 200 тыс. участников, повышения риска возникновения РПЖ не было выявлено ни при интегральной оценке антител к вирусам всех трех 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 [28]. Итогом работы стал вывод о том, что серологические маркеры ВПЧ этих трех типов не связаны с риском развитием РПЖ.

F. Sitas и соавт., применив метод «случай–контроль», не выявили наличия ассоциации с присутствием в сыворотке крови антител к ВПЧ 16 типа у чернокожих ВИЧ-негативных больных РПЖ в Южной Африке [29]. Убедительность этих данных возрастает ввиду того, что авторы зафиксировали ассоциацию между ВПЧ 16-го типа и РШМ.

Ассоциаций между серопозитивностью по ВПЧ 16, 18 и 31-го типа и риском развития РПЖ не было обнаружено и в проспективном исследовании, проведенном методом «случай–контроль» в США [30]. 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) [24, 30].

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

Итак, данные эпидемиологических исследований, посвященных анализу роли ВПЧ в возникновении РПЖ, 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 [32, 33]. Насколько нам известно, работы, в которых у больных РПЖ было бы проверено наличие в сыворотке крови антител к вирусным онкобелкам Е6 и Е7, отсутствуют, поэтому исследования в данном направлении весьма актуальны.

Трансформация нормальных эпителиальных клеток предстательной железы с помощью ДНК онкогенного ВПЧ

В случаях, когда работы, проводимые на клиническом материале, дают противоречивые результаты, возрастает значимость данных, полученных на экспериментальных моделях. В этой связи принципиально важны сообщения Р.С. Weijerman и соавт., опубликованные в 1994–1998 гг., в которых описано проведение успешной трансформации нормальных эпителиальных клеток предстательной железы человека с помощью ДНК ВПЧ 18-го типа. Именно этот ВПЧ обладает высоким сродством к железистому эпителию, и поэтому, в частности, он нередко может быть обнаружен в аденогенном РШМ. Клетки полученной этими исследователями линии-трансфектанта приобрели способность к длительной пролиферации *in vitro* (около 100 пассажей), тогда как исходные нормальные клетки погибли через 4 пассажа; в них начался синтез онкобелка Е6, и появились нарушения кариотипа, указывающие на их клоновую природу. Многократно по сравнению с культурами нормальных клеток предстательной железы, полученными без участия ВПЧ, в них возросло содержание мРНК, соответствующей простатспецифическому антигену. В то же время опухолеродность при подкожной прививке бестимусным мышам эти клетки не обладали [34–36]. Авторы высказали предположение о том, что, приобретя способность к неограниченной пролиферации *in vitro* (став иммортализированными) под действием ВПЧ 18, в дальнейшем эти клетки за счет усилившейся генетической нестабильности могут спонтанно приобретать и опухолеродность. Полученную клеточную линию они предложили рассматривать как модель реального канцерогенеза в предстательной железе, происходящего с участием ВПЧ высокого онкогенного риска.

Результаты скрининга российских мужчин на присутствие ДНК 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 [21]. Были проанализированы материалы от 752 индивидуумов, проходивших обследование в клиниках Санкт-Петербурга на предмет возможных заболеваний, передаваемых половым путем. Помимо обычных в таких случаях тестов на ряд бактерий и вирусов при получении информированного согласия у мужчин были взяты мазки 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-позитивными хотя бы в одном из двух органов (предстательная железа, мочеиспускательный канал), 42% были позитивными по ВПЧ типов высокого онкогенного риска и 12,6% — позитивными одно-

временно по нескольким типам ВПЧ. ВПЧ-позитивными были 32,6% образцов ВСПЖ, а 27,7% из них содержали ВПЧ типов высокого онкогенного риска. Среди образцов, полученных из дистального отдела мочеиспускательного канала, ВПЧ-позитивными были 25,9%, а 24,5% — позитивными 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 и в мочеиспускательном канале, и в ВСПЖ обнаружение ВПЧ 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 вдвое повысило частоту обнаружения ВПЧ в мочеполовой системе мужчин из обследованной выборки. Авторы считают, что ВПЧ попадает в образцы ВСПЖ не из эпителия уретры, аргументируя 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 индивидуумов с позитивным статусом по ВПЧ и предстательной железы, и уретры тип ВПЧ был в обоих органах идентичным. Наиболее вероятным источником попадания ВПЧ в ВСПЖ они считают клетки предстательной железы, хотя не исключают и эпителий соседних органов [21].

Указанная работа — первая попытка детекции ВПЧ в секрете предстательной железы. ВСПЖ оказался подходящим источником для выявления степени зараженности мужских контингентов ВПЧ, в т.ч. для детекции этих вирусов у лиц с негативным 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 ВПЧ-инфицированность мужчин до недавнего времени привлекала значительно меньшее внимание врачей и биологов, нежели инфицированность женщин. Ситуация начала меняться с момента доказательства способности ВПЧ типов высокого онкогенного 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-позитивными карциномами. По последним оценкам, в Европе приблизительно каждый четвертый вновь выявляемый случай рака у мужчин может быть отнесен к категории ВПЧ-позитивных, а подавляющее большинство из них — к положительным по ВПЧ 16-го или 18-го типа [37]. 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-позитивными формами рака, они служат резервуаром, обе-

спечаивающим 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 [38, 39].

Неблагоприятные медицинские последствия инфицированности мужчин ВПЧ, по-видимому, не исчерпаны возникновением у них самих новых случаев рака и опасностью передачи инфекции партнеру. Значение сенсационных результатов, опубликованных исследовательским коллективом из Италии, вероятно, в полной мере будет оценено в ходе дальнейших исследований. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* С. Foresta и соавт. показали присутствие ДНК ВПЧ в головках сперматозоидов ВПЧ-инфицированных мужчин, а в модельной системе «человек—хомяк» осуществили перенос вирусных онкогенов Е6 и Е7 ВПЧ 16-го типа с помощью трансфицированных ими сперматозоидов в ооцит хомяка и наблюдали транскрипцию их в ооците [40, 41]. В исследовании, проведенном в северном Китае, охватившем в общей сложности 1138 мужчин, было показано, что ДНК ВПЧ нередко может быть обнаружена в сперме, и что ВПЧ-позитивность снижает фертильность мужских гамет, влияя как на их подвижность, так и на морфологию. Среди индивидуумов с подтвержденной фертильностью гамет ВПЧ-позитивные составляли 6,7%, а среди нефертильных — 17,4%; чаще других у нефертильных мужчин выявляли ВПЧ типов 45, 52, 18, 59 и 16, которые принадлежат к категории онкогенных для человека [42].

Заключение

РПЖ отнесен Международной группой экспертов к злокачественным опухолям, в отношении к которым недостаточно данных (*inadequate evidence*) для убедительного вывода об участии ВПЧ в их возникновении [7]. Результаты, полученные в последние годы, также весьма неоднородны. С одной стороны, вирусная ДНК нередко присутствует в опухолевых клетках, и показана возможность продукции вирусных онкобелков в образцах РПЖ [22]. Для оценки роли ВПЧ типов высокого онкогенного риска в генезе РПЖ весьма важны также результаты более ранних работ

Р.С. Weijerman и соавт., осуществивших успешную попытку трансформации нормальных эпителиальных клеток предстательной железы человека с помощью ДНК ВПЧ 18-го типа в эксперименте *in vitro* [34]. С другой стороны, в ряде эпидемиологических работ показано отсутствие связи между возникновением РПЖ и экспозицией к ВПЧ [6, 28, 29].

ДНК ВПЧ типов высокого онкогенного риска нередко обнаруживают в соседних с предстательной железой органах — мочеиспускательном канале, прямой кишке, мочевом пузыре [19–21]. Работа, проведенная в России на группе мужчин, проходивших обследование на заболевания, передаваемые половым путем, выявила наличие ВПЧ-инфекции в мочеполовой сфере, включая секрет предстательной железы, у каждого второго здорового мужчины; у 42% обследованных были обнаружены ВПЧ типов высокого онкогенного риска [21].

Отсутствие окончательного вывода об участии ВПЧ типов высокого онкогенного риска в развитии РПЖ обосновывает необходимость дальнейших исследований в этой области. Совокупность рассмотренных в настоящем обзоре данных может быть важна для решения практического вопроса — принятия программы профилактической вакцинации не только для девочек, но и для мальчиков. Так, на необходимость вакцинации мальчиков указывает лауреат Нобелевской премии в области изучения папилломавирусного канцерогенеза проф. Х. Цурхаузен [9]. Практическая польза этого мероприятия получает подтверждения: предварительные данные свидетельствуют о резком снижении заболеваемости мужчин ВПЧ-позитивными формами аногенитальных карцином и бородавок после введения им квадριвалентной профилактической вакцины [43]. Сопоставление заболеваемости РПЖ в группах вакцинированных и невакцинированных в подростковом возрасте мужчин может стать эффективным подходом к прояснению роли онкогенных ВПЧ в возникновении этой формы рака.

Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brawley O., Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur. Urol.* 2012; 61 (6): 1079–1092.
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11–30.
- Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur. Urol.* 2012; 61 (6): 1093–1095.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА ПРЕСС. 2009. 222 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинскова, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ МНИИОИ им. П.А. Герцена. 2014. 250 с.
- Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E., Tachezy R., Eis V., Brabec M. Heracek J. Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study. *BMC Cancer.* 2011; 3 (11): 53.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. *Lyon.* 2007. Vol. 90. 689 p.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. *Lyon.* 2011. Vol. 100. 502 p.
- zur Hauzen H. Papillomaviruses — to vaccination and beyond. *Biochemistry.* 2008; 73 (5): 498–505.
- Ruijter E., van de Kaa C., Miller G., Ruiter D., Debruyne F., Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr. Rev.* 1999; 20 (1): 22–45.
- Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A., Jensen J.L., Villarreal L.P. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *The Prostate.* 2002; 53 (4): 263–276.
- Taylor M.L., Mainous A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Family Medicine.* 2005; 37 (7): 506–512.
- 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): 905–913.
- 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.
- Collett D., Mumford L., Banner N.R., Neuberger J., Watson C. Comparison of the Incidence of Malignancy in Recipients of Differ-

- ent Types of Organ: A UK Registry Audit. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (8): 1889–1896.
16. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr., Kasiske B.L., Israni A.K., Snyder J.J., Wolfe R.A., Goodrich N.P., Bayakly A.R., Clarke C.A., Copeland G., Finch J.L., Fleissner M.L., Goodman M.T., Kahn A., Koch L., Lynch C.F., Madeleine M.M., Pawlish K., Rao C., Williams M.A., Castenson D., Curry M., Parsons R., Fant G., Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011, 306 (17): 1891–1901.
 17. Leiros G.J., Galliano S.R., Sember M.E., Kahn T., Schwarz E., Eiguchi K. Detection of human papillomavirus DNA and p53 codon 72 polymorphism in prostate carcinomas of patients from Argentina. *BMC Urology.* 2005; 24 (5): 15.
 18. Martinez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S., Garza-Guajardo R., Johnson-Pais T., Beuten J., Morales-Rodriguez I.B., Hernandez-Ordóñez M.A., Calderon-Cardenas G., Ortiz-Lopez R., Rivas-Estilla A.M., Ancer-Rodriguez J., Rojas-Martinez A. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer.* 2010; 24 (10): 326.
 19. Deschoolmeester V., Van Marck V., Baay M., Weyn C., Vermeulen P., Van Marck E., Lardon F., Fontaine V., Vermorken J.B. 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; 6 (10): 117.
 20. Golovina D.A., Trofimova O.B., Ermilova V.D., Matveev V.B., Volgareva G.M. Complex of molecular genetic and immunohistochemical methods for detection of human papillomavirus in the bladder cancer epithelium. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 157 (1): 70–73.
 21. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D., Novikov A., Dillner J. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLOS One.* 2013; 8 (6): 625–630.
 22. Pascale M., Pracella D., Barbazza R., Marongiu B., Roggero E., Bonin S., Stanta G. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? *Dis. Markers.* 2013; 35 (6): 607–613.
 23. Faoro V., Barbazza R., Bonin S., Brunetti D., Sulfaro S., Stanta G. Detection of HPV E7 oncoviral protein in cervical lesions by a new antibody. *Appl. Immun. Mol. Morphol.* 2013; 21 (4): 341–350.
 24. Montironi R., Mazzucheli R., Scarpelli M., Lopez-Beltran A., Fellegara G., Algaba F. 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): 1146–1152.
 25. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Feng Z., Parnes H.L., Coltman C.A. Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (8): 529–534.
 26. Dillner J., Knekt P., Boman J., Lehtinen M., Af Geijersstam V., Sapp M., Schiller J., Maatela J., Aromaa A. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int. J. Cancer.* 1998; 75 (4): 564–567.
 27. Adami H.O., Kuper H., Andersson S.O., Bergström R., Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population based case control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2003; 12 (9): 872–875.
 28. Korodi Z., Dillner J., Jellum E., Lumme S., Hallmans G., Thoresen S., Hakulinen T., Stattin P., Luostarinen T., Lehtinen M., Hakama M. Human papillomavirus 16, 18 and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005; 14 (12): 2952–2955.
 29. Sitas F., Urban M., Stein L., Ruff P., Patel M., O'Connell D., Yu X.Q., Verzijden A., Marais D., Williamson A.L. The relationship between anti-HPV-16 IgG seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black South African population. *Infect. Agent Cancer.* 2007; 2: 6.
 30. Sutcliffe S., Viscidi R.P., Till C., Hoque A.M., Hsing A.W., Thompson I.M., Zenilman J.M., De Marzo A.M., Platz E.A. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010; 19 (2): 614–618.
 31. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., Prado J.M., Rousseau M.C., Désy M., Rohan T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 1999; 180 (5): 1415–1423.
 32. Zumbach K., Kisseljov F., Sacharova O., Shaichaevev G., Semjonova L., Pavlova L., Pawlita M. 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): 313–318.
 33. Gillison M.L., Shah K.V. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003; 31: 57–65.
 34. Weijerman P.C., König J.J., Wong S.T., Niesters H.G., Peehl D.M. Lipofection-mediated immortalization of human prostatic epithelial cells of normal and malignant origin using human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Res.* 1994; 54 (21): 5579–5583.
 35. Weijerman P.C., van Drunen E., König J.J., Teubel W., Romijn J.C., Schröder F.H., Hagemeijer A. Specific cytogenetic aberrations in two novel human prostatic cell lines immortalized by human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Gen. Cytogenet.* 1997; 99 (2): 108–115.
 36. Weijerman P.C., Zhang Y., Shen J., Dubbink H.J., Romijn J.C., Peehl D.M., Schröder F.H. 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): 657–662.
 37. Hartwig S., Syrjänen S., Dominiak-Felden G., Brotons M., Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and nonmalignant diseases in men in Europe. *BMC Cancer.* 2012; 12: 30.
 38. Reiter P.L., Pendergraft W.F., Brewer N.T. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010; 19 (11): 2916–2931.
 39. de Lima Rocha M.G., Faria F.L., Goncalves L., Souza Mdo C., Fernandes P.Á., Fernandes A.P. 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.
 40. Foresta C., Garolla A., Zuccarello D., Pizzol D., Moretti A., Barzon L., Palù G. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (3): 802–806.
 41. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A., Menegazzo M., Francavilla F., Barzon L., Ferlin A. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PloS One.* 2011; 6 (3): 15036.
 42. Yang Y., Jia C.W., Ma Y.M., Zhou L.Y., Wang S.Y. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J. Androl.* 2013; 15 (4): 529–532.
 43. Lenzi A., Mironi V., Gentile V., Bartoletti R., Ficarra V., Foresta C., Mariani L., Mazzoli S., Parisi S.G., Perino A., Picardo M., Zotti C.M. Rome Consensus Conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health.* 2013; 13: 117.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волгарева Галина Михайловна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток РОНЦ им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-13-35, **e-mail:** gmvolgareva@front.ru