

10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

Вирус папилломы человека – этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения

А. М. Мудунов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Резюме

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Смертность от этой патологии не меняется на протяжении уже нескольких десятилетий, несмотря на значительные успехи и достижения в современной клинической онкологии. В статье детально рассмотрены и проанализированы: этиологическая роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ); половые и возрастные особенности ВПЧ-ассоциированного рака, различные методы предиктивной диагностики, специфическая профилактика. Сделаны выводы: папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира; вакцинация несет позитивные ожидания в профилактике заболеваемости раком ротоглотки.

Ключевые слова: рак ротоглотки, вирус папилломы человека, вакцинация

Для цитирования: Мудунов А. М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 100–105
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution

А. М. Mudunov

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck organs occupies the 5th place in the structure of oncological morbidity in the world. The mortality from this pathology has not changed for several decades, despite significant successes and achievements in modern clinical oncology. In article are explored and analyzed: the etiological role of human papillomavirus (HPV) in the development of oropharyngeal cancer; sexual and age specific features of HPV-associated cancer, various methods of predictive diagnosis, specific prevention. Conclusions: papillomavirus infection is the main cause of the sharp and continuing increase in the incidence of oropharyngeal cancer, mainly among men in many countries of the world; vaccination has positive expectations in the prevention of the incidence of oropharyngeal cancer.

Key words: oropharyngeal cancer, human papillomavirus, vaccination

For citation: Mudunov A. M. The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 100–105 (in Russian)
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

В конце 80-х годов прошлого столетия впервые появилась информация об отчетливой тенденции к резкому повышению выживаемости больных раком ротоглотки. Интересно, что тенденция прослеживалась в основном у пациентов мужского пола младше 60 лет и не наблюдалась в более старшей возрастной группе [1]. Усилия ученых, направленные на объяснение этого явления, привели к появлению серии открытий, которые кардинальным образом изменили вектор развития клинической мысли в этой отрасли онкологии. Практически сразу, на протяжении 90-х годов

прошлого столетия, стали накапливаться работы, указывающие на возможную этиологическую роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ), а именно наиболее опасных с точки зрения канцерогенности 16 и 18-го типов ВПЧ [2]. К тому времени уже было доказано, благодаря работам будущего Нобелевского лауреата профессора Х. цур Хаузена (Harald zur Hausen), что ВПЧ этиологически связан с развитием рака шейки матки, однако подобная связь с такой локализацией как рак ротоглотки не казалась столь очевидной в связи с сексуально ориентированной передачей

этого вида вируса [3]. Окончательный ответ был представлен в публикации ML Gillison, вышедшей в 2000 г. в журнале национального противоракового института США. В статье было доказано присутствие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток и обнаружены генетические и морфологические особенности такого типа рака. Одновременно с этим стало понятно, что, несмотря на общую морфологическую принадлежность, этот «новый» тип рака ротоглотки часто не ассоциирован с основными этиологическими факторами развития плоскоклеточного рака в области головы и шеи, а именно табаком и алкоголем [4].

В 2005 г. ВОЗ включила ВПЧ в перечень этиологических факторов развития рака ротоглотки [5].

Ретроспективный анализ эпидемиологических данных, накопленных в США с конца 1980-х до середины 2000-х гг., представленный в работе A. Chaturvedi показал четкий тренд на снижение заболеваемости раком ротоглотки, этиологически связанного с алкоголем и табаком, и рост заболеваемости раком, ассоциированным с ВПЧ (рис. 1). При этом доля ВПЧ ассоциированного рака выросла с 16 до 73% от общего количества случаев рака ротоглотки (рис. 2). Интересно, что общий показатель заболеваемости раком ротоглотки менялся незначительно за тот же период времени. К 2030 г. в США ожидаемая заболеваемость раком ротоглотки увеличится на столько, что эта патология составит почти половину всех случаев рака органов головы и шеи (рис. 3), а к 2020 г. число случаев ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки будет выше, чем число новых случаев рака шейки матки [6].

В США, по оценкам Центра по профилактике и контролю заболеваний (CDC US), рак ротоглотки является одним из всего пяти видов рака, заболеваемость которыми продолжала увеличиваться с 1975 по 2009 гг. и продолжит увеличиваться еще на протяжении 30 лет [7].

Ежегодно в мире регистрируется 600 тыс. новых случаев рака органов головы и шеи, 37 тыс. из них ассоциированы с ВПЧ. Подавляющее большинство (78%) из этих опухолей составляет рак ротоглотки, в значительно меньшем количестве рак полости рта и гортани, которые составляют всего по 2% от общего количества случаев каждый в своей группе. Подобное распределение имеет рациональное объяснение. Как известно, для реализации своего потенциала вирусу папилломы человека необходимо достичь базального слоя эпителия, где он пенетрируется в клетку и начинает репликацию. Самым подходящим для этого местом в области верхних дыхательно-пищеварительных путей являются лакуны небных и язычной миндалин, в глубине которых имеются естественные прерывания лимфоретикулярного эпителия и доступ вируса к базальному слою не имеет препятствий в виде многослойного плоского эпителия [2].

Отдельного внимания, в связи с этим, заслуживает изучение влияния отказа от выполнения лечебных тонзиллэктомий на рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Так, в США частота выполнения тонзиллэктомий с 1965 по 1985 г. снизилась с 63,4 до 11,7 на 10 тыс. населения [8]. В то же время по данным популяционного анализа, проведенного в Дании, риск развития рака в области небных миндалин снижается почти на 60% в группе людей,

Рисунок 1.
Заболеваемость раком ротоглотки по годам в зависимости от ассоциации с вирусом ВПЧ и без нее в США
The incidence of oropharyngeal cancer by year, depending on the association with and without the HPV virus in the United States [6]

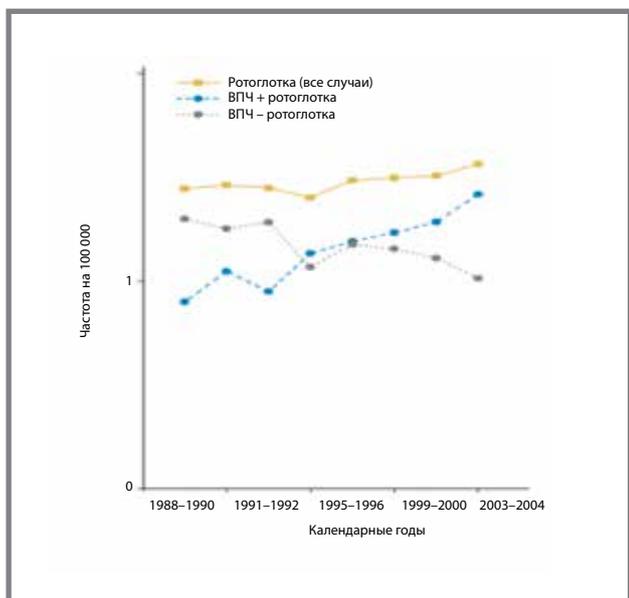


Рисунок 2.
Частота определения папилломовирусной инфекции (ПВИ) в опухоли в США
The frequency of determination of human papillomavirus infection (PVI) in a tumor in the United States [6]

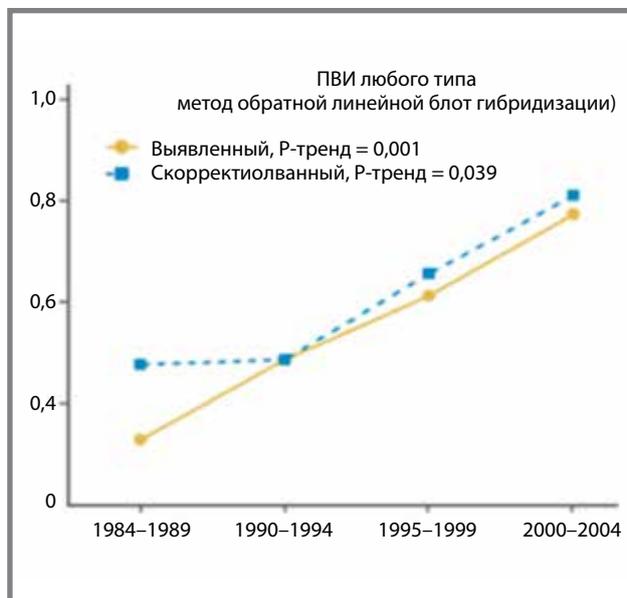


Рисунок 3.
Прогнозируемая заболеваемость раком ротоглотки в США к 2030 г.
The projected incidence of oropharyngeal cancer in the United States in 2030 [6]

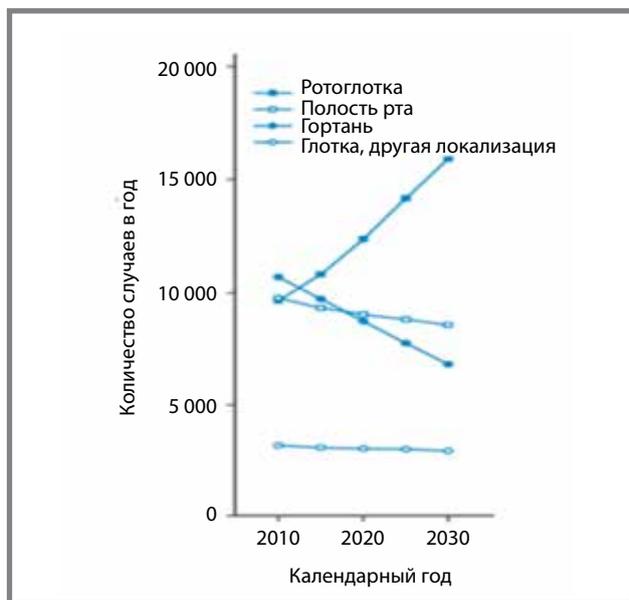
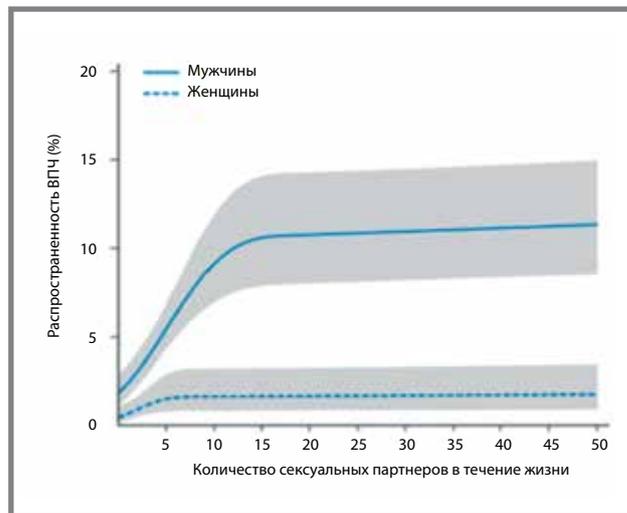


Рисунок 4.
Ассоциация между количеством сексуальных партнеров в течение жизни и оральным инфицированием среди мужчин и женщин в США в возрасте от 14 до 69 лет
Association between the number of sexual partners during life and oral infection among men and women in the United States between the ages of 14 and 69 [7]



которым ранее были выполнены тонзиллэктомии, не влияя при этом на риск развития рака в области язычной миндалина [9].

ВП-ассоциированный рак головы и шеи, в отличие от рака шейки матки, преобладает в развитых странах. Самые высокие показатели (более 40%) ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки регистрируются в Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Южной Корее. Лидирующими же странами по распространенности этой патологии в мире являются США и страны северной Европы, где этот показатель в настоящее время превышает 75% [20]. Интересно, что ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин (5:1). Этот факт наиболее хорошо изучен в популяционном исследовании, проведенном в США. Так, с 2000 по 2009 г. заболеваемость раком ротоглотки в США увеличилась в 4 раза в мужской популяции по сравнению с женской [10]. Это, в свою очередь, объясняется более частым распространением носительства в орофарингеальной области в мужской популяции опасных 16 и 18 типов ВПЧ. Если говорить об общей картине, то 85% ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи связано именно с 16 и 18 типами вируса, причем 16 тип составляет почти 95% этих случаев [20].

В настоящее время убедительно доказано, что особенности сексуального поведения являются наиболее сильным фактором риска развития рака ротоглотки. По данным одного из национальных опросов, проведенных в США, с 2009 по 2012 г. в качестве основных факторов риска инфицирования опасными типами ВПЧ выступает количество сексуальных партнеров на протяжении жизни, практикующих оральный секс. Риск

и частота инфицирования увеличиваются с ростом количества партнеров, причем в мужской популяции этот показатель продолжает в течение жизни увеличиваться вплоть до 15 партнеров (в 3 раза больше, чем в женской популяции) (рис. 4). Что, еще более примечательно, инфицируются намного чаще мужчины от женщин, чем наоборот [11].

Следует отметить, что такое выраженное половое различие в частоте инфицирования ВПЧ невозможно объяснить только особенностями сексуального поведения. Основной причиной этого различия исследователи называют слабо выраженный и короткий по продолжительности иммунный ответ после развития первичной генитальной инфекции у мужчин, и, как следствие – снижение защиты при повторном инфицировании во время орального контакта. В противоположность этому значительно высокий уровень иммунного ответа у лиц женского пола в самых обычных условиях снижает риск повторного инфицирования опасным 16 типом ВПЧ на 50% [12].

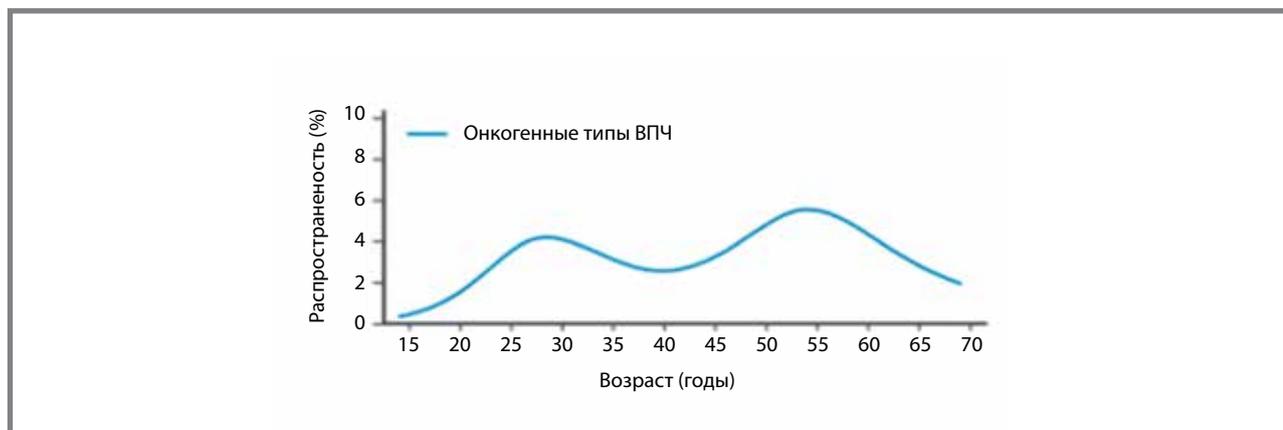
Интересно, что существуют два пика инфицирования опасными типами ВПЧ через оральный контакт в мужской популяции, которые приходятся на возрастную группу 25–30 и 55–60 лет (рис. 5) [7, 13]. При этом медиана развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет 58 лет [6]. Таким образом, нетрудно подсчитать, что латентный период развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет примерно 10–30 лет [7].

Эффективность первичной профилактики с использованием ВПЧ-вакцин составляет 90–100% в отношении предотвращения ВПЧ-инфицирования и развития ассоциированных с ним аногенитальных предопухолевых процессов, что в свою очередь

Рисунок 5.

Пики орального инфицирования онкогенными вирусами папилломы человека в мужской популяции США в возрасте от 14 до 69 лет

Peaks of oral infection with oncogenic human papillomavirus in the male population of the United States aged 14 to 69 years [7]



ожидаемо должно привести к резкому глобальному снижению заболеваемости раком шейки матки к 2050 г. [14]. В то же время вопрос эффективности вакцинопрофилактики в отношении инфицирования ВПЧ через оральный контакт, и связанные с ним заболевания, пока остается открытым. В настоящее время надзорные органы в сфере здравоохранения требуют для оценки эффективности ВПЧ-вакцин определять клинически значимые конечные точки, например, снижение частоты предопухоловой патологии, однако подобная оценка и клинические исследования невозможны для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки, так как не существует подобных предопухоловых состояний при этой нозологии. В 2014 г. ВОЗ рекомендовала регулирующим инстанциям принимать в качестве такой оценки также показатели снижения частоты инфицирования и носительства ВПЧ как приемлемую конечную точку [15].

Так в одном из исследований было отмечено снижение инфицирования ВПЧ при оральном контакте в женской популяции при оценке через 4 года после вакцинирования в сравнении с группой плацебо [16]. Однако при очевидных успехах подобной профилактики, нельзя ожидать снижения заболеваемости раком ротоглотки в будущем раньше, чем это произойдет для рака шейки матки, учитывая более поздний возраст медианы развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки. В связи с этим не стоит ожидать и изменения текущего тренда заболеваемости раком ротоглотки после широкой вакцинации раньше 2060 г. [7].

Говоря о вторичной профилактике ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки в популяции носителей ВПЧ, также встает вопрос отсутствия в настоящее время надежных диагностических методов определения предраковых состояний и ранних форм рака этой локализации. Определение маркеров ВПЧ-инфекции может быть полезным в выявлении групп повышенного

риска. Так, в некоторых исследованиях было показано, что наличие ВПЧ-инфекции в полости рта (в общем или конкретно 16 типа) или повышенного уровня антител к вирусным частицам в плазме (L1, E6, E7) сопряжено с высоким риском развития рака ротоглотки [17]. Подобная корреляция отчасти объясняется низким распространением носительства ВПЧ 16 типа в области ротоглотки (около 1%) и антител к частицам ВПЧ 16 типа в плазме крови (0,5–5%) в популяции здоровых людей. Прогностическая значимость диагностических методик заключается в выявлении групп повышенного риска и определяется чувствительностью методик. Однако в настоящее время низкая чувствительность не дает использовать их в качестве точных диагностических тестов [18]. В одном из недавних исследований было показано, что наличие антител в крови к E6 ВПЧ 16 типа на протяжении длительного промежутка времени (более 10 лет) может быть предиктором развития рака ротоглотки, давая возможность таким образом определять группу повышенного риска [19]. И все же, несмотря на впечатляющие результаты указанных методов, редкость маркеров и низкая встречаемость ВПЧ-ассоциированного рака в общей популяции делают его скрининг чрезвычайно трудной задачей. Примерные расчеты демонстрируют следующие показатели. В США 1,3% мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет (1,4 млн человек) являются носителями ВПЧ 16 типа в области ротоглотки. Примерно у 0,7% носителей ВПЧ 16 типа в ротоглотке в будущем реализуется ассоциированный с ним рак. В итоге для выявления одного случая ВПЧ-ассоциированного рака необходимо провести скрининг 10 500 человек [7]. Становится понятным, какие огромные ресурсы необходимо привлекать для проведения эффективного скрининга в этой группе риска.

Не менее важным вопросом является влияние нового этиологического фактора на клиническое

течение опухолевого процесса. Уже в ранних работах было показано, что ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки имеет значительно лучший прогноз в сравнении с другим типом рака, который вызван алкоголем и табаком. В большинстве случаев ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки диагностируется у лиц молодого возраста, не курящих или давно бросивших курить, не злоупотребляющих алкоголем. Следует отметить, что курение само по себе является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, значительно ухудшающим прогноз заболевания даже в группе ВПЧ-ассоциированного рака. В работе К. К. Ang были получены интересные данные о влиянии курения на результаты лечения пациентов в группе рака ротоглотки. В итоге авторы выделили 3 группы пациентов в зависимости от сочетания наиболее значимых факторов риска в отношении выживаемости пациентов. Так группу низкого риска прогрессирования заболевания с самым высоким показателем общей 3-летней выживаемости (93%) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, некурящие либо рано бросившие курить, с небольшими размерами метастазов в области регионарных лимфатических узлов на шее. Группу высокого риска прогрессирования с самым низким показателем выживаемости (46%) составили пациенты с ВПЧ-негативным раком ротоглотки, со стажем курения более 10 лет, с максимальными размерами первичной опухоли (T4 по системе TNM). Интересно, что в этом исследовании была выделена группа с промежуточным риском прогрессирования заболевания – пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком, курящие, с выраженными метастазами в области регионарных лимфатических узлов на шее. В этой группе положительный эффект наличия ассоциации рака с вирусом ВПЧ нивелировался в значительной степени курением, приводя к выраженному снижению 3-летней выживаемости (71%) [25].

И все же чаще первичная опухоль в группе ВПЧ-ассоциированного рака представлена опухолью небольшого или даже микроскопического размера (неопределяемая визуально), в сочетании с большими метастазами в регионарных лимфатических узлах на шее. В соответствии с предыдущей классификацией злокачественных опухолей (TNM 7) большинство таких случаев попадали в группу с IV стадией опухолевого процесса именно из-за выраженного опухолевого процесса на шее. В то же время отдаленные результаты после окончания лечения в группе ВПЧ-ассоциированного рака запущенных стадий (III–IV стадии) оказываются очень высокими, при этом 3-летняя выживаемость превышает 80% [21, 22]. Получается так, что прогноз в этой группе больных несоизмеримо лучше в сравнении с опухолями ранних стадий в группе ВПЧ-неассоциированного рака ротоглотки [23]. В ряде исследований было доказано, что риск смерти в группе ВПЧ-ассоциированного

рака снижается на 60–80%, что само по себе является колоссальным статистическим различием в клинической онкологии [6, 24]. Сложившаяся ситуация привела к появлению изменений в новой 8-й редакции международной классификации злокачественных опухолей (TNM 8), где для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки опухолевый процесс любого размера и распространения не предполагает попадания в IV стадию, за исключением наличия отдаленных метастазов.

Интересным является предложение, в новой редакции TNM, по выбору методики определения принадлежности к группе ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки путем обнаружения специфического белка p16 в опухоли (ИГХ-реакция). До сих пор ведутся споры об объективности отнесения опухоли к группе ВПЧ-ассоциированного рака на основании той или иной методики определения вируса в опухоли, в связи с тем, что существует определенное количество ошибочных результатов.

К прямым высокочувствительным методикам определения вируса папилломы человека в опухоли относится ПЦР-диагностика, однако следует отметить, что этот метод отличается высоким процентом ложно-положительных результатов, в связи с возможностью попадания вируса другого типа, не связанного с развитием рака, в исследуемый образец. Таким образом, клинически значимой методикой определения ВПЧ-ассоциированного рака является та, которая позволяет выявить транскрипционно активный вариант вируса. Существует несколько подобных методов – *in-situ* гибридизация, или ISH-реакция, ПЦР в реальном времени с определением мРНК вирусных онкопротеинов E6 и E7 и секвенирование ДНК. Все эти методы обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, однако высокая стоимость не позволяет интегрировать их широко в клинические исследования. Единственной альтернативой указанным методикам, обладающей всеми необходимыми преимуществами (дешевизна, быстрота выполнения, готовность к использованию) является определение в опухоли белка p16 с помощью иммуно-гистохимического анализа (мышинные антитела), который также отражает транскрипционную активность вируса в опухоли. Как известно p16 является суррогатным маркером активности ВПЧ, концентрация которого увеличивается в самой опухоли в ответ на блокировку функции протеина гена ретинобластомы (RB1) вирусным онкопротеином E7. В связи с тем, что при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки подобная ситуация наблюдается во всех случаях, этот тест оказывается истинно-положительным практически всегда. К настоящему времени во многих исследованиях доказана высокая корреляция этого метода с прогнозом заболевания при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки вне зависимости от варианта лечения [25]. Однако необходимо помнить, что потеря гена RB1, сопровождающаяся

повышенной экспрессией p16, может происходить и при ВПЧ-негативном раке (в 5–8% случаев) вследствие спорадических мутаций в опухоли. Поэтому, в отличие от рака ротоглотки, этот тест не применим к плоскоклеточному раку других локализаций в области головы и шеи, при которых частота ассоциации с ВПЧ низкая [23].

Чрезвычайно интересной является одна из работ, в которой приводятся данные о том, что рак носоглотки может быть ассоциирован с двумя типами вирусов – Эпштейна-Барр и ВПЧ. Хорошо известно, что вирус Эпштейна-Барр является этиологическим фактором рака носоглотки, особенно недифференцированного его варианта, однако не всегда этот тип вируса определяется у пациентов. Так в работе М. Н. Stenmark с соавт. приводятся данные о том, что у 30% пациентов, включенных в исследование рака носоглотки, вирус Эпштейна-Барр не выявлялся, рак был ассоциирован только с ВПЧ. Кроме этого, еще 28% пациентов вообще не имели ассоциацию ни с одним типом вируса, но курили и/или употребляли алкоголь [27]. Важно отметить, что рак носоглотки, ассоциированный с ВПЧ, отличался худшим прогнозом в плане выживаемости, чем связанный с вирусом Эпштейна-Барр. Также следует отметить, что самый плохой прогноз (общая 5-летняя выживаемость не превышала 18% в сравнении с 72% при вирусе Эпштейна-Барр ассоциированном раке) наблюдался в группе рака носоглотки, не ассоциированном с каким-либо вирусом, что вероятнее всего вызвано большой мутационной нагрузкой опухоли, возникшей на фоне длительной

провокации табаком и алкоголем [27]. Интересно, что и как полости рта, ВПЧ-ассоциированный рак носоглотки имеют худший прогноз по сравнению с раком ротоглотки. Скорее всего, причиной этого является опухолевое окружение, в частности лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Заключение

В настоящее время можно признать, что папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира. Учитывая, что этот рост продолжает набирать обороты, специалисты поднимают вопрос, не может ли это являться началом эпидемии. Учитывая то, что обнаружен точный этиологический фактор в развитии этого вида рака, встает вопрос уникальной возможности профилактики этого заболевания. Вакцинация несет позитивные ожидания в направлении сокращения заболеваемости раком ротоглотки, однако первые результаты будут получены не ранее 2060 г. По крайней мере, первые данные по оценке эффективности ВПЧ-вакцин в отношении частоты генитального инфицирования в женской популяции уже продемонстрировали серьезные успехи. Важно отметить, что помимо эпидемиологической значимости, фактор ВПЧ как этиологический фактор развития рака органов головы и шеи несет потенциальный ключ к пониманию множества вопросов в развитии и лечении этой грозной патологии.

Литература/References

- Gupta S, Kong W, Peng Y, Miao Q, Mackillop WJ. Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 2159–2165.
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al: The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013; 35: 747–755.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [press release] Stockholm, Sweden: The Nobel Assembly at Karolinska Institutet; 2008. Oct 6, [Accessed November 20, 2009]. Available at: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (9): 709–720.
- International Agency for Research on Cancer (ed): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, in Human Papillomaviruses. Lyon, France, World Health Organization. 2007: 670.
- Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *JCO*. 10. 2011: 4294–4301.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. .Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JCO*. 2015: 3235–3242.
- US Department of Health and Human Services: Trends in Hospital Utilization: United States, 1965–1986, in National Center for Health Statistics. Hyattsville, MD, Department of Health and Human Services Publication, 1989.
- Fakhry C, Andersen K, Christensen J, et al: The impact of tonsillectomy upon the risk of oropharyngeal carcinoma diagnosis and prognosis in the Danish Cancer Registry. *Cancer Prev Res (Phila)* [epub ahead of print on April 20, 2015].
- Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 175–201.
- Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al: EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2752–2760.
- Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, et al: Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis.* 2002; 186: 737–742.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 612–619.
- Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al: Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: A PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014; 2: e406–e414.
- International Agency for Research on Cancer (ed): Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials, in IARC Working Group Reports. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2014: 1–104.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al: Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One.* 2013; 8: e68329.
- Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al: Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012 (suppl 5) 30: F34–F54.
- Ahn SM, Chan JY, Zhang Z, et al: Saliva and plasma quantitative polymerase chain reaction-based detection and surveillance of human papillomavirus-related head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140: 846–854.
- Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al: Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2708–2715.
- Catherine de Martel et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer.* 2017; 141: 664–670.
- Das LC, Karrison TG, Witt ME, et al. Comparison of outcomes of locoregionally advanced oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma over two decades. *Ann Oncol.* 2015; 26(1): 198–205.
- Cmelak A, Li S, Marur S, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (cCR) to induction chemotherapy (IC). *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5s): abstr LBA6006.
- Everett E, Vokes, Nishant Agrawal, Tanguy Y. Seiwert. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (12): 1–7.
- Carole Fakhry and Maura L.Gillison. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (17): 2606–2611.
- K. Kian Ang et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 24–35.
- Tara A. Berman et al. Human Papillomavirus in Cervical Cancer and Oropharyngeal Cancer: One Cause, Two Diseases. *Cancer.* 2017: 2219–2229.
- Matthew H. Stenmark, et al. Nonendemic HPV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Association With Poor Prognosis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 88 (3): 580–588.

Об авторе

- **Али Мурадович Мудунов** – д. м. н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва. ali.mudunov@inbox.ru.

About the Author

- **Ali M. Mudunov** – Dr. Sci. (Med), professor head of the of department of head and neck tumor of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow. ali.mudunov@inbox.ru.

УДК 618.14-006.6-02:578.827.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ГЕНЕЗЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР)

Л.Д. Андосова, К.Н. Конторшикова, О.В. Качалина,
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Андосова Лариса Дмитриевна – e-mail: larisa-andosova@yandex.ru

Диагностика и лечение заболеваний, ассоциируемых с вирусом папилломы человека (ВПЧ), привлекают внимание различных специалистов в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем и его способностью трансформировать эпителиальные клетки, вызывая злокачественную патологию. Рак шейки матки представляет собой позднее осложнение персистирующей ВПЧ-инфекции и является результатом длинной цепи патологических изменений, которые могут происходить в течение многих лет. Решающее значение для развития неопластического процесса имеет персистенция чужеродной генетической информации, при этом вирусная ДНК способна находиться в эписомальной и интегрированной формах. Изучение вопросов этиологии, патогенеза, клиники ПВИ, заставляют искать новые пути решения проблемы диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки.

Diagnostics and treatment of diseases which associated with infectious warts virus attracted attention of different specialists in connection with the growth of human infection by above mentioned causative agent and its ability to transform epithelial cells bringing on the malignant pathology. The cervical carcinoma is a delayed sequel of long-lasting infectious warts virus and arises from long chain of abnormal changes which may take place for many years. The persistence of foreign genetic information is of decisive importance in the development of neoplastic process, at the same time, the viral DNA is able to be in episomal and integrated forms. The analysis of etiology, pathogenesis, clinic of papilloma virus infection bring to search the new problem solving ways of diagnostics and prevention infectious warts virus.

Key words: papilloma virus, papilloma virus infection, cervical carcinoma.

Папилломавирусы человека составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывающих субклинические формы инфекции, которая, однако, может приводить к такому серьезному последствию, как рак шейки матки (РШМ) [1, 2, 3]. Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между вирусом папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и раком шейки матки.

Характеристика ВПЧ. Вирусы папилломы человека – широко распространенная и гетерогенная группа вирусов [4]. В настоящее время идентифицировано 120 генотипов ВПЧ, 40 из которых ассоциированы с аногенитальным трактом человека [5, 6]. Вирус папилломы относится к семейству паповирусов (Papoviridae). Филогенетически ВПЧ разделяют на роды (α , β , γ), роды на виды, которые обозначаются цифрами (1, 2, 3 и т. д.), а каждый вид, в свою очередь, содержит несколько типов вируса. Генитальные серотипы ВПЧ отнесены к роду α , видам $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, $\alpha 11$ (45 серотипов) [7]. ВПЧ обладают видовой и тканевой специфичностью, способны инфицировать клетки эпидермиса, многослойного эпителия (кератиноциты) и в них размножаться. Кератиноцит является клеткой-хозяином для ВПЧ. Вирусы проникают через микроскопические порезы и потертости кожи и зачастую приводят к появлению доброкачественных новообразований, известных как бородавки или папилломы. В подавляющем большинстве случаев инфицирование не сопровождается появлением каких-либо серьезных патологических проявлений и в конечном итоге наблюдается самопроизвольное регрессирование папиллом [8, 9]. Тем не менее, в ряде случаев ВПЧ-инфекция может персистировать, в конечном итоге приводя к возникновению рака [10, 11]. По степени канцерогенного потенциала ВПЧ подразделяются на генотипы высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 и др.) и генотипы низкого риска (6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89 и др.) [12]. Из тех ВПЧ, которые, как считается, сопровождаются высоким риском возникновения рака аногенитальной зоны, наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (примерно 70% всех случаев РШМ) [13, 14]. При плоскоклеточном раке шейки матки наиболее часто идентифицируются ВПЧ-16 (более 50% случаев РШМ) и ВПЧ-18 (от 15 до 20% случаев РШМ) [15]. В свою очередь, прослеживается четкая взаимосвязь между инфекционным процессом, вызванным ВПЧ-18, и вероятностью развития аденокарциномы шейки матки [16, 17].

Структура ВПЧ. ВПЧ представляет собой мелкие, сферические формы, с диаметром 52–55 нм, просто устроенные вирусы, лишённые суперкапсида. Геном вируса представлен кольцевидной замкнутой 2-цепочечной ДНК, содержит ранние (англ. early, E) и поздние (англ. late, L) гены. Поздние гены контролируют образование капсида. Ранние гены ответственны за репликацию, регуляцию транскрипции вирусного генома и трансформацию клеток. Классификация типов ВПЧ основана на различиях в последовательности генов E6 и L1 вируса [18, 19].

Жизненный цикл ВПЧ. Репликация ВПЧ в организме человека. Суть инфекционного процесса и жизненного цикла ВПЧ заключается в самовоспроизведении (образова-

нии вирионов, обладающих инфекционной активностью). При ингибировании процесса репликации имеется вероятность видоизменения жизненного цикла и развития злокачественной трансформации (рака). При прерванном (абортивном) инфекционном процессе жизненный цикл нарушается, поскольку в изменившихся условиях выработка вирионов в клетках человеческого организма становится невозможной. При нормальном течении инфекционного процесса между циклом репликации вируса и жизненным циклом инфицированной эпителиальной клетки существует четкая взаимосвязь. ВПЧ изменяет программу репликации клеточной ДНК и обеспечивает воспроизведение собственной ДНК и, как следствие, выработку большого числа новых вирионов, обладающих инфекционной активностью [20]. В зараженной клетке вирус может существовать в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интегрированной (ДНК вируса встраивается в хромосому клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса [21]. В зависимости от внутриклеточной формы существования ВПЧ возможно развитие следующих форм инфекционного процесса:

- персистенция папилломавируса в организме (или латентное течение) – вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках; клинических проявлений нет, определить его существование возможно только методами, позволяющими выявлять ДНК вируса, например, методом ПЦР;

- папилломы – вирус существует в эписомальной форме, однако происходит усиленное размножение клеток базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы на коже лица, конечностей, половых органов. Можно расценивать это как защитную реакцию организма, который пытается локализовать размножение вируса путем создания своеобразного «саркофага» из ороговевающих клеток;

- дисплазия (неоплазия) – вирус существует в эписомальной и интегрированной форме;

- карцинома – вирус существует в интегрированной форме; появляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Наиболее частая локализация – шейка матки (хотя возможны процессы озлокачествления на любом инфицированном вирусом участке кожи и слизистой) [22, 23, 24].

Роль протеинов E6 и E7 в процессах пролиферации и поддержания жизнедеятельности клетки. Процесс клеточного роста можно подразделить на несколько стадий, входящих в состав клеточного цикла. В S-фазе происходит репликация (удвоение) генома клетки, тогда как M-фаза характеризуется митотическим делением материнской клетки на две дочерние. Между S- и M-фазами имеются промежуточные фазы G1 и G2. Завершение одной фазы клеточного цикла и наступление следующей контролируется сложной системой белков-регуляторов, обеспечивающих реализацию процессов репликации ДНК и деления клетки только в условиях, благоприятных для клеточного роста [25]. Ключевую роль в системе контроля процессов клеточной пролиферации играет ретинобластомный белок (РБ), регулирующий функциональную активность целого ряда факторов транскрипции (например, E2F). Факторы транскрипции,

в свою очередь, запускают процессы экспрессии белков, необходимых для осуществления перехода клетки из фазы G1 в S-фазу и для репликации клеточного генома. Продолжительность фазы репликации генома зависит от степени фосфорилирования РБ. При благоприятных условиях в клеточном матриксе происходит гиперфосфорилирование РБ и высвобождение E2F для активации процессов экспрессии белков, которые обеспечат переход клетки в S-фазу клеточного цикла. При неблагоприятных условиях РБ остается в гипофосфорилированном состоянии и E2F сохраняет прочную связь с РБ; как следствие, репликации клеточного генома не происходит. Клетки, инфицированные ВПЧ, переходят в S-фазу клеточного цикла за счет того, что E7 связывается с РБ и высвобождает фактор E2F, причем данный процесс происходит вне зависимости от условий для роста клетки. Дальнейшее нарушение функции РБ также происходит под влиянием E7, который провоцирует деградацию РБ. Патологическая активация процессов S-фазы в норме приводит к апоптозу клетки, однако в условиях ВПЧ-инфицирования данный механизм не работает по причине воздействия E6 на проапоптотические белки, такие как p53 и Bax. Белок E6 запускает процесс деградации факторов, стимулирующих апоптоз, путем образования комплекса с клеточным протеином E6AP. Данный комплекс участвует в процессах образования фермента, который, в свою очередь, напрямую активирует механизм деградации p53 и Bax [26]. В условиях одновременной функциональной активности факторов E6 и E7 в клетках человеческого организма возникают нарушения в системе контроля клеточного цикла, а также замедление процессов дифференцировки эпителиоцитов.

Онкогенный потенциал ВПЧ осуществляется за счет нарушений в двух основных системах регуляции онкогенов. Нарушения в системе p53 под влиянием протеина E6 в ВПЧ-инфицированных клетках приводит к возникновению, накоплению и персистенции вторичных мутаций ДНК в геноме человека. Как следствие, мутационные изменения, обладающие онкогенным потенциалом, не устраняются, что в конечном итоге приводит к «бессмертию» клеток и к возникновению их злокачественных трансформаций [27]. Функциональная активность протеина E7 также может способствовать возникновению состояния генетической нестабильности в ВПЧ-инфицированных клетках путем нарушения процесса репликации центросом (данные структуры необходимы для завершения фазы деления диплоидных хромосом). При наличии персистирующей экспрессии протеинов E6 и E7 в ВПЧ-инфицированных клетках зачастую происходят структурные хромосомные изменения, такие как транслокация, делеция и амплификация, что приводит к многочисленным хромосомным патологиям (анеуплоидии) [28, 29].

Интеграция генома ВПЧ в хромосомы клеток организма-хозяина. Важным молекулярным процессом, лежащим в основе прогрессирования цитопатологических изменений на фоне ЦИН, является интеграция генома ВПЧ в геном клетки организма человека. При интеграции вирусной ДНК прекращается выработка всех вирусных белков, за исключением E6 и E7, что приводит к увеличению пролиферативной активности клеток. Онкобелок E7 является перспективным онкомаркером развития неопластических процессов шейки матки. Характерной особенностью является

то, что в норме E7 в шейке матки не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной стадии ВПЧ-инфекции. Поэтому тестирование E7 позволяет определять процессы малигнизации в ВПЧ-инфицированных эпителиальных клетках [30]. Интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток. Все это увеличивает вероятность возникновения онкогенных мутаций [31]. Из многочисленных типов ВПЧ лишь часть обладают онкогенным потенциалом. Различия онкогенного потенциала ВПЧ не могут быть объяснены особенностями структуры данных вирусов, поскольку они не настолько выражены. Суть заключается в различиях функций протеинов E6 и E7 вирусов, обладающих высоким и низким онкогенным потенциалом. В зависимости от активности вируса блокада противоопухолевых свойств белков происходит с разной силой: у вирусов с высоким потенциалом развития опухолей комплексы E6 – p53 и E7 – pRb более стабильны, а инфицированные клетки необратимо становятся раковыми [32, 33]. Биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения. У пациентов, инфицированных наиболее агрессивными вариантами ВПЧ, а также имеющих генетические, гормональные, иммунные и другие ко-факторы, ПВИ будет развиваться до предраковых состояний и может прогрессировать в рак [34, 35].

РШМ является многоэтапным заболеванием. ВПЧ играет немаловажную роль в генезе неопластических процессов и рака шейки матки. У некоторых женщин на фоне ВПЧ-инфекции может развиваться ЦИН, имеющая онкогенный потенциал. Решающее значение для развития неопластического процесса имеет персистенция чужеродной генетической информации [36, 37]. РШМ является поздним и редким осложнением персистирующей ВПЧ-инфекции и возникает в результате цепи взаимосвязанных патологических процессов, в большинстве случаев протекающих в течение более 10 лет. Патогенез рака шейки матки отличается длительностью и стадийностью развития патологии. На первых этапах развивается первичная инфекция пролиферирующих клеток базального слоя многослойного плоского эпителия. Если клетки заражаются онкогенными ВПЧ из группы высокого онкогенного риска, и присутствуют нарушения в работе иммунной системы, а также некоторые ко-факторы, организм не справляется с размножающимся вирусом. Развивается персистентная инфекция, которая приводит к неопластической трансформации эпителия. Наиболее частое проявление потенциально прогрессирующего состояния, при котором может произойти трансформация инфицированного, но еще нормального эпителия, при котором иммунная система еще контролирует инфекционный процесс – это ЦИН I. На следующем этапе, в зависимости от индивидуальных особенностей организма-хозяина, в течение 2–3 лет развивается ЦИН II/ЦИН III. Это означает, что благодаря активности онкогенных вирусных белков E6 и E7 аннулируется контроль над клеточным циклом и механизмами апоптоза, что, в свою очередь, является сигналом перехода вирусной инфекции в процесс малигнизации. Затем следуют генетические изменения клетки, необратимые нарушения в

регуляции клеточного цикла деления, что и приводит к перерождению ЦИН II/III в злокачественную раковую опухоль. Инфицирование эпителиальных клеток вирусом является необходимым, но недостаточным условием для их ракового перерождения. Для этого, помимо активной экспрессии онкогенов E6 и E7, необходима индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в канцерогенный 16- α -гидроксиэстрон. Последний, индуцируя дальнейший процесс малигнизации, вызывает множественные повреждения хромосомной ДНК в инфицированной клетке. Формируется порочный круг, при котором вирус через образование агрессивной формы эстрадиола создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь, E7 активирует механизмы клеточной пролиферации и малигнизации (и, как следствие, еще больше увеличивает выработку агрессивного метаболита 16- α -гидроксиэстрон), а с другой – блокирует механизмы иммунологической защиты [38].

Роль ко-факторов в развитии рака шейки матки.

Остается до конца не выясненным, почему наблюдается диаметрально противоположный исход ВПЧ-инфекции у разных индивидуумов. Очевидно, что, кроме высокоонкогенных свойств вируса, решающее значение принадлежит индивидуальной восприимчивости и другим факторам. Как показывают исследования, для развития рака шейки матки необходимо определенное сочетание ко-факторов. К ним относят:

- эндогенные – гормональный фон, состояние неспецифической резистентности, сила специфического иммунного ответа, генетические факторы;
- экзогенные – раннее начало половой жизни с многочисленными половыми партнерами, наличие других инфекций, передающихся половым путем, хронические воспалительные заболевания половых органов, курение табака [39, 40].

Проблема ВПЧ-инфекции далека от окончательного решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы обусловлена значительной распространенностью инфекции, появлением новых генотипов ВПЧ и существенными различиями в их злокачественной потенции, изменениями напряженности противовирусного иммунитета организма пациента, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива. Накопленные сведения о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки определяют необходимость дальнейших исследований для разработки наиболее эффективных методов диагностики, этиопатогенетических схем лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологические заболевания урогенитального тракта. Вестник дерматологии и венерологии. 2000. № 6. С. 20–28.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2004.
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J.Clin. 2005. № 55 (2). P. 74–108.
4. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция. С.-Пб.: Диалект, 2008. С. 84.
5. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М.: Мириада Вива, 2008. С. 32.

6. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A. et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. J.Pathol. 2006. № 208 (2). P. 152–164.
7. De Villiers E.M., Fauquet C, Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004. № 324. P. 17–27.
8. Киселев Ф.Л. Вирусассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом. Биохимия. 2000. 65:1:79–91.9.
9. Longworth M.S., Laimins L.A. Pathogenesis of human Papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol.Mol.Biol.Rev. 2004. № 68. P. 362–372.
10. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. Цитокина и воспаление. 2003. Т. 2. № 4. С. 31-38.
11. Rousseau M.C., Pereira J.S., Prado J.C.M. et al. Cervical coinfection with human papillomavirus types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. J. Infect. Dis. 2001. № 184. P. 1508–1517.
12. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl.J.Med. 2003. № 348 (6). P. 552-518.
13. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J.Natl.Cancer Inst. 2005. № 97. P. 1072–1079.
14. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы). Научно-практический медицинский журнал «Доктор.Ру». 2009. № 6 (50). С. 11–17.
15. Castle P.E., Lorincz A.T., Scott D.R. et al. Hybrid Capture 3 (HC3) measurements of HPV16, HPV18 and oncogenic cocktail HPV. In: Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference. 2004. 386 p.
16. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br.J.Cancer. 2003. № 88 (1). P. 63–73.
17. Castellsagué X., Diaz M., de Sanjose S. et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J.Natl.Cancer.Inst. 2006. № 98. P. 303–315.
18. Cricca M., Morselli-Labate A.M., Venturoli S. et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. Gynecologic Oncology. 2007. № 106. P. 549–557.
19. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: Промоушн Микс, 2011. С. 6–11.
20. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J.Clin.Virol. 2005. № 32. P. 7–15.
21. Говорун В.М., Шкарулета М.М., Портнова Н.И., Байцур М.В. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М.: НПФ «Литех», 2009. С. 55.
22. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 56–60.
23. Фолж Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин. Новосибирск: Вектор-Бест, 2010. С. 60.
24. Ferenczy A., Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. Lancet Oncol. 2002. № 3 (1). P. 11–16.
25. Питер Л. Стерн, Китченера Генри С. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Перевод с английского под общей редакцией акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф., В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 49-57.
26. Thomas M., Pirn D., Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. Oncogene. 1999. № 18. P. 7690–700.
27. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Волгарева Г.М., Киселев Н.П. Взаимодействие вирусных и клеточных генов при раке шейки матки. Молекулярная Биология. 2004. № 38 (2). С. 224–232.
28. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004. С. 184.
29. Munger K., Basile J.R., Duensing S., Eichten A. et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. Oncogene. 2001. № 20 (54). P. 7888–7898.
30. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 192.
31. Munger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J.Virol. 2004. № 78. P. 11451–11460.
32. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: Промоушн Микс, 2011. С. 6-13.

- 33.** Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей. Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 3. С. 21–23.
- 34.** Минкина Г.М., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Арограф – Медиа, 2001. С. 120.
- 35.** Hildesheim A., Hadjimichael O., Schwartz P.E. et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Amer. J. Obstet Gynecol. 1999. № 180. P. 571–577.
- 36.** Schlecht N.F., Trevisan A., Duarte-Franco E. et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Int.J.Cancer. 2003. № 103. P. 519–524.
- 37.** Van der Graaf Y., Molijn A.C., Doornewaard H. et al. Human papillomavirus and the long-term risk for cervical neoplasia. Am.J.Epidemiol. 2002. № 156 (2). P. 158–164.
- 38.** Клиническая онкогинекология. Перевод с английского под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. С. 73-98.
- 39.** Castle P.E., Giuliano A.R. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. J.N Natl. Cancer Inst. Monogr. 2003. № 31. P. 29–34.
- 40.** Smith J.S., Herrero R., Bosetti C et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J.Natl.Cancer Inst. 2002. № 94. P. 1604–1613.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМЫ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»,
634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: url@oncology.tomsk.ru

Рассматривается роль вирусов папилломы человека в развитии онкологических процессов. Основной акцент сделан на патогенетических механизмах возникновения рака шейки матки, где этиотропная роль вирусов не вызывает сомнения. Представлены современные литературные данные по вирусному канцерогенезу, обусловленному ВПЧ, роли клеточного белка p53 и гормональных факторов (эстрогенов) в канцерогенезе инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток шейки матки, иммунологическому контролю рака шейки матки, индуцированного ВПЧ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирусный канцерогенез.

CERVICAL CANCER AND PAPILLOMA VIRUSES: ETIOPATHOGENETIC ASPECTS (REVIEW)

Urazova L.N., Vidyayeva I.G.

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS
5, Kooperativny Street, Tomsk-634009, Russia, e-mail: url@oncology.tomsk.ru

The review is devoted to the role of human papilloma viruses (HPV) in the cancer development. The emphasis has made on pathogenesis of cervical cancer, where etiotropic role of viruses is evident. The recent literature data on viral cancerogenesis caused by HPV, role of p53 protein and hormonal factors (estrogens) in cancerogenesis of HPV- infected epithelial cells of cervical cancer, immunologic control of HPV-induced cervical cancer have been presented.

Key words: cervical cancer, human papilloma virus, etiology, pathogenesis.

Вирусная природа ряда злокачественных новообразований человека в настоящее время не вызывает сомнения. К ним, в первую очередь, следует отнести рак шейки матки (РШМ), общепризнанным этиологическим фактором которого являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), что отражено в пресс-релизах Всемирной организации здравоохранения (1996, 2006). Рак шейки матки составляет 12 % в структуре онкологических заболеваний женщин и является вторым по распространенности после рака молочной железы. Стандартизированный показатель заболеваемости и смертности от РШМ в мире составляет 16,2 и 9,0 на 100 тыс. населения соответственно [19].

ВПЧ-индуцированный канцерогенез

Вирусы папилломы человека принадлежат к роду вирусов папиллом семейства Papoviridae, имеют характерный жизненный цикл, тесно связанный с дифференцировкой кератиноцитов. Вирус инфицирует только пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя. Сборка и формирование вирусных частиц происходят в дифференцированных верхних слоях эпителия

[17]. В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ, полностью идентифицировано и секвенировано 85 типов, при этом около 40 из них инфицируют аногенитальную область. Характерной особенностью этой группы вирусов является отсутствие перmissiveйной клеточной модели, поэтому вирусы идентифицируются на основании выделения вирусной ДНК из биопсийного материала, с последующим клонированием и секвенированием. ВПЧ, связанные с неоплазиями рака шейки матки, можно условно разделить на 2 группы: вирусы так называемого высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 66-го типов), которые выявляются, преимущественно, в плоскоклеточных раках и аденокарциномах, и вирусы «низкого» риска (6, 11, 34, 35, 40, 42–44, 53–55, 61, 62, 70, 71, 74-го типов), выявляемые в основном в дисплазиях [13, 25]. В России по частоте встречаемости лидирует ВПЧ 16-го типа [1, 4, 5, 6, 20]. В CIN на ранних стадиях выявляются ВПЧ типов 6 и 11, что может служить критерием прогноза заболевания, в то же время в CIN более поздних стадий преобладают вирусы «высокого» риска.

Все папилломавирусы имеют сходную генетическую структуру и морфологию. Они содержат капсидные белки трех типов и комплексы замкнутой кольцевой ДНК с клеточными гистонами [15, 38]. Оболочка имеет 72 морфологические единицы – капсомеры. Структура паповавирусов – пример наиболее простой конструкции. Генетический материал представлен циркулярной ДНК размером 8 т.п.н., состоящей из ранней и поздней областей. Геном вируса представлен кольцевой (эписомальной) 2-нитевой ДНК размером около 8 тыс. пар нуклеотидов, кодирующих 8 открытых рамок считывания. Транскрипция ранней области генома, содержащей 6 открытых рамок считывания, контролируется участком URR (upstream regulatory region), находящимся непосредственно перед генами E6 и E7, и терминируется в полиА-участке в конце гена E5 [11]. В составе URR было выявлено значительное количество сайтов, способных взаимодействовать как с позитивными, так и с негативными факторами транскрипции. Необходимость такого взаимодействия очевидна, если исходить из того, что инфекция HPV является персистентной как для многослойного плоского, так и для слизистого эпителия, где происходит ускоренная пролиферация инфицированных клеток. Для достижения эффективной инфекции вирус должен локализоваться в базальных клетках, поскольку только они в эпителии способны к размножению. Эти клетки продуцируют все остальные, которые в процессе дифференцировки теряют способность к размножению и отслаиваются от поверхности. Репликация вирусной ДНК, экспрессия поздних генов и сборка вирионов тесно связаны со стадией дифференцировки и происходят только в верхележащих клеточных слоях эпителия.

Вирусная ДНК может персистировать в опухолевых клетках в двух формах – эписомальной и интегрированной [8]. На ранних стадиях трансформации вирусная ДНК выявляется в эписомальной форме, в то время как в карциномах, т.е. на поздних стадиях, – в интегрированной. Эта закономерность не является абсолютной, так как в ряде случаев в злокачественных опухолях идентифицируется эписомальная форма ДНК HPV либо комбинация эписомальной

и интегрированной форм [8]. Этот факт несколько умаляет ценность предположения о возможности использования статуса вирусной ДНК в качестве маркера определенных стадий опухолевого процесса. Неясно, в какой степени интеграция является определяющим фактором для поддержания опухолевых потенций клетки, так как отсутствует информация о том, какие типы РНК считываются с интегрированного и эписомального вирусных геномов.

Показано также, что поддержание трансформированного фенотипа контролируется вирусными генами. Полагают, что длительная экспрессия двух ранних генов (E6 и E7), регулярно выявляемых в большинстве опухолей, является ключевым фактором для злокачественного преобразования инфицированных клеток [14, 36]. Они индуцируют иммортализацию и трансформацию клеточных линий, инактивируя при этом гены-супрессоры опухолевого роста P53 и Rb105, то есть фактически являются онкогенами [7].

В настоящее время экспериментально доказано, что интеграция генома онкогенных вирусов в генетический аппарат клетки является обязательным этапом ее трансформации. Для поддержания трансформированного состояния клетки необходима также экспрессия онкогена – синтез РНК и определенных вирусспецифических белков. В составе интегрированного вирусного генома имеется ген, продукт которого стойко нарушает нормальную регуляцию клеточного деления, превращая нормальную клетку в опухолевую [2]. Биологическое значение интеграции вирусной ДНК в клеточный геном до сих пор неясно. Наиболее существенными результатами этого феномена являются повышение стабильности транскриптов с генов E6 и E7 и нарушение интактности вирусного гена E2, регулирующего транскрипцию вышеперечисленных генов [29].

Среди других ранних генов ВПЧ ген E1 кодирует хеликазу – фермент, участвующий в интеграции вирусной ДНК в геном клетки; ген E2 осуществляет синтез транскрипционного фактора, способного взаимодействовать с вирусным промотором и наравне с клеточными факторами контролировать эффективность транскрипции вирусной ДНК. Данные по дей-



Рис. 1. Схема интеграции ВПЧ в геном клетки (Киселев В.И., 2004)

ствию E2 на транскрипцию генов E6 и E7 носят противоречивый характер. С одной стороны, белки-продукты гена E2 могут функционировать в качестве репрессоров для промотора HPV18 [21], а мутации по гену E2 увеличивают уровень иммортализации клеток под действием генов E6 и E7 [35]. С другой стороны, имеются данные о том, что E2-белки HPV16 и HPV18 активируют промотор в URR [22]. Следовательно, регуляция активности генов E6 и E7 под действием продукта вирусного гена E2 является достаточно сложной, так как этот белок обладает двойной функцией — активатора и репрессора.

Продукт гена E4 локализуется в цитоплазматической мембране и может вызывать коллапс цитокератинового скелета, а продукт гена E5 участвует, видимо, в эндоплазматическом транспорте [8, 13, 39]. В ходе опухолевой прогрессии эписомальный вирусный геном часто интегрирует в геном клетки путем разрыва ДНК и утраты E2, E4, E5 и, частично, L2 (рис. 1). При этом в клеточный геном встраиваются регуляторная область URR и гены E6 и E7, которые постоянно экспрессируются в опухолевой ткани. Таким образом, в опухолевых клетках отсутствует продукция вирусных частиц, и для поддержания трансформированного фенотипа достаточно активности генов E6 и E7.

Сайт интеграции вирусного генома, по-видимому, не играет существенной роли для развития опухолевого процесса. Интеграция ДНК ВПЧ не носит специфического характера, происходит, практически, во все хромосомы [13]. Согласно литературным данным, интеграция происходит в так называемые ломкие (fragile) участки клеточного генома [39].

Длительное время интеграция вирусной ДНК рассматривалась как необходимое условие прогрессии цервикальных дисплазий в РШМ. Однако эписомальная вирусная ДНК выявляется в значительном проценте (до 40 %) случаев РШМ [9]. Регистрируется и смешанное присутствие в опухоли «молчащей» интегрированной вирусной ДНК и активно транскрибируемой эписомальной вирусной ДНК. Видимо, определяющим для развития опухоли является транскрипционная активность вирусного генома и синтез РНК, кодируемых генами E6 и E7, которые могут происходить как с интегрированной, так и с эписомальной формы. В настоящее время механизмы интеграции и ее значение активно изучаются.

Трансформирующие свойства папиллома-вирусов обеспечиваются функционированием генов E5, E6, E7 [8, 39, 40]. Продукт гена E5 важен на ранних стадиях инфекции, так как

транскрибируется только с эписомальной ДНК. Он стимулирует клеточный рост, формируя комплексы с рецепторами эпидермального фактора роста и колониестимулирующего фактора CSF-1. Показано, что E5 может предотвращать апоптоз, вызванный повреждением ДНК ультрафиолетом [40].

Белки E6 и E7 многофункциональны, и их трансформирующий потенциал обеспечивается путем белок-белкового взаимодействия. Белок E6 взаимодействует с p53 и ВАК, вызывая их деградацию по убиквитинзависимому типу. Это приводит к предотвращению апоптоза и нарушению защитных регуляторных механизмов, обеспечивающих репарацию ДНК, что способствует дестабилизации генома. Кроме того, E6 подавляет выработку интерферона, активирует теломеразу и предотвращает деградацию тирозинкиназ семейства SRC, усиливая, таким образом, пролиферацию [22].

Основным свойством белка E7 является взаимодействие с продуктом гена Rb, с убиквитинизацией последнего и высвобождением из комплекса pRb-E2F транскрипционного фактора E2F, регулирующего клеточную пролиферацию [8, 17, 40]. Высокая активность этого фактора может привести к апоптозу в клетках, экспрессирующих E7, так как при этом активируется синтез ингибитора циклинзависимых киназ p16INK4A. В пролиферирующих ВПЧ-инфицированных клетках существует механизм защиты от малигнизации путем подавления функций вирусных онкобелков за счет ингибиторов циклинзависимых киназ, в первую очередь p16INK4A. Однако, несмотря на высокий уровень p16INK4A, этот белок остается функционально неактивным, так как E7 также активирует циклины A и E, стимулирующие вход в S-фазу клеточного цикла. Кроме того, E7 блокирует функции ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1/CIP1 и p27KIP1. E7 также способствует дестабилизации хромосом и усиливает мутагенное действие химических канцерогенов. Недавно показано, что он также индуцирует анеуплоидию, вызывая амплификацию центриолей на ранних стадиях канцерогенеза.

Каждый из генов E6 и E7 способен иммортализовать культуру клеток. Иммортализация

клеток *in vitro*, т.е. способность неограниченно долго пассироваться в культуре ткани, соответствует, скорее всего, стадии легкой дисплазии. Однако именно совместная экспрессия этих генов значительно усиливает прогрессию, благодаря уникальному кооперативному эффекту. В ВПЧ-инфицированных клетках p16INK4A синтезируется, но не оказывает влияния на клеточный цикл, так как, хотя он и нейтрализует E6, белок E7 минует это подавление, прямо активируя циклины A и E. E6, в свою очередь, предотвращает E7-индуцированный апоптоз, деградируя белки p53 и ВАК. Тем не менее, поскольку накопление p16INK4A в клетках свидетельствует о трансформации ВПЧ, предлагается выявлять такие клетки на гистологических срезах или в цитологических мазках по окраске специфическими антителами к p16INK4A [27].

Нестабильность клеточного генома, индуцированная ВПЧ

Установлено, что гены высокого онкогенного риска E6 и E7 индуцируют нестабильность клеточного генома, что выражается в нестабильности клеточных микросателлитных повторов (microsatellite instability – MIN) и высокой частотой потери гетерозиготности (LOH – loss of heterozygosity) в опухолевой ДНК по сравнению с ДНК нормальных клеток. Последнее интересно тем, что в участках генома, где выявляется потеря гетерозиготности, часто локализуются гены-супрессоры опухолевого роста. Такие локусы с использованием микросателлитных маркеров были выявлены на хромосомах 3–6 и 11 [31, 32, 34].

Метод изучения потери гетерозиготности, благодаря успехам в изучении генома человека, выявлению в его составе большого количества повторяющихся микросателлитных последовательностей, фланкированных уникальными клеточными последовательностями, получил широкое распространение в изучении различных заболеваний, в том числе онкологических. Некоторые из этих нарушений могут быть предвестниками как предрасположенности к опухолевому процессу, так и отдельных его стадий [10, 11]. Согласно литературным данным, на хромосоме 6 картированы гены основного

комплекса гистосовместимости, а также ряд генов, участвующих в контроле клеточного цикла [17, 18, 23]. Кроме того, эта хромосома является одной из наиболее часто изменяемых при опухолях различной локализации, что дало основание предположить расположение на ней потенциальных генов-супрессоров опухолевого роста. Поиск этих генов заключается в выявлении хромосомных локусов с высокой частотой аллельных делеций в опухолевой ДНК по сравнению с нормальной. В дисплазиях наиболее ранние нарушения отмечены на хромосомах 3p, 6p, 11q, тогда как генетические изменения на 6q, 11p, 13, 18 ассоциированы с прогрессией инвазивного РШМ и образованием метастазов [8, 10, 11, 26]. Более чем в 50 % опухолей выявляются аллельные делеции в районе 6p21.3, в котором расположены гены основного комплекса гистосовместимости HLA класса I [40]. Эти же изменения выявляются в CIN разных стадий, то есть на ранних стадиях развития опухоли. Еще в 20 % случаев рака шейки матки мутации в этой области сопровождаются нарушением экспрессии HLA-A/B антигенов 1-го класса [28]. При этом на 6q14, 6q16-21 выявлены 2 локуса, в которых ЛОН появляются только в карциномах. Эти данные свидетельствуют о накоплении генетических нарушений в процессе прогрессии опухолевого роста. На хромосоме 3 аллельные делеции с максимальной частотой выявлялись на коротком плече в районе гена FHT в локусах 3p21.3-21.2 и 3p24.2-22, причем эти изменения выявлялись как на ранних, так и на более поздних стадиях заболевания. При этом показано, что в районе 3p21 картировано несколько предполагаемых генов-супрессоров [23, 24]. Таким образом, ЛОН в опухолях шейки матки могут присутствовать на различных хромосомах. Аллельные потери, характерные для каждой определенной опухоли, могут быть использованы как маркеры различных стадий опухолевого процесса. В последнее время предпринимаются попытки выявления специфических генетических нарушений в цервикальных мазках при РШМ у ВПЧ-позитивных лиц до появления морфологических изменений клеток, что может иметь, особенно в спорных случаях, практическое значение.

Для опухолей различной локализации характерен также широкий набор эпигенетических

(без появления мутаций в первичной структуре генов) изменений. Они могут быть вызваны метилированием регуляторных областей генов или их первых экзонов, регулирующих транскрипцию ряда генов, которые в нормальных клетках не метилированы [16]. Следует отметить, что к числу генов, подвергающихся метилированию в опухолевых клетках, относятся многие гены-супрессоры, что позволяет предполагать важную роль этих соединений в опухолевой прогрессии [9]. Установлено, что профиль aberrантно метилированных генов уникален для каждой опухоли, а гиперметилирование одних участков генов и гипометилирование других могут наблюдаться в одних и тех же опухолях. Прогрессия опухолей шейки матки и утрата функций генов-супрессоров и других, ассоциированных с канцерогенезом, могут происходить как с помощью генетических, так и эпигенетических механизмов. При этом, несмотря на общий этиологический агент (ВПЧ), в процессе развития опухоли, видимо, преобладает тот или иной путь накопления генетических поломок.

Роль клеточного белка p53 в канцерогенезе рака шейки матки

Белок p53 локализуется в клеточном ядре, имеет молекулярную массу 53 кД и состоит из 593 аминокислот. Одним из наиболее значимых свойств этого соединения является его способность контролировать пролиферативную активность клеток. Было показано, что белок, выделенный из опухолевых клеток, отличается от своего нормального гомолога наличием мутаций [30]. Исследование свойств белка позволило установить, что он является ингибитором клеточных протеинкиназ, осуществляя, таким образом, контроль над клеточным циклом. Мутантная же форма белка утрачивает это свойство, вследствие чего возникает опухолевая трансформация. Тот факт, что все опухолевые клетки содержат мутантный вариант p53, позволил отнести именно нормальный гомолог этого белка к супрессорам опухолевого роста. Установлено, что онкобелок E6, кодируемый ВПЧ 16 и ВПЧ 18, может взаимодействовать с p53, вызывая его деградацию. Исследование нуклеотидной последовательности гена, кодирующего p53, показало, что он имеет полиморф-

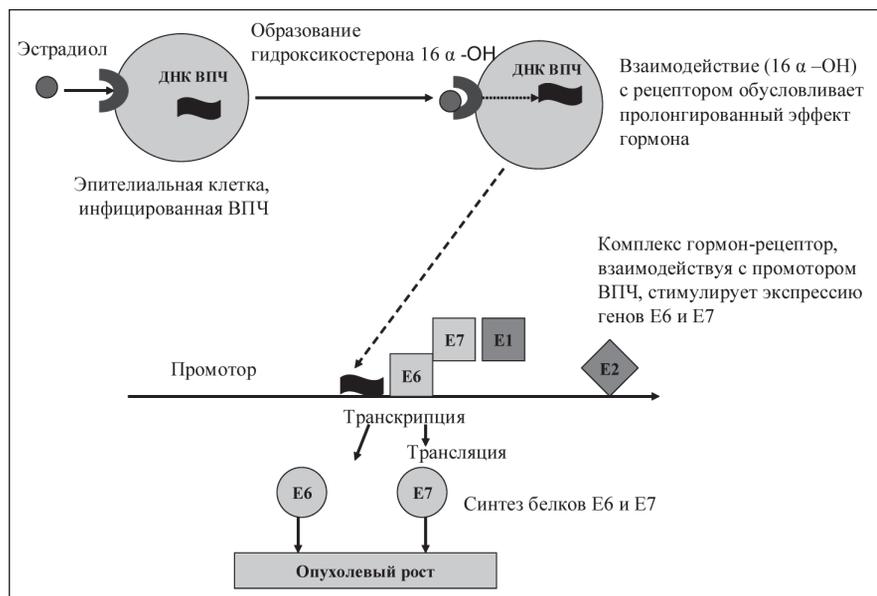


Рис. 2. Роль эстрогенов в канцерогенезе эпителиальных клеток шейки матки, инфицированных ВПЧ

ную структуру в положении 72. В человеческой популяции описано два аллеля, один из которых имеет в положении 72 пролин, а другой – аргинин. А. Storey et al. (1998) обнаружили, что аллель p53Arg разрушается белком E6 ВПЧ 18 со значительно большей скоростью, чем p53Pro. На основании этих данных авторы предположили, что аллельное состояние гена p53 может способствовать возникновению рака шейки матки, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Для проверки этой гипотезы у 30 пациенток с диагнозом РШМ была исследована структура гена p53. В 76 % случаев биопсийный материал из опухолей был гомозиготен по аллелю p53Arg, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 17 %.

Гормональные факторы вирус-ассоциированного рака шейки матки

Известна роль эстрогенов в развитии злокачественной патологии эстроген-чувствительных тканей, к которым относятся ткани молочной железы, эндометрия, шейки матки и эпителия гортани. Эстрадиол, один из наиболее активных женских половых гормонов, обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Фермен-

тативная система цитохромов 3-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16α-гидроксистерон (16 α-ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН). Первый из них относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный эффект, приводящий к нежелательным последствиям. Второй метаболит (2-ОН) обладает умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы в основном в эстроген-чувствительных зонах. Установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16α-ОН, сравнимый с аналогичным в клетках рака молочной железы. Следует отметить, что в норме эпителиальные клетки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16α-гидроксистерон. Следовательно, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках [33]. Для формирования необратимой неоплазии необходимы: активная экспрессия генов E6 и E7 вируса; индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16α-ОН; индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения (рис. 2). Таким образом, инфицирование клетки ВПЧ

приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественного синтеза 16 α -гидроксистерона.

С учетом того, что ген E7 имеет эстрадиол-зависимый характер экспрессии, образующийся стабильный комплекс эстрадиоловый рецептор - 16 α -гидроксистерон (ER16 α -) взаимодействует с регуляторной областью гена E7, вызывая усиление его экспрессии. Таким образом, вирус, стимулируя преимущественное образование 16 α -гидроксистерона, обеспечивает высокий устойчивый синтез вирусного онкобелка E7, отвечающего как за малигнизацию, так и за подавление системы иммунологического надзора, обеспечивая, таким образом, благоприятные условия для роста злокачественных клеток.

Иммунологический контроль рака шейки матки, индуцированного вирусом папилломы человека

Иммунная система играет важную роль в контроле папилломавирусной инфекции. Отмечено, что при нарушении контрольных механизмов защиты хозяина при дисплазиях различной степени тяжести происходит опухолевая прогрессия клеток, содержащих ВПЧ. Больные с нарушениями иммунной системы и иммунодефицитом часто страдают ВПЧ-ассоциированными дисплазиями и РШМ, что еще раз подтверждает важную роль иммунитета в предотвращении РШМ. Так, у женщин, длительное время получавших иммунодепрессанты при трансплантации органов, наблюдается усиление частоты инфицирования ВПЧ в 9 раз, а скорость прогрессии CIN – в 17 раз в сравнении с популяционным фоном [37]. Показано, что во время регрессии CIN действуют механизмы как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета, с вовлечением в процесс Т-хелперов. Для элиминации вирус-инфицированных клеток необходимо распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II классов. Поскольку эти гены отличаются генетическим полиморфизмом, предполагается, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предрешена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ. Показано, что в различных популяциях женщин с CIN и РШМ чаще встречаются

определенные варианты генов HLA I и II классов. Поскольку эти аллели встречаются не только у больных РШМ, но и у «здоровых» женщин с инфицированием ВПЧ 16, они, вероятно, обеспечивают длительную персистенцию вируса в организме. Высокие уровни ВПЧ 16 у больных раком *in situ* женщин выявляются в течение ряда лет до появления морфологических проявлений заболевания. Следовательно, на начальном этапе инфекции ВПЧ иммунологические нарушения могут способствовать длительной персистенции вируса в относительно высоких концентрациях. Согласно данным Шведского онкологического регистра, существует генетическая предрасположенность к РШМ: риск развития патологии вдвое выше у сестер в сравнении со сводными сестрами и падчерицами, но гены, ответственные за этот феномен, пока не найдены.

Существует путь блокировки транскрипции ДНК ВПЧ, запускаемый стимуляцией клеток эпителия шейки матки макрофагами и цитокинами, в частности фактором некроза опухолей (TNF α). Это приводит к индукции эндогенного синтеза интерферона β и модификации транскрипционного фактора AP1, взаимодействующего с промотором ВПЧ. Предполагается, что на ранних стадиях канцерогенеза модификация AP1 влияет на транскрипцию ВПЧ высокого риска. Однако путь перехода гомодимера транскрипционного фактора AP1 в гетеродимер при обработке TNF α не всегда функционирует в опухолевых клетках, так как сигнальный каскад TNF α прерывается при злокачественной трансформации [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовских О.С., Орнер И.Ю., Телешева Л.Ф. и др. // Сб. трудов 6 Всерос. научно-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». 2007. Т. 3. С. 75–76.
2. Агеенко А.И. // М.: Медицина, 1978. 75 с.
3. Ващенко С.Н., Семухина О.В., Иванец Т.А. и др. // Сб. трудов 6-й Всерос. научно-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». 2007. Т. 3. С. 77–82.
4. Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Агаркова Л.А. и др. // Сб. трудов 6-й Всерос. научно-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». 2007. Т. 3. С. 83–85.
5. Евстигнеева Н.П., Левчик Н.К., Малишевская Н.П., Герасимова Н.М. // Сб. трудов 6-й Всерос. научно-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». 2007. Т. 3. С. 88–90.
6. Киселев Ф.Л. // Вопросы вирусологии. 1997. № 6. С. 248–251.
7. Киселев Ф.Л. // Биохимия. 2000. Т. 65, № 1. С. 79–91.
8. Киселев Ф.Л., Киселева Н.Ф. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2001. С. 93–106.

9. Киселев Ф.Л., Киселева Н.Ф., Кобзева О.В. и др. // Мол. биол. 2002. № 35. С. 470–476.
10. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Киселева Н.Ф. и др. // Вестник РАМН. 2002. № 1. С. 8–14.
11. Киселев В.И. // М., 2004. 184 с.
12. Киселев Ф.Л. // Вестник РАМН. 2007. № 11. С. 25–32.
13. Лаасри М., Гулько Л.Б., Вейко В.П., Киселев Ф.Л. // Вопросы вирусологии. 1998. № 6. С. 261–265.
14. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. // М.: Авиценна, 1995. С. 265–273.
15. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. // Биохимия. 2001. Т. 66, № 3. С. 657–669.
16. Мазуренко Н.Н. // Современ. онкология. 2003. Т. 5, № 1. С.
17. Мазуренко Н.Н., Блиев Ю., Биджиева Б. и др. // Мол. биол. 2006. Т. 40. С. 436–447.
18. Молчанов Д. // Здоровье Украины. 2007. № 1. С. 3.
19. Уразова Л.Н., Видяева И.Г., Шипулина О.Ю. и др. // Сб. трудов 6-й Всерос. научно-практ. конф. «Генодиагностика инфекционных болезней». 2007. Т. 3. С. 162–164.
20. Bernard B., Bailly C., Lenoir M. et al. // J. Virol. 1989. Vol. 63. P. 4317–4324.
21. Bouvard V., Storey A., Pim D., Banks L. // J. EMBO. 1994. Vol. 13. P. 5451–5459.
22. Braga E., Chernenko V., Bazov I. et al. // Cancer. 2002. Vol. 100. P. 534–551.
23. Chernenko V., Mazurenko N. // Oncogene. 2003. Vol. 22. P. 2984–2992.
24. Muñoz N., Bosch F., de Sanjosé S., Herrero R. et al. // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 518–552.
25. Guo Z., Wu F., Asplund A. et al. // Mod. Pathol. 2001. Vol. 14. P. 54–61.
26. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. // Int. J. Cancer. 2001. Vol. 92. P. 276–284.
27. Koopman L., Korver W., van der Slik A. et al. // J. Exp. Med. 2000. Vol. 191. P. 961–975.
28. Leon S., Lambert P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 1654–1658.
29. Levine A., Momand J., Finley C. // Nature. 1991. Vol. 352. P. 453–456.
30. Mazurenko N., Attaleb M., Gritzko T. // Oncol. Rep. 1999. Vol. 6. P. 321–328.
31. Millokandov M., Kholodilov N. Atkin N. // Cancer Res. 1996. Vol. 56. P. 197–205.
32. Newfield L., Dradlow H., Serkovic D., Auburn K. // Estrogen and humanpapillomavirus. 1998. P. 322–326.
33. Rader J., Kamarasova T., Huettner P. // Oncogene. 1996. Vol. 13. P. 2737–2741.
34. Romanczuk H., Howley P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 3159–3163.
35. Sotlar K., Selinka H., Menton M. et al. // Gynecol. Oncol. 1998. Vol. 69, № 2. P. 114–121.
36. Tjong M., Out T., Ter-Schegget J. et al. // Int. Gynecol. Cancer. 2001. Vol. 11. P. 9–17.
37. zur Hausen H., de Villers E.-M. // Ann. Rev. Microbiol. 1994. Vol. 48. P. 427–447.
38. zur Hausen H. // Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. 1996. Vol. 1288. F. 55–78.
39. zur Hausen H. // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 342–350.
40. Woodman C., Collins S., Young L. // Nat. Rev. Cancer. 2007. Vol. 7. P. 11–22.

Поступила 11.06.08

А.Н. Маянский

Нижегородская государственная медицинская академия

Вирус папилломы человека — онкогенный вирус

Контактная информация:

Маянский Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: (831) 465-50-58

Статья поступила: 08.03.2010 г., принята к печати: 26.07.2010 г.

Лекция посвящена онкогенным вирусам, в частности вирусу папилломы человека. Папилломавирусная инфекция высококонтагиозна и встречается во всех уголках земного шара. Помимо исчерпывающих современных данных о классификации, особенностях строения и эпидемиологии папилломавирусов, автор подробно описывает механизмы малигнизации очагов папилломавирусных инфекций. Освещаются также вопросы диагностики, специфической профилактики и лечения болезней, вызванных этим вирусом.

Ключевые слова: онкогенные вирусы, папилломавирусы, профилактика, вакцинация.

Как известно, 15–20% всех неоплазий у человека имеют вирусную этиологию — развиваются в результате воздействия так называемых онкогенных вирусов. Экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) в качестве онкогенных для человека рассматриваются следующие вирусы [1]:

1. РНК-содержащие:

- вирусы гепатита В и С (*Hepatitis B virus* и *Hepatitis C virus*, HBV/HCV), вызывающие гепатоцеллюлярный рак печени;
- вирус Т-клеточного лейкоза человека (*Human T-cell leukemia virus*, HTLV-1), являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парализа и ряда других неонкологических заболеваний;
- вирус иммунодефицита человека (*Human immunodeficiency virus*, HIV), не обладающего

трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

2. ДНК-содержащие:

- вирус Эпштейна–Барр (*Epstein-Barr virus*, EBV), принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований (лимфома Беркитта, рак носоглотки, лимфома Ходжкина и др.);
- герпесвирус человека 8-го типа (*Human herpesvirus type 8*, HHV-8), играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастаньяна и некоторых других патологических состояний;
- папилломавирусы человека (*Human papilloma virus*, HPV), являющиеся этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей аногенитальной сферы.

A.N. Mayanskiy

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Human papilloma virus — oncogenic virus

The lecture is devoted to oncogenic viruses, particularly human papilloma virus. Papilloma viral infection is found in all parts of the globe and highly contagious. In addition to exhaustive current data on classification, specifics of papilloma viruses composition and epidemiology, the author describes in great detail the malignization mechanisms of papilloma viruses pockets. Also, issues of diagnostics and specific prevention and treatment of diseases caused by this virus are illustrated.

Key words: oncogenic viruses, papilloma viruses, prevention, vaccination.

Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз указанных болезней, а также их доказанную вирусную этиологию, становится актуальной разработка методов профилактики развития той или иной вирусной инфекции. В настоящее время уже имеются вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ). Последнему посвящена данная лекция. Проблема ВПЧ-инфекции является одной из наиболее актуальных в современном мировом здравоохранении. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около полумиллиона новых случаев рака шейки матки, 240 тыс. женщин погибает от этой болезни.

В России признаки папилломавирусной инфекции выявляются у 15,0–34,4% женщин в возрасте старше 19 лет, а среди пациенток, посещающих гинекологическую клинику при подозрении на наличие инфекций, передаваемых половым путем, доля инфицированных ВПЧ достигает 44,9%. Риск ВПЧ-инфекции начинается с момента сексуального дебюта и продолжается в течение жизни. Риск инфицирования через три года после сексуального дебюта составляет 46%. Средний промежуток времени между первым половым контактом и выявлением ВПЧ — 3 месяца, поэтому кумулятивный риск ВПЧ-инфицирования стремительно нарастает сразу после сексуального дебюта. Поэтому достаточно высокий удельный вес инфицированных определяется среди подростков [2, 3].

Папилломавирусы являются родовым таксоном семейства *Papovaviridae*. *Papova* — акроним трех групп вирусов: папилломавирусы, полиомавирусы и вакуолизирующие вирусы. В медицинской вирусологии главную роль играют папилломавирусы. Они настолько своеобразны, что масштаб родового ранга кажется для них недостаточным. Поэтому в последних руководствах о папилломавирусах говорят как о подсемействе *Papovaviridae* и даже о самостоятельном семействе *Papillomaviridae*.

Папилломавирусы представлены многочисленной группой родственных вирусов, которая включает патогены человека и большинства позвоночных животных. Для них характерна видоспецифичность, т.е. ограниченный круг поражаемых хозяев. Человек инфицируется собственными папилломавирусами, и все связанные с ними болезни относятся к антропонозам.

Папилломавирусы человека (HPV, от англ. *human papillomaviruses*) относятся к онкогенным вирусам, т.е. вызывают образование опухолей: от безобидных до смертельно опасных. Онкогенный эффект связан с их способностью нарушать дифференцировку и индуцировать пролиферацию эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек. Это проявляется в виде папиллом (бородавок) разного типа и разной локализации, а также эпителиальных дисплазий, которые могут трансформироваться в инвазивные (раковые) опухоли.

Кожные бородавки¹ чаще возникают у детей и обычно персистируют несколько лет, причиняя косметические

неудобства. Гораздо серьезнее генитальные (или аногенитальные) бородавки. Они называются остроконечными кондиломами (*condyloma acuminata*), образуя разрастания, которые в типичном виде похожи на цветную капусту. Генитальные бородавки чаще развиваются на наружных половых органах, но могут поражать влагалище, шейку матки, пенис. Это одна из самых распространенных инфекций, передающаяся половым путем.

Сходные поражения встречаются и в других отделах слизистых оболочек — ротовая полость, конъюнктив, верхние дыхательные пути. HPV-инфекция гортани может служить причиной рецидивирующего респираторного папилломатоза (ларингеальные бородавки). Он обычно возникает в раннем детстве, являясь результатом перинатального заражения (генитальные бородавки). При распространении на глубокие отделы респираторного тракта к охриплости присоединяются симптомы асфиксии, требующие трахеотомии. Операцию часто приходится повторять многократно, но в конечном счете ребенок все равно погибает от асфиксии.

Дисплазии (син. интраэпителиальные неоплазии) наиболее типичны для эпителия шейки матки. В большинстве случаев они носят доброкачественный характер, но возможна и малигнизация вплоть до инвазивного рака. По летальности и распространенности цервикальная карцинома занимает второе место среди раковых заболеваний женщин (после рака молочной железы), а в развивающихся странах занимает первую позицию (около 25% женских злокачественных опухолей).

Строение вириона

Папилломавирусы представляют собой небольшие (55–60 нм в диаметре) безоболочечные вирусы. Капсид кубической симметрии, содержит два белка — L1 и L2 (от англ. *late*, поздний). L1 называется главным капсидным белком. Он составляет более 80% капсидного материала, образуя блоки (капсомеры), из которых построен капсид. Анти-L1 антитела обладают вируснейтрализующей активностью, подчеркивая значимость L1 в инициации инфекции. L2 является минорным белком. Он не задействован в образовании капсида, но участвует в его стабилизации и стыковке с геномом.

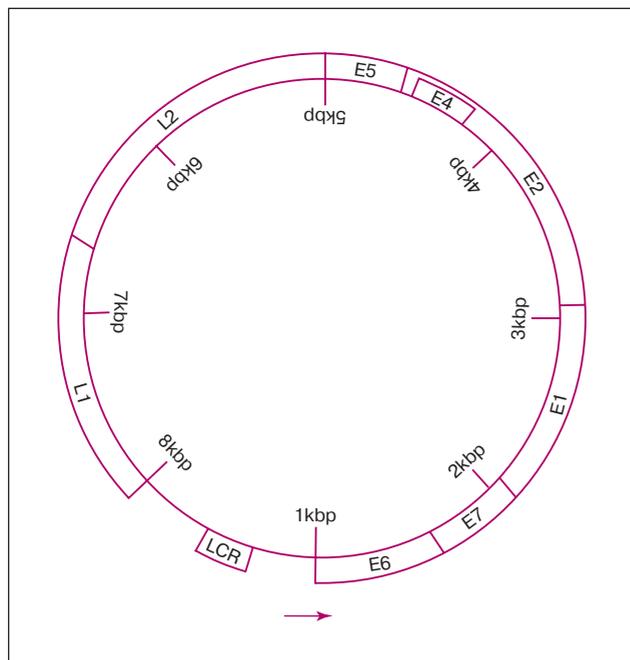
Геном представлен циркулярной двухспиральной ДНК, ассоциированной с клеточными гистонами. Он состоит примерно из 8000 пар оснований и кодирует около 10 белков. Транскрипция подвергается только одна из нитей ДНК.

Функционально геном включает три участка (рис. 1):

- 1) некодирующий (нетранслируемый) фрагмент — длинный контролирующий участок (LCR, от англ. *long control region*; 400–1000 пар оснований). Он управляет экспрессией вирусных генов, воспринимая (связывая) вирусные и клеточные регуляторы транскрипции. Здесь же находится участок, с которого начинает-

¹ Выделяют три типа кожных бородавок: обычные, плоские и плантарные. В отличие от обычных бородавок (*verrucae vulgaris*) плоские бородавки (*verrucae planae*) не похожи на папилломы. Это гладкие (не выступающие над поверхностью), асимметричные папулы розового или коричневатого цвета. Чаще возникают на лице, коленях, предплечьях и шее. Свообразным вариантом являются плантарные бородавки (*verrucae plantaris*), поражающие ступни ног. Испытывая постоянное давление, они растут вглубь тканей, сопровождаясь кровотечением и болевым синдромом.

Рис. 1. Схема циркулярной ДНК HPV-генома



ся репликация ДНК. LCR — наиболее вариабельный фрагмент вирусного генома. Не исключено, что именно его особенности определяют тканевую специфичность папилломавирусов;

- 2) гены, кодирующие ранние белки: E1, E2, E4, E5, E6 и E7 (от англ. *early* — ранний; E3 не экспрессируется — псевдоген). Это неструктурные белки (не входят в состав вириона), задействованные в вирусной репликации и онкогенезе;
- 3) гены, кодирующие структурные (вирионные) белки, L1 и L2 (от англ. *late* — поздний).

Классификация

HPV делится на типы (точнее генотипы), которые дифференцируют по особенностям нуклеотидной последовательности небольшого участка L1-гена: гомология не должна превышать 90%. Внутри типов дифференцируют субтипы. Их сходство (по тому же фрагменту ДНК) составляет 90–95%². Известно более 200 типов, около сотни изучено достаточно подробно.

Типирование позволяет судить о патогенетическом потенциале папилломавирусов, являясь ориентиром при оценке тканевого тропизма (кожные и мукозальные HPV-типы) и онкогенной агрессивности. Типы 1–4 обычно вызывают кожные бородавки. HPV-1 чаще ассоциирован с плантарными (подошвенными) бородавками, тогда как для HPV-2 более характерны обычные (вульгарные) бородавки кистей рук. При аногенитальных поражениях доминируют типы 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 35.

Степень онкогенной агрессивности определяет вероятность злокачественной трансформации инфицированных клеток. HPV относятся к немногим вирусам человека, участие которых в канцерогенезе не только постулировано, но и доказано. Злокачественные опухоли, ассоциированные с HPV, могут иметь разную локализацию, но безусловное лидерство принадлежит цервикальной HPV-инфекции, за которой признается ведущая роль в развитии рака шейки матки. Из 30 HPV-типов, распространяющихся половым путем и первично инфицирующих половые органы, всего четыре типа (16, 18, 31 и 45) отвечают за 80% случаев цервикального рака. По степени корреляции со злокачественными неоплазиями цервикального канала предложено дифференцировать две группы папилломавирусов — низкого и высокого онкогенного риска (см. ниже). Фактически это единственная реальная основа для прогнозирования злокачественной эволюции HPV-инфекции.

Эпидемиология

При кожных формах заражение происходит путем прямых и опосредованных контактов, т.е. через объекты внешней среды. Об этом говорят вспышки папилломавирусных инфекций (бородавок) при пользовании общими гимнастическими снарядами и посещении бассейнов. Наиболее чувствительны дети раннего возраста.

Генитальные папилломы передаются половым путем и принадлежат к числу самых распространенных сексуально-трансмиссивных заболеваний. Впрочем, возможны и неполовые пути заражения. На это указывает отсутствие корреляции между HPV-типами половых партнеров и обнаружение HPV-ДНК у девственниц.

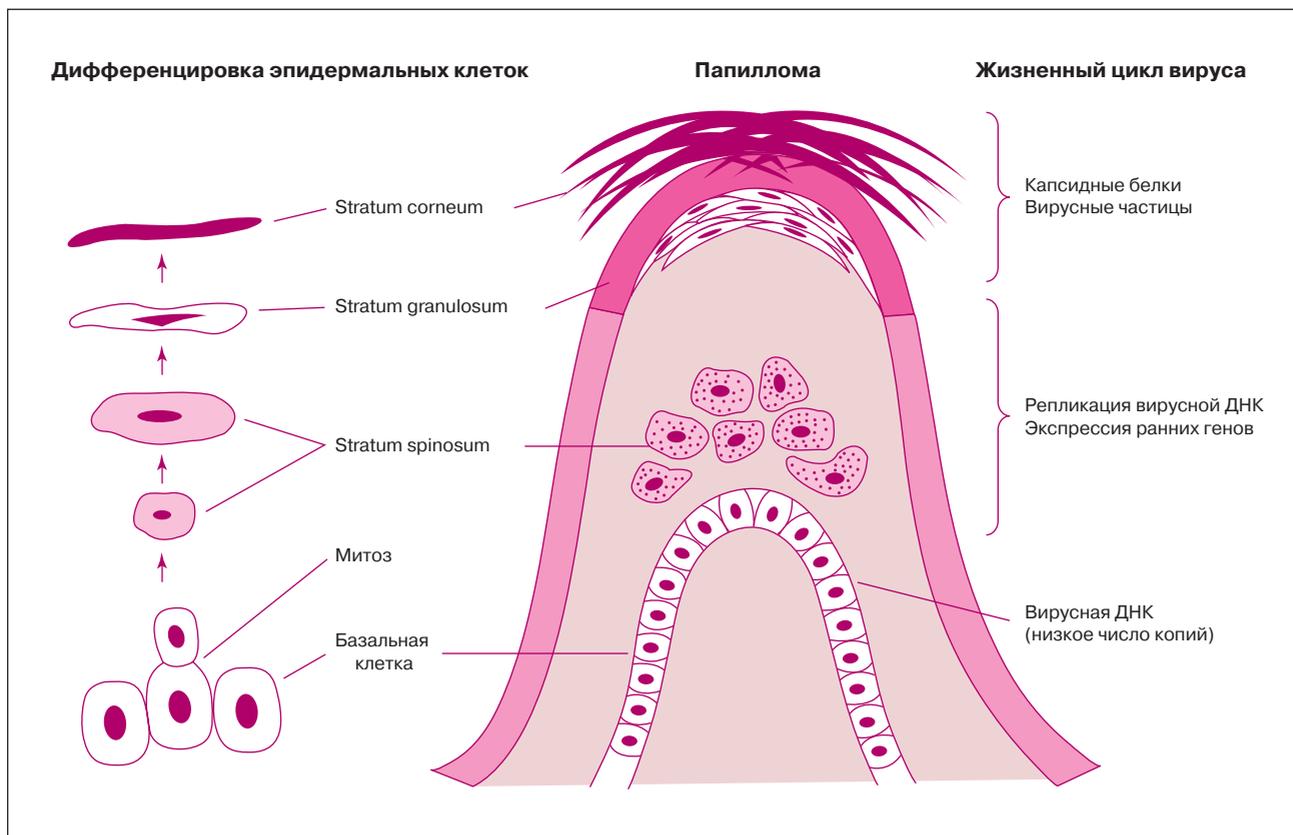
Генитальный тракт служит источником заражения ротовой полости и верхних дыхательных путей. HPV-типирование позволяет следить за распространением инфекции и дифференцировать эндогенные рецидивы от реинфекции. Это позволило связать респираторный папилломатоз с перинатальным HPV-заражением и орогенитальными половыми контактами, обосновать вероятность неполового пути передачи генитальных HPV-вирусов, проследить за этиологической преемственностью неоплазий и инвазивной карциномы шейки матки.

Репликация и патогенез

Папилломавирусы инфицируют многослойный плоский эпителий, что определяет спектр поражаемых мишеней — эпидермис кожи и слизистые оболочки, покрытые многослойным плоским эпителием. Заражению подвергаются недифференцированные, активно пролиферирующие клетки базального (зародышевого) слоя, которые обеспечивают непрерывное обновление эпителиального пласта. Дозревая по мере продвижения на поверхность, они утрачивают способность к делению и в конце концов сбрасываются в окружающую среду. В эпидермисе это сочетается с ороговением, т.е. превращением клеток

² При изучении антигенных взаимоотношений разных HPV-типов (такая возможность появилась после разработки методов культивирования папилломавирусов) оказалось, что их L1-белки не дают перекрестных реакций, отражая принципиальное сходство гено- и иммунотипирования.

Рис. 2. Схема развития кожной бородавки (папилломы), демонстрирующая зависимость жизненного цикла папилломавирусов от дифференцировки эпителиоцитов. Этапы дифференцировочного процесса показаны слева, элементы вирусного онтогенеза — справа. Поздние события вирусной репликации (синтез структурных белков и морфогенез вирионов) происходят только в полностью дифференцированных клетках



в кератиновые чешуйки, лишённые ядра и цитоплазматических органелл.

Особенность (возможно, уникальность) папилломавирусов состоит в том, что созревание вирионов зависит от дифференцировочного процесса клеток (рис. 2). В зародышевом слое вирус лишь закрепляет свой генетический материал, который реплицируется синхронно с хромосомами и передается в виде эписомных копий дочерним клеткам. Синтез вирусных белков начинается в шиповидных клетках, а сборка вирионов (она происходит в клеточном ядре) достигает пика в зернистом слое эпителия. Принципиально, что продуктивная репликация зависит именно от дифференцировочного процесса, а не от степени зрелости клеток. Этим, в частности, объясняются трудности культивирования папилломавирусов. Нужны не просто дифференцированные эпителиоциты, а клетки в процессе созревания, причем заражение должно произойти до начала дифференцировки, т.е. на фоне их высокой пролиферативной активности. Только в этом случае удастся сохранить продуктивную инфекцию папилломавирусов в клеточных культурах *in vitro*.

Вирус достигает базального слоя эпителия через микротравмы эпидермиса или слизистых оболочек. К числу вероятных клеточных рецепторов относятся гепарансульфат и α_6 -интегрин, хотя разные HPV-типы в этом отношении неодинаковы. Оказавшись в клетке, вирусная ДНК транспортируется в ядро, где происходят основные события. Как уже говорилось, продуктивная репликация возможна лишь в клетках, вступивших на путь необратимой дифференцировки. В противном случае инфекция принимает abortивный характер. Вирусный геном элиминируется (abortивная инфекция) или начинает персистировать, используя механизм неинтегративной и/или интегративной вирогенности³; последнее характерно для малигнизированных клеток (см. ниже).

Зависимость от факторов дифференцирующихся, но утративших способность к пролиферации эпителиоцитов ставит перед вирусом непростую задачу. Для репродукции ему необходимы транскрипция и репликация ДНК, которые целиком зависят от пролиферативного потенциала клетки-хозяина. Теряя митотическую активность, эпителиоциты прекращают синтез ферментов, поддерживаю-

³ Вирогения означает присутствие вирусных генов в чувствительной клетке без продукции зрелых вирионов. Для интегративной вирогенности характерно включение вирусного генома в клеточные хромосомы. При неинтегративной вирогенности вирусный геном существует отдельно от клеточного генома на уровне эписом.

щих пролиферацию. Вирус решает проблему собственной репродукции, навязывая клеткам пролиферативную активность, т.е. возвращает им способность к образованию транскрипционных и репликативных факторов. В этом суть репликативной стратегии и причина онкогенности папилломавирусов.

Сочетание клеточной пролиферации с дифференцировочным процессом характерно для доброкачественных HPV-опухолей (бородавки). Малигнизация останавливает процесс созревания эпителиоцитов, наделяя их злокачественной (инвазивной) агрессивностью. При доброкачественном росте пролиферирующие клетки не выходят за пределы эпителия (интраэпителиальный рост), тогда как злокачественная дисплазия сочетается с пенетрацией базальной мембраны, знаменуя начало метастазирования. Ранние HPV-белки обладают полифункциональностью, которая основана на их способности к взаимодействию с различными клеточными белками и регуляторными сайтами HPV-генома (LCR). Вопреки нумерации, репликация начинается с образования E6 и E7 белков. Это происходит при участии клеточных факторов, которые связываются с LCR, запуская транскрипцию вирусных генов. E6 и E7 белки реанимируют клеточный цикл, побуждая к синтезу факторов, необходимых для транскрипции и репликации ДНК. Главными мишенями служат два ключевых противоопухолевых белка, p53 и p105-RB (pRB)⁴. Они контролируют деление клеток, останавливая митотический цикл в G1-фазе. E6 взаимодействует с p53, делая его чувствительным к убиквитин-зависимой деградации⁵. Кроме того, E6 связывается еще с несколькими белками, функции которых неизвестны⁶. E7 действует через pRB, точнее через семейство RB-белков. Комплексообразование с pRB ведет к высвобождению транскрипционного фактора E2F-1. Он обеспечивает экспрессию генов, продукты которых необходимы для S-фазы клеточного цикла. Кроме того, E7 взаимодействует с циклинами, циклинзависимыми киназами и другими белками, регулирующими клеточный цикл.

Еще одним фактором, способствующим пролиферации клеток, является белок E5. Он синтезируется вслед за E6 и E7, усиливая экспрессию рецепторов для ростстимулирующих цитокинов. Это повышает чувствительность к митогенным и дифференцировочным стимулам, которые эпителиоциты получают из окружающей среды. Обобщая, можно сказать, что благодаря взаимодействию e6, e7 и e5 генов клетки обретают перmissивность, т.е. способность поддерживать репродукцию HPV. В репликации HPV-ДНК участвуют белки E1 и E2. E2 обеспечивает связывание инициаторного LCR-сайта с E1, а тот в свою очередь подключает комплекс клеточных белков, необхо-

димых для репликации ДНК. E2 выступает и в роли регулятора транскрипции вирусных генов, определяя место сборки и действия РНК-полимеразы.

Важной функцией E2 белка является подавление транскрипции e6 и e7 генов, т.е. синтеза E6 и E7 белков. Это восстанавливает антипролиферативную активность p53 и pRB, содействуя дифференцировочному процессу эпителиоцитов и синтезу поздних HPV-белков, L1 и L2. Фактор, иницирующий транскрипцию I1 и I2 генов, неизвестен, но он, безусловно, связан с дифференцировкой эпителиальных клеток, так как образование L1 и L2 начинается по достижении ими определенной степени зрелости (в эпидермисе — клетки верхнего шиповидного и зернистого слоев (см. рис. 2).

L1 и L2 белки транспортируются в ядро, где происходит сборка вирусных частиц. Вирионы высвобождаются пассивно (без цитолиза) при разрушении поверхностных клеток, возможно, при участии белка E4. Слушиваемые клетки (в том числе роговые чешуйки эпидермиса) контагиозны.

Малигнизация

Взаимоотношения с HPV могут выходить за рамки доброкачественного конфликта, завершаясь злокачественной трансформацией эпителиальных клеток. Классический пример — рак шейки матки (цервикальная карцинома), хотя известны и другие раковые опухоли (чаще урогенитальной сферы), ассоциированные с папилломавирусами. Из 30 HPV-типов, которые распространяются половым путем и первично инфицируют урогенитальные органы, при цервикальном раке чаще всего встречаются типы 16, 18, 31 и 45. Около половины случаев ассоциированы с HPV-16, 25–30% — с HPV-18, 31 и 45. В целом, группу высокого риска составляют более десятка HPV-типов. С ними ассоциировано почти 100% случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Для цервикальных аденокарцином корреляция не столь значительна и существенно зависит от возраста. У женщин моложе 40 лет HPV присутствует в 89% аденокарцином, у женщин 60 лет и старше — в 43% (данные приводятся по E.M. Burd. *Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev.* — 2003; 16: 1–17).

Основой неопластической трансформации служит HPV-персистенция. Репликации вируса не происходит, и о его присутствии судят по наличию вирусных генов в базальном эпителии⁷. Во многих случаях это не ведет к видимым патологическим изменениям. По разным данным, бессимптомная HPV-инфекция цервикального канала наблюдается у 10–40% женщин. Нередко повторное обследование через несколько месяцев дает отрицательный результат, отражая транзитный характер носитель-

⁴ Название отражает молекулярную массу (53 кДа, 105 кДа). Белок p105-RB (pRB) ассоциирован с ретинобластомой (RB), раковой опухолью человека. Развитие ретинобластомы сочетается с отсутствием вирусного белка p105-RB (pRB).

⁵ Убиквитин — пептид, который ковалентно связывается с белками (результат действия убиквитин-лигазы), превращая их в мишень для внутриклеточных протеаз.

⁶ Масштаб HPV-индуцированной перестройки клеток впечатляет. По данным мультигенного микроанализа (microarray/gene chip analysis) в клетках, зараженных папилломавирусами (HPV-31), меняется экспрессия генов, из которых 178 подвергаются активации, а 150 — торможению (Chang Y.E., Laimins L.A. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31 // *J. Virol.* — 2000; 74: 4174–4182). Впрочем, столь серьезные изменения метаболизма характерны не только для папилломавирусов.

⁷ Для выявления специфических фрагментов ДНК используется полимеразная цепная реакция (ПЦР).

ства. Но латенция может быть и упорной, предрасполагая к осложнениям, главным из которых является канцерогенное (злокачественное) перерождение эпителия. У 15–30% женщин, позитивных по HPV, в течение двух лет развиваются предраковые изменения шейки матки; при отсутствии HPV-ДНК тот же показатель составляет 1–3%. Такая корреляция характерна для HPV-типов высокого риска, прежде всего 16 и 18. HPV-ДНК может присутствовать и в нормальных эпителиоцитах, прилегающих к папилломам. Это предрасполагает к рецидивам после удаления видимого очага опухоли.

Как правило, малигнизация возникает в результате поэтапных, многолетних изменений эпителия — от незначительных до выраженных дисплазий. Инкубация составляет 10–20 лет, и лишь изредка сокращается до одного-двух лет. Предраковые состояния связаны с усилением пролиферации и подавлением дифференцировки эпителиоцитов базального слоя. Клетки обретают инвазивность, пенетрируя базальную мембрану. В отличие от доброкачественного онкогенеза (бородавки), когда избыточная пролиферация затрагивает все эпителиальные слои за исключением базальных клеток, при малигнизации она ограничена базальным клеточным слоем. Этому сопутствует подавление эпителиальной дифференцировки, что препятствует продуктивной репликации HPV. Экспрессия

вирусного генома ограничивается транскрипцией наиболее ранних генов, прежде всего е6 и е7. Именно они кодируют главные вирусные онкопротеины, т.е. белки ответственные за трансформацию клеток. С этой точки зрения E6 и E7 следует считать вирусными онкогенами. Онкогенная стратегия канцерогенных папилломавирусов усиливается рядом механизмов, которые повышают агрессивность опухолевого роста. Важной особенностью является интегративная виrogenия, т.е. включение вирусного генома в состав клеточных хромосом. Интеграция, которая лишь изредка встречается при доброкачественных поражениях, типична для большинства инвазивных карцином и предраковых неоплазий⁸, существенно влияя на взаимоотношения вируса с клеткой. Во-первых, интегративная виrogenия блокирует транскрипцию е2 гена, выключая синтез E2 белка. Это снимает негативный контроль с е6 и е7 генов, создавая условия для гиперпродукции вирусных онкопротеинов. Во-вторых, HPV-ДНК может встраиваться по соседству с клеточными онкогенами, содействуя их активации. Наконец, интеграция содействует общей дестабилизации клеточного генома, предрасполагая к нерепарируемым мутациям. Накапливаясь, они ведут к селекции инвазивных клонов клеток. Об этом говорит цитогенетическая динамика HPV-индуцированной малигнизации: поликлональность первичных поражений

⁸ HPV-ДНК обнаружена в хромосомах нескольких клеточных линий, полученных из генитальных опухолей. В частности, знаменитая линия клеток HeLa, берущая начало от цервикальной аденокарциномы, содержит геном HPV-18.

сменяется олигоклональными неоплазиями и, наконец, моноклональными раковыми опухолями.

Важным признаком канцерогенных HPV является повышенное сродство их E6 и E7 белков к ингибиторам клеточной пролиферации и опухолевого роста, p53 и pRB. В сочетании с гипертранскрипцией e6 и e7 генов (из-за отсутствия e2-негативного контроля — см. выше) это ведет к срыву регуляторных механизмов в системах клеточного цикла и апоптоза, способствуя злокачественной трансформации клеток.

Онкогенез поддерживается внешними сигналами, действующими в кооперации с вирусными онкопротеинами. Как говорилось выше, HPV-трансформированные эпителиоциты обретают повышенную чувствительность к рост-стимулирующим цитокинам и, соответственно, склонность к гиперпролиферации. Учитывая, что гены вирусных онкопротеинов (e6 и e7) у канцерогенных папилломавирусов гораздо агрессивнее, можно думать о значительно большем влиянии микроокружения (тех же цитокинов) на судьбу инфицированных ими клеток.

Присутствие канцерогенных HPV необходимо, но недостаточно для развития рака. Малигнизации способствуют нарушения клеточного иммунитета (они возникают при ВИЧ-инфекции и фармакологической иммуносупрессии), длительное применение стероидных гормонов (оральные контрацептивы), герпетические инфекции, коинфицирование несколькими HPV-типами, многократная беременность, курение. Имеет значение и генетическая предрасположенность, которая влияет на чувствительность к заражению, способность к элиминации вируса и длительность инкубационного периода. Впрочем, по ряду позиций есть противоречия, и единственно надежным прогностическим критерием служит обнаружение канцерогенных разновидностей папилломавирусов, которые различаются по степени малигнизующего эффекта, чувствительности к кофакторному сопровождению, географическому и этническому распространению.

Иммунитет

Большинство HPV-инфекций носят клинически латентный и преходящий характер. Лишь немногие получают развитие, вызывая опухоли, как правило, доброкачественной природы. Их естественная эволюция завершается спонтанной регрессией, для которой требуется разное время — от нескольких недель до несколько лет. Примерно половина кожных бородавок исчезает в течение двух лет. Около 90% HPV-индуцированных цервикальных изменений самоликвидируются в течение 12–36 мес. Это говорит о том, что иммунная система медленно, но, в конечном счете, эффективно справляется с инфекцией. Основу иммунной защиты составляют Т лимфоциты. Судя по клеточному инфильтрату папиллом, главную роль играют CD4+ клетки и реакции замедленной гиперчувствительности.

В сыворотке появляются нейтрализующие анти-L1 антитела. Сероконверсия характерна лишь для 50–70% первично инфицированных женщин и наступает (это показано для HPV-16) спустя 8–9 месяцев. Антитела образуются в небольшом количестве и у 25% женщин обнаруживаются в течение 10-летнего периода. Наличие L1-антител не освобождают организм от уже развившейся (перси-

стентной) HPV-инфекции, но может предотвратить новое заражение, связанное с тем же HPV-типом.

По мере малигнизации устойчивость к иммунным реакциям возрастает, усиливая вероятность ракового перерождения. При слабой и умеренной дисплазиях цервикальные карциномы возникают в единичных случаях, тогда как не менее 10–15% агрессивных интраэпителиальных неоплазий трансформируются в инвазивные опухоли. Нередко это происходит на фоне анти-HPV сдвигов (главным образом анти-E6 и E7) в системах клеточного и гуморального иммунитета. Это показывает, что иммунный ответ не гарантирует от эндогенных рецидивов и от повторного заражения гетерологичными типами (и даже субтипами) HPV. Одной из причин может быть лимитированная экспрессия вирусных генов и ее снижение по мере развития диспластического процесса.

Диагностика

HPV-инфекция легко диагностируется визуально на основе клинических и патогистологических признаков. Коммерчески доступны антитела для иммуноцитохимического определения общего (родоспецифического) антигена папилломавирусов, но их чувствительность недостаточна для надежного диагноза. Серологическая диагностика (определение анти-HPV антител) тоже мало чувствительна и вряд ли получит широкое применение. Выделение вирусов — слишком сложная процедура для рядовых лабораторий.

Чаще используется молекулярно-генетический анализ (выявление HPV-ДНК). Это выглядит целесообразным для прогностического обнаружения канцерогенных HPV при эпителиальных дисплазиях шейки матки.

Профилактика и лечение

Неспецифические методы. Лечение основано на удалении HPV-папиллом химическими и физическими методами. В первом случае применяется обработка кислотами, формальдегидом, глютеральдегидом, антимаболитами. Для физической эрадикации используют механическое удаление, криотерапию (обработку жидким азотом), лазерную и электрохирургию. Терапевтический эффект оказывают местные аппликации интерферонов и их индукторов (в виде мазей). Возможны рецидивы, связанные с персистенцией вируса в сопредельных тканях.

Специфические методы предупреждения HPV-инфекции. Признание причинной связи между HPV и злокачественной трансформацией клеток, а также естественная элиминация папилломавирусов на этапе доклинической латенции, доброкачественных и предраковых неоплазий позволяют надеяться на возможность специфической (т.е. иммунной) профилактики и терапии HPV-ассоциированных патологий, прежде всего цервикального рака.

Основное внимание сконцентрировано на двух наиболее опасных канцерогенных HPV-типах — 16 и 18. Поскольку папилломавирусы не удается получать в достаточном количестве в клеточных культурах, современные вакцины используют генно-инженерные препараты белка L1. Их получают при экспрессии вирусного гена *l1* в рекомбинантных дрожжах или в клетках насекомых, инфицирован-

ных рекомбинантными бакуловирусами. В обоих случаях это ведет к самосборке белка L1 в макромолекулярные структуры (вирусоподобные частицы, VLP — от англ. *virus like particles*), которые морфологически и антигенно похожи на капсид дикого вируса, но не содержат вирусную ДНК, а потому лишены инфекционности. Пассивная иммунизация животных антителами, полученными при вакцинации VLP, показала их превентивное действие против вирусной инфекции и неоплазий, вызванных HPV-вирусами, из которых приготовлены VLP.

Разработано две профилактических адсорбированных L1-VLP-вакцины. Бивалентная вакцина *Cervarix*, содержит L1-белок (он получен в культуре клеток насекомых, зараженных рекомбинантным бакуловирусом) двух наиболее канцерогенных 16/18 HPV-типов (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). Тетравалентная вакцина *Gardasil*, включает L1-белок (получен в культуре рекомбинантных дрожжей) 16/18/6/11 HPV-типов (типы 6 и 11 чаще других HPV вызывают аногенитальные бородавки [*Condyloma acuminata*] и респираторный папилломатоз (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA). Вакцины вводят внутримышечно, трехкратно, на протяжении 6 месяцев.

Накоплен большой материал о 4–5-летнем применении HPV-вакцин у девочек 9–15 лет, т.е. до первого сексуального контакта с папилломавирусами. Показано, что HPV-вакцины безвредны (единственное осложнение — воспалительная реакция в зоне введения) и высоко иммуногенны (вызывают образование нейтрализующих антител у всех привитых). Примерно у половины привитых уровень антител через 4–6 лет существенно превышал контрольные цифры. У всех привитых формировалась иммунная память, которая способствовала быстрому ответу на контакт с HPV-типами, включенными в вакцину. Это создавало резистентность к цервикальной интраэпителиальной HPV-16/18 неоплазии более чем в 90% случаев. Устойчивость к HPV-6/11-зависимым аногенитальным папилломам (вакцинация тетравалентной вакциной *Gardasil*) приближалась к 100%. Говорить о профилактике цервикального рака пока рано — для этого требуется более длительное наблюдение (десять лет).

Пытаются вакцинировать и более зрелых женщин. При этом необходимо помнить, что L1-HPV-вакцины, обла-

дая превентивным действием, лишены терапевтического эффекта, не излечивая от внедрившегося (персистентного) вируса. Есть программы вакцинации мужской части населения (мальчиков, не достигших половой зрелости). Делаются попытки расширить спектр действия профилактических HVP-вакцин. Для этого в состав вакцин предлагают ввести второй капсидный компонент, белок L2. Он включает родоспецифические эпитопы, общие для всех HPV-типов. Проблемой является низкая иммуногенность L2, значительно уступающая L1-VLP. Недавно в опытах на кроликах было показано, что внедрение консервативных L2-эпитопов в L1-LP ведет к повышению титра «общих» (т.е. родоспецифических) нейтрализующих антител (Kondo K. et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes // J. Med. Virol. — 2008; 80: 841–846). Это позволяет думать о возможности усовершенствования HVP-вакцин, т.е. о смене типоспецифического характера их действия на более общий эффект, нацеленный на все или большинство папилломавирусов, опасных для человека.

Специфические методы лечения HPV-инфекций.

Предраковые HPV-дисплазии и HPV-раковая опухоль шейки матки (это касается и других карцином, связанных с папилломавирусами) отличаются от большинства других злокачественных заболеваний тем, что они содержат чужеродные вирусные антигены (Е6 и Е7), которые являются необходимым условием для поддержания канцерогенного фенотипа. Присутствие белков Е6 и Е7 создает уникальную мишень для лечебных вакцин. Их целью служит формирование клеточного иммунитета, направленного на удаление HPV-антигенов из трансформированных клеток⁹. Проведено множество клинических исследований, в которых использовались различные вакцины, основанные на белках Е6/Е7 и их генах («голые» и векторные ДНК-вакцины). Несмотря на то, что некоторые из вакцин давали ощутимый анти-HPV Т-клеточный ответ, их лечебный эффект против цервикального рака и дисплазий шейки матки был в лучшем случае минимальным. Необходимы дальнейшие поиски терапевтических препаратов, нацеленных на снижение хронических (персистентных) папилломатозных инфекций, которые служат предшественниками инвазивных раковых опухолей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://www.iarc.fr>.
2. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of the cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2002; 109: 96–98.
3. Winer R.L., Lee S-K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students // Am. J. Epidemiol. — 2003; 157: 218–226.
4. Kondo K. et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes // J. Med. Virol. — 2008; 80: 841–846.
5. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология // Н. Новгород: Издательство НГМА, 2006: 441–448.
6. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. — 2003; 16: 1–17.
7. Garland S.M. Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation // Indian. J. Med. Res. — 2009; 130: 311–321.
8. Huang Ch.-F., Monie A., Weng W.-H., Wu T.C. DNA vaccines for cervical cancer // Am. J. Transl. Res. — 2010; 2: 75–87.
9. Kanodia S., Da Silva D.M., Kast W.M. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions // Int. J. Cancer. — 2008; 122: 247–259.
10. Kawana K., Yasugi T., Taketani Y. Human papillomavirus vaccines: current issues & future // Indian J. Med. Res. — 2009; 130: 341–347.
11. Stanley M. Prophylactic human papillomavirus vaccines: will they do their job? // J. Intern. Med. — 2010; 267: 251–259.

⁹ Капсидные белки L1 и L2 отсутствуют в базальном слое клеток, зараженных HPV, а потому не являются идеальной мишенью для лечебных HPV-вакцин.

© Л.М. Нигматуллин, 2017

УДК 616-006.04:578.827

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л.М. Нигматуллин^{1,2}

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

²Приволжский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Казань

HPV-ASSOCIATED ONCOLOGIC DISEASES

L.M. Nigmatullin^{1,2}

¹Tatarstan Cancer Center, Kazan

²Volga Region branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Kazan

Нигматуллин Линар Мазидуллович — врач-онколог поликлиники ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-953-999-98-53, e-mail: lendrik777@rambler.ru

Nigmatullin L.M. — Oncologist of the Clinic of Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel. +7-953-999-98-53, e-mail: lendrik777@rambler.ru

Реферат

Введение. С момента идентификации роли вируса папилломы человека доктором Харальдом цур Хаузенем (ВПЧ) в развитии рака шейки матки, в настоящее время установлено также, что папилломавирусная инфекция лежит в основе развития таких злокачественных опухолей, как плоскоклеточная карцинома головы и шеи, орофарингеального рака, плоскоклеточного рака пениса и др.

Материал и методы. В настоящей статье рассмотрены эпидемиология основных вирус-ассоциированных заболеваний, онкогенез, а также эффективность профилактики и лечения, применительно к этой группе патологических состояний. Проведен обзор основных злокачественных опухолевых заболеваний, а также освещение патофизиологических основ онкогенности папилломавируса и основных путей лечения и профилактики ВПЧ-инфекции. Структура вирус-ассоциированных онкологических заболеваний очень многообразна. Понимание данной взаимосвязи может стать ключевым в разработке мероприятий по профилактике и лечению данных опухолей

Заключение. Роль ВПЧ показана для многих предраковых и раковых заболеваний урогенитальной области. Вирусная природа данных заболеваний позволяет разрабатывать вакцины с целью снижения онкологической заболеваемости. Изучение аспектов онкогенеза лежит в основе разработки лекарственной терапии, которая является перспективной альтернативой хирургическому лечению.

Ключевые слова: ВПЧ, ВПЧ-ассоциированные заболевания, рак шейки матки, орофарингеальный рак, ВПЧ и рак мочевого пузыря, ФДТ.

Abstract

Since the identification of the role of human papillomavirus by the Doctor Harald zur Hausen in the development of cervical cancer. It is now also established that the papillomavirus infection lies at the root of development of such malignant tumors as squamous cell carcinoma of the head and neck, oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma of the penis and etc.

Methods and material. Numerous studies are underway to determine the pathogenesis of the oncogenic process the main target areas of the virus with the purpose of developing prevention methods and treatment of oncological diseases associated with HPV. This article reviews the epidemiology of major HPV-related diseases, oncogenesis, as well as effectiveness of prevention and treatment for this group of pathological conditions. The review of the main malignant tumor diseases and also illumination of pathophysiological basis of oncogeneity of the papillomavirus and the main ways of treatment and prevention of HPV-infection. In view of the foregoing it's obvious that the structure of the virus associated oncological diseases are very diverse. Understanding of these relationships can be key in the development of measures for the prevention and treatment of these tumors.

Conclusion. The role of HPV is shown for many precancerous and cancers of the urogenital area. The viral nature of these diseases allows to develop vaccines with a purpose of reducing of oncological morbidity. The study of aspects of oncogenesis is based on development of drug therapy which is a promising alternative surgical treatment.

Key words: HPV, HPV-related diseases, cervical cancer, oropharyngeal cancer, HPV and bladder cancer, PDT.

Введение

В 2008 году Нобелевский комитет присудил доктору Харальду цур Хаузену (Harald zur Hausen) премию за открытие онкогенности вируса папилломы человека (ВПЧ). Его научные труды рассматривали роль ВПЧ в развитии рака шейки матки, однако в настоящее время установлена также, что папилломавирусная инфекция лежит в основе развития таких злокачественных опухолей, как плоскоклеточная карцинома головы и шеи, орофарингеального рака, плоскоклеточного рака пениса и др.

По результатам крупного глобального исследования было установлено, что среди здоровых женщин вирус обнаруживается в 11,7% случаев (Bruni L., Diaz M. et al., 2010), у мужчин, по некоторым данным, данный показатель может достигать 93% (Smith J.S., Gilbert P.A. et al., 2011). По данным российской статистики на долю ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований (ЗНО) приходится 5% в структуре общей онкологической заболеваемости, причем 25% из них локализованы вне половой сферы. Структура данных заболеваний в России представлена раком шейки матки — 69,1%, раком рта, глотки и гортани — 22,2%, раком вульвы и влагалища — 4,4%, раком анального канала — 3,4%, рака полового члена — 1% (Костин А.А., Старинский В.В. и др., 2016).

Задачей данной статьи является обзор основных злокачественных опухолевых заболеваний, а также освещение патофизиологических основ онкогенности папилломавируса и основных путей лечения и профилактики ВПЧ-инфекции.

1. Вирус папилломы человека

Вирус папилломы человека представляет собой ДНК-содержащий безоболочечный вирус размером 52-55 нм и молекулярным весом $5 \cdot 10^6$ Да. В геноме вируса есть 3 функциональных региона: регион E, кодирующий ранние вирусные функции, L — поздние вирусные функции, участок LCR, располагающийся между регионом E и L и являющийся контрольным регионом. Вирусный капсид имеет икосаэдрическую симметрию и состоит из 72 капсомеров (Faridi R., Zahra A. et al., 2011; Bonello K., Blundell R., 2016). Существует более 100 подтипов вируса. В настоящее время все типы делят на ВПЧ низкого, промежуточного и высокого риска. К типам низкого риска относят, например, типы 6 и 11, которые ответственны за образование кондилом. К промежуточному типу относятся 22, 35, 39, 52, 56, 58, 59 и 68, которые обнаруживаются в 25%

случаев вирус-ассоциированных поражений. Типы из группы высокого риска, такие 16, 18, 31, 35 и 45, ассоциированы с развитием аногенитальных раков и в 99% с раком шейки матки (РШМ) (Bonello K., Blundell R., 2016). Данные типы ответственны за развитие предраковой цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени (CIN I), которая в дальнейшем может прогрессировать до CIN III и до инвазивного рака шейки матки (Hossein Ashrafi G., Aziz Salman N., 2016; Khan S., Jaffer N.N. et al., 2007).

Вирус поражает клетки базального слоя многослойного плоского эпителия, а его репликация происходит в ядре кератоцитов. Процесс воспроизведения регулируется экспрессией регуляторных протеинов (E1, E2, E4, E5, E6 и E7) в недифференцированных и средне дифференцированных кератоцитах и капсидных белков (L1 и L2) в высоко дифференцированных кератоцитах. Белок E4 продолжает экспрессироваться дифференцированных кератоцитах при активной инфекции и связан прежде всего с разрушением цитокератиновых филаментов. Регуляторные протеины E1 и E2 ассоциированы с репликацией ДНК и регуляцией последующей ранней транскрипции РНК. В свою очередь E5, E6 и E7 — вирусные **онкогенные** протеины и их экспрессия влияет на регуляцию клеточного апоптоза (Zheng Z., Baker C., 2006).

2. История изучения ВПЧ

Как было отмечено ранее изучению вируса папилломы человека посвятил свою научную карьеру немецкий ученый Dr. Harold zur Hausen. Впервые данный вирус был описан им в образцах рака шейки матки в 1974 году, в последующем им же была постулирована связь рака шейки матки и ВПЧ. Позже было показано, что около 50% биопсий рака шейки матки являются вирусположительными (zur Hausen H., Meinhof W. et al., 1974; zur Hausen H., Gissmann L. et al., 1975; zur Hausen H., 1976). В дальнейшем шло изучение и типирование вирусов в образцах опухолей, так тип 16 и 18 был впервые выделен как раз из ткани рака шейки матки (zur Hausen H., 1977; Gissmann L., zur Hausen H., 1978), тип 6 — из остроконечной кондиломы (de Villiers E.M., Gissmann L. et al., 1981), тип 11 — из ларингеальной папилломы и генитальных кондилом (Gissmann L., Diehl V. et al., 1982). Главным выводом работ zur Hausen стало объяснение роли ВПЧ в канцерогенезе, особенно при заражении более чем одним типом вируса.

Работа по поиску вирусной природы раков на этом не прекратилась. Роль ВПЧ доказана и в развитии плоскоклеточной карциномы головы и шеи, так

72% орофарингеальных раков провоцируется онкогенными штаммами 16 и 18 (Stransky N., Egloff A.M. et al., 2011). Установлена роль ВПЧ, а именно типа 16, в развитии аноректальных раков (Alemany L., Saunier M. et al., 2015). Данный тип вируса также чаще всего обнаруживается в образцах ткани плоскоклеточного рака пениса (Backes D.M., Kurman R.J. et al., 2009), аналогично высокая ассоциация наблюдается и для интраэпителиальной влагаллищной неоплазии — 74% случаев инвазивных раков влагаллица ассоциированы с ВПЧ, с преобладанием типа 16 (Alemany L., Saunier M. et al., 2014).

3. Онкогенность ВПЧ

Для начала процесса канцерогенеза необходима интеграция вирусной ДНК в ядро клетки-хозяина. Важную роль в трансляции и репликации вируса играют белки E2 и E1, при отсутствии действия которых изменяется регуляция и онкогенных протеинов E6 и E7. Мишенью воздействия белка E6 является белок p53, который в свою очередь является противоопухолевым белком. Он активируется при накоплении в клетках дефектной ДНК, связываясь с ДНК, останавливает репликацию и клеточный цикл, а при сильном стрессе способен запускать апоптоз. Его работа регулируется убиквитином, соединения с субстратом которого являются мишенью для связывания вирусного протеина E6 через его посредника, белок E6-AP. (Brooks C., Gu W., 2011; Incassati A., Patel D. et al., 2006).

Другой онкогенный вирусный белок E7 имеет высокий аффинитет к белку pRb (белок ретинобластомы), который в свою очередь также является супрессором опухолевого роста. Его основной ролью является торможение клеточного цикла на стадии G1 и предотвращение входа клетки в S-фазу (Giacinti C., Giordano A., 2006).

Благодаря альтернативному сплайсингу гена протеина E6 образуется несколько подтипов данного протеина, которые в свою очередь стимулируют экспрессию белка E7, считающегося более онкогенным (Heather M. Walline, Christine M. Komarck et al., 2016).

Таким образом, основные экспрессия онкогенных вирусных белков E6 и E7 в клетке хозяине влияет на работу белков-супрессоров опухолевого роста, таких как p53 и pRb. Это ведет к нарушению клеточного цикла и программированной клеточной гибели, что влечет за собой в свою очередь неконтролируемый рост эпителиальных клеток и развитие опухолей (Ho C.M., Lee B.H. et al., 2011).

4. Роль ВПЧ в развитии онкологических заболеваний

В настоящее время исследовано большое количество ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний. В их структуре первое место занимает рак шейки матки, второе — рак ануса (как у женщин, так и у мужчин), на третьем месте находится рак влагаллица и рак пениса, наименее очевидна связь с вирусной инфекцией орофарингеальных раков (Arbun M de Sanjosé S et al., 2012).

Наиболее изученным ВПЧ-ассоциированным раком является рак шейки матки. Согласно крупному мета-анализу, включившему анализ 243 публикации, за последние 20 лет (с 1990 по 2010 гг.) общая встречаемость папилломавирусной инфекции у пациенток с РШМ составляет 89,9% (95% CI: 88,2-91,3%), причем у пациенток с плоскоклеточным раком данный показатель достигает 90,9% (95% CI: 89,3-92,3%), а у пациенток с аденокарциномой — 82% (95% CI: 78,4-85,1). Наиболее встречаемыми типами вирусов в данной группе пациенток являются ВПЧ-16 (в 56,5% случаев (95% CI: 54,3-58,9)) и ВПЧ-18 типа (в 16% (95% CI: 14,6-17,4%)) (Li N., Franceschi S. et al., 2011). Следует отметить, что с ВПЧ чаще ассоциирована интраэпителиальная неоплазия менее высокой степени. Так, встречаемость ЦИН 3+ степени составляет 7,5 случаев на 1 тыс. пациенток (95% CI: 6,2-8,9), тогда как ЦИН 2+степени — 16,5 на 1 тыс. (95% CI: 14,6-18,6) (Ogilvie G., Krajden M. et al., 2017).

Известна связь папилломавирусной инфекции и развития аноректальных раков. Так, ВПЧ обнаружен у 31,9% пациентов с опухолевыми заболеваниями аноректальной области (95% CI: 19,3-47,9), причем наименьшая частота наблюдается в Европе (14,1%, 95% CI: 4,9-34,1), а наивысшая в Южной Америке (60,8%, 95% CI: 42,7-76,4). Следует отметить, что общий риск развития рака аноректальной области у пациентов с ВПЧ-инфекцией составляет 10,04 (OR=10,04; 95% CI: 3,7-27,5) (Damin D.C., Ziegelmann P.K. et al., 2013).

Взаимосвязь между раком и пениса и ВПЧ была показана во многих исследованиях, в том числе и российских работах (Геворков А., Бойко А. и др., 2012). По результатам одного из последних было показано, что вирус папилломы человека обнаруживается у 33,1% пациентов с раком пениса (95% CI: 30,2-36,1) и у 87,1% интраэпителиальными дисплазиями высокой степени (95% CI: 78,0-93,4), причем наиболее встречаемым типом вирус был 16 (68,7% и 79,6, соответственно) (Alemany L., Cubilla A. et al., 2016).

По результатам анализа образцов ткани из 39 стран мира было установлено, что ДНК папилломавируса присутствует в 86,7% образцов влажной интраэпителиальной неоплазии и в 28,6% случаев рака вульвы. Наиболее встречаемыми типами были 16 (72,5%), 33 (6,5%) и 18 (4,6%) (de Sanjosé S., Alemany L. et al., 2013). Согласно результатам другого исследования у 68,8% пациенток с инвазивным раком вульвы и у 97,1% пациенток с неоплазией ($p < 0,0001$) выявляется ВПЧ, причем почти у 50% и 80% пациенток, соответственно, выявляется тип 16 (Gargano J., Wilkinson E. et al., 2012).

Доказана взаимосвязь между папилломавирусной инфекцией и развитием плоскоклеточного рака рта и глотки. По данным, опубликованным Gillison M.L. с соавторами, в 25% образцах опухолей обнаруживается ДНК вируса (95% CI: 19%-30%), причем в 90% случаев — высокоонкогенный тип 16 (Gillison M.L., Koch W.M. et al., 2000).

В отношении развития рака мочевого пузыря роль ВПЧ носит противоречивый характер. В одном из исследований было показано, что вирус выявляется в 16,88% случаев РМП (95% CI: 15,53%-18,31%), тем самым риск развития данного онкологического заболевания у ВПЧ-положительных пациентов повышается в 2,84 раза (OR=2,84; 95% CI: 1,39-5,80). Японская исследовательская группа показала, что в опухолевых клетках обнаруживаются высокоонкогенные штаммы — 16, 18, 31, 33, 52 (Shigehara K., Sasagawa T. et al., 2011). Российские ученые также установили ассоциацию РМП с типом ВПЧ-16, ДНК и мРНК протеинов Е6 и Е7 которого были найдены в большинстве образцов РМП (Golovina D., Ermilova V. et al., 2016). Также по одному из мета-анализов, который основывался на анализе 21 исследования, было установлено, что риск развития РМП у пациентов с папилломавирусной инфекцией составляет 2,13 (OR=2,13; 95% CI: 1,54-2,95) (Jimenez-Pacheco A., Exposito-Ruiz M. et al., 2012). Однако следует отметить, что существует ряд исследований, результаты которых не доказывают этиологическую роль вируса в развитии РМП (Polesel J., Gheit T. et al., 2012; Yavuzer D., Karadayi N. et al., 2011). Так, Schmid S.C. с соавторами не обнаружили ДНК вируса в образцах опухолей (Schmid S.C., Thümer L. et al., 2015). Ввиду вышеизложенного очевидно, что структура вирус-ассоциированных онкологических заболеваний очень многообразна. Понимание данной взаимосвязи может стать ключевым в разработке мероприятий по профилактике и лечению данных опухолей.

5. Вакцинация и противовирусная терапия

Большой интерес в изучении онкогенной роли вируса папилломы человека в развитии урогенитальных и других раковых заболеваний направлен на разработку мер профилактики, снижения заболеваемости и лечение вирус-ассоциированных опухолей. В настоящее время большое внимание уделяется вакцинации и ее эффективности в профилактике развития рака шейки матки. На фармацевтическом рынке доступно 2 типа вакцин, содержащих наиболее онкогенные типы ВПЧ: бивалентная (Cervarix®) (16 и 18 типы), и кватривалентная (Gardasil®) (6, 11, 16, 18) (de Vincenzo R., Conte C. et al., 2014). Вакцинация введена во многих странах с 2006 года и охватывает, как мужское, так и женское население с 9-летнего возраста. В связи с тем, что инфицирование папилломавирусом происходит в первые 5 лет после начала половой жизни, вакцинация девочек рекомендуется до начала половой жизни (Шахтахтинская Ф., Намазова-Баранова Л. и др., 2015). Первые результаты в США после введения вакцинации показали, что встречаемость основных онкогенных штаммов вирусов упала с 11,5% до 4,3%, а вероятность их обнаружения среди девочек 14-19 лет составила 0,36 по отношению к невакцинированной группе (aPR=0,36; 95% CI: 0,21-0,61), а среди девушек 20-24 лет — 0,66 (aPR=0,66; 95% CI: 0,47-0,93) (Markowitz L., Liu G. et al., 2016).

По результатам многоцентрового исследования, которое являлось III этапом исследования FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease — Женщины объединяются для унилатерального снижения эндо/эктоцервикальных заболеваний) оценивалась эффективность вакцинации кватривалентным препаратом. Было показано, что эффективность вакцины составляет 95-100% для различных гистологических типов поражений шейки матки: для цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИП-2) — 97% (95% CI: 85-100%), для ЦИН-3 — 95% (95% CI: 82-99%), а для аденокарциномы in situ — 100% (FUTURE II Study Group 2007). Вакцинация также эффективна для всех женщин-носителей вируса и составляет 44% (95% CI: 31-55) (Ault K., 2007).

Согласно исследованию PATRICIA (PApilloma TRial against Cancer In young Adults — Исследование ВПЧ против рака среди молодого взрослого населения) эффективность вакцинации в предупреждении развития неоплазий 2 и 3 степени у инфицированных ВПЧ вакцинации подростков снижается с ростом возраста пациенток на момент вакцинации и может достигать 26,4% (95% CI: -9,6-50,9%) (Lehtinen M., Paavonen J. et al., 2012).

Согласно российской статистике с 2009 по 2012 гг. заболеваемость аногенитальными кондиломами у девочек упала с 14,2 на 100 тыс. девочек до 8 в вакцинируемых регионах (Краснопольский В., Логотова Л. и др., 2015).

Опубликованы также результаты исследования эффективности вакцинации среди мужского населения. Было показано, что у пациентов, не зараженных вирусом на момент вакцинации, эффективность профилактики развития генитальных новообразований составила 83,8% (95% CI: 61,2-94,4), наиболее эффективной вакцина оказалось против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 и достигла 90,4% (95% CI: 69,2-98,1). В инфицированной на момент вакцинации группе эффективность была также высокой и составила 60,2% (95% CI: 40,8-73,8) (Giuliano A., Palefsky J. et al., 2011).

Аналогичные результаты получены и для эффективности вакцины в профилактике анальных интраэпителиальных неоплазий. Она достигала 73-74,9% (95% CI: 8,8-95,4), для неоплазий разной степени дифференцировки. У вирус-положительных пациентов данный показатель был более низким и составил 25,7% (95% CI: -1,1-45,6) (Palefsky J., Giuliano A. et al., 2011).

Опубликованы результаты вакцинации в предотвращении раковых новообразований рта и глотки. Так, Herrero R. с соавторами показали, что эффективность вакцинации составляет 72% (95% CI: 63-79%) (Herrero R., Quint W. et al., 2013).

Единственным радикальным методом лечения опухолевых заболеваний является хирургический. Однако существует несколько консервативных альтернатив, показывающих хорошие результаты в лечении ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний. Одной из них является применение имихимода (Алдара), который является местным модулятором иммунного ответа. Применение данного препарата способствует уменьшению размеров ЦИН 2-3 степени у 73% пациентов, по сравнению с контрольной группой ($p=0,009$), а полная гистологическая регресс наблюдалась в 47% (в 14% в контрольной группе) ($p=0,008$) (Grimm C., Polterauer S. et al., 2012). В настоящее время данный метод проходит дальнейшие клинические исследования (Koeneman M., Kruse A. et al., 2016).

Применение противовирусного препарата цидофовира, ингибитора ДНК-полимеразы, доказало свою эффективность в лечении ВПЧ-ассоциированного респираторного папилломатоза (Tjon Pian Gi R., Ilmarinen T. et al., 2013; Tjon Pian Gi R., Dietz A. et al., 2012; Graupp M., Gugatschka M. et al., 2013). В настоящее время данный препарат проходит первую фазу исследований лече-

ния пациентов с раком шейки матки, показывая удовлетворительные результаты (Deutsch E., Haie-Meder C. et al., 2016).

Еще одной мишенью противовирусной терапии являются белки E1 и E2, а также E6 и E7 (Tan S G.E., de Vries E. et al., 2012). Основы терапии заключаются в иммунизации пациентов белком E7 (Li Y., Qiu X. et al., 2010) или малыми мРНК протеинов E6/E7 (Nishida H., Matsumoto Y. et al., 2016) для формирования Т-клеточного ответа. На преклинической стадии данные исследования показали удовлетворительные результаты в редукции ВПЧ-ассоциированной опухоли.

В отношении ВПЧ противовирусным эффектом обладает фотодинамическая терапия. По результатам российских исследователей ее эффективность в элиминации вируса при лечении РШМ может достигать 100% (Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. 2014). Применение фотосенсибилизатора 5-ALA в лечение цервикальной ВПЧ-инфекции высокой степени риска наблюдается полная ремиссия у 76,92% пациенток ($p<0,01$, при сравнении с контрольной группой) (Fu Y., Bao Y. et al., 2016). Также наблюдается полный регресс ЦИН-1 (98,2%) и значительная элиминация вируса (83,9%) после сеансов ФДТ (Wang H., Zhang L. et al., 2012). Для интраэпителиальных неоплазий 2 степени данные значения составляют 83% (Soergel P., Dahl G. et al., 2012).

В экспериментальном исследовании опробована методика лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря путем заражения его клеток псевдовиром папилломы человека. Данный псевдовirus несет в себе ген вирусной тимидинкиназы, который в сочетании с ганцикловиром ведет к иммунологически опосредованной клеточной гибели. Было показано, что применение данного метода ведет к регрессии опухоли и увеличению продолжительности жизни мышей (Hojeij R., Domingos-Pereira S. et al., 2016).

Вакцинация против ВПЧ в настоящее время является предметом многочисленных споров. Несмотря на то, что эффективность ее доказана, однако до сих пор, в силу малого количества времени, прошедшего с момента ее введения, не накоплено достаточно отдаленных результатов. Но все же вакцинопрофилактика является перспективной в снижении заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями.

Заключение

Роль ВПЧ показана для многих предраковых и раковых заболеваний урогенитальной области. Ви-

русная природа данных заболеваний позволяет разрабатывать вакцины с целью снижения онкологической заболеваемости. Изучение аспектов онкогенеза лежит в основе разработки лекарственной терапии, которая является перспективной альтернативой хирургическому лечению.

Литература

1. Alemany L. et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples // *Eur. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 50, №16. — P. 2846-54.
2. Alemany L. et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide // *Int. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 136, №1. — P. 98-107.
3. Alemany L. et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide // *Eur. Urol.* — 2016.
4. Arbyn M. et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease // *Int. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 131, №9. — P. 1969-1982.
5. Ault K.A. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, №9576. — P. 1861-1868.
6. Backes D.M. et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer // *Cancer Causes Control.* — 2009. — Vol. 20, №4. — P. 449-57.
7. Bonello K., Blundell R. The Role of the Human Papillomavirus (HPV) in Cervical Cancer: A Review about HPV-Induced Carcinogenesis and Its Epidemiology, Diagnosis, Management and Prevention // *Int. J. Med. Students.* — 2016. — Vol. 4, №1. — P. 26-32.
8. Brooks C.L., Gu W. p53 regulation by ubiquitin // *FEBS Lett.* — 2011. — Vol. 585, №18. — P. 2803-2809.
9. Damin D.C., Ziegelmann P.K., Damin A.P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Colorectal Dis.* — 2013. — Vol. 15, №8. — P. e420-8.
10. Deutsch E. et al. Phase I trial evaluating the antiviral agent Cidofovir in combination with chemoradiation in cervical cancer patients // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 18, №7. — P. 25549-57.
11. Faridi R. et al. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer // *Virol. J.* — 2011. — Vol. 8. — P. 269.
12. Fu Y. et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* — 2016. — Vol. 13. — P. 29-33.
13. Gargano J.W. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Types in Invasive Vulvar Cancers and Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 in the United States Before Vaccine Introduction // *J. Low. Genit. Tract Dis.* — 2012. — Vol. 16, №4. — P. 471-479.
14. Giacinti C., Giordano A. RB and cell cycle progression // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25, №38. — P. 5220-5227.
15. Gillison M.L. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — №9. — P. 709-20.
16. Gissmann L., zur Hausen H. Physical characterization of deoxyribonucleic acids of different human papilloma viruses (HPV) // *Med. Microbiol. Immunol.* — 1978. — Vol. 166, №1-4. — P. 3-11.
17. Gissmann L. et al. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma // *J. Virol.* — 1982. — Vol. 44, №1. — P. 393-400.
18. Giuliano A.R. et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, №5. — P. 401-411.
19. Golovina D.A. et al. Loss of Cell Differentiation in HPV-Associated Bladder Cancer // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2016. — Vol. 161, №1. — P. 96-98.
20. Graupp M. et al. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* — 2013. — Vol. 270, №2. — P. 641-646.
21. Grimm C. et al. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia With Topical Imiquimod // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 120, №1. — P. 152-159.
22. zur Hausen H. et al. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. // *Int. J. Cancer.* — 1974. — Vol. 13, №5. — P. 650-6.
23. zur Hausen H. et al. Human papilloma viruses and cancer // *Bibl. Haematol.* — 1975. — №43. — P. 569-71.
24. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1977. — Vol. 78. — P. 1-30.
25. Herrero R. et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, №7. — P. e68329.

26. Ho C.-M. et al. Integration of human papillomavirus correlates with high levels of viral oncogene transcripts in cervical carcinogenesis // *Virus Res.* — 2011. — Vol. 161, №2. — P. 124-130.
27. Hojeij R. et al. Immunogenic Human Papillomavirus Pseudovirus-Mediated Suicide-Gene Therapy for Bladder Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17, №7. — P. 1125.
28. Hossein Ashrafi G., Aziz Salman N. Pathogenesis of Human Papillomavirus — Immunological Responses to HPV Infection.
29. Incassati A., Patel D., McCance D.J. Induction of tetraploidy through loss of p53 and upregulation of Plk1 by human papillomavirus type-16 E6 // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25, №17. — P. 2444-2451.
30. Jimenez-Pacheco A. et al. Meta-analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma // *Korean J. Urol.* — 2012. — Vol. 53, №4. — P. 240-7.
31. Khan S. et al. Human papillomavirus subtype 16 is common in Pakistani women with cervical carcinoma // *Int. J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 11, №4. — P. 313-317.
32. Koeneman M.M. et al. TOPical Imiquimod treatment of high-grade Cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC trial): study protocol for a randomized controlled trial // *BMC Cancer.* — 2016. — Vol. 16, №1. — P. 132.
33. Lehtinen M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // *Lancet. Oncol.* — 2012. — Vol. 13, №1. — P. 89-99.
34. Li N. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 128, №4. — P. 927-935.
35. Li Y.-L. et al. Vaccination of full-length HPV16 E6 or E7 protein inhibits the growth of HPV16 associated tumors // *Oncol. Rep.* — 2010. — Vol. 24, №5. — P. 1323-9.
36. Markowitz L.E. et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States // *Pediatrics.* — 2016.
37. Nishida H. et al. Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes // *J. Control. Release.* — 2016. — Vol. 231. — P. 29-37.
38. Ogilvie G.S. et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer // *Int. J. Cancer.* — 2017. — Vol. 140, №2. — P. 440-448.
39. Palefsky J.M. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, №17. — P. 1576-85.
40. Polesel J. et al. Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk // *Br. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 106, №1. — P. 222-6.
41. Sanjosé S. de et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 49, №16. — P. 3450-3461.
42. Schmid S.C. et al. Human papilloma virus is not detectable in samples of urothelial bladder cancer in a central European population: a prospective translational study // *Infect. Agent. Cancer.* — 2015. — Vol. 10. — P. 31.
43. Shigehara K. et al. Etiological role of human papillomavirus infection for inverted papilloma of the bladder // *J. Med. Virol.* — 2011. — Vol. 83, №2. — P. 277-85.
44. Smith J.S. et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review // *J. Adolesc. Health.* — 2011. — Vol. 48, №6. — P. 540-52.
45. Soergel P. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate-A double-blind, dose-finding study // *Lasers Surg. Med.* — 2012. — Vol. 44, №6. — P. 468-474.
46. Stransky N. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma // *Science.* — 2011. — Vol. 333, №6046. — P. 1157-60.
47. Tan S. et al. Anticancer Drugs Aimed at E6 and E7 Activity in HPV-Positive Cervical Cancer // *Curr. Cancer Drug Targets.* — 2012. — Vol. 12, №2. — P. 170-184.
48. Tjon Pian Gi R.E.A. et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide®) // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* — 2012. — Vol. 269, №2. — P. 361-362.
49. Tjon Pian Gi R.E.A. et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* — 2013. — Vol. 270, №5. — P. 1679-1687.
50. Villiers E.M. de, Gissmann L., Hausen H. zur. Molecular

- cloning of viral DNA from human genital warts // J. Virol. — 1981. — Vol. 40, №3. — P. 932-5.
51. Vincenzo R. De et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination // Int. J. Womens. Health. — 2014. — Vol. 6. — P. 999-1010.
52. Walline H.M. et al. Genomic Integration of High-Risk HPV Alters Gene Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma // Mol. Cancer Res. — 2016. — Vol. 14, №10. — P. 941-952.
53. Wang H.-W. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Cervical Condylomata Acuminata with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy // Photochem. Photobiol. — 2012. — Vol. 88, №3. — P. 565-569.
54. Yavuzer D. et al. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma // Med. Oncol. — 2011. — Vol. 28, №3. — P. 919-23.
55. Zheng Z.-M., Baker C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation // Front. Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 2286-302.
56. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, №19. — P. 1915-27.