

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-538-544

Вирусная этиология колоректального рака

Ю.Ю. Петухова^{1,2}, А.Г. Петухова¹, Е.В. Елисеева¹, В.И. Апанасевич¹¹ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия²ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) по распространенности занимает 3-е место среди мужчин с онкологическими заболеваниями и 2-е место среди женщин. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости КРР людей молодого возраста. Важнейшим фактором профилактики КРР является скрининг, клиническая ценность которого выражается в возможности предотвращать заболеваемость и смертность от рака, а также в сокращении затрат на лечение путем выявления предопухольных патологий и ранних стадий рака. Целью обзора было систематизировать результаты исследований, посвященных изучению вирусной этиологии КРР. Представлены современные сведения об ассоциации КРР с вирусом папилломы человека, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна — Барр. Научные данные о роли вирусов в патогенезе КРР недостаточны и противоречивы. Структура анализируемых исследований, объемы выборок, а также методы, используемые для выявления вирусов, заметно различаются и, следовательно, не позволяют получить достоверные результаты, что делает необходимым дальнейшее изучение проблемы. Понимание механизмов, с помощью которых вирусы поддерживают и стимулируют вирулентность, является важным шагом на пути разработки терапевтических стратегий при раке, связанном с онковирусами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, вирус папилломы человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, полипы толстой кишки, аденоматозные полипы, аденокарцинома, онковирусы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Петухова Ю.Ю., Петухова А.Г., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И. Вирусная этиология колоректального рака. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(8):538–544. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-538-544.

Viral etiology of colorectal cancer

Yu.Yu. Petukhova^{1,2}, A.G. Petukhova¹, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation²Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

ABSTRACT

Nowadays, colorectal cancer (CRC) ranks 3rd in prevalence among men with oncological diseases and 2nd in women. Adding that, there is a tendency to increase the incidence of CRC among young patients. The most important factor in the CRC prevention is screening, the clinical value of which is reflected in the ability to prevent cancer morbidity and mortality, as well as in reducing treatment costs by detecting precancerous pathologies and early stages of cancer. The review aims at systematizing the study results devoted to the viral etiology of CRC. Up-to-date data on the association of CRC with human papillomavirus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus is presented. Research data on the role of viruses in the CRC pathogenesis are insufficient and contradictory. The structure of the analyzed studies, the sample size, as well as the methods used to detect viruses, differ markedly. Therefore, they do not allow obtaining reliable results, which dictates the need for further problem study. Understanding the mechanisms by which viruses maintain and stimulate virulence is an important step towards developing treatment tactics in cancer associated with oncoviruses.

KEYWORDS: colorectal cancer, human papillomavirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, colon polyps, adenomatous polyps, adenocarcinoma, oncoviruses.

FOR CITATION: Petukhova Yu.Yu., Petukhova A.G., Eliseeva E.V., Apanasevich V.I. Viral etiology of colorectal cancer. Russian Medical Inquiry. 2021;5(8):538–544 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-8-538-544.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) принадлежит к наиболее часто диагностируемому виду рака во всем мире. По сведениям Международного агентства по изучению рака (IARC) на 2020 г., КРР находится на 3-м месте в мире по распространенности среди мужчин с онкологическими заболеваниями после рака легкого и предстательной железы (10,6% — 1 065 960 новых случаев). Среди женского населения планеты с онкологическими заболеваниями КРР занимает 2-е место по распространенности после рака молочной же-

лезы (9,4% — 865 630 новых случаев) [1]. Заболеваемость и смертность от КРР характеризуются широкими географическими различиями. При сравнении стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости (ASR_{is}) КРР в разных странах самые высокие показатели отмечены в Австралии и Новой Зеландии, а самые низкие — в Западной Африке [2]. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости КРР среди людей молодого возраста. По данным американских исследований, в то время как заболеваемость КРР в целом снизилась благодаря

профилактическому скринингу, заболеваемость у мужчин и женщин в возрасте до 50 лет в США увеличилась на 2%. По прогнозам, к 2030 г. заболеваемость раком толстой и прямой кишки может вырасти на 90,0% и 124,2% соответственно среди мужчин и женщин 20–34 лет. Считается, что почти в 35% случаев КРР возникает в молодом возрасте и связан при этом с наследственностью, однако причина увеличения заболеваемости в настоящее время неизвестна [3–6].

В России КРР занимает 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями: после рака легкого, предстательной железы, кожи и желудка среди мужчин, после рака молочной железы, кожи и тела матки среди женщин [7]. За 50 лет (с 1960 по 2010 г.) число первичных заболеваний КРР выросло в 7 раз [8]. В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 42 087 новых случаев рака ободочной и прямой кишки и 23 022 летальных исхода данного заболевания [9].

Около 10% случаев КРР — наследственные, остальные — спорадические (без семейного анамнеза или генетической предрасположенности). Показано, что наличие одного или двух родственников первой степени с КРР ассоциируется соответственно с повышением риска развития КРР в 2,26 и 3,76 раза. Двумя основными формами наследственного КРР являются синдром Линча, или непиллозный рак толстой кишки, который обусловлен мутациями в системе репарации несовпадения ДНК, и семейный аденоматозный полипоз, вызываемый мутациями зародышевой линии в гене супрессора опухоли аденоматозного полипа. К ненаследственным факторам риска развития КРР можно отнести отсутствие физической активности, курение, включение в рацион питания большого количества красного и переработанного мяса, употребление алкоголя, а также некоторые заболевания, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа и воспалительные заболевания кишечника. Следует отметить, что образ жизни и питание как основные детерминанты риска КРР объясняют социально-экономические и географические различия в эпидемиологических показателях КРР у пациентов в разных странах мира [10–12].

Скрининг — важнейший фактор профилактики КРР — существенно повлиял на снижение заболеваемости и смертности от КРР за последние 20 лет. Клиническая ценность скрининга выражается в его способности предотвращать заболеваемость и смертность от рака, а также снижать избыточные затраты на лечение, выявляя предопухолевую патологию и ранние стадии рака до распространения за пределы стенки кишки. Пятилетняя выживаемость пациентов с ранними (I и II) стадиями заболевания приближается к 90%. Выживаемость пациентов с диагностированной поздней стадией КРР ассоциирована с распространением патологического процесса на другие органы и составляет 13,1%. На этом этапе лечение часто становится паллиативным, а связанные с лечением финансовые затраты являются самыми высокими [13]. Прогноз при раке I–III стадии, обнаруженном с помощью скрининговых технологий, более благоприятный, чем при раке, проявившем себя симптоматически [14]. На сегодняшний день выделяют две основные группы скрининговых технологий: тесты для обнаружения крови, клеточной ДНК или специфических ферментов в образцах стула и инструментальные обследования, включающие ректосигмоскопию и колоноскопию. Несмотря на инвазивность, структурные исследования

имеют преимущество, поскольку патологические очаги (аденоматозные полипы) могут быть удалены (полипэктомия) сразу же при обнаружении во время скрининга. Однако колоноскопия связана с риском осложнений, таких как перфорация толстой кишки и крупные кровотечения [15, 16].

Полипы толстой кишки — это доброкачественные образования, характеризующиеся разрастанием железистого эпителия над уровнем слизистой оболочки. Полипы могут иметь форму гриба, шара, полушара, могут быть на ножке или без нее. Способствует полипозному разрастанию длительный воспалительный процесс, которым характеризуются такие болезни, как язвенный колит, болезнь Крона, дизентерия. По гистологическому строению полипы прямой кишки делятся на гиперпластические (2,0%), железистые (51,6%), железисто-ворсинчатые (21,5%) и ворсинчатые (14,7%). Наиболее часто встречаются железистые полипы (аденомы), составляющие приблизительно 2/3 всех новообразований, они достигают 2–3 см в диаметре и имеют, как правило, ножку. В последние годы широко обсуждается значение вирусов семейства *Herpesviridae*: вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ), а также вируса папилломы человека (ВПЧ), в развитии хронических воспалительных заболеваний желудка, пищевода и различных отделов кишечника у лиц разного возраста [17].

РОЛЬ ВИРУСОВ В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (hrHPV) является установленным канцерогеном для рака шейки матки, пениса, вульвы, влагалища, ануса и ротоглотки. Примерно 5% всех видов рака можно связать с ВПЧ, но его роль заметно варьирует в зависимости от географического региона и уровня экономического развития. Инфекции аногенитального тракта, вызванные ВПЧ, — наиболее распространенные венерические заболевания в США. Их распространенность составляет 70 млн случаев, а прирост — 14 млн новых случаев ежегодно. Во всем мире почти все 530 000 случаев рака шейки матки в год вызваны ВПЧ. На долю ВПЧ-ассоциированного рака пяти других локализаций приходится еще 113 400 случаев. Персистенция инфекции hrHPV выступает основным фактором дисплазии и повышенного риска развития рака. На сегодняшний день идентифицировано более 200 типов ВПЧ. Типы ВПЧ, относящиеся к β - и γ -видам, обычно доброкачественные и поражают кожный покров. Около 40 типов ВПЧ α -вида тропны к слизистой оболочке половых органов и распространяются половым путем. Многие типы α HPV обуславливают доброкачественные заболевания, например кондиломы, вызванные ВПЧ-6 и ВПЧ-11. Однако существует ряд онкогенных вирусов с различным онкогенным потенциалом: типы высокого риска (ВПЧ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82), типы среднего риска (ВПЧ-26, 53 и 66) и типы низкого риска (ВПЧ-6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81). В 99% случаев рака шейки матки выявляется ВПЧ, причем доля ВПЧ-16 составляет 50–60%, ВПЧ-18 — около 20%, а оставшаяся часть обусловлена другими онкогенными типами видов $\alpha 7$, $\alpha 9$ и, в меньшей степени, $\alpha 5$, $\alpha 6$ и $\alpha 11$. Таким образом, все лицензированные вакцины против ВПЧ непосредственно нацелены

на ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Наиболее современная одобренная вакцина направлена на 5 наиболее распространенных типов рака шейки матки (ВПЧ-31, 33, 45, 52 и 58) и 2 типа низкого риска, наиболее распространенных при кондиломах (ВПЧ-6 и ВПЧ-11). Вакцинация против ВПЧ на сегодняшний день является важнейшей составляющей профилактики рака шейки матки [18–20].

Исследования этиологической роли ВПЧ при колоректальных злокачественных новообразованиях дают противоречивые результаты. За последние годы большое число исследований было посвящено изучению наличия ВПЧ в тканях толстой кишки. Большинство авторов обнаружили значительно более высокую распространенность ДНК ВПЧ в озлокачественных тканях по сравнению с нормальными, что позволяет предположить потенциальную роль инфекции ВПЧ в колоректальном канцерогенезе, но связь между ВПЧ и КРР остается спорной и неубедительной. В литературе имеются большие различия в данных о распространенности ВПЧ при КРР, что отчасти обусловлено неоднородностью методов выявления вируса. Распространенность ВПЧ была выше в исследованиях, основанных на методе ПЦР, чем в исследованиях, включавших другие технологии. Даже исследования, проведенные с применением одного метода — ПЦР, дают существенно различающиеся результаты. Кроме того, на результат исследования может повлиять способ подготовки образцов. Прослеживается тенденция к более высоким показателям распространенности вируса в тех исследованиях, где изучались свежие или замороженные образцы тканей, по сравнению с работами, в которых анализировалась ткань, фиксированная формалином или парафином [21].

Так, Yu. Soto et al. [22] при исследовании колоректальных тканей кубинских пациентов в общей сложности изучили 63 препарата, фиксированных формалином (24 аденокарциномы, 18 аденоматозов и 21 колит). Участники исследования лечились амбулаторно в кубинском Национальном институте гастроэнтерологии с апреля по август 2014 г. ДНК из образцов колоректальной ткани была проанализирована с помощью количественной ПЦР с целью обнаружения клинически значимых типов ВПЧ (ВПЧ-16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). ДНК ВПЧ была обнаружена в 23,8% (15 из 63) исследованных образцов: в 41,7% (10 из 24) случаев аденокарциномы и 27,7% (5 из 18) случаев аденомы. Ни в одном из образцов тканей, взятых у пациентов с колитом, ДНК ВПЧ не выявлена. Были идентифицированы ВПЧ-16 и ВПЧ-33. Вирусные нагрузки были выше при аденокарциноме, и эти случаи заболевания были связаны с ВПЧ-16.

R.M. Afshar et al. [23] (г. Керман, Иран) изучали частоту ВПЧ-положительности в образцах ткани 84 пациентов с КРР (средний возраст пациентов $47,7 \pm 12,5$ года) в течение 2 лет. Качественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием общих праймеров для L1-области ДНК ВПЧ. Из 84 образцов 19 (22,6%) оказались положительными по ДНК ВПЧ. Генотипирование таких образцов показало, что все они относятся к типам ВПЧ высокого риска. Наиболее распространенными были типы 51 и 56.

Обзорное метааналитическое исследование распространенности ВПЧ при раке желудочно-кишечного тракта, проведенное в 2016 г. [24], включало 17 исследований 2005–2016 гг., ВПЧ выявляли методом ПЦР. В исследовании было задействовано 2630 случаев аденокарциномы толстой кишки, распространенность ВПЧ составила 11,2%, а для группы «случай-контроль» — около 6%. Более распространенным при этом был ВПЧ-16.

Th. Pelizzer et al. [25] выполнили систематический обзор с метаанализом 18 исследований, проведенных в США (1), Бразилии (3), Аргентине (2), Перу (1), в Европе (5) и Азии (6). Из 18 статей, написанных в течение последних 20 лет, 16 (88,9%) были опубликованы в последние 10 лет. Было оценено 1549 образцов, причем 956 (61,7%) из них принадлежали пациентам мужского пола. Из общего числа образцов 630 (51,8%) показали КРР, связанный с ВПЧ, из них 408 (51,9%) принадлежали мужчинам. Кроме того, 404 (67,5%) случая были связаны с ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

По сообщению R.D. Bernabe-Dones et al. [26], при исследовании распространенности ВПЧ при КРР у латиноамериканцев свежемороженые ткани были получены от 45 пациентов со спорадическим КРР, 36 пациентов составили контрольную группу. Образцы ткани были взяты у пациентов с КРР во время оперативного лечения. Локализация опухоли классифицировалась как проксимальная (от слепой кишки до дистального отдела поперечной ободочной кишки), дистальная (от селезеночного изгиба до сигмовидной кишки) или прямая кишка (последние 20 см толстой кишки). Контрольные биоптаты колоректальной ткани были получены из дистального отдела толстой кишки во время рутинной колоноскопии. ДНК ВПЧ была обнаружена с помощью ПЦР в 19 (42,2%) из 45 образцов, взятых у пациентов с КРР, и в 1 (2,8%) из 36 исследованных контрольных образцов. Ассоциация между ВПЧ-положительным статусом и КРР наблюдалась во всех анатомических областях толстой кишки. Средний возраст пациентов с ВПЧ-положительным КРР составил 60,3 года (от 45 до 86 лет), из них было 9 мужчин. Не обнаружено значимых ассоциаций между ВПЧ-положительным статусом и следующими факторами: полом, возрастом, употреблением табака или алкоголя, диабетом в анамнезе, семейным анамнезом любого рака или семейным анамнезом КРР. Достоверных ассоциаций между статусом ВПЧ и гистологической дифференцировкой, стадией опухоли или ее локализацией не наблюдалось. ВПЧ-16 был обнаружен в 12 из 19 ВПЧ-положительных образцов КРР (63,2%); остальные 7 (36,8%) соответствовали другим генотипам ВПЧ (нетипичным). ВПЧ-16 не был обнаружен в ВПЧ-положительном контрольном образце. Распределение опухолей с ВПЧ-16 по их локализации было следующим: 33,3% (4 из 12) — в проксимальных отделах ободочной кишки (слепая кишка, восходящая ободочная кишка и поперечная ободочная кишка), 50,0% (6 из 12) — в дистальных отделах (селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка и сигмовидная ободочная кишка) и 16,7% (2 из 12) — в прямой кишке [26].

Исследование «случай-контроль», проведенное F. Gazzaz et al. [27] в период с января 2013 г. по декабрь 2014 г. в Саудовской Аравии, включало 132 пациента. Всем пациентам была проведена стандартная диагностическая колоноскопия. Пациенты с полипами или КРР считались группой «случай», остальные пациенты составили контрольную группу. Средний возраст пациентов — $53,0 \pm 15,9$ года. У 60 пациентов эндоскопически были обнаружены полипы или КРР, а у 72 — воспалительный процесс или отсутствие патологии. Только 4 (0,8%) из 132 проанализированных образцов оказались положительными по гену ВПЧ. Статистический анализ не выявил какой-либо значимой связи между колонизацией ВПЧ и наличием КРР.

В литературе отмечается высокая распространенность ВПЧ в Южной Америке, Азии и на Ближнем Востоке — от 32% до 45%, в то время как в Северной Америке, Европе и Австралии этот показатель составил 3% и менее. Интересно, что географическая распространенность ВПЧ при КРР не соответствует глобальной структуре заболеваемости КРР. По-видимому, некоторые группы могут быть более восприимчивы, чем другие, к ВПЧ-ассоциированным колоректальным карциномам. В то время как ВПЧ-18 при КРР чаще выявляется в Азии и Европе, ВПЧ-16 при КРР более распространен в Южной Америке. Более того, анализ корреляции между наличием ВПЧ и КРР с использованием критериев Хилла показал, что результаты проведенных исследований не соответствуют эпидемиологическим принципам причинно-следственных связей [21].

Для лучшего понимания возможной роли ВПЧ в развитии КРР необходимы дополнительные крупномасштабные исследования с использованием стандартизированных методов, в процессе которых будут изучены интеграция вирусного генома и молекулярные основы канцерогенеза, связанного с ВПЧ.

ВИРУС ЭПШТЕЙНА — БАРР

Вирус Эпштейна — Барр бессимптомно поражает более 95% здоровых взрослых людей во всем мире. Это онкогенный герпесвирус, связанный с различными неопластическими заболеваниями, такими как лимфопролиферативные заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом и эпителиальные опухоли. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВЭБ, демонстрируют необычное географическое распределение в мире, которое частично объясняется различиями в генетическом происхождении носителя (человека), факторах окружающей среды (климат, распространенность малярии) и пищевых привычках [28]. Геном ВЭБ состоит из двухцепочечной ДНК длиной около 172 Кб. Он кодирует вирусные онкогены, такие как ядерные антигены и латентные мембранные белки. Взаимодействие поверхностного белка ВЭБ gp350 с рецепторами CD21 и HLA класса II на В-лимфоцитах обеспечивает проникновение вируса в В-лимфоциты. Помимо В-клеток мишенями ВЭБ-инфекции могут быть другие типы клеток человека, такие как эпителиальные и кроветворные клетки (Т-клетки, гранулоциты и естественные киллеры). Однако механизмы инфицирования этих клеток могут отличаться от CD21-опосредованной интернализации, которая обычно наблюдается в В-клетках. ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз (доброкачественное, самоограничивающееся заболевание) и ряд лимфопролиферативных и эпителиальных злокачественных новообразований, включая В-клеточные лимфомы (лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство), Т-клеточные и НК-лимфомы, карциномы носоглотки и желудка. Кроме того, экспрессия ВЭБ также была продемонстрирована в нескольких других карциномах, таких как рак молочной железы, предстательной железы, полости рта, шейки матки и слюнных желез, для которых причинно-следственная связь еще не установлена.

Ассоциации ВЭБ с КРР был посвящен обзор Sh. Bedri et al. [29], данные для которого получены в результате поиска в MEDLINE/PubMed/PubMed Central по словам: вирус Эпштейна — Барр, ВЭБ, колоректальный рак / карцинома, рак толстой кишки / карцинома, рак прямой кишки / карцинома, опухоли толстой кишки. Поиск литературы закончил-

ся 1 июля 2018 г. В обзоре использовано 27 исследований. Для обнаружения ВЭБ в образцах (кровь, ткани) применяли иммуногистохимическое исследование (ИНС), гибридизацию *in situ* (ISH) и ПЦР-анализы. В нескольких исследованиях использовались комбинированные анализы (ИНС и ISH).

Были получены противоречивые данные о наличии ВЭБ в образцах КРР. Коэффициент ассоциации ВЭБ и КРР колеблется в широком диапазоне от 0% до 46%. Самое крупное исследование (n=274), проведенное Y.J. Cho et al. [30] с использованием иммуногистохимического исследования, не позволило обнаружить ВЭБ в раковых клетках ни в одном из тестируемых случаев. Однако опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (TILs) были положительными в 12,8% случаев. Большинство исследований показали, что ВЭБ обнаруживается в 20–40% случаев КРР. D. Salyakina et al. [31] сообщили об общей коинфекции ВЭБ с другими вирусами в 20% образцов КРР (цитомегаловирус и герпесвирус человека 6В/HHV-6В/). S. Mehrabani-Khasraghi et al. [32] выявляли ВЭБ как при аденомах толстой кишки, так и при карциномах. Авторы использовали ПЦР для исследования 35 образцов толстой кишки (15 КРР и 20 аденом) и не обнаружили ни одного положительного случая. Аналогичные результаты получены в исследовании J. Sarvari et al. [33].

КОИНФЕКЦИИ ВПЧ И ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА *HERPESVIRIDAE*

Эпителиальные клетки могут быть коинфицированы более чем одним видом вирусов, включая ВПЧ и ВЭБ. Коинфекции ВПЧ и ВЭБ могут играть важную роль в инициации и прогрессировании рака, способствуя возникновению и распространению карцином человека через перекрестные помехи онкопротеинов и сигнальных путей (β -катенин, JAK/STAT/SRC, PI3k/Akt/mTOR, RAS/MEK/ERK пути). ВПЧ и ВЭБ воздействуют на эпителиальные ткани схожим образом, что позволяет им трансформировать нормальные клетки в злокачественные в сотрудничестве с другим онкогеном. Оба вируса размножаются в верхних аэродигестивных эпителиальных клетках, а также в эпителии толстой и прямой кишки, стимулируя продуктивную и литическую фазы жизненного цикла ВПЧ и ВЭБ соответственно. Исследование K.R. Makielski et al. [34] продемонстрировало способность ВПЧ высокого риска к стабилизации и литической реактивации генома ВЭБ в дифференцированных эпителиальных клетках, что позволяет предположить, что коинфекция ВЭБ и ВПЧ повышает ВЭБ-опосредованный патогенез рака. Кроме того, исследования также показывают, что ВЭБ может играть косвенную роль в продвижении онкогенного патогенеза ВПЧ путем ингибирования естественных иммунных реакций, направленных на ВПЧ-трансформированные клетки. Это может происходить за счет синтеза вирусного продукта гена BCRF1, который является гомологом интерлейкина-10. Если продукты гена ВЭБ секретируются в экзосоме, клетки, инфицированные ВЭБ, могут влиять на микроокружение опухоли, что приводит к подавлению иммунных реакций в отношении ВПЧ. Исследования также показали, что присутствие ВЭБ может усиливать геномную нестабильность ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток, тем самым еще больше способствуя прогрессированию рака.

Интересно, что помимо литической репликации онкогенные вирусы могут способствовать иммуносупрессии при раке, вызывая повреждение ДНК. В последнее

время было обнаружено, что мРНК аполипопротеина В, редактирующий фермент каталитический полипептид 3 (АРОВЕС3), стимулирует внутренний иммунитет от нескольких патогенов, включая вирусы. АРОВЕС3 может воздействовать как на ВПЧ, так и на ВЭБ, стимулируя мутации цитидин-урацила в вирусной ДНК. В то время как при раке молочной железы ВПЧ-18 стимулирует активность АРОВЕС3В, что приводит к нестабильности генома, при раке шейки матки бета-интерферон вызывает гипермутацию Е2 в ВПЧ-16 с помощью АРОВЕС3. Таким образом, предположительно вирусная инфекция приводит к индуцированной АРОВЕС3 интеграции вирусной ДНК в геном хозяина через нестабильность генома.

Были предложены различные варианты взаимодействия коинфекции ВПЧ и ВЭБ в патогенезе злокачественных эпителиальных заболеваний, происходящих из эпителия. Увеличение ВПЧ приводит к потере микроРНК, miR-145, которая понижает экспрессию KLF4. Таким образом, показано, что ВПЧ повышает экспрессию KLF4, и это в дальнейшем приводит к литической реактивации ВЭБ. Исследование K.R. Makielski et al. [34] показало, что ВЭБ сам по себе стимулирует экспрессию E2f-чувствительного белка, а это указывает на то, что ВЭБ перепрограммирует летально дифференцирующиеся клетки для поддержки прогрессирования клеточного цикла онкогенами ВПЧ. Поскольку ВПЧ увеличивает способность эпителиальных клеток поддерживать жизненный цикл ВЭБ во время литической фазы, накопление ВЭБ в эпителиальных клетках может увеличить злокачественность. Стимуляция литического цикла в клетках может также повышать экспрессию различных вирусных и клеточных цитокинов, приводя к увеличению клеточной дифференцировки путем активации сигнальных путей, включая протеинкиназу R, митоген-активированные пути протеинкиназы (МАРК) и NF-κB. Кроме того, другие исследователи утверждают, что инфекция через ВЭБ может усиливать инвазивные свойства, проявляемые эпителиальными клетками, экспрессирующими E6 и E7 онкопротеины ВПЧ. Это еще раз подтверждает, что ВЭБ может быть ответственным за быстрое прогрессирование рака, связанного с ВЭБ/ВПЧ. Поэтому с учетом различной роли ВПЧ и ВЭБ в патогенезе рака онкопротеины ВПЧ могут взаимодействовать с онкопротеинами ВЭБ (LMP1 и/или EBNA1) и приводить к прогрессированию и метастазированию различных типов рака, включая КРР [35, 36].

По сообщению I. Gupta et al. [37], исследование совместного присутствия ВПЧ высокого риска и ВЭБ при КРР в группе боснийских пациентов показало высокую распространенность ВПЧ высокого риска и низкую выявляемость ВЭБ. Были использованы образцы от 64 (60%) мужчин и 42 (40%) женщин, полученные за период 2010–2017 гг. Средний возраст пациентов составил 65 лет (диапазон 41–86 лет), причем подавляющее большинство образцов было взято из прямой кишки (10 (29%) случаев). Остальные четыре образца были взяты из сигмовидной кишки и других отделов толстой кишки. Среди ВПЧ-положительных ректальных случаев наиболее распространенными генотипами были ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (~50%), что согласуется с распределением ВПЧ в образцах рака шейки матки, которые ранее были зарегистрированы в боснийской популяции. Общая распространенность ВПЧ-16 и ВПЧ-18 составила около 23%. Для подсчета распространенности ВЭБ были одновременно учтены положительные про-

бы EBNA1 и LMP1, что составило в общей сложности 26 случаев. Коэкспрессия ВЭБ и ВПЧ наблюдалась примерно в 16% случаев КРР.

В 2016 г. в Иране S. Mehrabani-Khasraghi et al. [32] провели исследование, направленное на изучение молекулярных доказательств связи между присутствием ВПГ, ЦМВ и ВЭБ и развитием КРР, с использованием метода ПЦР. Было обследовано 15 пациентов с КРР, 20 пациентов с колоректальными полипами и 35 пациентов без новообразований. После извлечения ДНК использовали ПЦР для определения генома ВПГ, ЦМВ и ВЭБ с помощью специфических праймеров. Из 15 пациентов с КРР ДНК ВПГ была обнаружена в образцах опухоли 5 (33,3%) человек, в нормальной ткани, окружающей опухоль, ДНК ВПГ обнаружена также в 5 (33,3%) случаях. Напротив, ДНК ВПГ не была обнаружена в образцах ткани пациентов с колоректальными полипами (0 из 20), а у 4 (20%) пациентов ДНК ВПГ обнаружена только в нормальной колоректальной ткани, окружающей полип. ДНК ВПГ также была обнаружена у 7 (20%) из 35 пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Из 15 пациентов с КРР у 8 (53,3%) обнаружена ДНК ЦМВ в образцах опухоли, в то время как нормальной ткань, окружающей опухоль, была положительной по ДНК ЦМВ в 10 (66,7%) случаях. У 5 (33,3%) пациентов с КРР ДНК ЦМВ обнаружена как в опухолевой ткани, так и в сопоставимой нормальной ткани. У 20 пациентов с колоректальными полипами 50% образцов были положительными по ДНК ЦМВ в ткани полипа, а 70% показали наличие ДНК в нормальной окружающей ткани. У 7 (35%) пациентов с колоректальным полипом ДНК ЦМВ обнаружена как в ткани полипа, так и в окружающей ткани. ДНК ЦМВ идентифицирована у 13 (37,1%) из 35 пациентов с незлокачественными заболеваниями.

У пациентов с КРР ДНК ВЭБ обнаружена в 9 (60%) и 4 (26,7%) из 15 образцов, полученных из опухоли и нормальной ткани, окружающей опухоль, соответственно. У 2 (13,3%) пациентов с КРР ДНК ВЭБ обнаружена в опухолевой ткани и соответствовала ДНК ВЭБ в нормальной ткани. Из 20 пациентов с колоректальными полипами у 7 (35%) имелась ДНК ВЭБ в образцах полипа, в то время как у 11 (55%) пациентов ДНК ВЭБ обнаружена в нормальной ткани, окружающей полип. Кроме того, у 5 (25%) пациентов с колоректальными полипами обнаружена ДНК ВЭБ в ткани полипа и нормальной ткани. У 14 (40%) пациентов в группе без злокачественных образований (35%) также обнаружена ДНК ВЭБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют об отсутствии прямых молекулярных доказательств, подтверждающих связь между ВПГ, ЦМВ и ВЭБ и колоректальными злокачественными новообразованиями у человека [38].

Современные научные данные о роли вирусов в патогенезе КРР недостаточны и противоречивы. Структура анализируемых исследований, объемы выборки, а также методы, используемые для выявления вирусов, заметно различаются и, следовательно, не позволяют получить достоверные результаты, что диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы. Понимание механизмов, с помощью которых вирусы поддерживают и стимулируют вирулентность, является важным шагом на пути разработки тера-

пептических стратегий при раке, связанном с онковирусами. Вакцины против ВЭБ и ВПЧ могут быть использованы в качестве превентивных мер против инфекций, возбудителями которых являются данные онковирусы, и связанными с ними видами рака.

Литература/References

- Global cancer observatory (Electronic resource.) URL: www.gco.iarc.fr (access date: 07.25.2021).
- Navarro M., Nicolas A., Ferrandez A., Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3632–3642. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3632.
- Thanikachalam K., Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(1):164. DOI: 10.3390 / nu11010164.
- Weinberg B.A., Marshall J.L., Salem M.E. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2017;31(5):381–389. PMID: 28516436.
- Mauri G., Sartore-Bianchi A., Russo A.G. et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology.* 2019;13(2):109–131. DOI: 10.1002/1878-0261.12417.
- Campos F.G. Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5041–5044. DOI: 10.3748/wjg.v23.i28.5041.
- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. [Kaprin A.D. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. M.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre. 2020 (in Russ.).]
- Идиятуллина Э.Т., Павлов В.Н. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и терапии колоректального рака. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;4(70):115–121. [Idiyatullina E.T., Pavlov V.N. Modern aspects of epidemiology, diagnosis and therapy of colorectal cancer. *Meditinskij vestnik Bashkortostana.* 2017;4(70):115–121 (in Russ.).]
- Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf (дата обращения: 25.07.2021). [Clinical guidelines. Malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid region 2020. (Electronic resource.) URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf (access date: 07.25.2021) (in Russ.).]
- Lucas C., Barnich N., Nguyen H. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1310. DOI: 10.3390/ijms18061310.
- Katsidzira L., Gangaidzo I.T., Makunike-Mutasa R. et al. A case-control study of risk factors for colorectal cancer in an African population. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(3):145–150. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000439.
- Cornish A.J., Tomlinson I.P.M., Houlston R.S. Mendelian randomisation: A powerful and inexpensive method for identifying and excluding non-genetic risk factors for colorectal cancer. *Mol Aspects Med.* 2019;69:41–47. DOI: 10.1016/j.mam.2019.01.002.
- Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967–976. DOI: 10.2147 / CIA.S109285.
- Brenner H., Jansen L., Ulrich A. et al. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(28):44695–44704. DOI: 10.18632/oncotarget.9412.
- Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В. Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;1(71):41–43. [Khalin K.D., Agapov M.Yu., Zvereva L.V. Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of colon epithelial formations. *Tihookeanskij medicinskij zurnal.* 2018;1(71):41–43 (in Russ.).] DOI: 10.17238/pmj1609-1175.2018.1.41-3.
- Jahn B., Sroczynski G., Bundo M. et al. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterology.* 2019;19:209. DOI: 10.1186/s12876-019-1121-y.
- Зубрицкий М.Г., Недзведь М.К. Контаминация аденоматозных полипов прямой кишки различными вирусами. В кн.: *Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека».* Челябинск. 2019:28–31. [Zubritsky M.G., Nedzved M.K. Contamination of adenomatous polyps of the rectum by various viruses. In: *Materials of the IV All-Russian scientific-practical conference with international participation "Modern approaches to the morphological diagnosis of human neoplasms".* Chelyabinsk. 2019:28–31 (in Russ.).]
- Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(4):240–254. DOI: 10.1038/nrc.2018.13.
- Harden M.E., Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3–12. DOI: 10.1016/j.mrr.2016.07.002.
- Dadar M., Chakraborty S., Dhama K. et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. *Front Immunol.* 2018;9:2478. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02478. eCollection 2018.
- Bucchi D., Stracci F., Buonora N., Masanotti G. Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(33):7415–7430. DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7415.
- Soto Yu., Limia C.M., Gonzalez L. et al. Molecular evidence of high-risk human papillomavirus infection in colorectal tumours from Cuban patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(12):731–736. DOI: 10.1590/0074-02760160217.
- Afshar R.M., Deldar Z., Mollaei H.R. et al. Evaluation of HPV DNA positivity in colorectal cancer patients in Kerman, Southeast Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(1):193–198. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.1.193.
- Omran-Navai V., Alizadeh-Navaei R., Yahyapour You. Human papillomavirus and gastrointestinal cancer in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(2):67–85. DOI: 10.22088/cjim.8.2.67.
- Pelizzer Th., Dias C.P., Poeta J. et al. Colorectal cancer prevalence linked to human papillomavirus: a systematic review with meta-analysis. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):791–802. DOI: 10.1590/1980-5497201600040009.
- Bernabe-Dones R.D., Gonzalez-Pons M., Villar-Prados A. et al. High Prevalence of Human Papillomavirus in Colorectal Cancer in Hispanics: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7896716. DOI: 10.1155/2016/7896716.
- Gazzaz F., Mosli M.H., Jawa H., Sibiany A. Detection of human papillomavirus infection by molecular tests and its relation to colonic polyps and colorectal cancer. *Saudi Med J.* 2016;37(3):256–261. DOI: 10.15537/smj.2016.3.13514.
- Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1132–1139. DOI: 10.1111/cas.13954.
- Bedri Sh., Sultan A.A., Alkhalaf M. et al. Epstein-Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: a mini review. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):603–610. DOI: 10.1080/21645515.2018.1543525.
- Cho Y.J., Chang M.S., Park S.H. et al. In situ hybridization of Epstein-Barr virus in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2001;32(3):297–301. DOI: 10.1053/hupa.2001.22766.
- Salyakina D., Tsinoremas N.F. Viral expression associated with gastrointestinal adenocarcinomas in TCGA high-throughput sequencing data. *Hum Genomics.* 2013;7:23. DOI: 10.1186/1479-7364-7-4.
- Mehrabani-Khasraghi S., Ameli M., Khalily F. Demonstration of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer. *Iran Biomed J.* 2016;20(5):302–306. DOI: 10.22045/ibj.2016.08.
- Sarvari J., Mahmoudvand S., Pirbonayeh N. et al. The very low frequency of Epstein-Barr JC and BK Viruses DNA in colorectal cancer tissues in Shiraz, Southwest Iran. *Pol J Microbiol.* 2018;67(1):73–79. DOI: 10.5604/01.3001.0011.6146.
- Makielski K.R., Lee D., Lorenz L.D. et al. Human papillomavirus promotes Epstein-Barr virus maintenance and lytic reactivation in immortalized oral keratinocytes. *Virology.* 2016;495:52–62.

35. Fernandes Q, Gupta I, Vranic S, Al Moustafa A.E. Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus Interactions in Colorectal Cancer: A Brief Review. *Pathogens*. 2020;9(4):300. DOI: 10.3390/pathogens9040300.
36. Guidry J.T., Scott R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139-147. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002.
37. Gupta I., Al Farsi H., Jabeen A. et al. High-Risk Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer and Their Association with Clinicopathological Status. *Pathogens*. 2020;9(6):452. DOI: 10.3390/pathogens9060452.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петухова Юлия Юрьевна — аспирант ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, д. 59; ORCID iD 0000-0002-0724-9736.

Петухова Антонина Глебовна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-0387-098X.

Елисева Екатерина Валерьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0001-6126-1253.

Апанасевич Владимир Иосифович — д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-0808-5283.

Контактная информация: Петухова Юлия Юрьевна, e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.04.2021.

Поступила после рецензирования 17.05.2021.

Принята в печать 01.06.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia Yu. Petukhova — postgraduate student of the Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690002, Russian Federation; Deputy Chief Officer for Clinical Care of the Primorsky Regional Oncological Dispensary; 59, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0724-9736.

Antonina G. Petukhova — 6th year student of the Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0387-098X.

Ekaterina V. Yeliseeva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-Rector of the Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6126-1253.

Vladimir I. Apanasevich — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0808-5283.

Contact information: Yulia Yu. Petukhova, e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.04.2021.

Revised 17.05.2021.

Accepted 01.06.2021.