

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22



Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: обнаружение ДНК папилломавирусов в клетках рака молочной железы

Г.М. Волгарева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

Рак молочной железы – одна из острых проблем здравоохранения во всем мире. Заболеваемость им растет. Развитие этого злокачественного новообразования связано со многими факторами риска, однако первопричина заболевания в большинстве случаев остается невыясненной. Исследования, посвященные ассоциации рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами, проводятся на протяжении трех десятилетий, но однозначного заключения по данной проблеме пока нет. Актуальность вопроса об ассоциации с этими вирусами рака молочной железы многократно возрастает с появлением профилактических вакцин против рака шейки матки: в случае, если такая ассоциация имеет место, становится реальной перспектива предупреждения также и этой чрезвычайно распространенной формы рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкогенные вирусы папилломы человека, перспектива профилактики**Для цитирования:** Волгарева Г.М. Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: обнаружение ДНК папилломавирусов в клетках рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(2):10–22. DOI: 10.10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22.

Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: papillomaviral DNA detection in breast cancer cells

G.M. Volgareva*N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Galina Mikhailovna Volgareva galina.volgareva@ronc.ru

Breast cancer is the most acute worldwide healthcare problem. Its incidence is rising. Development of this malignant tumor is associated with many risk factor, however primary cause of the disease stays usually obscure. Researches into breast cancer association with oncogenic papillomaviruses have been conducted for three decades, yet there is no definite conclusion on the problem. Actuality of the issue of breast cancer association with these viruses increases many times with the development of prophylactic vaccines against cervical cancer: in case such association does occur realistic perspective appears to prevent this extremely widespread cancer as well.

Key words: breast cancer, oncogenic human papillomaviruses, prospect of prevention**For citation:** Volgareva G.M. Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: papillomaviral DNA detection in breast cancer cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(2):10–22. (In Russ.). DOI: 10.10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин входит в «большую четверку» форм злокачественных опухолей, наиболее часто диагностируемых в мире (наряду с раком предстательной железы у мужчин, раком легких и раком толстой и прямой кишки у лиц обоего

пола) [1]. В России в 2009 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин РМЖ составил 20,1 %, в 2018 г. – 20,9 %; за период с 2008 по 2018 г. стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в России на 100 тыс. населения вырос на 22,15 %. Рак молочной железы имеет наибольший

РМЖ в России на 100 тыс. населения вырос на 22,15 %. Рак молочной железы имеет наибольший удельный вес в структуре смертности от злокачественных новообразований женщин России: в 2009 г. эти случаи составили 17,4 %, в 2018 г. — 16,2 % [2, 3]. В 2020 г. рак грудной железы явился причиной смерти 21 634 россиян [4].

Факторы риска развития РМЖ активно изучаются; для уяснения причин, совершенствования профилактических подходов и методов лечения РМЖ признан целесообразным мультидисциплинарный подход [5–7].

Представление об участии вирусов в возникновении этой опухоли восходит к работам американского исследователя Дж. Биттнера, обнаружившего возбудитель РМЖ мышей (вирус Биттнера, «фактор молока») [8, 9]. На данной модели была установлена важность сочетания нескольких факторов в возникновении опухоли: вирусного начала, определенного генотипа мышей, их принадлежности к той или иной инбредной линии, а также гормонального фона животных. В дальнейшем и у человека было показано наличие вируса, аналогичного или родственного вирусам РМЖ мышей [10]. Получены данные об ассоциации РМЖ с вирусом Эпштейна–Барр [11, 12].

Признание вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска как канцерогенов, являющихся этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ), было зафиксировано в пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения в 1996 г. Этому способствовало обнаружение ДНК ВПЧ в большинстве исследованных образцов РШМ [13]. В дальнейшем пополнялся как перечень канцерогенных для человека типов ВПЧ, так и перечень форм рака, которые они вызывают [14–16]. Вирусы папилломы человека двух типов, 16-го и 18-го, обнаруживаются в ~70 % образцов РШМ; признаны канцерогенами для человека также ВПЧ следующих типов: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59-го; для нескольких типов ВПЧ (26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82-го) получены ограниченные свидетельства их канцерогенности (possibly carcinogenic или probably carcinogenic); ВПЧ6 и ВПЧ11 оценены как вирусы низкого онкогенного риска [16].

Рак молочной железы отнесен к категории опухолей, для которых данных о выводе «ассоциирован с вирусами папилломы» недостаточно (inadequate evidence) [14].

Строение, биологический цикл, механизм опухолеродного действия представителей этого семейства вирусов описаны ранее [17]. Приведем основные данные о ВПЧ, нужные для анализа их роли в возникновении РМЖ.

Вирусы папилломы — группа эпителиотропных видоспецифичных вирусов, объединенных в семейство *Papillomaviridae*. Вирусные частицы размером 50–60 нм в диаметре содержат ДНК, заключенную в белковый капсид. Таксономия вирусов папилломы основана

на генетическом принципе — на степени несовпадения нуклеотидной последовательности в наиболее консервативной области их генома — гене *L1*. Наибольшее внимание исследователи уделяют именно папилломавирусам человека, которые и составляют большинство среди известных папилломавирусов — более 120. ВПЧ подразделяют на 5 родов. Вирусы папилломы человека из рода α инфицируют преимущественно слизистые оболочки ротовой полости и аногенитальной сферы; все известные на сегодня канцерогенные ВПЧ относятся именно к роду α . Геном ВПЧ представлен кольцевой двуспиральной молекулой ДНК размером около 8 т. п.н., он содержит 3 области: 1) длинную регуляторную область с последовательностями, ответственными за контроль репликации и транскрипции вируса; 2) раннюю (early, *E*) область, включающую открытые рамки считывания генов *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*, необходимые вирусу для осуществления «ранних», не связанных с продукцией зрелых вирусных частиц, функций, таких как репликация и транскрипция вирусного генома, а также придание инфицированной клетке черт злокачественности у канцерогенных ВПЧ, и 3) позднюю (late, *L*) область, кодирующую структурные белки *L1* и *L2* вирусного капсида. Основным путем заражения ВПЧ — непосредственный контакт поврежденного (имеющего трещинку, ранку) эпителия с зараженными ВПЧ эпителиальными клетками. Для трансформации инфицированной клетки необходима длительная ВПЧ-инфекция и постоянная экспрессия вирусных онкобелков *E6* и *E7*. Активности белковых продуктов генов *E6* и *E7* у ВПЧ разных типов различаются; эти различия, сложившиеся в ходе эволюции, и обусловили разделение ВПЧ на типы «низкого» и «высокого» онкогенного риска. Для онкогенных ВПЧ установлена положительная корреляция между показателем «вирусная нагрузка» (количеством вирусных геномов на зараженную клетку) и степенью опасности прогрессии вызванной вирусом дисплазии в рак. Небольшие короткоживущие вирусные онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого риска способны связываться со многими белками клетки-хозяина и нарушать их функционирование [18]. Главными являются следующие эффекты. Онкобелок *E7* взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы — pRB, который регулирует активность транскрипционных факторов семейства E2F. *E7*, связываясь с pRB, вызывает его разрушение. В результате этого клетки беспрепятственно преодолевают точку рестрикции G1/S клеточного цикла [19]. Онкобелок *E6* взаимодействует с супрессором опухолевого роста p53, что ведет к быстрому разрушению p53 [20]. Онкобелок *E6* активирует транскрипцию каталитической субъединицы теломеразы hTERT [18]. Тем самым клетка получает возможность достраивать теломерные районы хромосом и становится «бессмертной». Оба онкобелка, *E6* и *E7*, резко повышают нестабильность генома клетки-хозяина [18; 21]. Это достигается несколькими

способами. Во-первых, в p53-дефектной клетке нарушаются процессы репарации генома, возрастает частота генных мутаций. Во вторых, благодаря способности онкобелка E7 нарушать удвоение центриолей в зараженном эпителии появляются многополюсные митозы и анеуплоидные клетки.

Первое сообщение о возможной ассоциации РМЖ с ВПЧ было опубликовано в 1992 г. А. Di Lonardo и соавт. [22]

В дальнейшем исследователи из разных стран получили данные о ВПЧ-положительности РМЖ, однако, как станет понятно из дальнейшего, считать этот вопрос вполне ясным несколько преждевременно. После создания эффективных вакцин для профилактики РШМ актуальность уточнения роли ВПЧ типов высокого онкогенного риска в генезе РМЖ дополнительно возросла ввиду наметившейся возможности профилактики этой распространенной формы рака [23].

Цель настоящего обзора – анализ современного состояния вопроса об ассоциации РМЖ с онкогенными ВПЧ.

ОБНАРУЖЕНИЕ ДНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведенный нами анализ данных о детекции ДНК ВПЧ в РМЖ основан на 34 публикациях. Работы, которые принимались к рассмотрению, должны были содержать четкое описание использованных клинических материалов и методов выявления ВПЧ. Результаты детекции ДНК ВПЧ в РМЖ представлены в табл. 1. Был учтен тот факт, что типы онкогенных ВПЧ в цервикальном эпителии, нормальном и диспластическом, в разных регионах мира несколько различны [24]. Допуская, что этногеографическая неоднородность может проявиться и в случаях инфицирования ВПЧ тканей молочных желез, мы указали страны, где были выполнены работы.

Частота обнаружения ДНК ВПЧ в образцах РМЖ варьирует от полного отсутствия вирус-положительных образцов [25–27] до половины и более таких случаев [28–35]. Сопоставление частоты обнаружения ДНК ВПЧ в разных работах представляется не вполне правомерным. На результат могут влиять такие факторы, как размер выборки; использование ткани РМЖ, полученной и криоконсервированной непосредственно после биопсии/хирургической операции или после обработки ее формалином и заключения в парафин; особенности метода детекции ВПЧ, в частности, его чувствительность, количество типов ВПЧ, на выявление которых метод настроен. Во всех исследованиях, включая те, где ВПЧ-положительные случаи РМЖ выявлены не были, контролировали качество выделенной клеточной ДНК – в ПЦР с праймерами к β -глобиновому гену [25, 27] или спектрофотометрически [26]; образцы с неудовлетворительным качеством ДНК исключали из дальнейших экспериментов.

Детекцию генетического материала ВПЧ в образцах РМЖ чаще всего проводили в ПЦР с консенсусными праймерами к консервативной области генома ВПЧ, рамке L1, парой праймеров – GP5/6 или MY09/11, что позволяло обнаруживать присутствие ВПЧ разных типов [14]. Две пары праймеров в этом случае позволяли проводить гнездовую ПЦР. Нередко использовали и видоспецифичные праймеры к рамкам E6, E7 и др.

О значении выбора теста для детекции ВПЧ свидетельствует следующий пример. А. Di Lonardo и соавт. с помощью ПЦР выявили ДНК ВПЧ в 29,4 % образцов РМЖ; у некоторых из пациенток ВПЧ присутствовал также в подмышечных лимфатических узлах, что указывало на начавшееся метастазирование [22]. Однако при попытке подтвердить полученный результат методом гибридизации *in situ* авторы не обнаружили ДНК ВПЧ ни в одном образце.

Чувствительность используемых методов детекции ДНК ВПЧ и непосредственный лабораторный опыт исследователей (proficiency) остаются, по-видимому, одним из важнейших источников столь значительных колебаний регистрируемых разными авторами частот ВПЧ-положительных образцов РМЖ; разработка методов детекции многочисленных типов ВПЧ, которые позволяли бы получать в разных лабораториях сопоставимые результаты, а также совершенствование этих методов остаются актуальными задачами [36, 37]. Косвенно значительные колебания частот ВПЧ-положительных случаев РМЖ в работах, выполненных в одной и той же стране (например, [26, 35] и [27, 38, 39]), дают основание считать, что не этногеографическая неоднородность РМЖ, но именно методические моменты явились тому причиной.

Идущее параллельно развитие геномики и эпидемиологии ВПЧ, помимо совершенствования собственно методов их детекции, не может не влиять на ход изучения ассоциации РМЖ с ВПЧ; в результате углубляются представления о механизмах ВПЧ-индуцированного канцерогенеза: «от эволюционно-статичной сущности к представлению о тысячах уникальных вирусных геномов с различным канцерогенным потенциалом»; так, для наиболее подробно изученного ВПЧ16, вызывающего не менее 50 % всех случаев РШМ в мире, известные на сегодня варианты нуклеотидного разнообразия сведены к 4 основным линиям и 16 сублиниям, каждой из которых соответствуют свои особенности взаимодействия вирус – хозяин, тканевого тропизма, процессов сплайсинга и трансляции [40]. Новые данные о нуклеотидном разнообразии ВПЧ учитываются при доработке методов детекции этих вирусов.

Установлен факт коинфекции образцов РМЖ одновременно несколькими ВПЧ разных типов (табл. 2).

Ряд исследовательских групп провели детекцию вирусной ДНК на неслучайных выборках РМЖ, исследуя только те случаи, когда:

- в нормальных и раковых клетках молочной железы пациенток при предварительном гистологическом

Таблица 1. Результаты попыток обнаружения ДНК вируса папилломы человека в образцах рака молочной железы

Table 1. Data of human papillomaviruses DNA detection attempts in breast cancer samples

Страна Country	Число образцов, n Number of samples, n	Методы детекции Methods of detection	ВПЧ+-образцы, % HPV+ samples, %	Основной тип ВПЧ Predominant HPV type	Источник Reference
Италия Italy	17	ПЦР PCR	29,4	16-й HPV-16	[22]
Великобритания Great Britain	80	ПЦР PCR	0	—	[25]
Норвегия Norway	41	ПЦР, гибридизация <i>in situ</i> PCR, <i>in situ</i> hybridization	46,0	16-й HPV-16	[41]
Китай China	32	ПЦР, Саузерн-блоттинг PCR, Southern blotting	43,8	33-й HPV-33	[42]
Австрия Austria	11	ПЦР PCR	63,6	16-й HPV-16	[28]
США USA	101	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	24,8	16-й HPV-16	[43]
Германия Germany	29	ПЦР, гибридизация <i>in situ</i> PCR, <i>in situ</i> hybridization	86,2	11-й (16 и 66-й – в единичных случаях) HPV-11 (HPV-16 and HPV-66 in rare cases)	[29]
Греция Greece	107	ПЦР, анализ полиморфизма длин рестрикторных фрагментов PCR, restriction fragment length polymorphism	15,9	16-й HPV-16	[44]
Турция Turkey	50	ПЦР PCR	74,0	33-й HPV-33	[30]
Венгрия Hungary	1	Гнездовая ПЦР, гибридизация <i>in situ</i> Nested PCR, <i>in situ</i> hybridization	Единственный образец ВПЧ+ One HPV+ case	18, 33-й HPV-18, HPV-33	[31]
Сирия Syria	113	ПЦР PCR	61,1	33-й HPV-33	[32]
Япония Japan	124	ПЦР, ПЦР в реальном времени, секвенирование PCR, real-time PCR, sequencing	21,0	16-й HPV-16	[45]
Австралия Australia	28	ПЦР, ПЦР <i>in situ</i> , секвенирование PCR, <i>in situ</i> PCR, sequencing	28,6	18-й HPV-18	[46]
Мексика Mexico	67	ПЦР, анализ полиморфизма длин рестрикторных фрагментов, секвенирование PCR, restriction fragment length polymorphism, sequencing	4,4	16, 18, 33-й HPV-16, HPV-18, HPV-33	[47]
Мексика Mexico	20	ПЦР, ПЦР в реальном времени PCR, real-time PCR	40	16-й HPV-16	[48]
Индия India	228	ПЦР, ПЦР в реальном времени PCR, real-time PCR	0	Определяли только 16-й и 18-й Only HPV-16 and HPV-18 were tested	[26]
Венесуэла Venezuela	24	ПЦР PCR	41,7	51-й HPV-51	[49]
Австралия Australia	80	Гнездовая ПЦР, секвенирование Nested PCR, sequencing	16	18-й HPV-18	[50]

Окончание табл. 1

The end of table 1

Страна Country	Число образцов, <i>n</i> Number of samples, <i>n</i>	Методы детекции Methods of detection	ВПЧ+-образцы, % HPV+ samples, %	Основной тип ВПЧ Predominant HPV type	Источник Reference
Корея Korea	106	ПЦР в реальном времени Real-time PCR	17,9	51-й HPV-51	[51]
Испания Spain	251	ПЦР, типирование на микрочипах PCR, microchip typing	51,8	16-й HPV-16	[33]
Китай China	81	Метод гибридного захвата (HC2) Hybrid Capture 2 (HC2)	17,3	13 типов онкогенных ВПЧ суммарно 13 types of oncogenic HPV in total	[52]
Таиланд Thailand	350	ПЦР, типирование в ИФА PCR, typing with ELISA	4,3	16-й HPV-16	[53]
Иран Iran	150	ПЦР PCR	0	—	[27]
Иран Iran	72	ПЦР, типирование на коммерческом наборе PCR, typing with a commercial set	48,6	18, 16, 33-й в порядке убывания HPV-18, HPV-16, and HPV-33 in descending order	[38]
Иран Iran	59	Гнездовая ПЦР, ПЦР в реальном времени, секвенирование Nested PCR, real-time PCR, sequencing	11,8	18-й HPV-18	[39]
Дания Denmark	193	ПЦР на коммерческих наборах PCR with commercial kits	1,55	16-й HPV-16	[54]
Марокко Marocco	76	Мультиплексная ПЦР Multiplex PCR	25,0	11-й; по 1 случаю — 51, 58 и 59-й HPV-11; HPV-51, HPV-58, and HPV-59 — one case each	[55]
Бразилия Brazil	103	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	49,5	6, 11-й, реже — 18 и 33-й HPV-6, HPV-11; rarely HPV-18 and HPV-33	[56]
Италия Italy	273	Гибридизация <i>in situ</i> <i>In situ</i> hybridization	44,4	16-й HPV-16	[57]
Катар Qatar	50	Мультиплексная ПЦР Multiplex PCR	10,0	16 и 35-й HPV-16 and HPV-35	[58]
Польша Poland	383	Гнездовая ПЦР, типирование на коммерческом наборе Nested PCR, typing with a commercial set	4,4	16-й HPV-16	[59]
Австралия Australia	855	Секвенирование нового поколения, ПЦР, ПЦР <i>in situ</i> , ПЦР в реальном времени Next generation sequencing, PCR, <i>in situ</i> PCR, real-time PCR	5,9	18-й HPV-18	[60]
Австралия Australia	28	Гнездовая ПЦР, ПЦР <i>in situ</i> , ПЦР в реальном времени, секвенирование Nested PCR, <i>in situ</i> PCR, real-time PCR, sequencing	78,6	18-й HPV-18	[34]
Индия India	272	ПЦР, Саузерн-блоттинг, мультиплексная ПЦР PCR, Southern blotting, multiplex PCR	63,9	16, 18, 33-й в порядке убывания HPV-16, HPV-18, and HPV-33 in descending order	[35]

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ИФА — иммуноферментный анализ; ВПЧ — вирус папилломы человека.
Note. PCR — polymerase chain reaction; ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay; HPV — human papillomavirus.

Таблица 2. Коинфекция рака молочной железы вирусами папилломы человека (ВПЧ) нескольких типов

Table 2. Breast cancer coinfection with several human papillomaviruses (HPV) types

Страна Country	Число образцов с несколькими типами ВПЧ / с ВПЧ всех типов Number of samples with several HPV types / all HPV+ samples	Основной тип ВПЧ, обнаруженный при коинфицировании Predominant HPV types in coinfection	Источник Reference
США USA	1/25	16, 18-й HPV-16, HPV-18	[43]
Германия Germany	8/25	6, 11, 16-й HPV-6, -11, -16	[29]
Греция Greece	3/17	16, 58, 59, 73, 82-й HPV-16, -58, -59, -73, -82	[44]
Сирия Syria	24/69	16, 18, 31, 33, 35-й HPV-16, -18, -31, -33, -35	[32]
Корея Korea	10/22	6, 33, 51, 53, 58-й HPV-6, -33, -51, -53, -58	[51]
Испания Spain	85/130	16, 31, 39, 51, 59-й HPV-16, -31, -51, -59	[33]
Таиланд Thailand	4/15	16, 35, 18, 33, 52-й HPV-16, -35, -18, -33, -52	[53]
Марокко Morocco	8/19	6, 11, 52, 58, 59-й HPV-6, -11, -52, -58, -59	[55]
Катар Qatar	2/5	16, 35, 58-й HPV-16, -35, -58	[58]
Индия India	44/174	16, 18, 33-й HPV-16, -18, -33	[35]

исследовании обнаруживались койлоциты (клетки плоского эпителия, ядро и цитоплазма которых претерпели ряд деформаций в результате продуктивной ВПЧ-инфекции – признанный цитологический маркер папилломавирусной инфекции в эпителии шейки матки [61]); именно так проведено исследование Е.М. de Villiers и соавт. [29];

- диагнозу РМЖ предшествовала тяжелая дисплазия шейки матки (CINIII) [34, 41];
- РМЖ развился у женщин, ранее проходивших лечение по поводу карциномы шейки матки *in situ* [31] или инвазивного РШМ [28].

Папилломавирус-положительные образцы РМЖ в этих выборках оказались особенно частыми: 86,2 % [29] (здесь преобладали ВПЧ низкого онкогенного риска), 46,0 % [41], 78,6 % [34], ВПЧ-положителен единственный исследованный образец [31], 63,6 % [28]. Авторы отметили совпадение типов ВПЧ в РМЖ с типами вирусов в диспластическом и раковом эпителии шейки матки, что послужило основанием для нетривиальной гипотезы о распространении ВПЧ по организму женщины [28, 31, 34, 41].

В случае инвазивного РМЖ предпринимались попытки детекции ДНК ВПЧ помимо первичного опухолевого очага также в регионарных лимфатических узлах и/или метастазах РМЖ в отдаленные органы [22, 28, 41]. Как упоминалось выше, А. Di Lonardo и соавт.

обнаружили ДНК ВПЧ16 в подмышечных лимфатических узлах 2 из 5 больных, у которых этот вирус присутствовал в инвазивном РМЖ [22]. Е.М. Henning и соавт. выявили ВПЧ16 в регионарных метастазах 4 из 7 больных с ВПЧ-положительным первичным РМЖ; у 1 из этих больных ВПЧ16 был обнаружен также в отдаленном метастазе в толстом кишечнике; ни в одном случае ДНК ВПЧ не была выявлена в метастазах тех 13 больных, у которых в первичной опухоли ДНК ВПЧ отсутствовала [41]. ДНК ВПЧ16 в подмышечных лимфатических узлах 2 больных РМЖ, у которых ВПЧ16 был выявлен в первичном узле опухоли, обнаружили А. Widschwendter и соавт. [28].

Несколько исследовательских групп провели детекцию ВПЧ, помимо образцов РМЖ, также в контроле – в нормальной ткани молочной железы здоровых женщин, полученной при косметологических операциях по уменьшению молочных желез (табл. 3).

ДНК онкогенных ВПЧ (18-го и 35-го типов) была обнаружена в нормальных тканях молочных желез в 4 из 5 таких работ. Во всех этих исследованиях ВПЧ-положительные образцы нормальной ткани молочной железы были обнаружены с меньшей частотой, чем ВПЧ-положительные случаи РМЖ (24,8 %; 28,6 %; 48,6 %; 49,5 % и 10,0 % соответственно) (см. табл. 1). При этом преобладающие типы ВПЧ совпали с теми, которые были выявлены в раковых образцах.

Таблица 3. Результаты детекции ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в нормальной ткани молочной железы здоровых женщин

Table 3. Data of human papillomaviruses (HPV) DNA detection in normal mammary gland tissue of healthy women

Страна Country	Число образцов, <i>n</i> Number of samples, <i>n</i>	ВПЧ+-образцы, % HPV+ samples, %	Основной тип ВПЧ Predominant HPV type	Источник Reference
США USA	20	0	—	[43]
Австралия Australia	17	18,0	18-й HPV-18	[46]
Иран Iran	31	16,1	18-й HPV-18	[38]
Бразилия* Brazil*	95	15,8	6, 11, 18-й HPV-8, -11, -18	[56]
Катар Qatar	50	8,0	35-й HPV-35	[58]

*Не для всех ВПЧ-положительных образцов удалось определить тип вируса.

*It was not possible to determine the type of HPV in every sample.

В качестве референс-групп (условного контроля) некоторые исследователи использовали также условно-нормальную ткань молочной железы, соседствующую с РМЖ (табл. 4), или ткань молочной железы, удаленную при хирургических операциях по поводу незлокачественных заболеваний, таких как мастопатия, фиброаденома, липома (табл. 5).

В условно-нормальных тканях молочных желез, прилегающих к РМЖ, как и в нормальном эпителии молочных желез здоровых женщин, ВПЧ обнаруживался нередко (см. табл. 4). Однако во всех исследованиях в этих образцах он выявлялся реже, чем в прилегающем РМЖ (86,2 %; 74,0 % и 63,9 % соответственно) (см. табл. 1). Типы ВПЧ в этих тканях в целом не отличались от обнаруженных теми же авторами в РМЖ.

При детекции ВПЧ16 в неопухоловой ткани молочной железы, соседствующей с РМЖ, в случае, когда опухоль была ВПЧ-положительной, ВПЧ-положительными оказались также 7 из 11 изученных образцов условно-нормальной ткани; в случае, когда РМЖ был ВПЧ-отрицательным, вирусная ДНК не была обнаружена ни в одном из 11 проанализированных образцов прилегающей к опухоли ткани [45].

ДНК ВПЧ была обнаружена и в некоторых образцах патологически измененного незлокачественного эпителия молочных желез (табл. 5). Частоты ВПЧ-положительных доброкачественных новообразований молочных желез ни в одной из работ не превысили аналогичный показатель для РМЖ: 24,8 %; 16,0 %; 51,8 %; 4,3 %; 0 %; 11,8 %; 25,0 %; 10,0 %; 63,9 % соответственно (см. табл. 1). Типы обнаруженных ВПЧ

Таблица 4. Результаты детекции ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в условно-нормальной ткани молочной железы больных раком молочной железы

Table 4. Data of human papillomavirus (HPV) DNA detection in conventionally normal tissue of breast cancer patients

Страна Country	Число образцов, <i>n</i> Number of samples, <i>n</i>	ВПЧ+-образцы, % HPV+ samples, %	Основной тип ВПЧ Predominant HPV type	Источник Reference
Германия Germany	29*	70,0	11, 6, 16-й HPV-11, -6, -16	[29]
Турция Turkey	50	32,0	33, 18-й HPV-33, HPV-18	[30]
Индия India	21	9,5	16-й HPV-16	[35]

*Неслучайная выборка: наличие койлоцитов в образцах.

*Not a random sampling: presence of coilocytes in the samples.

Таблица 5. Результаты детекции ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в незлокачественных новообразованиях молочной железы

Table 5. Data of papillomaviruses (HPV) DNA detection in non-malignant neoplasms of mammary gland

Страна Country	Число образцов, <i>n</i> Number of samples, <i>n</i>	ВПЧ+-образцы, % HPV+ samples, %	Основной тип ВПЧ Predominant HPV type	Источник Reference
США USA	21	0	—	[43]
Австралия Australia	10	10,0	18-й HPV-18	[50]
Испания Spain	186	26,3	16-й HPV-16	[33]
Таиланд Thailand	350	2,9	16-й HPV-16	[53]
Иран Iran	150	0	—	[27]
Иран Iran	11	0	—	[39]
Марокко Morocco	12	8,3	5-й (неонкогенный, род β) HPV-5 (non-oncogenic, genus β)	[55]
Катар Qatar	50	8,0	35	[58]
Индия India	10	30,0	16	[35]

в целом и в этих выборках соответствовали тем типам, которые исследователи выявляли в РМЖ.

СТАТУС ГЕНОМА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наряду с эписомальными формами в РМЖ обнаружены также ВПЧ в формах, интегрированных в геном хозяйской клетки [35, 38]. Для установления этого факта исследователи определяли разрыв рамки считывания *E2* вирусного генома. Исходным служило представление о том, что в случае трансформации эпителия шейки матки интеграция генома вируса в хозяйскую хромосому происходит на определенной стадии прогрессии дисплазии в РШМ; точка 3'-разрыва вирусного генома может варьировать в разных новообразованиях, но приходится обычно на область *E1-E2*, после чего рамка *E2* не обнаруживается в ПЦР; усиливается транскрипция вирусных онкогенов *E6* и *E7*, а присутствие генома ВПЧ в интегрированной форме может служить прогностическим маркером развития рака из конкретной дисплазии, тогда как очень многие из дисплазий регрессируют [62–65].

В подавляющем большинстве случаев геном ВПЧ присутствовал в РМЖ в интегрированной форме. Так, S. Islam и соавт., определяя соотношения числа копий *E2/E6*, установили, что среди 120 ВПЧ-положительных образцов РМЖ случаи с интегрированным ВПЧ составили 87,5 %, смешанные случаи – интегрированный-эписомальный рак – 8,3 %, а случаи с исключительно эписомальными формами – 4,2 % [35]. N. Khodabandehlou и соавт., определяя долю экспрессирующих *E6* образцов, в которых экспрессировался также и *E2*, среди 35 ВПЧ-положительных образцов охарактеризовали 86 % образцов как случаи с исключительно интегрированным геномом ВПЧ, а остальные 14 % – как смешанный вариант [38].

Биологический смысл интеграции генома ВПЧ в геном клетки-хозяина до настоящего времени дискутируется: в частности, остается открытым вопрос о том, является ли интеграция необходимым условием злокачественного превращения клетки, или она только сопутствует малигнизации. В эпителии шейки матки сайты интеграции оказались весьма многочисленными и неслучайными – они тяготеют к областям, где находятся гены, к сайтам ломкости хромосом, к энхансерам, к транскрипционно активным районам [66]. Очевидно, что интеграция генома ВПЧ в геном клетки влияет на экспрессию генов, как вирусных, так и хозяйских; при этом возрастает нестабильность хозяйского генома. Интеграция генома ВПЧ в хозяйские хромосомы описана помимо РШМ также и в других формах рака, для которых вовлеченность этих вирусов в канцерогенез установлена [67–69].

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА В ПАПИЛЛОМАВИРУС-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Количество геномов ВПЧ в вирус-положительных тканях РМЖ (так называемую вирусную нагрузку) определили методом ПЦР в реальном времени не-

сколько исследовательских групп [35, 45, 48]. Значения этого показателя составили от 5,4 до 6,5 копий генома ВПЧ на 10 тыс. клеток [35, 45]. Для редкого метапластического ВПЧ-положительного РМЖ вирусная нагрузка оказалась выше – 204,03 копии на 10 000 клеток (в метапластической карциноме с хондронидной дифференцировкой) и 10152,11 копий на 10 000 клеток (в метапластической карциноме с плоскоклеточной дифференцировкой), среднее значение – 2089,2 копии на 10 000 клеток [48].

Для послужившего в качестве положительного контроля РШМ данный показатель был равен 130 480 копий генома ВПЧ на 10 000 клеток [45]. В ВПЧ16-положительной клеточной линии SiHa, полученной из РШМ, вирусная нагрузка была равна 39 850 копий ВПЧ на 10 000 клеток [48]. В этих 2 случаях на каждую клетку приходится, таким образом, не менее 1 копии вирусного генома, что достаточно для поддержания злокачественного фенотипа. Обращает на себя внимание тот факт, что в ВПЧ-положительном РМЖ вирусная нагрузка оказалась значительно меньшей, чем 1 копия вируса на клетку. Поскольку РМЖ рассматривается как опухоль моноклональной природы и единственная интегрированная в хозяйский геном копия ВПЧ не должна исчезнуть в ходе репликации опухолевых клеток, можно было бы ожидать присутствия хотя бы единственной копии ВПЧ в каждой опухолевой клетке. Низкая ВПЧ-нагрузка в РМЖ трактуется исследователями по-разному: как основание считать, что ВПЧ не играет существенной роли в возникновении РМЖ [45], или как свидетельство в пользу того, что ВПЧ в развитии РМЖ играет иную роль, чем в цервикальном канцерогенезе, например, что они могут проникать в ткань молочной железы, в которой процесс злокачественного превращения уже начался, на ранних доклинических стадиях этого процесса, и влиять на его течение [35, 48].

Низкая вирусная нагрузка в ВПЧ-положительных образцах РМЖ – повод усомниться в участии онкогенных папилломавирусов в генезе данной опухоли. Оказалось, что устранению этих сомнений в значительной степени способствуют результаты изучения фермента ДНК цитидиндезаминазы АРОВЕС3В (А3В) в РМЖ и влияния канцерогенных ВПЧ на экспрессию этого фермента [70, 71].

Для возникновения РМЖ необходимы соматические мутации, в спектре которых резко преобладают транзиции С → Т. Согласно результатам исследования M.V. Burns и соавт. (2013), вероятным источником этих мутаций при РМЖ является ДНК цитидиндезаминаза АРОВЕС3В (А3В). Содержание матричной РНК А3В в многочисленных клеточных линиях из РМЖ, а также в клетках первичного РМЖ превышало контрольный показатель (в качестве контроля использовали ткани молочных желез, полученные при косметических операциях) не менее чем в 3 раза в 28 из 38 линий, а в 12 из 38 – в 10 раз и более. Опухоли,

характеризовавшиеся высокими уровнями мРНК АЗВ, имели вдвое больше мутаций, чем опухоли с низким ее уровнем. Эндогенная АЗВ была единственным источником редактирующей активности С → Т в экстрактах из клеточных линий РМЖ. При индукции повышения экспрессии АЗВ наблюдались сбой клеточного цикла, клеточная гибель, фрагментация ДНК, учащение транзиций С → Т и другие нарушения. На основании полученных результатов авторы предложили модель, согласно которой катализируемое АЗВ дезаминирование создает постоянный источник повреждений ДНК в клетках РМЖ, в результате чего происходит селекция инактивированного TP53; модель объясняет, почему некоторые опухоли прогрессируют очень быстро и становятся гетерогенными [70].

К. Ohba и соавт. (2014) проверили, могут ли онкогенные ВПЧ явиться инициаторами канцерогенеза в молочной железе, вызывая гиперэкспрессию АЗВ, и, таким образом, быть недостающим звеном между ВПЧ и развитием РМЖ. Используя нормальные клетки эпителия молочной железы, трансфицированные ВПЧ18, авторы наблюдали гиперэкспрессию мРНК цитидиндезаминазы АРОВЕСЗВ (АЗВ). По сравнению с уровнем экспрессии в исходных клетках молочной железы, не содержащих генома ВПЧ18, в этой системе присутствие вирусного генома приводило к усилению экспрессии АЗВ в 2,5 раза. При этом экспрессия остальных цитидиндезаминаз была подавлена, таким образом, усиление экспрессии АЗВ было специфическим. Гиперэкспрессия АЗВ в клетках молочной железы, трансфицированных ВПЧ18, сопровождалась повышением нестабильности генома (показано с помощью метода ДНК-комет); этот эффект подавлялся с помощью малых РНК, образующих шпильки (shRNA) к *E6* и *E7* ВПЧ18, а также к АЗВ (нокдаун фиксировали в количественном ПЦР с обратной транскрипцией). Получив эти результаты *in vitro*, авторы исследовали уровень экспрессии АЗВ в ВПЧ18 – положительных и отрицательных образцах РМЖ. Тенденция, описанная ими *in vitro*, прослеживалась и в этом случае. В целом полученные результаты были интерпретированы авторами как аргумент в пользу вовлечения ВПЧ в канцерогенез молочной железы на ранних стадиях этого процесса [71]. В связи с этим заслуживает упоминания наблюдение J.S. Lawson и соавт., сделанное этими авторами при проведении иммуногистохимических тестов с использованием антител к *E7* ВПЧ18. Авторы предварительно отобрали группу женщин, у которых при диагнозе РМЖ в истории болезни раньше значилось доброкачественное новообразование молочной железы. Сравнивали, имея тканевые образцы как рака, так и предшествующего доброкачественного новообразования каждой женщины из данной группы, экспрессию *E7* в этих двух образцах. У больных РМЖ экспрессия данного вирусного онкобелка в раковой опухоли в ряде случаев была выражена значительно слабее, чем в предшествовавшем доброкаче-

ственном новообразовании молочной железы той же больной, а у некоторых больных в образцах РМЖ он вообще отсутствовал [60].

Роль онкогенных ВПЧ в генезе РМЖ, по-видимому, имеет принципиальные отличия от той роли, которую эти вирусы играют в случае цервикального канцерогенеза: здесь не требуется постоянного присутствия и экспрессии генома вируса. В молочной железе ВПЧ реализует свои активности на ранних этапах; индуцируемая им активация АРОВЕСЗВ ведет к генеральной нестабильности.

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУС-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Больные РМЖ, опухолевая ткань которых содержала ДНК канцерогенных ВПЧ, при первичном выявлении заболевания были достоверно моложе тех больных, чья опухоль оказалась ВПЧ-отрицательной. Так, по результатам С. Kroupis и соавт., исследовавших выборку, где выявлялся преимущественно ВПЧ16, пациентки с ВПЧ-положительным РМЖ имели средний возраст 38 лет (35–51 год), тогда как женщины с ВПЧ-отрицательным – 53 года (44–63 года) ($p = 0,001$) [44]. J.S. Lawson и соавт. проанализировали группу больных РМЖ из Австралии, у которых ранее была диагностирована дисплазия шейки матки [34]. У таких больных был зафиксирован достоверно более молодой возраст заболевания РМЖ по сравнению со средним для австралийской популяции возрастом выявления этого заболевания: 51 год по сравнению с 60 годами; РМЖ в этой неслучайной выборке развивался почти у каждой второй женщины, ВПЧ-положительными оказались 78,6 % образцов РМЖ, преобладающим и в цервикальном эпителии, и в РМЖ был ВПЧ18. Авторы упоминают в этой связи известную клиницистам возрастную бимодальность РМЖ, где более «молодой» рак характеризуется большей агрессивностью.

По результатам иммуногистохимических тестов С. Kroupis и соавт. ВПЧ-положительные опухоли слабее экспрессируют эстрогеновые рецепторы ($p < 0,009$) и активнее пролиферируют; различий в экспрессии прогестероновых рецепторов эти авторы не обнаружили ($p = 0,92$). Слабо дифференцированные (grade III) случаи преобладали среди ВПЧ-положительных РМЖ – 70,6 %; среди ВПЧ-отрицательных они составляли 33,3 %, различия между данными показателями достоверны: $p = 0,005$. Протоковый рак преобладал и среди ВПЧ-положительных, и среди ВПЧ-отрицательных РМЖ [44]. Имеются, однако, сообщения об отсутствии корреляций между ВПЧ-положительностью РМЖ, гистотипом опухоли и стадией заболевания [72].

S. Islam и соавт., применив метод Каплана–Майера, сообщили о худшем прогнозе нелеченого РМЖ, положительного по ДНК ВПЧ типов высокого риска, по сравнению с ВПЧ-отрицательными случаями ($p = 0,04$) [35]. Сходную тенденцию авторы проследили и для

леченых больных, однако здесь различия по выживаемости между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными группами больных РМЖ оказались недостоверными ($p = 0,13$).

В целом имеющиеся данные указывают на существование гистопатологических и клинических особенностей у РМЖ, положительного по ДНК канцерогенных ВПЧ. Поскольку количество работ на данную тему невелико, существование таких особенностей, очевидно, требует дополнительной проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы папилломы человека типов высокого онкогенного риска обнаружены в РМЖ большинством исследователей. Нередкой является коинфекция клеток РМЖ онкогенными ВПЧ нескольких типов. У больных с ВПЧ-положительным РМЖ ДНК ВПЧ того же типа, что и в первичном очаге, обнаружена и в метастазах. Имеют место географические колебания преобладающих типов ВПЧ в РМЖ: так, в Европе, как правило, чаще встречается ВПЧ16, в Австралии – ВПЧ18, а ВПЧ33 – в Турции, Китае, Сирии. В качестве контроля в этих работах использованы ткани молочных желез здоровых женщин (материалы, полученные при пластических операциях), ткани незлокачественных новообразований молочных желез, а также соседствующие с опухолью условно-нормальные ткани молочных желез женщин, больных РМЖ. Онкогенные ВПЧ присутствуют и в этих тканях, частота ВПЧ-положительных образцов в этих случаях оказывается, как правило, меньшей, чем в соответствующей выборке РМЖ, а типы ВПЧ в карциномах и контрольных образцах не различаются.

У больных РМЖ в молочной железе иногда обнаруживаются так называемые койлоциты – морфологически измененные эпителиальные клетки, которые в случае ВПЧ-инфицирования эпителия шейки матки служат индикатором продуктивной вирусной инфекции. В тех работах, где образцы РМЖ предварительно отбирали на основании присутствия в них койлоци-

тов, доля ВПЧ-положительных случаев оказывалась особенно высокой. Авторы, проводившие детекцию ВПЧ в РМЖ у женщин, у которых ранее были диагностированы тяжелые дисплазии или карциномы шейки матки, также фиксировали высокую частоту ВПЧ-положительных образцов; тип ВПЧ в цервикальном новообразовании и в РМЖ обычно совпадал.

Геном онкогенных ВПЧ часто присутствует в ВПЧ-положительных образцах РМЖ в форме, интегрированной в геном клетки-хозяина. Интеграция ДНК ВПЧ типа высокого риска в хозяйский геном является этапом злокачественного превращения клеток эпителия шейки матки; этот феномен описан также для других форм рака, для которых установлена этиологическая роль ВПЧ.

Вирусная нагрузка в ВПЧ-положительных образцах РМЖ оказалась меньшей, чем в РШМ, – значительно менее одного генома вируса на клетку. Это обстоятельство дает основание предполагать, что в молочной железе ВПЧ типов высокого онкогенного риска играют роль, отличную от той, которую они выполняют при цервикальном канцерогенезе.

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о наличии корреляций между ВПЧ-положительностью РМЖ и гистологическими и клиническими особенностями опухоли. Проверку существования таких корреляций целесообразно продолжить.

Содержание понятия «вирус как этиологический фактор развития опухоли» подразумевает комплекс фактов: вирусный генетический материал регулярно обнаруживается в опухолевых клетках; клонированные вирусные гены в системах *in vitro* способны индуцировать злокачественную трансформацию клеток человека; вирусные гены регулярно экспрессируются в опухолевых клетках; у лиц с иммунодефицитами опухоли данной локализации развиваются достоверно чаще, чем у людей с полноценным иммунитетом. Настоящий обзор мы посвятили первой из перечисленных позиций.

Представляется целесообразным исследовать наличие ВПЧ в РМЖ у российских больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2011. 260 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FSBI “MNIOI named after P.A. Herzen” of the Ministry of Health of Russia, 2011. 260 p. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FSBI “MNIOI named after P.A. Herzen” of the Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
4. Число умерших по причинам смерти в 2020 г. в Российской Федерации. Документ с сайта rosstat.gov.ru. [Deaths number by causes of death in 2020 in the Russian Federation. Document from the website rosstat.gov.ru. (In Russ.)].
5. McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624–8. DOI: 10.1136/bmj.321.7261.624.

6. Jakesz R. Breast cancer in developing countries: challenges for multidisciplinary care. *Breast Care (Basel)* 2008;3(1):4–5. DOI: 10.1159/000115969.
7. Kohler B.A., Sherman R.L., Howlander N. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2011. Featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6): djv048. DOI: 10.1093/jnci/djv048.
8. Bittner J.J. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 1936;84(2172):162. DOI: 10.1126/science.84.2172.162.
9. Bittner J.J. Bertner Foundation Lecture: Studies on mammary cancer in mice and their implications for the human problem. *Tex Rep Biol Med* 1957;15(3):659–73.
10. Narley T., Mazzanti C.M., Melana S., Glenn W.K. Mouse mammary tumor-like virus (MMTV) is present in human breast tissue before development of virally associated breast cancer. *Infect Agent Cancer* 2017;12:1. DOI: 10.1186/s13027-016-0113-6.
11. Huo Q., Zhang N., Yang Q. Epstein-Barr virus infection and sporadic breast cancer risk: a meta-analysis. *PloS one* 2012;7(2):e31656. DOI: 10.1371/journal.pone.0031656.
12. Golrokh Mofrad M., Kazeminezhad B., Faghihloo E. Prevalence of Epstein-Barr virus (EBV) in Iranian breast carcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(1):133–7. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.1.133.
13. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancer – a brief historical account. *Minireview. Virology* 2009;384(2):260–5. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
14. IARC (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007. 672 p.
15. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64. Human Papillomaviruses. Lyon, 1995. 6 p.
16. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.100. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011. Pp. 261–320.
17. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Ч. 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(1):6–12. [Volkareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 1. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers. Российский биотерапевтический журнал = Russian Biotherapeutic Journal (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12.
18. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690–8. PMID: 10793105. DOI: 10.1093/jnci/92.9.690.
19. Dyson N., Howley P.M., Münger K. et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243(4893):934–7. DOI: 10.1126/science.2537532.
20. Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248(4951):76–9. DOI: 10.1126/science.2157286.
21. Duensing S., Lee L.Y., Duensing A. et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(18):10002–7. DOI: 10.1073/pnas.170093297.
22. Di Leonardo A., Venuti A., Marcante M.L. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21(2):95–100. DOI: 10.1007/BF01836955.
23. Zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008;73(5):498–503. DOI:10.1134/S0006297908050027.
24. Kombe A.J., Li B., Zahid A. et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2021;8:552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028.
25. Wrede D., Luqmani Y.A., Coombes R.C., Vousden K.H. Absence of HPV 16 and 18 DNA in breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65(6):891–4. DOI: 10.1038/bjc.1992.186.
26. Hedau S., Kumar U., Hussain S. et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer* 2011;11:27. DOI: 10.1186/1471-2407-11-27.
27. Bakhtiyarizadeh S., Hosseini S.Y., Yaghobi R. et al. Almost complete lack of human cytomegalovirus and human papillomavirus genome in benign and malignant breast lesions in Shiraz, southwest of Iran. *Asian Path J Cancer Prev* 2017;18(12):3319–24. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3319.
28. Widschwendter A., Brunhuber T., Wiedemair A. et al. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *J Clin Virol* 2004;31(4):292–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.06.009.
29. De Villiers E.-M., Sandstrom R.E., zur Hausen H., Buck C.E. Presence of papillomavirus sequences in condylo-matous lesions of the mammillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):R1–11. DOI: 10.1186/bcr940.
30. Gumus M., Yumuk P., Salepci T. et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(4):515–21.
31. Kulka J., Kovalzsky I., Svastics E. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus, but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol* 2008;39(2):298–301. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.08.006.
32. Akil N., Yasmeen A., Kassab A. et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer* 2008;99(3):404–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604503.
33. Delgado-Garcia S., Martinez-Escoriza J.-C., Alba A. et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study. *BMC Cancer* 2017;17(1):320. DOI: 10.1186/s12885-017-3308-3.
34. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. *Front Oncol* 2016;5:298. DOI: 10.3389/fonc.2015.00298.
35. Islam S., Dasgupta H., Roychowdhury A. et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. *PLoS One* 2017;12(2):e0172760. DOI: 10.1371/journal.pone.0172760.
36. Eklund C., Forslund O., Wallin K.L., Dillner J. Global improvement in genotyping of human papillomavirus DNA: the 2011 HPV LabNet International proficiency study. *J Clin Microbiol* 2014;52(2):449–59. DOI: 10.1128/JCM.02453-13.
37. Eklund C., Mühr L.S.A., Lagheden C. et al. The 2019 HPV Labnet international proficiency study: need of global Human Papillomavirus proficiency testing. *J Clin Virol* 2021;141:104902. DOI: 10.1016/j.jcv.2021.104902.
38. Khodabandehlou N., Mostafaei S., Etemadi A. et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. *BMC Cancer* 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0.
39. Golrokh Mofrad M., Sadigh Z.A., Ainechi S., Faghihloo E. Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients.

- Virol J 2021;18(1):25.
DOI: 10.1186/s12985-021-01498-z.
40. Mirabello L., Clarke M.A. NCI HPV Workshop. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. *Viruses* 2018;10(2):80.
DOI: 10.3390/v10020080.
 41. Hennig E.M., Suo Z., Thoresen S. et al. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIn III). *Breast Cancer Res Treatment* 1999;53(2):121–35.
DOI: 10.1023/a:1006162609420.
 42. Yu Y., Morimoto T., Sasa M. et al. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer* 2000;7(1):33–6. DOI: 10.1007/BF02967185.
 43. Damin A., Karam R., Zettler C. et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treatment* 2004;84(2):131–7. DOI: 10.1023/B:BREA.0000018411.89667.0d.
 44. Kroupis C., Markou A., Vourlidis N. et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem* 2006;39(7):727–31.
DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.03.005.
 45. Khan N.A., Castillo A., Koriyama C. et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer* 2008;99(3):408–14.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6604502.
 46. Heng B., Glenn W.K., Ye Y. et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1345–50.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605282.
 47. Mendizabal-Ruiz A.P., Morales J.A., Ramirez-Jirano L.J. et al. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(1):189–94.
DOI: 10.1007/s10549-008-9989-1.
 48. Herrera-Goepfert R., Vela-Chavez T., Carrillo-Garcia A. et al. High-risk human papillomavirus (HPV) DNA sequences in metaplastic breast carcinomas of Mexican women. *BMC Cancer* 2013;13:445.
DOI: 10.1186/1471-2407-13-445.
 49. Fernandes A., Bianchi G., Pesci Feltri A. et al. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecamcermedicalscience* 2015;9:548.
DOI: 10.3332/ecancer.2015.548.
 50. Gannon O.M., Antonsson A., Milevskiy M. et al. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. *Sci Rep* 2015;5:18081.
DOI: 10.1038/srep18081.
 51. Choi J., Kim C., Lee H.S. et al. Detection of human papillomavirus in Korean breast cancer patients by real-time polymerase chain reaction and meta-analysis of human papillomavirus and breast cancer. *J Pathol Transl Med* 2016;50(6):442–50.
DOI: 10.4132/jptm.2016.07.08.
 52. Wang Y.-W., Zhang K., Zhao S. et al. HPV Status and its correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and survivin expression in breast cancer in a chinese population. *BioMed Res Int* 2017;2017:6315392.
DOI: 10.1155/2017/6315392.
 53. Ngamkham J., Karalak A., Chaiwera-wattana A. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(7):1839–45.
DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1839.
 54. Bonlokke S., Blaakar J., Steiniche T. et al. Evidence of no association between human papillomavirus and breast cancer. *Front Oncol* 2018;8:209.
DOI: 10.3389/fonc.2018.00209.
 55. ElAmrani A., Gheit T., Benhessou M. et al. Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus in Moroccan breast cancer. *Papillomavirus Res* 2018;5:150–5.
DOI: 10.1016/j.pvr.2018.04.003.
 56. Cavalcante J.R., Pinheiro L.G.P., Almeida P.R.C. et al. Association of breast cancer with human papillomavirus (HPV) infection in Northeast Brazil: molecular evidence. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73:e465.
DOI: 10.6061/clinics/2018/e465.
 57. De Carolis S., Storci G., Ceccarelli C. et al. HPV DNA associates with breast cancer malignancy and it is transferred to breast cancer stromal cells by extracellular vesicles. *Front Oncol* 2019;9:860.
DOI: 10.3389/fonc.2019.00860.
 58. Sher G., Salman N.A., Kulinski M. et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) in breast cancer: a Qatar based study. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1528.
DOI: 10.3390/cancers12061528.
 59. Biesaga B., Janecka-Widła A., Kołodziej-Rzepa M. et al. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):67.
DOI: 10.1186/s13027-021-00405-z.
 60. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma viruses and breast cancer. *Front Oncol* 2015;5:277.
DOI: 10.3389/fonc.2015.00277.
 61. Krawczyk E., Supryniewicz F.A., Liu X., et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol* 2008;173(3):682–8.
DOI: 10.2353/ajpath.2008.080280.
 62. Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L. et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314:111–4.
DOI: 10.1038/314111a0.
 63. Von Knebel Doeberitz M., Bauknecht T., Bartsch D., zur Hausen H. Influence of chromosomal integration on glucocorticoid-regulated transcription of growth-stimulating papillomavirus genes E6 and E7 in cervical carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(4):1411–5.
DOI: 10.1073/pnas.88.4.1411.
 64. Klaes R., Woerner S.M., Ridder R. et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999;59(24):6132–6.
 65. Ziegert C., Wentzensen N., Vinokurova S. et al. A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene* 2003;22(25):3977–84.
DOI: 10.1038/sj.onc.1206629.
 66. Bodelon C., Untereiner M.E., Machiela M.J. et al. Genomic characterization of viral integration sites in HPV-related cancers. *Int J Cancer* 2016;139(9):2001–11.
DOI: 10.1002/ijc.30243. 27343048.
 67. Aldersley J., Lorenz D.R., Mouw K.W. et al. Genomic landscape of primary and recurrent anal squamous cell carcinomas in relation to HPV integration, copy-number variation, and DNA damage response genes. *Mol Cancer Res* 2021;19(8):1308–21.
DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0884.
 68. Balaji H., Demers I., Wuerdemann N. et al. Causes and consequences of HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: state of the art. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4089.
DOI: 10.3390/cancers13164089.
 69. Huang K.B., Guo S.J., Li Y.H. et al. Genome-wide profiling reveals HPV integration pattern and activated carcinogenic pathways in penile squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):6104.
DOI: 10.3390/cancers13236104.
 70. Burns M.B., Lackey L., Carpenter M.A. et al. APOBEC3B is an enzymatic source of mutation in breast cancer. *Nature* 2013;494(7437):366–70.
DOI: 10.1038/nature11881.
 71. Ohba K., Ichiyama K., Yajima M. et al. *In vivo* and *in vitro* studies suggest a possible involvement of HPV infection in the early stage of breast carcinogenesis via APOBEC3B induction. *PLoS One* 2014;9(5):e97787.
DOI: 10.1371/journal.pone.0097787. PMID: 24858917.
 72. Elagali A.M., Suliman A.A., Altayeb M. et al. Human papillomavirus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J* 2021;38:43.
DOI: 10.11604/pamj.2021.38.43.22013.

ORCID автора / ORCID of the author

Г.М. Волгарева / Г.М. Волгарева: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was done without external funding.