

Внутриклеточные возбудители заболеваний, передающихся половым путем, и рак простаты

К.Л. Локшин, д.м.н.

Адрес для переписки: Константин Леонидович Локшин, k_lokshin@hotmail.com

Для цитирования: Локшин К.Л. Внутриклеточные возбудители заболеваний, передающихся половым путем, и рак простаты // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 16. С. 34–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-16-34-37

Рак простаты – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, занимает второе место в структуре онкозаболеваемости и шестое место среди причин онкологической смертности у мужчин. В 1950-х гг. появились первые сообщения о возможной этиологической роли некоторых инфекций, передаваемых половым путем, в развитии рака простаты. Обзор литературы посвящен исследованиям возможных механизмов онкогенеза и выявленным корреляциям между раком простаты и внутриклеточными бактериями-возбудителями заболеваний, передающихся половым путем.

Ключевые слова: рак простаты, внутриклеточные бактерии, урогенитальные инфекции, заболевания, передающиеся половым путем, инфекции, передаваемые половым путем

Рак простаты занимает второе место в структуре онкозаболеваемости и шестое место среди причин онкологической смертности у мужчин [1]. Несмотря на множество проводимых исследований, установить сколь-либо значимые модифицируемые факторы риска развития рака простаты пока не удалось. Исключения составляют только курение [2], избыточная масса тела [3] и малоподвижный образ жизни [4]. В то же время известно, что заболевания, передающиеся половым путем, не только сами по себе представляют про-

блему мирового масштаба, но и ассоциированы с рядом других, в том числе онкологических, заболеваний. К примеру, в настоящее время установлено, что вирус папилломы человека является этиотропным фактором для рака шейки матки, рака полового члена, рака анального канала и опухолей других локализаций [5, 6].

Бактериальные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), приобретают все большее значение в связи с ростом их распространенности в большинстве стран мира [7]. В течение последних 25 лет на-

блюдается постоянный рост заболеваемости хламидийной инфекцией [8–11]. Заболеваемость гонореей растет в странах, где она традиционно была невысокой [8–13]. При этом многие исследователи отмечают, что, несмотря на более эффективные современные стратегии скрининга и точные методы диагностики в развитых странах, ИППП по-прежнему зачастую не регистрируются или из-за бессимптомного течения не диагностируются.

Первые сообщения о возможной этиологической роли ИППП в развитии рака простаты датируются 1950-ми гг. [14]. Тогда были предложены несколько механизмов развития опухоли. Предполагалось, что при гонорее и других бактериальных инфекциях онкогенез в простате реализовался через различные фазы воспаления и железистой атрофии, в то время как у вирусов, в частности вирусов герпеса, основной акцент делался на их способности к трансформации клеток [15].

Обнаружение связи между определенными инфекционными агентами и развитием рака может изменить методы профилактики злокачественных опухолей. Ярким подтвержде-

нием этому служит снижение заболеваемости раком шейки матки в результате вакцинации девушек и женщин от вируса папилломы человека. Более того, понимание роли клеточных факторов, на которые оказывают влияние инфекционные агенты, позволяет рассчитывать на создание новых направлений в противораковой терапии.

Y. Lin, выполнив метаанализ (2011), установили слабую корреляцию между инфицированием вирусом папилломы человека 16-го типа и раком простаты, в то время как с вирусом папилломы человека 18-го типа такой связи не выявлено [16]. В метаанализах, опубликованных в 2005 и 2014 гг., обнаружена корреляция между раком простаты и гонореей, а сифилис не повышал риск возникновения данной опухоли [17, 18]. Важно отметить, что в вышеупомянутые метаанализы включались крупные популяционные исследования с выборкой в несколько тысяч человек, которые в числе прочего должны были указывать перенесенные ИППП в анамнезе.

Известно, что помимо гонококков внутриклеточной локализацией характеризуются такие возбудители ИППП, как хламидии, уреаплазмы и микоплазмы. На сегодняшний день проведен ряд научных исследований возможной роли этих бактерий в развитии рака простаты.

Например, E. González и соавт. (2014) опубликовали результаты экспериментального исследования *in vitro*, в котором была продемонстрирована способность *Chlamydia trachomatis* драматически снижать в клеточных линиях экспрессию белка-супрессора опухолевого роста p53 [19]. Известно, что экспрессия этого белка подавлена при многих злокачественных опухолях, включая рак простаты. Интересно, что степень супрессии напрямую коррелировала с продолжительностью «пробывания» хламидий в клетках.

Таким образом, можно предположить, что более раннее назначение этиотропной терапии может снижать будущие онкологические риски. Авторы заключили, что полученные ими данные свидетельствуют о проканцерогенных свойствах хламидийной инфекции.

Ряд исследований был посвящен изучению возможной связи рака простаты с внутриклеточной микоплазменной инфекцией. С появлением современных методов диагностики, в том числе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии, стало очевидно, что у многих здоровых людей имеет место бессимптомная колонизация микоплазмами [20, 21]. Более поздние исследования продемонстрировали возможную корреляцию между различными штаммами микоплазм и онкологическими заболеваниями человека [22–26]. Так, в работе Ю.Г. Аляева и соавт. (2010) при подозрении на рак простаты выполнялась полифокальная трансректальная биопсия, материал которой отправлялся не только на патоморфологическое исследование, но и на ПЦР-диагностику ИППП [25]. Оказалось, что простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени и рак простаты достоверно чаще обнаруживались у пациентов с выделенной ДНК микоплазм, чем у пациентов без ДНК микоплазм – 80,8 и 63% соответственно (различия достоверны, $p = 0,031$). Частота развития простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени и рака простаты у больных с выделенной ДНК *Mycoplasma hominis* составила 84,2%, что достоверно выше, чем у пациентов без нее ($p = 0,033$). Продолжением этой работы стало исследование Ю.А. Бариковой и соавт. (2011). С помощью метода ПЦР в режиме реального времени установлено, что частота обнаружения *Mycoplasma hominis* при про-

статической интраэпителиальной неоплазии высокой степени и/или раке простаты была в три раза выше таковой при доброкачественной гиперплазии предстательной железы ($p = 0,002$) [26]. В работе J. Hrbacek и соавт. (2011) показано, что при раке простаты, в отличие от доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в крови чаще выявляются антитела к *Ureaplasma urealyticum* [27].

K. Namiki и соавт. (2009) получили свидетельства того, что *Mycoplasma hyorhinis* (часто встречается при синдроме приобретенного иммунодефицита) и *Mycoplasma genitalium* индуцируют *in vitro* злокачественную трансформацию линии клеток доброкачественной гиперплазии предстательной железы человека (линии эпителиальных клеток VRH-1) [28].

Множество исследований посвящено возможным механизмам воздействия микоплазм на онкогенез в различных тканях. Например, *in vitro* у микоплазм доказана способность вызывать злокачественную трансформацию линий клеток как грызунов, так и человека [28–31]. Данный проканцерогенный эффект S. Tsai и соавт. (1995) [30], J. Fogh и соавт. (1965) [32] и G.R. Paton и соавт. (1965) [33] объясняют индукцией генетической нестабильности, а K.B. Waites и соавт. (2004, 2005) [20, 21] и C.J. Miller (2003) [34] – нарушением метаболизма клеток и существенными нарушениями экспрессии множества генов.

Особое значение, очевидно, имеют онкогены и гены-супрессоры опухолевых клеток. Так, в исследовании B. Zhang и соавт. (1997) индуцированная микоплазмами малигнизация клеток ассоциировалась с высокой экспрессией онкогенов H-ras и c-myc [35]. А в работе D.Y. Loginov и соавт. (2008) на эмбриональной культуре фибробластов крыс и мышей было показано, что микоплазменная инфекция подавляет

урология

ет экспрессию онкобелка p53 и активирует ядерный фактор NF-κB. Это способствовало возникновению мутаций, генетической нестабильности, пролиферации и в конечном итоге вело к злокачественному пере-рождению клеток [36].

Сегодня настоящий научный бум переживает протеомика – область молекулярной биологии, посвященная идентификации и количественному анализу белков в клетках. Белковый гомеостаз (или протеостаз) играет огромную роль в определении жизнеспособности и здоровья клеток [37]. Его нарушение связывают с возникновением множества заболеваний, в первую очередь онкологических [38]. М. Zakariah и соавт. (2018) изучали действие белков *Mycoplasma hominis* на эндо-

плазматическую ретикулярную сеть клеток простаты как возможный механизм канцерогенеза [39]. Было установлено, что из протеома *Mycoplasma hominis* 19 белков имеют тропность к эндоплазматическому ретикулулу клеток простаты, таким образом нарушая нормальный процесс фолдинга белков последней. Авторы пришли к выводу, что внутриклеточное инфицирование клеток простаты *Mycoplasma hominis* – значимый потенциальный фактор онкогенеза рака простаты.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что внутриклеточные инфекции, передающиеся половым путем, могут как минимум выступать в роли маркера/фактора риска для рака предстательной железы. В то же время предполагаемая связь

между раком простаты и внутриклеточными ИППП по крайней мере определяет целесообразность более агрессивной антибиотикотерапии инфицированных мужчин возможно и в тех случаях, когда инфекция протекает малосимптомно или бессимптомно. Однако важно осознавать, что оправданность данного подхода может быть установлена только в ходе продолжительных популяционных исследований, которые бы продемонстрировали снижение заболеваемости раком простаты у пациентов, прошедших курс этиотропной антибиотикотерапии, в сравнении с пациентами, которым такая терапия не проводилась. ☺

Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас».

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
2. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R., Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies // Am. J. Public Health. 2010. Vol. 100. № 4. P. 693–701.
3. Discacciati A., Orsini N., Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer – a dose-response meta-analysis of prospective studies // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 7. P. 1665–1671.
4. Liu Y., Hu F., Li D. et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 5. P. 1029–1044.
5. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia // Vaccine. 2008. Vol. 26. Suppl. 10. P. K1–6.
6. Chaturvedi A.K. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women // J. Adolesc. Health. 2010. Vol. 46. № 4. Suppl. P. S20–26.
7. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, syphilis and Trichomonas vaginalis. Methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva: World Health Organization, 2011.
8. Sexually transmitted infections in Europe 2011. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
9. Sexually transmitted disease surveillance 2010. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2011.
10. Graham S., Guy R.J., Donovan B. et al. Epidemiology of chlamydia and gonorrhoea among Indigenous and non-Indigenous Australians, 2000–2009 // Med. J. Aust. 2012. Vol. 197. № 11. P. 642–646.
11. Fang L., Oliver A., Jayaraman G.C., Wong T. Trends in age disparities between younger and middle-age adults among reported rates of chlamydia, gonorrhea, and infectious syphilis infections in Canada: findings from 1997 to 2007 // Sex. Transm. Dis. 2010. Vol. 37. № 1. P. 18–25.
12. Velicko I., Unemo M. Recent trends in gonorrhoea and syphilis epidemiology in Sweden: 2007 to 2011 // Euro Surveill. 2012. Vol. 17. № 29. ID 20223.
13. Savage E.J., Marsh K., Duffell S. et al. Rapid increase in gonorrhoea and syphilis diagnoses in England in 2011 // Euro Surveill. 2012. Vol. 17. № 29. ID 20224.
14. Ravich A., Ravich R.A. Prophylaxis of cancer of the prostate, penis and cervix by circumcision // N.Y. State J. Med. 1951. Vol. 51. № 12. P. 1519–1520.
15. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses // Future Oncol. 2010. Vol. 6. № 8. P. 1289–1311.
16. Lin Y., Mao Q., Zheng X. et al. Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis // Ir. J. Med. Sci. 2011. Vol. 180. № 2. P. 497–503.
17. Taylor M.L., Mainous III A.G., Wells B.J. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis // Fam. Med. 2005. Vol. 37. № 7. P. 506–512.
18. Caini S., Gandini S., Dudas M. et al. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review

- and meta-analysis // *Cancer Epidemiol.* 2014. Vol. 38. № 4. P. 329–338.
19. González E., Rother M., Kerr M.C. et al. Chlamydia infection depends on a functional MDM2-p53 axis // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. ID 5201.
 20. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 757–789.
 21. Waites K.B., Talkington D.F. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17. № 4. P. 697–728.
 22. Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas // *World J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 7. № 2. P. 266–269.
 23. Pehlivan M., Itirli G., Onay H. et al. Does Mycoplasma sp. play role in small cell lung cancer? // *Lung Cancer.* 2004. Vol. 45. № 1. P. 129–130.
 24. Pehlivan M., Pehlivan S., Onay H. et al. Can mycoplasma-mediated oncogenesis be responsible for formation of conventional renal cell carcinoma? // *Urology.* 2005. Vol. 65. № 2. P. 411–414.
 25. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Фиев Д.Н. и др. Возможно ли влияние микоплазменной инфекции на патогенез рака предстательной железы? // *Онкоурология.* 2010. № 1. С. 28–32.
 26. Barykova Y.A., Logunov D.Y., Shmarov M.M. et al. Association of Mycoplasma hominis infection with prostate cancer // *Oncotarget.* 2011. Vol. 2. № 4. P. 289–297.
 27. Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. ID 53.
 28. Namiki K., Goodison S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to Mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells // *PLoS One.* 2009. Vol. 4. № 9. ID e6872.
 29. Feng S.H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S.C. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells // *Mol. Cell. Biol.* 1999. Vol. 19. № 12. P. 7995–8002.
 30. Tsai S., Wear D.J., Shih J.W., Lo S.C. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. № 22. P. 10197–10201.
 31. Jiang S., Zhang S., Langenfeld J. et al. Mycoplasma infection transforms normal lung cells and induces bone morphogenetic protein 2 expression by post-transcriptional mechanisms // *J. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 104. № 2. P. 580–594.
 32. Fogh J., Fogh H. Chromosome changes in PPLO-infected FL human amnion cells // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1965. Vol. 119. P. 233–238.
 33. Paton G.R., Jacobs J.P., Perkins F.T. Chromosome changes in human diploid-cell cultures infected with Mycoplasma // *Nature.* 1965. Vol. 207. № 992. P. 43–45.
 34. Miller C.J., Kassem H.S., Pepper S.D. et al. Mycoplasma infection significantly alters microarray gene expression profiles // *Biotechniques.* 2003. Vol. 35. № 4. P. 812–814.
 35. Zhang B., Shih J.W., Wear D.J. et al. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997. Vol. 214. № 4. P. 359–366.
 36. Logunov D.Y., Scheblyakov D.V., Zubkova O.V. et al. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF-kappaB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation // *Oncogene.* 2008. Vol. 27. № 33. P. 4521–4531.
 37. Liu Y., Miao K., Li Y. et al. A halotag-based multicolor fluorogenic sensor visualizes and quantifies proteome stress in live cells using solvatochromic and molecular rotor-based fluorophores // *Biochemistry.* 2018. Vol. 57. № 31. P. 4663–4674.
 38. Balch W.E., Morimoto R.I., Dillin A., Kelly J.W. Adapting proteostasis for disease intervention // *Science.* 2008. Vol. 319. № 5865. P. 916–919.
 39. Zakariah M., Khan S., Chaudhary A.A. et al. To decipher the Mycoplasma hominis proteins targeting into the endoplasmic reticulum and their implications in prostate cancer etiology using next-generation sequencing data // *Molecules.* 2018. Vol. 23. № 5. P. E994.

Intracellular Sexually Transmitted Infections and Prostate Cancer

K.L. Lokshin, MD, PhD

GMS Hospital, Moscow

Contact person: Konstantin L. Lokshin, k_lokshin@hotmail.com

Prostate cancer is the second most incident cancer in men worldwide as well as the sixth cause of death by cancer in men. The first claims of an aetiological role of sexually transmitted infections in the development of prostate cancer date back to the 1950s and several mechanisms were subsequently proposed to explain this association. Our review of literature focused on studies investigating possible oncogenetic mechanisms and correlations between prostate cancer and intracellular bacteria, causing sexually transmitted infections.

Key words: prostate cancer, intracellular bacteria, urogenital infections, sexually transmitted diseases, sexually transmitted infections