

## РОЗДІЛ I. ПИТАННЯ МЕДИЧНИХ НАУК

DOI 10.26886/2311-4517.7(92)2023.1

УДК: 616.62/.65/.98-006.6

### РОЛЬ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ ТА ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ, У КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА СЕЧОВОГО МІХУРА

**Борис Джигола**

<https://orcid.org/0009-0002-9006-7622>

e-mail: [borys.dzhyhola@icloud.com](mailto:borys.dzhyhola@icloud.com)

Товариство з обмеженою відповідальністю «Сінево Україна», Україна,  
Київ.

*Вірус папіломи людини (ВПЛ) - це невеликий епітеліотропний, безоболонковий, дволанцюговий ДНК-вірус, що належить до сімейства Papillomaviridae. Інфекція, спричинена ВПЛ, є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом. Відомо, що певні типи ВПЛ належать до канцерогенів для людини. За даними наукової літератури, наявна достовірна інформація про роль високоонкогенних типів ВПЛ у розвитку раку шийки матки, анального каналу, вульви, піхви, статевого члена і ротоглотки. Актуальним і перспективним напрямком дослідження в даний час є вивчення ролі ВПЛ-інфекції в раку передміхурової залози (РПЗ) і раку сечового міхура (РСМ). Однак наукові дані про потенційний патогенетичний зв'язок між цими явищами залишаються суперечливими. Поглиблене вивчення питання про те, як віруси герпесу і папіломи людини впливають на походження злоякісних пухлин передміхурової залози і сечового міхура, перебіг цих захворювань і прогноз їхнього розвитку, може стати джерелом інформації для розроблення нових підходів до їхньої діагностики,*

*профілактики та моніторингу захворюваності. У даному огляді проаналізовано результати сучасних досліджень з проблеми участі онкогенних типів ВПЛ у канцерогенезі ПЗ і МП.*

**Ключові слова:** *вірус папіломи людини, рак передміхурової залози, рак сечового міхура, канцерогенез.*

*Borys Dzhyhola, The role of infection caused by human herpes and papillomaviruses in prostate and bladder carcinogenesis / Limited liability company «Synevo Ukraine» , Ukraine, Kyiv.*

*The human papillomavirus (HPV) is a small, epithelial-tropic, enveloped, double-stranded DNA virus that belongs to the Papillomaviridae family. HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections. Certain types of HPV are known to be carcinogenic to humans. According to the scientific literature, there is reliable information about the role of highly oncogenic HPV types in the development of cervical, anal, vulvar, vaginal, penile and oropharyngeal cancers.*

*An urgent and promising area of research is currently the study of the role of HPV infection in prostate cancer and bladder cancer. However, scientific data on the potential pathogenetic link between these phenomena remain controversial. An in-depth study of how human herpes and papillomaviruses affect the origin of prostate and bladder malignancies, the course of these diseases and their prognosis may provide information for the development of new approaches to their diagnosis, prevention and morbidity monitoring. This review analyzes the results of modern studies on the involvement of oncogenic HPV types in the carcinogenesis of prostate and breast cancer.*

**Key words:** *human papillomavirus, prostate cancer, bladder cancer, carcinogenesis.*

**Вступ.** Вивчення етіологічної ролі інфекційних, насамперед вірусних, агентів у канцерогенезі пухлин різної локалізації є однією з актуальних сучасних проблем медицини. Нині є достовірна інформація про роль високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку раку шийки матки, анального каналу, вульви, піхви, статевого члена і ротоглотки.

У зарубіжній і вітчизняній літературі з'являється дедалі більше публікацій, які підтверджують вплив ВПЛ і герпес-вірусів на виникнення новоутворень передміхурової залози та сечового міхура. Ця обставина доводить необхідність глибшого і ретельнішого вивчення ролі цих вірусів у виникненні, перебігу та прогнозуванні раку передміхурової залози і раку сечового міхура. У цьому огляді проведено аналіз сучасних досліджень із зазначеної теми.

**Роль впл інфекції в канцерогенезі раку передміхурової залози.** Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за поширеністю раком і п'ятою провідною причиною смерті від раку в чоловіків [1]. За 2018 р., за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, було встановлено 1,2 млн випадків захворювання і 358 тис. смертей [2]. Щороку у світі реєструється понад 550 тис. нових випадків РПЗ. У США, Канаді та деяких європейських країнах відмічено найвищі показники захворюваності на РПЗ, де він виходить на перше місце в структурі онколо-гічних захворювань [3].

За прогнозами дослідників, у 2030 р. кількість хворих на РПЗ у світі становитиме 1,7 млн, а кількість смертей від нього - близько 500 тис. [4]. У Росії відзначено неухильне зростання захворюваності на РПЗ. За даними за 2018 р., вперше виявлено 42 518 нових випадків РПЗ. Стандартизований показник відповідав 41,45 на 100 тис. населення. Приріст захворюваності з 2008 по 2018 р. склав 87,70% при середньому темпі зростання за 2018 р. 5,92% [5].

**Фактори ризику.** Рак передміхурової залози традиційно вважається хворобою літніх людей. Захворювання досить рідко зустрічається в чоловіків до 45 років, після чого відзначається зростання РПЗ з максимальними показниками у віковій групі 65-74 роки [6]. До факторів ризику також відносять спадковість, приналежність до негроїдної раси або до етнічної групи латиноамериканців, а також ожиріння, вживання алкоголю і високий рівень тестостерону [7].

Крім перерахованих факторів, у патогенезі РПЗ велике значення мають інфекційні агенти [8]. За даними клінічних та епідеміологічних досліджень, інфекції можуть призводити до хронічного запалення, що індукує запальне мікрооточення, що сприяє проліферації злоякісних клітин, ангіогенезу та метастазуванню, а також руйнує адаптивні імунні реакції та змінює відповідь на гормональні та хімотерапевтичні агенти [9, 10].

Інфекція, спричинена ВПЛ, є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), у всьому світі [11]. ВПЛ - це невеликий епітеліотропний, безоболонковий, дволанцюговий ДНК-вірус, який належить до сімейства Papillomaviridae. За даними безлічі епідеміологічних досліджень, Міжнародним агентством з дослідження раку було визначено типи ВПЛ, які відносяться до канцерогенів для людини. До таких типів належать: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 [8]. Високоонкогенні типи ВПЛ можуть викликати рак різних локалізацій, таких як шийка матки, анальний канал, вульва/піхву, статевий член і ротоглотка [12-15].

У вивченні канцерогенезу, асоційованого з ВПЛ, встановлено, що найбільш відомими є дослідження, присвячені ВПЛ-індукованому раку шийки матки. За тривалого вірусного навантаження онкогенними штамми відбувається озлоякіснення епітеліальних клітин. Під дією

експресованих вірусних онко-генів E6 і E7 виникає інактивація супресорів пухлинного росту p53 і RB (гена ретинобластоми). Через зміну нормальних функцій цих супресорів клітина починає неконтрольовано ділитися, що призводить до пухлиноутворення. Супресія протипухлинних властивостей цих білків залежить від активності вірусу: у вірусів з високою активністю утворені комплекси "E6-p53" і "E7-pRb" зберігають стабільність, а інфіковані клітини, як правило, малігнізуються [16]. Відомо, що ВПЛ-інфекція є однією з причин інтрапростатичного запалення, і є дані, які свідчать, що хронічне запалення бере участь у регуляції клітинних подій також при канцерогенезі передміхурової залози [17-20].

У 1990 р. P.J. McNicol і J.G. Dodd уперше ідентифікували ДНК ВПЛ у тканинах передміхурової залози за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [21]. На сьогоднішній день проводиться все більше досліджень для вивчення зв'язку між інфекцією ВПЛ і РПЗ.

У 2017 р. Г.М. Волгарева і співавт. провели дослідження, метою якого було вивчення операційного матеріалу від 17 пацієнтів з РПЗ на предмет присутності онкогена E7 ВПЛ типу 16 методом ПЛР. При мікроскопічному аналізі операційного матеріалу наявність ракової пухлини в передміхуровій залозі було підтверджено в 16 із 17 хворих. У 16 випадках було виявлено дрібноацинарний рак, в одного пацієнта - помірно диференційовану аденокарциному. Тестування ПЛР дало змогу виявити наявність ДНК E7 ВПЛ типу 16 у лізатах, отриманих із препаратів від семи з 17 обстежених хворих. Позитивним виявився результат при тестуванні п'яти спостережень раку, а також двох спостережень простатичної інтраепітеліальної неоплазії (Prostatic intraepithelial neoplasia) [22].

У 2019 р. Г.М. Волгарева і співавт. провели аналіз тієї ж групи пацієнтів для виявлення у них ВПЛ типу 18. Онкоген E7 був

виявлений у тканинах, видалених у хворих на РПЗ у двох випадках із 17. У сукупності з раніше отриманими даними цей результат дає змогу припустити, що ВПЛ типів 16 і 18 є основними типами ВПЛ, відповідальними за розвиток раку шийки матки, і нерідко присутні в передміхуровому залозі хворих на РПЗ [16].

У 2016 р. F. Atashafrooz і співавт. провели роботу, в якій оцінили частоту зустрічальності різних типів ВПЛ при раку і доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) у провінції Керман (Іран), використовуючи методи ПЛР. Метою дослідження було виявлення зв'язку ВПЛ-інфекції з виникненням РПЗ. Полімеразна ланцюгова реакція показала, що ДНК ВПЛ було виявлено в 20% зі 100 зразків передміхурової залози з раком ( $n = 20$ ), 80% (16 пацієнтів) з яких мали високоонкогенні типи ВПЛ, 40% (8 пацієнтів) - ВПЛ типів 16 і 18, у 30% (6 пацієнтів) виявлено ВПЛ типів 31, 33, у 10% (2 пацієнти) виявлено ВПЛ типу 54. ДНК високоонкогенних типів ВПЛ було виявлено тільки у 2% зразків передміхурової залози з доброякісною гіперплазією.

Це дослідження підтвердило роль ВПЛ-інфекції високоонкогенних типів при захворюваннях передміхурової залози в іранських пацієнтів і кореляцію між наявністю ДНК ВПЛ і карциномою передміхурової залози. Зокрема, ВПЛ типів 16 і 18 можуть відігравати важливу роль у виникненні раку передміхурової залози [23].

Того ж року L. Huang і співавт. досліджували зразки тканин передміхурової залози від 75 пацієнтів з РПЗ і 73 - з доброякісною гіперплазією. Імуногістохімічне дослідження виявило позитивне забарвлення на ВПЛ типів 16 і 18 у 16 спостереженнях РПЗ (21,3%) і семи зразках ДГПЗ (9,5%) зі статистично значущою відмінністю між двома групами ( $p = 0,049$ ). ПЛР у поєднанні з імуноблотингом засвідчили наявність ВПЛ типу 16 у 17 (22,6%) і ВПЛ типу 18 (17,8%) у

13 спостереженнях, зокрема чотири позитивні епізоди ВПЛ типів 16 і 18 у групі РПЗ.

У контрольній групі ДГПЗ виявлено шість зразків, інфікованих ВПЛ типу 16 (8,2%), трьох - ВПЛ типу 18 (4,1%), при цьому були відсутні пацієнти з ВПЛ-інфекцією типів 16 і 18, що значно нижче, ніж у групі РПЗ. Крім того, не було виявлено суттєвих відмінностей між результатом імуногістохімічного дослідження та ПЛР у поєднанні з імуноблотингом ( $p = 0,069$ ). Також автори встановили, що інфікованість ВПЛ типів 16 і 18 корелює з клінічною стадією і шкалою Глісона за РПЗ ( $p < 0,05$ ), але не з віком пацієнта, рівнем простатичного специфічного антигена (ПСА) і наявністю метастазів у лімфатичних вузлах ( $p > 0,05$ ) [24].

У 2017 р. W.K. Glenn і співавт. провели дослідження, в якому виявляли ВПЛ методом ПЛР у біопсійних зразках передміхурової залози 52 чоловіків із ДГПЗ, у яких через 1-10 років розвинувся рак простати. Скринінг на ВПЛ з використанням ПЛР був проведений серед 28 з 52 зразків. Гени L1 ВПЛ були виявлені у 13 пацієнтів з ДГПЗ і 8 - з РПЗ. Гени ВПЛ E7 були ідентифіковані в 23 випадках (82%) з ДГПЗ і в 19 (68%) з РПЗ. Однакові типи ВПЛ були присутні у пацієнтів як з ДГПЗ, так і з РПЗ, виявленим пізніше в дев'яти епізодах [25].

Вірус папіломи людини 16-го типу був визначений у 15% випадків ДГПЗ і 3% - РПЗ. Вірус папіломи людини 18-го типу було виявлено у 26% зразків передміхурової залози з доброякісною пухлиною і у 16% - з раком передміхурової залози. Висока достовірність даних секвенованих РНК для ВПЛ типів 16 і 18 була виявлена в 12 (2%) з 502 транскриптомів РПЗ Атласу ракового геному (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Онкопротеїн E7 був позитивним у 23 (82%) з 28 зразків з ДГПЗ, але тільки у 8 (29%) з 28 - з РПЗ. Більш

виражена експресія ПСА була в 26 (50%) з 52 зразків РПЗ порівняно зі зразками ДГПЗ у тих самих пацієнтів.

Це дослідження підтверджує, що ВПЛ високоонкогенних типів присутні в тканинах передміхурової залози з доброякісною гіперплазією до розвитку ВПЛ-позитивного раку простати у тих же пацієнтів. Крім того, набагато більш виражена експресія онкопротеїну E7 у зразках з ДГПЗ свідчить про те, що онкогенна активність ВПЛ є раннім явищем в онкогенезі простати [25].

У 2018 р. О. Medel-Flores і співавт. провели наукову роботу, метою якої було виявлення зв'язку між виникненням РПЗ і ВПЛ у жителів Мексики. Було вивчено 356 парафінових блоків від неспоріднених чоловіків із РПЗ або ДГПЗ, при цьому останні слугували контрольною групою. Виявлення ВПЛ проводили за допомогою ПЛР з використанням універсальних праймерів, а вірусні генотипи визначали за допомогою секвенування або мультиплексної ПЛР [26].

Мікроскопічний аналіз дав змогу ідентифікувати койлоцити в матеріалі, який згодом аналізували за допомогою ПЛР *in situ* на наявність ВПЛ, а також імуногістохімічним методом на виявлення експресії p16-INK4A. ПЛР *in situ* є модифікаційним методом класичної ПЛР, який має не меншу чутливість, але водночас дає змогу візуалізувати інфіковані клітини та оцінити їхню відносну кількість. Результати показали, що високоонкогенні ВПЛ було виявлено в 37 зі 189 (19,6%) зразків РПЗ порівняно з 16 зі 167 (9,6%) ДГПЗ ( $p = 0,01$ ).

Ці дані припускають, що високоонкогенні ВПЛ можуть відігравати роль у розвитку РПЗ. Типи 52 і 58 ВПЛ були найчастішими генотипами (33 і 17% відповідно), виявленими у вивченій популяції. Койлоцити, що являють собою патогномонічну ознаку інфекції, виявлено у всіх ПЛР *in situ* ВПЛ-позитивних зразків. Також вчені спостерігали

підвищену експресію p16-INK4A у ВПЛ-позитивних зразках порівняно з ВПЛ-негативними зразками, побічно підтверджуючи присутність онкопротеїну E7.

Ці результати демонструють, що ВПЛ відіграє важливу роль у розвитку раку передміхурової залози. Виявлення високоонкогенних ВПЛ становило 81,4% (83% у групі ДГПЗ і 79% - у групі РПЗ), а низькоонкогенних ВПЛ у 4 рази нижче - всього 19% (17% у групі з ДГПЗ і 21% - у групі з РПЗ). Генотипи вірусів, спостережувані в зразках у порядку зменшення поширеності, розподілялися таким чином: ВПЛ 52 (33,3%), ВПЛ 58 (17,17%), ВПЛ 11т (12,7%), ВПЛ 18 (10,8%), ВПЛ 16 (7,8%), ВПЛ 33 (6,9%), ВПЛ 6 (5,9%) і ВПЛ 31 (4,0%) [26].

У 2020 р. G.I. Russo і співавт. провели метааналіз 30 досліджень, що вивчають зв'язок між ВПЛ типів 16 і 18 із підвищенням значень ПСА у 6 321 обстеженого. У всіх чоловіків із підвищеним значенням ПСА ( $p < 0,01$ ) був позитивний результат на ВПЛ типу 16. Було проведено сім досліджень за участю 2 391 пацієнта з підвищеним ПСА в сироватці крові та з 4 059 пацієнтами контрольної групи. Усі роботи вивчали зв'язок між інфекцією ВПЛ типу 18 і підвищенням значення ПСА. Результати досліджень не виявили підвищення значення ПСА ( $p = 0,9$ ) у чоловіків із позитивним ВПЛ типу 18. Цей метааналіз дає змогу припустити, що інфекція ВПЛ типу 16 може бути фактором ризику для зростання значення ПСА, тоді як аналогічного зв'язку для ВПЛ типу 18 виявлено не було [27].

У 2019 р. M. Moghoofei і співавт. проаналізували результати 24 досліджень, проведених із січня 1990 р. до грудня 2016 р., що охоплювали 5 546 пацієнтів із РПЗ, для оцінки гетерогенності основних параметрів, відображаючи галузь дослідження, тип зразка, джерело ДНК ВПЛ, метод виявлення, календарний період публікації

та оцінку за шкалою Глісона [28]. Для виявлення зв'язку між поширеністю ВПЛ і ризиком розвитку РПЗ розраховували об'єднане відношення шансів (ВШШ) і відповідний їм 95%-й довірчий інтервал. Було виявлено значущу позитивну асоціацію між ВПЛ-інфекцією та ризиком розвитку РПЗ (ЗВШ = 1,281).

Генотип типу 16 частіше зустрічався у пацієнтів з РПЗ, що значно збільшувало ризик розвитку раку (ОШ = 1,60). Ризик розвитку РПЗ значно збільшувався у віці 65 років і старше (ООШ = 3,564). Результати цього метааналізу свідчать на користь потенційного патогенетичного зв'язку між ВПЛ-інфекцією і підвищеним ризиком розвитку РПЗ, підтверджуючи, що ВПЛ-інфекція може відігравати певну роль у ризику розвитку РПЗ [28].

**Роль впл інфекції в канцерогенезі сечового міхура.** Рак сечового міхура (PCM) є сьомою найпоширенішою формою раку у світі. Поширеність є найвищою серед чоловіків, де РМП є четвертим серед поширених раків [29]. У Росії захворюваність на РМП з кожним роком зростає. У 2018 р. вперше виявлено 13 479 нових випадків РМП, стандартизований показник склав 13,2 на 100 тис. населення. Приріст захворюваності з 2008 по 2018 р. 28,12% при середньому темпі приросту 2,44% за 2018 р. [5].

Гістологічно 94% РМП є уротеліальними карциномами. Інші випадки включають плоскоклітинну карциному (2%), аденокарциному (2%), мезенхімальні, а також інші пухлини (2%) [30]. Плоскоклітинна карцинома та уротеліальна карцинома з плоскоклітинним диференціюванням часто є пухлинами високого ступеня злоякісності, пов'язаними з поганим прогнозом та гіршим результатом після хірургічного втручання, опромінення та хіміотерапії, порівняно з уротеліальними карциномами [31].

Добре відомими факторами ризику РМП є хронічні урологічні захворювання, наявність супутньої патології, що знижує імунітет (хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма, аутоімунний тиреоїдит тощо), професійні шкідливості у працівників промислових виробництв, паління цигарок, уживання алкоголю, радіаційне опромінення, а також сімейний онкологічний анамнез. Факторами ризику, специфічно пов'язаними з плоскоклітинним РМП, є хронічне подразнення сечового міхура, спричинене тривалим використанням катетерів, і перенесена шистосоматозна інфекція [32]. Нещодавно ВПЛ було розглянуто як збудника плоскоклітинного РМП [33]. У зв'язку з цим останнім часом проводиться все більше досліджень у цій галузі.

У 2019 р. В. Javanmard і співавт. провели дослідження, в якому визначали ДНК ВПЛ у пухлинній тканині та сечі при різних стадіях РМП. Середній вік 110 пацієнтів становив  $61,6 \pm 10$  років, 14 пацієнтів були жіночої статі (12,7%) [34]. Автори вважають, що відбір проб сечі для виявлення ВПЛ так само надійний, як і відбір пухлинної тканини, який можна розглядати як прогностичний. ПЛР для загального праймера ВПЛ у тканині пухлини сечового міхура була позитивною в 3 (9,4%), 22 (38,6%) та 15 (71,4%) пухлинах сечового міхура Ta, T1 і T2 стадій відповідно ( $p < 0,001$ ).

ПЛР для ВПЛ типу 16 у тканині пухлини сечового міхура була позитивною у 2 (6,3%), 10 (17,5%) та 13 (61,9%), а ПЛР для ВПЛ типу 18 - у 1 (3,1%), 14 (24,6%) та 12 (57,1%) пухлинах Ta, T1 та T2 стадій відповідно ( $p < 0,001$ ). 37 (33,6%) зразків сечі були позитивними для загального ВПЛ з використанням ПЛР, а ВПЛ типів 16 і 18 були позитивними в 17 (15,5%) і 14 (12,7%) зразках сечі відповідно. Це дослідження свідчить про те, що ВПЛ-інфекція може бути асоційована з розвитком пізніх стадій карцином сечового міхура [34].

У 2018 р. К.Р. Jørgensen і співавт. провели роботу, в якій оцінювали зв'язок між ВПЛ, онкопротеїном p16INK4a і плоскоклітинним РМП [35]. Пацієнти були розділені на три групи на підставі гістологічного діагнозу. Усього було включено 100 пацієнтів: 50 із плоскоклітинним РМП, 25 - з уротеліальними карциномами і 25 - з уротеліальною карциномою з плоскоклітинним диференціюванням. У пацієнтів було виявлено загальну поширеність ВПЛ: 12/100 (12%), при цьому у 9/50 (18%) пацієнтів із плоскоклітинним РМП.

Загалом надлишкова експресія p16INK4a спостерігалася у 52/100 (52%) пацієнтів. Однак супутній ВПЛ і підвищений показник p16INK4a були виявлені тільки у 4/100 (4%) пацієнтів. У результаті дослідження продемонстровано наявність ВПЛ у п'ятої частини пацієнтів із плоскоклітинним РМП, що може мати значну роль у канцерогенезі плоскоклітинного РМП [35].

У 2018 р. U.K. Mette і співавт. (Індія) вивчили матеріал від 50 пацієнтів з уротеліальною карциномою сечового міхура [36]. Як контроль було включено ще 10 осіб, які були госпіталізовані для трансуретральної резекції передміхурової залози з приводу доброякісної її гіперплазії і (або) уретерореноскопії з приводу сечокам'яної хвороби. Середній вік пацієнтів становив 54,1 року. Зразки тканини аналізували на наявність ДНК ВПЛ типів 16 і 18 з ПЛР. Патоморфологічне дослідження пухлинної тканини проводили для оцінки ступеня диференціювання пухлини.

Загалом у 28 (56%) пацієнтів були діагностовані високодиференційовані пухлини, а у 22 (44%) - низькодиференційовані. У 18 (36%) пацієнтів спостерігалася Т2 або більш висока стадія захворювання. Усі біопсії з пухлиною і контрольні зразки були ВПЛ-негативними. Поширеність ВПЛ в уротелії виявилася дуже низькою, незалежно від стадії та ступеня захворювання, і, отже,

навряд чи він є збудником уротеліального раку сечового міхура в індійській популяції. Однак роль інших типів ВПЛ в етіології РМП потребує уточнення і подальших досліджень на цю тему [36].

**Роль герпесвірусів в канцерогенезі передміхурової залози та сечового міхура.** Нині обговорюється також питання про роль сімейства герпесвірусів в етіології пухлин сечового міхура і передміхурової залози. Герпес-віруси - численна група великих вірусів із лінійною геномною ДНК розміром до 20 тис. нуклеотидних пар. Маючи більш ніж 25 груп, тільки шість достовірно можуть спричиняти захворювання в людини: віруси простого герпесу (ВПГ) типів 1 і 2, вірус герпесу типу 3 (вірус курячої віспи), вірус герпесу типу 4 (вірус Епштейна-Барр, ВЕБ), вірус герпесу типу 5 (цитомегаловірус, ЦМВ) і вірус герпесу типу 6. У літературі дедалі частіше з'являються дані про онкомодулювальний ефект цитомегаловірусної інфекції, вірусу простого герпесу, а також вірусу Епштейна - Барр.

Останніми роками проводиться дедалі більше досліджень щодо ролі різних вірусів у канцерогенезі ПЗ. За даними дослідження Т.Т. Андабекова і співавт. (2010 р.), РПЗ низького ступеня диференціювання спостерігався в пацієнтів із позитивним аналізом на ЦМВ ( $p < 0,05$ ) [37]. Причому в цієї категорії хворих п'ятирічна виживаність після радикальної простатектомії без рецидиву була нижчою (38,1%) порівняно з ЦМВ-негативними чоловіками (96,3%) ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість життя померлих пацієнтів із ЦМВ, які зазнали комбінованого лікування, була меншою, ніж у неінфікованих хворих: 27,71 і 76,6 міс відповідно ( $p < 0,05$ ). Дані проведеного дослідження показують, що інфікованість ЦМВ є важливим критерієм ризику рецидиву захворювання, що слід враховувати під час вибору пацієнтів із РПЗ, які потребують хірургічного лікування [37].

О.Б. Лоран і співавт. (2015) були обстежені 54 пацієнти (44 чоловіки і 10 жінок) з РМП і один пацієнт із виявленою папіломою сечового міхура [38]. При патоморфологічному дослідженні в 72,2% випадків (39 хворих) був виявлений уротеліальний рак із високим ступенем злоякісності, у 25,9% (14 хворих) - рак із низьким потенціалом злоякісності, в одному випадку (1,8%) - папілома сечового міхура. У 15 пацієнтів (27,8%) було встановлено рецидив захворювання. Усім пацієнтам, які беруть участь у дослідженні, також було проведено аналізи крові на імуноглобулін (Ig) G та IgM до простого герпесу I і II типу, ЦМВ, ВЕБ. Результати дослідження виявили високі титри анти-ЦМВ IgG у хворих на РМП. Ба більше, рівень цих антитіл у пацієнтів із рецидивуючим характером пухлини, високим ступенем анаплазії та високою стадією захворювання був набагато вищим. Була статистично достовірна взаємозалежність між наявністю ДНК ЦМВ у пухлині та рівнем анти-ЦМВ IgG, а також стадією процесу, рівнем ранніх антитіл і антитіл до нуклеарного антигену до ВЕБ. Крім того, було виявлено взаємозв'язок між рівнем анти-ЦМВ IgG і стадією процесу, рецидивами пухлини, рівнем ранніх антитіл до ВЕБ, а також значної зміни рівня анти-ВПГІ та II IgG [38].

У 2018 р. І.В. Косова і співавт. обстежили і провели аналіз 100 пацієнтів (72 чоловіків і 28 жінок) 38-90 років із діагнозом "рак сечового міхура". У цьому дослідженні були виконані молекулярно-генетичні, імуноферментні методи діагностики наявності вірусних інфекцій (ВПГ типу 1 і 2, ЦМВ, ВЕБ, а також ВПЛ високого онкогенного ризику), а також патоморфологічне (оцінка лімфоцитарно-плазмоцитарного інфільтрату, активності запалення, цитопатичних змін), імуногістохімічне дослідження (CD31, EGFR, Ki67, p63, p53, CD44, Vcl-2).

Під час цього дослідження було виявлено зв'язок між вивченими показниками наявності поєднаної вірусної інфекції у хворих на РМП. Експресія EGFR і рівень анти-ВЕБ Ig-VCA ( $p = 0,032$ ), проліферативна активність ( $p = 0,05$ ), p53 ( $p = 0,025$ ) корелювали у пацієнтів із наявністю вірусних ДНК у пухлинній тканині, а також наявність ЦМВ мала взаємозв'язок із вогнищевою гіперплазією у вигляді фолікулів ( $p = 0,012$ ), койлоцитозом ( $p = 0,028$ ), наявністю лейкоцитів ( $p = 0,012$ ) та еозинофілів ( $p = 0,012$ ). Інфікованість пухлинних тканин високоонкогенними штамми ВПЛ впливала на проліферативну активність ( $p = 0,05$ ), койлоцитоз і фактори неоангіогенезу ( $p = 0,008$ ). Підвищення проліферативної активності, експресії чинників апоптозу, ростових чинників і чинників неоангіогенезу в пацієнтів із наявністю вірусних ДНК у пухлинній тканині свідчить про несприятливий перебіг пухлинного процесу [39].

**Висновки.** Поглиблене вивчення питання про те, як віруси герпесу і папіломи людини впливають на походження злоякісних пухлин передміхурової залози та сечового міхура, а також на перебіг цих захворювань і прогноз їхнього розвитку, може стати джерелом інформації для розроблення нових підходів до їхньої діагностики, профілактики та моніторингу захворюваності. Крім того, в подальшому отримані дані можуть бути використані в практичній медицині. Це, своєю чергою, може значно поліпшити ситуацію з п'ятирічним виживанням пацієнтів.

Проведений аналіз наявної літератури засвідчив актуальність проведення діагностики інфікування вірусами герпесу і папіломи людини в чоловічій популяції населення з метою своєчасного лікування. Безсумнівно, це стане однією з ланок профілактики розвитку злоякісних пухлин передміхурової залози і сечового міхура.

**Література:**

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D., Forman, D., Bray, F. (2015). *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int. J. Cancer*. 136(5), pp. 359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. The Global Cancer Observatory. URL: <http://gco.iarc.fr>
3. Прилепская, Е., Мальцев, Е., Колонтарев, К., Говоров, А., Раснер, П., Васильев, А., Садченко, А., Дьяков, В., Пушкарь, Д. (2015). *Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов радикальной простатэктомии – позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной*. *Онкоурология*. 11(4), сс. 54–58. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58.
4. Schröder, F., Roobol, M. (2012). *Prostate cancer epidemic in sight?* *Eur. Urol.* 61(6), pp. 1093–1095. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.019.
5. Злокачественные новообразования. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019, сс. 250.
6. Delongchamps, N., Singh, A., Haas, G. (2006). *The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer*. *Cancer Control*. 13(3), pp. 158–168. DOI: 10.1177/107327480601300302.
7. Сиразиев, А., Хасанова, Г., Ульянин, М. (2019). Факторы риска рака предстательной железы. *Медицинский альманах*. 3-4(60), сс. 110–114. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114.
8. Chen, C., Hsu, W., Yang, H., Lee, M., Chen, H., Chien, Y., You, S. (2014). *Epidemiology of virus infection and human cancer. Recent Results Cancer Res*. 93, pp. 11–32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8\_2.
9. Coussens, L., Werb, Z. (2002). *Inflammation and cancer*. *Nature*. 420(6917), pp. 8607. DOI: 10.1038/nature01322.

10. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. (2008). *Cancer-related inflammation*. *Nature*. 454(7203), pp. 436–444. DOI:10.1038/nature07205.
11. Heidegger, I., Borena, W., Pichler, R. (2015). *The role of human papilloma virus in urological malignancies*. *Anticancer Res*. 35(5), pp. 2513–2519.
12. Gillison, M., Chaturvedi, A., Anderson, W., Fakhry, C. (2015). *Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma*. *J. Clin. Oncol*. 33(29), pp. 3235–3242. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
13. Gao, G., Smith, D. (2016). *Human papillomavirus and the development of different cancers*. *Cytogenet. Genome Res*. 150(3-4), pp. 185–193. DOI: 10.1159/000458166.
14. Stratton, K., Culkin, D. (2016). *A contemporary review of HPV and penile cancer*. *Oncology (Williston Park)*. 30(3), pp. 245–249.
15. Nelson, V., Benson, A. 3rd. (2017). *Epidemiology of anal canal cancer*. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 26(1), pp. 9–15. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.001.
16. Волгарева, Г., Ермилова, В. (2019). Обнаружение онкогена E7 вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 18(1), сс. 37–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
17. Jiang, J., Li, J., Yunxia, Z., Zhu, H., Liu, J., Pumill, C. (2013). The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One*. 8(12), pp. 85-179. DOI: 10.1371/journal.pone.0085179.
18. Sfanos, K., Isaacs, W., De Marzo, A. (2013). Infections and inflammation in prostate cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol*. 1(1), pp. 3–11.
19. Caini, S., Gandini, S., Dudas, M., Bremer, V., Severi, E., Gherasim, A. (2014). Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a

systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 38(4), pp. 329–338. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002.

20. Taverna, G., Pedretti, E., Di Caro, G., Borroni, E., Marchesi, F., Grizzi, F. (2015). Inflammation and prostate cancer: friends or foe? *Inflamm. Res.* 64(5), pp. 275–286. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2.

21. McNicol, P., Dodd, J. (1990). Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J. Clin. Microbiol.* 28(3), pp. 409–412. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990.

22. Волгарева, Г., Ермилова, В., Хачатурян, А., Татарский, В., Матвеев, В., Павлова, Л. (2017). Детекция с помощью полимеразной цепной реакции генетического материала вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 3(4), сс. 51–54. DOI:10.17650/1726-9776-2017-13-4-51-54 /

23. Atashafrooz, F., Rokhbakhsh-Zamin, F. (2016). Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, Southeast of Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 1(8), pp. 3953–3958.

24. Huang, L., Wu, M., He, J., Wei, Z., Lü, W., Song, X., Zhang, Y., Wu, S., Yin, Y., Fan, Y. (2016). Correlation of highrisk HPV 16/18 infections with prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 22(6), pp. 501–505. PMID: 28963837.

25. Glenn, W., Ngan, C., Amos, T., Edwards, R., Swift, J., Lutze-Mann, L., Shang, F., Whitaker, N., Lawson, J. (2017). High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer.* 12, pp. 46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2.

26. Medel-Flores, O., Valenzuela-Rodríguez, V., Ocadiz-Delgado, R., Castro-Muñoz, L., Hernández-Leyva, S., Lara-Hernández, G., Silva-Escobedo, J., Vidal, P., Sánchez-Monroy V. (2018). Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet. Mol. Biol.* 41(4), pp. 781–789. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331.
27. Russo, G., Calogero, A., C21ondorelli, R., Scalia, G., Morgia, G., La Vignera, S. (2020). Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 23(2), pp. 132–138. DOI: 10.1080/13685538.
28. Moghoofei, M., Keshavarz, M., Ghorbani, S. et al. (2019). Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 15(5), pp. 59–67. DOI: 10.1111/AJCO.13124.
29. Jørgensen, K., Jensen, J. (2020). Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS.* 128(2), pp. 72–79. DOI: 10.1111/apm.13016.
30. National clinical guidelines for treatment of bladder tumors in Denmark. *Denmark: Danish Bladder Cancer Group (DaBlaCa).* 2017. URL: [https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686\\_dablacadata\\_aarsrapport\\_2017\\_2\\_endelig.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_2_endelig.pdf)
31. Huang, W., Williamson, S., Rao, Q., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Eble, J., Grignon, D., Idrees, M., Emerson, R., Zhou, X., Zhang, S., Baldrige, L., Hahn, N., Wang, M., Koch, M., Cheng, L. (2013). Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum. Pathol.* 44(10), pp. 1989–1997. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.005.
32. Westenend, P., Stoop, J., Hendriks, J. (2001). Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with

squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int.* 88(3), pp. 198–201. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02230.x.

33. Kim, S., Joung, J., Chung, J., Park, W., Lee, K., Seo, H. (2014). *Detection of human papillomavirus infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder cancer with squamous differentiation.* PLoS One. 9(3), pp. 25-35. DOI: 10.1371/journal.pone.0093525.

34. Javanmard, B., Barghi, M., Amani, D., Fallah Karkan, M., Mazloomfard, M. (2019). Human papilloma virus DNA in tumor tissue and urine in different stage of bladder cancer. *Urol. J.* 16(4), pp. 352–356. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4181.

35. Jørgensen, K., Høyer, S., Jakobsen, J., Jensen, T., Marcussen, N., Wrist Lam, G., Hasselager, T., Thind, P., Toft, B., Steiniche, T., Jensen, J. (2018). Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: DaBlaCa-10 study. *Scand. J. Urol.* 52(5-6), pp. 371–376. DOI:10.1080/21681805.2018.1531920.

36. Mete, U., Shenvi, S., Singh, M., Chakraborti, A., Kakkar, N., Ratho, R., Mandal, A. (2018). Human Papillomavirus in Urothelial Carcinoma of Bladder: An Indian study. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 8(4), pp. 217–219. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_91\_18.

37. Андабеков, Т. (2010). *Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы: дис. СПб., сс. 98.*

38. Лоран, О., Синякова, Л., Гундорова, Л., Косов, В., Косова, И., Колбасов, Д., Дольнов, И., Кононков, И., Кандинова, Ю. (2015). *Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология.* 3, сс. 32–37.

39. Косова, И., Лоран, О., Синякова, Л. и др. (2018). Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. *Consilium Medicum*. 20(7), сс. 30–36. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.30-36.

**References:**

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D., Forman, D., Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 136(5), pp. 359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. The Global Cancer Observatory. URL: <http://gco.iarc.fr>.
3. Prilepskaya, E., Maltsev, E., Kolontarev, K., Govorov, A., Rasner, P., Vasiliev, A., Sadchenko, A., Dyakov, V., Pushkar, D. (2015). Comparative analysis of functional and oncologic outcomes of radical prostatectomy - posterolateral, laparoscopic and robot-assisted. *Oncourology*. 11(4), pp. 54-58. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58.
4. Schröder, F., Roobol, M. (2012). Prostate cancer epidemic in sight? *Eur. Urol*. 61(6), pp. 1093-1095. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.019.
5. Malignant neoplasms. ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU "NMIC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2019, pp. 250.
6. Delongchamps, N., Singh, A., Haas, G. (2006). The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 13(3), pp. 158-168. DOI: 10.1177/107327480601300302.
7. Siraziev, A., Khasanova, G., Ulyanin, M. (2019). Risk factors of prostate cancer. *Medical Almanac*. 3-4(60), pp. 110-114. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114.
8. Chen, C., Hsu, W., Yang, H., Lee, M., Chen, H., Chien, Y., You, S. (2014). Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 93, pp. 11-32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8\_2.

9. Coussens, L., Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*. 420(6917), pp. 8607. DOI: 10.1038/nature01322.
10. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*. 454(7203), pp. 436-444. DOI:10.1038/nature07205.
11. Heidegger, I., Borena, W., Pichler, R. (2015). The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res.* 35(5), pp. 2513-2519.
12. Gillison, M., Chaturvedi, A., Anderson, W., Fakhry, C. (2015). Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 33(29), pp. 3235-3242. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
13. Gao, G., Smith, D. (2016). Human papillomavirus and the development of different cancers. *Cytogenet. Genome Res.* 150(3-4), pp. 185-193. DOI: 10.1159/000458166.
14. Stratton, K., Culkin, D. (2016). A contemporary review of HPV and penile cancer. *Oncology (Williston Park)*. 30(3), pp. 245-249.
15. Nelson, V., Benson, A. 3rd. (2017). Epidemiology of anal canal cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 26(1), pp. 9-15. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.001.
16. Volgareva, G., Ermilova, V. (2019). Detection of human papillomavirus type 18 oncogene E7 in patients with prostate cancer. *Russian biotherapeutic journal.* 18(1), pp. 37-41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
17. Jiang, J., Li, J., Yunxia, Z., Zhu, H., Liu, J., Pumill, C. (2013). The role of prostatitis in prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 8(12), pp. 85-179. DOI: 10.1371/journal.pone.0085179.
18. Sfanos, K., Isaacs, W., De Marzo, A. (2013). Infections and inflammation in prostate cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* 1(1), pp. 3-11.

19. Caini, S., Gandini, S., Dudas, M., Bremer, V., Severi, E., Gherasim, A. (2014). Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 38(4), pp. 329-338. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002.
20. Taverna, G., Pedretti, E., Di Caro, G., Borroni, E., Marchesi, F., Grizzi, F. (2015). Inflammation and prostate cancer: friends or foe? *Inflamm. Res.* 64(5), pp. 275-286. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2.
21. McNicol, P., Dodd, J. (1990). Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J. Clin. Microbiol.* 28(3), pp. 409-412. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990.
22. Volgareva, G., Ermilova, V., Khachatryan, A., Tatarsky, V., Matveev, V., Pavlova, L. (2017). Polymerase chain reaction detection of human papillomavirus type 16 genetic material in surgical material from prostate cancer patients. *Oncourology.* 3(4), pp. 51-54. DOI:10.17650/1726-9776-2017-13-4-51-54 /
23. Atashafrooz, F., Rokhbakhsh-Zamin, F. (2016). Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, Southeast of Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 1(8), pp. 3953-3958.
24. Huang, L., Wu, M., He, J., Wei, Z., Lü, W., Song, X., Zhang, Y., Wu, S., Yin, Y., Fan, Y. (2016). Correlation of highrisk HPV 16/18 infections with prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 22(6), pp. 501-505. PMID: 28963837.
25. Glenn, W., Ngan, C., Amos, T., Edwards, R., Swift, J., Lutze-Mann, L., Shang, F., Whitaker, N., Lawson, J. (2017). High-risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer.* 12, pp. 46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2.

26. Medel-Flores, O., Valenzuela-Rodríguez, V., Ocadiz-Delgado, R., Castro-Muñoz, L., Hernández-Leyva, S., Lara-Hernández, G., Silva-Escobedo, J., Vidal, P., Sánchez-Monroy V. (2018). Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet. Mol. Biol.* 41(4), pp. 781-789. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331.
27. Russo, G., Calogero, A., C21ondorelli, R., Scalia, G., Morgia, G., La Vignera, S. (2020). Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 23(2), pp. 132-138. DOI: 10.1080/13685538.
28. Moghoofei, M., Keshavarz, M., Ghorbani, S. et al. (2019). Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 15(5), pp. 59-67. DOI: 10.1111/AJCO.13124.
29. Jørgensen, K., Jensen, J. (2020). Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS.* 128(2), pp. 72-79. DOI: 10.1111/apm.13016.
30. National clinical guidelines for treatment of bladder tumors in Denmark. Denmark: Danish Bladder Cancer Group (DaBlCa). 2017. URL: [https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686\\_dablacadata\\_aarsrapport\\_2017\\_2\\_endelig.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_2_endelig.pdf)
31. Huang, W., Williamson, S., Rao, Q., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Eble, J., Grignon, D., Idrees, M., Emerson, R., Zhou, X., Zhang, S., Baldrige, L., Hahn, N., Wang, M., Koch, M., Cheng, L. (2013). Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum. Pathol.* 44(10), pp. 1989-1997. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.005.
32. Westenend, P., Stoop, J., Hendriks, J. (2001). Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with

squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int.* 88(3), pp. 198-201. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02230.x.

33. Kim, S., Joung, J., Chung, J., Park, W., Lee, K., Seo, H. (2014). Detection of human papillomavirus infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder cancer with squamous differentiation. *PLoS One.* 9(3), pp. 25-35. DOI: 10.1371/journal.pone.0093525.

34. Javanmard, B., Barghi, M., Amani, D., Fallah Karkan, M., Mazloomfard, M. (2019). Human papilloma virus DNA in tumor tissue and urine in different stages of bladder cancer. *Urol. J.* 16(4), pp. 352-356. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4181.

35. Jørgensen, K., Høyer, S., Jakobsen, J., Jensen, T., Marcussen, N., Wrist Lam, G., Hasselager, T., Thind, P., Toft, B., Steiniche, T., Jensen, J. (2018). Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: The DaBlCa-10 study. *Scand. J. Urol.* 52(5-6), pp. 371-376. DOI:10.1080/21681805.2018.1531920.

36. Mete, U., Shenvi, S., Singh, M., Chakraborti, A., Kakkar, N., Ratho, R., Mandal, A. (2018). Human Papillomavirus in Urothelium and Carcinoma of the Bladder: An Indian study. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 8(4), pp. 217-219. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_91\_18.

37. Andabekov, T. (2010). Influence of cytomegalovirus infection on the clinical course of prostate cancer: a PhD thesis. 98.

38. Laurent, O., Sinyakova, L., Gundorova, L., Kosov, V., Kosova, I., Kolbasov, D., Dolnov, I., Kononkov, I., Kandinova, Y. (2015). The role of some viruses in the carcinogenesis of bladder cancer. *Experimental and clinical urology.* 3, pp. 32-37.

39. Kosova, I., Laurent, O., Sinyakova, L. et al. (2018). Combined viral infection in bladder cancer. *Consilium Medicum.* 20(7), pp. 30-36. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.30-36.