

Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы

А.А. Камалов^{1,2}, Л.М. Михалева^{3,4}, В.К. Карпов^{1,2,4}, Д.А. Охоботов^{1,2}, Т.Б. Тахирзаде⁴, А.М. Пшихачев^{1,2,4},
О.Ю. Нестерова^{1,2}, Б.М. Шапаров^{2,4}, А.А. Стригунов^{1,2}, В.В. Печникова^{3,4}, О.А. Османов^{2,4}

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10;

²факультет фундаментальной медицины, кафедра урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42

Контакты: Омар Асланович Османов omar_osmanov07@mail.ru

Цель исследования – оценить частоту встречаемости различных вирусов в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и раке (РПЖ) предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 145 пациентов, прооперированных по поводу ДГПЖ ($n = 79$) или РПЖ ($n = 66$) в период с 2019 по 2023 г. В полученных образцах операционного материала была проведена полимеразная цепная реакция в режиме реального времени на наличие вирусов папилломы человека (ВПЧ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6-го типа (HHV-6).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 68,2 года. Вирусы в ткани предстательной железы встречались у 40,7 % пациентов общей выборки: у 35,4 % пациентов с ДГПЖ и у 47,0 % пациентов с РПЖ ($p = 0,159$). Наиболее распространенным вирусом, выявляемым в общей выборке пациентов, оказался ВЭБ, встречающийся у 18,6 % пациентов: у 16,5 % – с ДГПЖ и у 21,2 % – с РПЖ ($p = 0,464$). Вторым по распространенности оказался HHV-6 (у 9,0 % пациентов: у 19,7 % – с РПЖ и 0 % – с ДГПЖ; $p < 0,001$), а третьим – ЦМВ (у 7,6 % пациентов: у 2,5 % – с ДГПЖ и у 13,6 % – с РПЖ; $p = 0,027$). При объединении всех типов ВПЧ распространенность ВПЧ составляла 10,3 %, однако отдельные подтипы встречались в единичных случаях и их распространенность в общей выборке не превышала 2,1 %. Распространенность ВПЧ (все типы) составила 16,5 % у пациентов с ДГПЖ и 3,0 % у пациентов с РПЖ ($p = 0,018$).

Заключение. У пациентов с заболеваниями предстательной железы практически в половине случаев встречается вирусная инфекция, локализуемая в ткани предстательной железы. Для пациентов с РПЖ наиболее характерными являются ЦМВ и HHV-6. Последний не встречается у пациентов с ДГПЖ. ВЭБ в равной степени представлен среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гиперплазия предстательной железы, микробиом, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К. и др. Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы. Онкоурология 2025;21(1):25–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34>

Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer

A.A. Kamalov^{1,2}, L.M. Mikhaleva^{3,4}, V.K. Karpov^{1,2,4}, D.A. Okhobotov^{1,2}, T.B. Takhirzade⁴, A.M. Pshikhachev^{1,2,4},
O.Yu. Nesterova^{1,2}, B.M. Shaparov^{2,4}, A.A. Strigunov^{1,2}, V.V. Pechnikova^{3,4}, O.A. Osmanov^{2,4}

¹Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Faculty of Fundamental Medicine, Department of Urology and Andrology, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³Scientific Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Russian National Research Center for Surgery named after B.V. Petrovsky; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia

Contacts: Omar Aslanovich Osmanov omar_osmanov07@mail.ru

Aim. To evaluate the incidence of various viruses in prostate tissue in benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The study included 145 patients who were operated on for BPH ($n = 79$) or PCa ($n = 66$) in the period between 2019 and 2023. Real-time polymerase chain reaction was performed in the obtained samples of surgical material to determine the presence of human papillomavirus (HPV), herpes simplex viruses type 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV), herpes virus type 6 (HHV-6).

Results. Mean age of patients was 68.2 years. Viruses in prostate tissue were found in 40.7 % of patients in the total cohort: in 35.4 % of patients with BPH and in 47.0 % of patients with PCa ($p = 0.159$). The most common virus detected in the total cohort of patients was EBV which was found in 18.6 % of patients: in 16.5 % of patients with BPH and in 21.2 % of patients with PCa ($p = 0.464$). The second most common was HHV-6 (9.0 % of patients of the total cohort: 19.7 % of patients with PCa and in 0 % with BPH, $p < 0.001$), and the third was CMV (7.6 % of patients: 2.5 % of patients with BPH and 13.6 % of patients with PCa, $p = 0.027$). When combining all HPV types, the prevalence of HPV was 10.3 %, but individual subtypes were found in isolated cases and their incidence in the total cohort did not exceed 2.1 %. The incidence of HPV (all types) was 16.5 % in patients with BPH and 3.0 % in patients with PCa ($p = 0.018$).

Conclusion. In patients with prostate diseases, almost half of the cases have viral infection localized in the prostate tissue. CMV and HHV-6 are the most common in patients with PCa. The latter was not found in patients with BPH. EBV is equally represented among patients with BPH and PCa.

Keywords: prostate cancer, prostatic hyperplasia, microbiome, polymerase chain reaction

For citation: Kamalov A.A., Mikhaleva L.M., Karpov V.K. et al. Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):25–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34>

Введение

Предстательная железа отличается специфическим набором микроорганизмов, составляющих ее собственный микробиом [1, 2]. Подавляющая часть структуры микробиома представлена бактериями, однако в последние годы активное внимание уделяется вирусам, которые, хоть и реже, но все же присутствуют и длительно персистируют в ткани предстательной железы [1, 3]. Среди вирусов в ткани предстательной железы неоднократно обнаруживались различные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) [4], цитомегаловирус (ЦМВ) [5], вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [6], а также различные представители семейства герпесвирусов [5].

Учитывая взаимосвязь данных вирусов с некоторыми онкологическими заболеваниями, такими как рак шейки матки, рак желудка, исследователи активно занимаются изучением их возможной ассоциации с заболеваниями предстательной железы, в частности с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ), связанной с пролиферацией клеток предстательной железы, обсуждая также и возможную роль вирусов в канцерогенезе последней [7]. В качестве возможного механизма канцерогенеза обсуждаются воспалительный каскад реакций, возникающий на фоне сопутствующей вирусной инфекции, гормональные перестройки, запускаемые вирусами локально в ткани предстательной

железы, а также непосредственный онкогенный эффект, связанный с генетическими перестройками и дисрегуляцией клеточного цикла [8].

Тем не менее потенциальная взаимосвязь между вирусными агентами, способными персистировать в ткани, и заболеваниями предстательной железы все еще находится на стадии активного обсуждения [9].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости различных вирусов в ткани предстательной железы при ДГПЖ и раке предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 145 пациентов, прооперированные по поводу ДГПЖ или РПЖ в период с 2019 по 2023 г. РПЖ на дооперационном этапе был подтвержден у всех пациентов путем патоморфологического исследования биопсийного материала. Пациентам с ДГПЖ ($n = 79$) была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы, а пациентам с РПЖ ($n = 66$) — лапароскопическая или робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В полученных образцах операционного материала проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени на наличие ВПЧ, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1/2), ЦМВ, ВЭБ, вируса герпеса 6-го типа (HHV-6).

Биологический материал

Для проведения ПЦР использовали нативную ткань предстательной железы, фрагменты которой размерами $5 \times 5 \times 5$ мм были отобраны в процессе патоморфологического исследования и помещены по отдельности в криопробирки с 1 мл реагента IntactRNA (Евроген, Россия) — фиксатор, предназначенный для быстрой стабилизации клеточных нуклеиновых кислот в тканях. Далее образцы были инкубированы в течение 1 ч при комнатной температуре (согласно инструкции к реагенту), а затем помещены в холодильник с температурой -70°C . Непосредственно перед исследованием образцы ткани размораживали, фиксатор IntactRNA удаляли с использованием механического одноканального дозатора, после чего ткань гомогенизировали в пробирках типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл с помощью одноразовых тefлоновых пестиков. Полученный гомогенизат незамедлительно использовали для выделения ДНК.

Выделение ДНК из образцов ткани

ДНК выделяли с помощью набора реагентов ExtractDNA Blood & Cells (Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Выявление ДНК ВПЧ проводили с использованием набора для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (Центральный НИИ эпидемиологии, Россия); ДНК HSV-1/2 — с помощью набора для ПЦР «АмплиПрайм® HSV I/HSV II» (Некст Био, Россия); ДНК ЦМВ, ВЭБ, HHV-6 — с помощью набора реагентов для ПЦР «АмплиПрайм® EBV/CMV/HHV6» (Некст Био, Россия).

Проводили количественную ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы вместе с контрольными образцами. Несмотря на это, оценивались присутствие и количество каждого из генотипов в формате «геномный эквивалент на реакцию» с известной концентрацией фрагментов вирусной ДНК. Постановка ПЦР выполнялась в стандартных прозрачных ПЦР-планшетах на 96 лунок с помощью термоциклера C1000 с оптическим модулем CFX96 Touch (Bio Rad, США), по программе температурного цикла и режима измерения флуоресценции согласно инструкциям к вышеуказанным наборам реагентов для ПЦР. Полученные прибором данные измерения уровня флуоресценции по 4 каналам детекции обрабатывали с помощью программы CFX Manager v.3.0 (Bio Rad, США). Значение концентрации ДНК человека в образцах ДНК по фрагменту β -глобинового гена составляло не менее 1000 геномных эквивалентов на реакцию, при построении калибровочной прямой коэффициент корреляции (r^2) составил не менее 0,9, показатель эффективности ПЦР по стандартным образцам — в диапазоне 0,8–1,2.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12 и Microsoft Excel. Оценку нормальности распределения выполняли с применением критерия Колмогорова—Смирнова. Показатели в 2 группах для непрерывных нормально распределенных переменных сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, для непрерывных ненормально распределенных переменных — критерия Манна—Уитни, для номинальных переменных — χ^2 -критерия, χ^2 -критерия с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 145 мужчин с заболеваниями предстательной железы: 66 (45,5 %) — с РПЖ, 79 (54,5 %) — с ДГПЖ. Средний возраст пациентов составил 68,2 года (стандартное отклонение 8,7 года), средний объем предстательной железы по результатам трансректального ультразвукового исследования — $68,2 \text{ см}^3$ (стандартное отклонение $20,9 \text{ см}^3$). Медиана уровня простатического специфического антигена в изучаемой нами выборке составила 5,1 нг/мл (25–75 % — 2,8–9,3 нг/мл). У большинства пациентов заболевания предстательной железы имели клинические проявления (82,1 %) — чаще всего учащенное мочеиспускание (55,2 %), затрудненное мочеиспускание (51,7 %). Ночную поллакию отмечали 48,3 % пациентов. На дооперационном этапе 19,3 % мужчин имели цистостомический дренаж. Сравнительная характеристика пациентов с учетом основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических показателей представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в каждой из групп оказался сопоставим ($p = 0,260$). Дополнительно было показано, что для пациентов группы ДГПЖ характерен меньший уровень простатического специфического антигена, а также больший средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования, чем для пациентов с РПЖ. Соответственно, пациенты с ДГПЖ чаще имели клинические проявления заболевания, выражающиеся в наличии учащенного и затрудненного мочеиспускания, обусловленного в первую очередь инфравезикальной обструкцией. После исследования гистологического материала оказалось, что у пациентов с ДГПЖ чаще наблюдаются атрофические явления в предстательной железе.

Распределение различных вирусов в ткани предстательной железы пациентов с ДГПЖ и РПЖ представлено в табл. 2. Как видно из табл. 2, вирусы в ткани предстательной железы встречались у 59 (40,7 %) па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы

Table 1. Comparison of the main clinical, laboratory and morphological characteristics of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Характеристика Characteristic	Общая выборка (n = 145) Total cohort (n = 145)	ДГПЖ (n = 79) BPH (n = 79)	РПЖ (n = 66) PCa (n = 66)	p
Возраст (среднее ± SD), лет Age (mean ± SD), years	68,2 ± 8,7	69,0 ± 9,0	67,3 ± 8,3	0,260
Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ (среднее ± SD), см ³ Prostate volume per TRUS (mean ± SD), cm ³	62,0 ± 20,9	69,2 ± 19,7	53,5 ± 19,1	<0,001
Медиана уровня простатического специфического антигена (25–75 %), нг/мл Median prostate-specific antigen (25–75 %), ng/mL	5,1 (2,8–9,3)	3,2 (2,0–5,1)	9,1 (6,2–15,8)	<0,001*
Клинические проявления, n (%) Clinical manifestations, n (%)	119 (82,1)	72 (91,1)	47 (71,2)	0,002*
Учащенное мочеиспускание, n (%) Frequent urination, n (%)	80 (55,2)	61 (77,2)	19 (28,8)	<0,001*
Ночная поллакиурия, n (%) Nocturia, n (%)	70 (48,3)	36 (45,6)	34 (51,5)	0,476*
Затрудненное мочеиспускание, n (%) Strangury, n (%)	75 (51,7)	52 (65,8)	23 (34,9)	<0,001*
Наличие цистостомы, n (%) Presence of cystostomy, n (%)	28 (19,3)	17 (21,5)	11 (16,7)	0,461*
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant disorders, n (%):				
желудочно-кишечного тракта of the gastrointestinal tract	86 (59,3)	46 (58,2)	40 (60,6)	0,772*
нервной системы of the nervous system	47 (32,4)	28 (35,4)	19 (28,8)	0,394*
эндокринной системы of the endocrine system	37 (25,5)	20 (25,3)	17 (25,8)	0,952*
сердечно-сосудистой системы of the cardiovascular system	92 (63,4)	56 (70,9)	36 (54,6)	0,042*
Наличие атрофии в материале, n (%) Presence of atrophy in the material, n (%)	37 (37,8)	31 (65,6)	6 (12,0)	<0,001*
Медиана числа койко-дней (25–75 %) Median bed-days (25–75 %)	6 (5–7)	6 (5–7)	7 (5–7)	0,020

* χ^2 -критерий Пирсона.

Примечание. SD – стандартное отклонение; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование.

*Pearson's χ^2 -test.

Note. SD – standard deviation; TRUS– transrectal ultrasound.

пациентов общей выборки, в то время как у остальных 59,3 % пациентов вирус в ткани предстательной железы отсутствовал. У 8 (5,5 %) пациентов в ткани предстательной железы определялось 2 вируса и более, в то время как у оставшихся 51 пациента – только 1 тип вируса. У 6 из 8 пациентов определялись 2 вируса, в то время как у 2 пациентов – по 3 вируса. В связи с этим общее число пациентов с вирусами составило 59, в то время как общее количество вирусов – 69 (за счет пациентов с несколькими вирусами).

Наиболее распространенным вирусом, выявляемым в общей выборке пациентов, оказался ВЭБ, встречающийся у 18,6 % пациентов. Вторым по распространенности был HHV-6 (9,0 %), третьим – ЦМВ (7,6 %). При объединении всех типов ВПЧ распространенность этого вируса составляла 10,3 %, однако отдельные подтипы встречались в единичных случаях и их распространенность в общей выборке не превышала 2,1 %. Графическое представление различных вирусов в ткани предстательной железы у пациентов общей выборки представлено на рис. 1.

Таблица 2. Сравнительная характеристика распределения вирусов у пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы

Table 2. Comparative characteristics of distribution of viruses in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Вирус Virus	n (%)	ДГПЖ (n = 79) BPH (n = 79)	РПЖ (n = 66) PCa (n = 66)	p
Наличие вирусов Presence of viruses	59 (40,7)	28 (35,4)	31 (47,0)	0,159*
ВПЧ (все типы): HPV (all types):	15 (10,3)	13 (16,5)	2 (3,0)	0,018**
ВПЧ-16 HPV 16	2 (1,4)	2 (2,6)	0	0,291***
ВПЧ-18 HPV 18	0	0	0	—
ВПЧ-31 HPV 31	2 (1,4)	2 (2,6)	0	0,291***
ВПЧ-33 HPV 33	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-35 HPV 35	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-39 HPV 39	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,5)	0,705***
ВПЧ-45 HPV 45	0	0	0	—
ВПЧ-51 HPV 51	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-52 HPV 52	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,5)	0,705***
ВПЧ-56 HPV 56	3 (2,1)	2 (2,6)	1 (1,5)	0,563***
ВПЧ-58 HPV 58	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-59 HPV 59	0	0	0	—
ВПЧ-66 HPV 66	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-68 HPV 68	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
HSV-1/2	1 (0,7)	0	1 (1,5)	0,455***
ЦМВ CMV	11 (7,6)	2 (2,5)	9 (13,6)	0,027**
ВЭБ EBV	27 (18,6)	13 (16,5)	14 (21,2)	0,464*
HHV-6	13 (9,0)	0	13 (19,7)	<0,001**

* χ^2 -критерий Пирсона.

** χ^2 -критерий с поправкой Йейтса.

*** Критерий Фишера.

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; HSV-1/2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; HHV-6 — вирус герпеса 6-го типа.

*Pearson's χ^2 -test.

** χ^2 -test with Yates' correction.

***Fisher's exact test.

Note. HPV — human papilloma virus; HSV-1/2 — herpes simplex virus types 1 and 2; CMV — cytomegalovirus; EBV — Epstein—Barr virus; HHV-6 — human herpesvirus type 6.

Сравнительная характеристика распределения вирусов в гистологическом материале пациентов с ДГПЖ и РПЖ также представлена в табл. 2. Среди пациентов с ДГПЖ чаще всего встречались ВПЧ (16,5 %) и ВЭБ (16,5 %). Рас-

пределение ВПЧ по подтипам оказалось единичным, т. е. распространенность каждого отдельного подтипа не превышала 2,6 %. Среди пациентов с РПЖ чаще всего встречались 3 вируса — ВЭБ (21,2 %), HHV-6

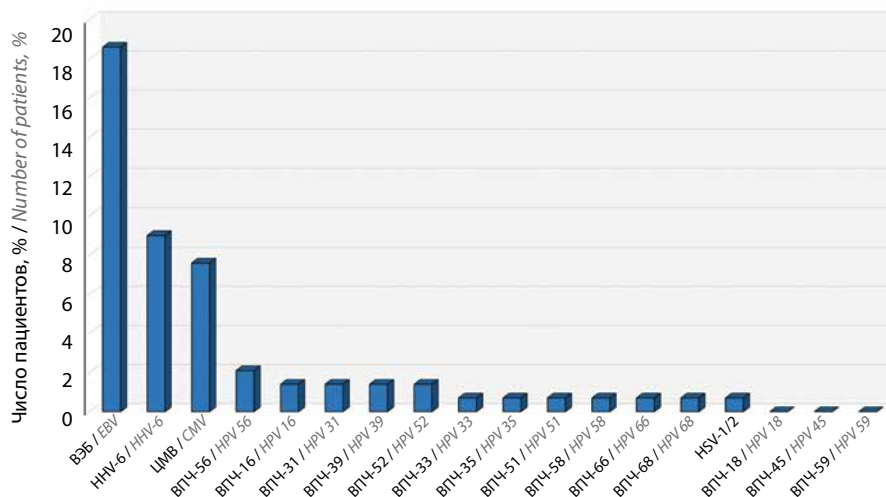


Рис. 1. Распределение вирусов в гистологическом материале общей выборки пациентов. Здесь и на рис. 2: ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; HHV-6 – вирус герпеса 6-го типа; ЦМВ – цитомегаловирус; ВПЧ – вирус папилломы человека; HSV-1/2 – вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов
Fig. 1. Distribution of viruses in histological material of the total patient cohort. Here and in Fig. 2: EBV – Epstein–Barr virus; HHV-6 – human herpesvirus type 6; CMV – cytomegalovirus; HPV – human papilloma virus; HSV-1/2 – herpes simplex virus types 1 and 2

(19,7 %) и ЦМВ (13,6 %). Отличительной особенностью стало то, что HHV-6 не встречался ни у одного пациента с ДГПЖ и был характерен именно для РПЖ. Аналогичная закономерность наблюдалась для ЦМВ, который обнаруживался всего у 2 (2,5 %) пациентов с ДГПЖ и у 9 (13,6 %) пациентов с РПЖ.

Вирусы чаще встречались среди пациентов с РПЖ (47,0 %) по сравнению с пациентами с ДГПЖ (35,4 %), однако данные различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,159$). При сравнении распределения вирусов в 2 группах оказалось, что частота встречаемости ВПЧ, ЦМВ и HHV-6 статистически значимо отличается у па-

циентов с ДГПЖ и РПЖ, в то время как для остальных вирусов, в том числе ВЭБ, различия оказались статистически незначимыми. ВПЧ оказался более характерен для пациентов с ДГПЖ: среди пациентов с ДГПЖ он встречался в 16,5 % случаев, среди пациентов с РПЖ – в 3,0 % ($p = 0,018$). ЦМВ был более распространен среди пациентов с РПЖ: среди пациентов с ДГПЖ – в 2,5 % случаев, среди пациентов с РПЖ – в 13,6 % ($p = 0,027$). HHV-6 был обнаружен только у пациентов с РПЖ (в 19,7 % случаев) и не выявлялся у пациентов с ДГПЖ ($p < 0,001$). Графическое представление полученных в ходе сравнения данных представлено на рис. 2.

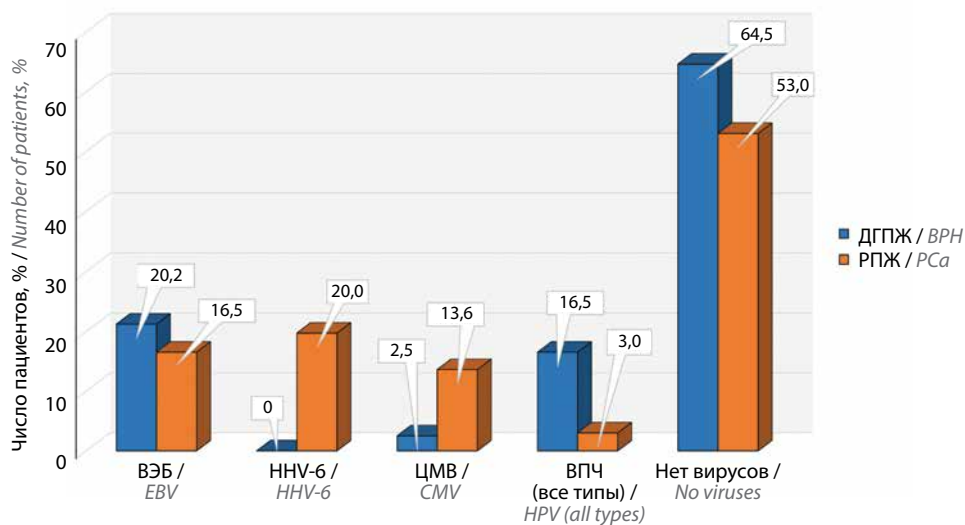


Рис. 2. Сравнение распределения вирусов в группах пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы
Fig. 2. Comparison of distributions of viruses in groups of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Обсуждение

Рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре распространенности онкологических заболеваний во всем мире [10]. В качестве одного из возможных факторов риска рассматривается инфекционная природа, в частности бактериальные и вирусные агенты, составляющие микробиом предстательной железы [1, 2]. В настоящем исследовании мы изучили распределение герпесвирусов и различных подтипов ВПЧ у пациентов с заболеваниями предстательной железы: ДГПЖ и РПЖ, выполнив также сравнительный анализ распределения данных вирусов. Нами было показано, что распространенность вирусов среди общей выборки составила 40,7 % с преобладанием различных подтипов ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ и HHV-6.

В исследовании V. Smelov и соавт. было выполнено метагеномное секвенирование секрета предстательной железы у пациентов с РПЖ и контрольной группы без РПЖ. Оказалось, что вирусы при наличии РПЖ встречались гораздо чаще, чем в контрольной группе: 19,9 и 6,8 % соответственно. Статистическое сравнение в работе не проводилось, что было связано с небольшим числом пациентов ($n = 6$ в каждой группе) [11]. В настоящей работе вирусы также чаще встречались при РПЖ, чем при ДГПЖ: 47,0 и 35,4 % соответственно, однако различия также оказались статистически незначимыми ($p = 0,159$), что подтверждалось результатами более поздних работ. По данным A. Ala-Almohadesin и соавт., распространенность вирусов в ткани предстательной железы при различных заболеваниях последней составила 21,8 %. При этом существенных различий между вирусами в ткани, полученной от пациентов с ДГПЖ и РПЖ, не обнаружено [12].

Распределение различных вирусов в ткани предстательной железы было показано во многих исследованиях [13]. Дополнительно в литературе обсуждается возможная взаимосвязь вирусных агентов и заболеваний предстательной железы [13]. Наибольший интерес на сегодняшний день принадлежит изучению взаимосвязи ВПЧ с РПЖ, учитывая доказанную вовлеченность ВПЧ в канцерогенез других локализаций. Тем не менее однозначного ответа на вопрос относительно взаимосвязи ВПЧ и его подтипов с заболеваниями предстательной железы все еще нет [14, 15]. Так, N.M. Pereira и соавт. указывали на отсутствие онкогенной активности ВПЧ в ткани предстательной железы при РПЖ. Частота встречаемости ВПЧ при РПЖ составляла 7,4 %, в то время как при ДГПЖ — 3,6 % [16]. Согласно данным E. Ghasemian и соавт., ВПЧ обнаруживался у 4,8 % (8 из 159) пациентов с ДГПЖ и у 17,2 % пациентов с РПЖ, однако различия оказались статистически незначимыми, в результате чего исследователи сделали вывод об отсутствии убедительных доказательств взаимосвязи ВПЧ с РПЖ [17]. Похожие результаты были получены и в немецком исследовании,

в котором ВПЧ был обнаружен у 74 % пациентов с РПЖ и у 66,3 % пациентов с ДГПЖ ($p = 0,304$), указывая тем самым на отсутствие различий в распределении вирусов. Аналогичные данные были получены и для различных подтипов ВПЧ [18]. Согласно данным последнего метаанализа, опубликованного в октябре 2023 г., распространенность ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ составила 17,4 %, в то время как среди пациентов с РПЖ — 25,8 %. При обработке данных несколькими способами различия оказывались как значимыми, так и незначимыми, что все еще не убеждало исследователей в наличии однозначной взаимосвязи между ВПЧ и РПЖ [19].

Тем не менее сообщалось и о других результатах, указывающих на то, что ВПЧ ассоциирован с РПЖ. Так, M.L. Martinez-Fierro и соавт. показали, что риск развития РПЖ на фоне ВПЧ повышается в 4 раза [20]. По данным N.J. Whitaker и соавт., он определялся у 70 % пациентов с РПЖ, у 20 % с ДГПЖ и у 10 % пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы ($p = 0,045$), однако главным ограничением работы был небольшой объем выборки, составляющий 10 человек [21]. Полученные нами результаты относительно взаимосвязи ВПЧ и заболеваний предстательной железы несколько отличаются от представленных на сегодняшний день данных литературы. Различные подтипы ВПЧ представлены в настоящей выборке пациентов только в единичных случаях, однако при объединении всех подтипов оказалось, что ВПЧ более характерен для пациентов с ДГПЖ (16,5 %), чем для пациентов с РПЖ (3,0 %). Тем не менее, как подчеркивалось выше, для различных подтипов такой закономерности не выявлено.

В отношении взаимосвязи ВЭБ и РПЖ M.L. Martinez-Fierro и соавт. показали, что этот вирус в одинаковой степени встречался как у пациентов с РПЖ (40 %), так и у пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы (40 %) [21], что соответствует и результатам настоящего исследования, где ВЭБ в равной степени определялся среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ (16,5 и 21,2 % соответственно; $p = 0,464$). Такие результаты относительно ВЭБ подтверждаются и выводами крупного популяционного исследования EPICAP, опубликованного в январе 2024 г., в котором было показано отсутствие различий распределения ВЭБ у пациентов с РПЖ и без него [22], что было также представлено и в некоторых других работах [23].

Одним из наиболее распространенных представителей семейства герпесвирусов является ЦМВ, который встречается у 80 % населения. Для здоровых людей чаще всего характерно бессимптомное носительство ЦМВ, в то время как вирус может проявлять себя при иммунодефицитных состояниях. Еще в 1983 г. было показано, что ЦМВ обнаруживается у 2 из 13 пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной

железы, у 2 из 9 пациентов с ДГПЖ и у 3 из 10 пациентов с РПЖ, однако статистически значимых различий распределения ЦМВ ни в данной [24], ни в последующих работах зарубежных коллег обнаружено не было [23]. Изучение взаимосвязи ЦМВ активно проводилось и отечественными исследователями — Т.Т. Андабековым, М.И. Карелиным, Т.Г. Ключковой, В.И. Евтушенко и др. В работах исследователи показывали высокую инфицированность ткани предстательной железы ЦМВ, которая в определенных случаях достигала 90 %, в то время как при ДГПЖ была значительно ниже [25, 26]. Похожие данные были получены и в нашей работе, однако процент инфицированности был значительно ниже. В общей выборке пациентов распространенность ЦМВ составила 7,6 %, в то время как при РПЖ — 13,6 %, а при ДГПЖ — всего 2,5 % ($p = 0,027$), что также указывало на возможную роль ЦМВ при РПЖ.

В дальнейших исследованиях *in vitro* неоднократно указывалось на наличие онкогенного потенциала ЦМВ, в том числе в ткани предстательной железы, что подтверждает полученные нами клинические данные. Так, F. Bouezzedine и соавт. показали, что вирус способен трансформировать эпителиальные клетки предстательной железы с приобретением признаков мезенхимальной дифференцировки (эпителиально-мезенхимальный переход), а также с образованием полипоидных гигантских клеток [27]. Последние являются важной регуляторной частью опухолевого микроокружения, что позволяет предположить возможную роль ЦМВ в развитии РПЖ [27]. R.A. Blaheta и соавт. описали повышенную инвазивную способность опухолевых клеток предстательной железы на фоне инфицирования ЦМВ за счет повышения экспрессии молекул адгезии, в частности β -интегрина [28].

J. Doniger и соавт. подробно описали трансформирующие гены, которые являются основой генетического материала ЦМВ, также высказывая предположение о возможной причастности ЦМВ к развитию РПЖ. Аналогично в работе были описаны и трансфор-

мирующие гены для HHV-6 [29], который в настоящем исследовании встречался только у пациентов с РПЖ. Так, распространенность HHV-6 составила 19,7 % среди пациентов с РПЖ и 0 % среди пациентов с ДГПЖ ($p < 0,001$). Аналогичных данных в литературе на сегодняшний день нет, что придает полученным нами результатам особую уникальность и новизну. Известно, что HHV-6 может встраивать свой геном в участок 17p13 хромосомы 17, потенциально влияя таким образом на онкогенез, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями [30]. Показано, что HHV-6 ассоциирован с раком щитовидной железы [31], раком желудка [32], раком яичника [33], однако для предстательной железы полученные нами данные демонстрируются впервые, открывая новые возможности и перспективы для дальнейшего изучения взаимосвязи канцерогенеза и вирусных инфекций.

Заключение

Вирусы встречаются практически у половины пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями предстательной железы, являясь структурной частью ее микробиома. Наиболее распространенными вирусами в структуре микробиома предстательной железы являются ВЭБ, ЦМВ, HHV-6, а также ВПЧ (все типы), однако различные подтипы последнего встречаются в единичных случаях. Для пациентов с РПЖ более характерными являются ЦМВ и HHV-6, в то время как для пациентов с ДГПЖ — ВПЧ (все типы), а распределение отдельных подтипов ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ существенно не отличается. Распределение ВЭБ у пациентов с ДГПЖ и РПЖ не отличается.

Большая распространенность вирусов у пациентов с РПЖ может быть ассоциирована с их онкогенным потенциалом, однако однозначное обоснование данного предположения нуждается в дополнительных исследованиях в том числе с изучением влияния вирусов на клеточные культуры предстательной железы в условиях *in vitro* и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Banerjee S., Alwine J.C., Wei Z. et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2019;40(6):749–64. DOI: 10.1093/carcin/bgz008
2. Feng Y., Ramnarine V.R., Bell R. et al. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer. *BMC Genomics* 2019;20(1):146. DOI: 10.1186/s12864-019-5457-z
3. Sfanos K.S., Sauvageot J., Fedor H.L. et al. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008;68(3):306–20. DOI: 10.1002/pros.20680
4. Lang B., Cao C., Zhao X. et al. Genomic alterations related to HPV infection status in a cohort of Chinese prostate cancer patients. *Eur J Med Res* 2023;28(1):239. DOI: 10.1186/s40001-023-01207-2
5. Caini S., Gandini S., Dudas M. et al. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2014;38(4):329–38. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002
6. Grinstein S., Preciado M.V., Gattuso P. et al. Demonstration of Epstein–Barr virus in carcinomas of various sites. *Cancer Res* 2002;62(17):4876–8.
7. Smelov V., Bzhalava D., Arroyo Mühr L.S. et al. Detection of DNA viruses in prostate cancer. *Scientific Rep* 2016;6:25235. DOI: 10.1038/srep25235

8. Abidi S.H., Bilwani F., Ghias K., Abbas F. Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review. *Int J Surg* 2018;52:136–40. DOI: 10.1016/j.ijso.2018.02.050
9. Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Thirty years of research on infection and prostate cancer: no conclusive evidence for a link. A systematic review. *Urol Oncol* 2013;31(7):951–65. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.01.013
10. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>
11. Smelov V., Arroyo Mühr L.S., Bzhalava D. et al. Metagenomic sequencing of expressed prostate secretions. *J Med Virol* 2014;86(12):2042–8. DOI: 10.1002/jmv.23900
12. Ala-Almohadesin A., Mohammadbeygi M., Bahavar A. et al. Molecular detection of pathogens causing sexually transmissible infections in patients with prostate cancer and hyperplasia by quantitative taqman real-time PCR assay. *Clin Lab* 2019;65(7). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.181243
13. Sarkar P., Malik S., Banerjee A. et al. Differential microbial signature associated with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Fron Cell Infect Microbiol* 2022;12:894777. DOI: 10.3389/fcimb.2022.894777
14. Nellessen T., Ebner B., Pyrgidis N. et al. Characterization of human papilloma virus in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy-A prospective study of 140 patients. *Viruses* 2023;15(6):1264. DOI: 10.3390/v15061264
15. Basulto-Martínez M., Flores-Tapia J.P., Conde-Ferrández L. et al. Molecular detection of human papillomavirus among patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2022;75(1):27–33.
16. Pereira N.M., Martins E.A.C., Quintela M.G. et al. Presence of HPV in prostate tissue from patients submitted to prostate biopsy. *Acta Cir Bras* 2023;37(12):e371205. DOI: 10.1590/acb371205
17. Ghasemian E., Monavari S.H.R., Irajian G.R. et al. Evaluation of human papillomavirus infections in prostatic disease: a cross-sectional study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(5):3305–8. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.5.3305
18. May M., Kalisch R., Hoschke B. et al. Detection of papillomavirus DNA in the prostate: a virus with underestimated clinical relevance? *Urologe A* 2008;47(7):846–52. DOI: 10.1007/s00120-008-1694-5
19. Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):16597. DOI: 10.1038/s41598-023-43767-7
20. Martínez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S. et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer* 2010;10:326. DOI: 10.1186/1471-2407-10-326
21. Whitaker N.J., Glenn W.K., Sahrudin A. et al. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):236–41. DOI: 10.1002/pros.22562
22. Sawaya M., Cordina-Duverger E., Lamy P.J. et al. Sexually and non-sexually transmitted infections and the risk of prostate cancer: results from the EPICAP study. *Cancer Med* 2024;13(1):e6841. DOI: 10.1002/cam4.6841
23. Lawson J.S., Glenn W.K. Multiple pathogens and prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2022;17(1):23. DOI: 10.1186/s13027-022-00427-1
24. Boldogh I., Baskar J.F., Mar E.C., Huang E.S. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 virus in normal and adenocarcinomatous prostate glands. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(5):819–26.
25. Ключкова Т.Г., Андабеков Т.Т., Самсонов Р.Б. и др. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты. *Медицинский академический журнал* 2008;8(4):64–70. Klochkova T.G., Andabaev T.T., Samsonov R.B. et al. Analysis of prostate infection with cytomegalovirus in patients with cancer and benign prostatic hyperplasia. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal* 2008;8(4):64–70. (In Russ.).
26. Самсонов Р.Б., Ключкова Т.Г., Андабеков Т.Т. и др. Цитомегаловирусная инфекция ткани предстательной железы у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2010;52(2 Приложение, тезисы 6-й Российской конференции по фундаментальной онкологии):39–40. Samsonov R.B., Klochkova T.G., Andabekov T.T. et al. Cytomegalovirus infection of the prostate tissue in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2010;52(2 Appendix, Abstracts of the 6th Russian Conference on Basic Oncology):39–40. (In Russ.).
27. Bouezzedine F., El Baba R., Haidar Ahmad S., Herbein G. Polyploid giant cancer cells generated from human cytomegalovirus-infected prostate epithelial cells. *Cancers* 2023;15(20):4994. DOI: 10.3390/cancers15204994
28. Blaheta R.A., Weich E., Marian D. et al. Human cytomegalovirus infection alters PC3 prostate carcinoma cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix. *Neoplasia* 2006;8(10):807–16. DOI: 10.1593/neo.06379
29. Doniger J., Muralidhar S., Rosenthal L.J. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(3):367–82. DOI: 10.1128/CMR.12.3.367
30. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C. et al. Inherited Chromosomally integrated human herpesvirus 6: laboratory and clinical features. *Microorganisms* 2023;11(3):548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548
31. Mardente S., Romeo M.A., Asquino A. et al. HHV-6A infection of papillary thyroid cancer cells induces several effects related to cancer progression. *Viruses* 2023;15(10):2122. DOI: 10.3390/v15102122
32. Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M. et al. Detection and quantification of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol* 2022;66(8):379–85. DOI: 10.1111/1348-0421.13013
33. Gulve N., Rudel T. Chlamydia trachomatis and human herpesvirus 6 infections in ovarian cancer – Casual or causal? *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008055. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008055

Вклад авторов

А.А. Камалов, Л.М. Михалева, Т.Б. Тахирзаде: разработка концепции статьи, сбор и обработка материала;
В.К. Карпов, Д.А. Охоботов, А.М. Пшихачев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
О.Ю. Нестерова, Б.М. Шапаров, А.А. Стригунов, В.В. Печникова: обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Османов: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, T.B. Takhirzade: development of the article concept, collection and processing of material;
V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, A.M. Pshikhachev: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.Yu. Nesterova, B.M. Shaparov, A.A. Strigunov, V.V. Pechnikova: reviewing of publications of the article's theme;
O.A. Osmanov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
В.К. Карпов / V.K. Karpov: <https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>
Д.А. Охоботов / D.A. Okhobotov: <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
Т.Б. Тахирзаде / T.B. Takhirzade: <https://orcid.org/0009-0003-5413-3239>
А.М. Пшихачев / A.M. Pshikhachev: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>
О.Ю. Нестерова / O.Yu. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
Б.М. Шапаров / B.M. Shaparov: <https://orcid.org/0000-0002-0232-1567>
А.А. Стригунов / A.A. Strigunov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
В.В. Печникова / V.V. Pechnikova: <https://orcid.org/0000-0003-4757-9665>
О.А. Османов / O.A. Osmanov: <https://orcid.org/0000-0003-2266-2649>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Протокол № 04/21 от 08.11.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Lomonosov Moscow State University. Protocol No. 04/21 dated 08.11.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.03.2024. Принята к публикации: 26.02.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 05.03.2024. Accepted for publication: 26.02.2025. Published online: 30.04.2025.