

Особенности воспалительной реакции в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и раке в зависимости от наличия вирусной инфекции

Л.М. Михалева^{1,2}, А.А. Камалов^{3,4}, В.К. Карпов^{2,4},
Н.К. Шахпазян^{1,2}, О.А. Османов^{2,4}, В.В. Печникова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. Введение. Хронические инфекции и воспалительные заболевания способствуют развитию злокачественных опухолей. Предложена гипотеза о связи хронического воспаления с опухолями предстательной железы, так как воспалительные инфильтраты выявляются у пациентов с раком предстательной железы и ее доброкачественной гиперплазией, причем хроническое воспаление при доброкачественной гиперплазии почти вдвое увеличивает риск рака. Вирусные инфекции могут способствовать хроническому воспалению и канцерогенезу, однако данные по предстательной железе противоречивы. Цель исследования – выявить особенности воспалительной реакции у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы с наличием/отсутствием вирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследование включен биопсийный и операционный материал, полученный от 145 пациентов, прооперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы. Проведены патологоанатомическое исследование и анализ полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на наличие вирусов папилломы человека, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вируса герпеса 6-го типа. На основании результатов полимеразной цепной реакции случаи разделены на четыре подгруппы: доброкачественная гиперплазия предстательной железы и рак предстательной железы с наличием/отсутствием вирусной инфекции. Далее были отобраны и проанализированы 15 наблюдений из каждой подгруппы исследования для оценки воспаления в биопсийном и операционном материале, окрашенном гематоксилином и эозином. Использована стандартизированная гистологическая классификация.

Результаты. При наличии вирусной инфекции в предстательной железе доминировал перигландулярный паттерн воспалительной инфильтрации, мультифокальная распространенность инфильтрата, интенсивность воспаления варьировала от умеренной до тяжелой степени тяжести. Напротив, при отсутствии вирусной инфекции в предстательной железе наблюдалась более слабая, очаговая стромальная воспалительная инфильтрация.

Заключение. Наличие вирусной инфекции в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и раке приводит к большей распространенности и интенсивности воспалительной инфильтрации, сосредоточенной вокруг железистого компонента органа, что может свидетельствовать о различиях в патогенезе данных заболеваний и иметь значение для диагностики и терапии.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, вирусная инфекция, воспаление

Для корреспонденции: Валентина Викторовна Печникова. E-mail: valiagtx@yandex.ru

Для цитирования: Михалева Л.М., Камалов А.А., Карпов В.К., Шахпазян Н.К., Османов О.А., Печникова В.В. Особенности воспалительной реакции в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и раке в зависимости от наличия вирусной инфекции. Клин. эксп. морфология. 2025;14(3):15–24. DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.15-24.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (№ 124021600057-0).

Статья поступила 25.11.2024. **Получена после рецензирования** 11.12.2024. **Принята в печать** 17.02.2025.

Features of inflammatory response in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer depending on the presence of viral infection

L.M. Mikhaleva^{1,2}, A.A. Kamalov^{3,4}, V.K. Karpov^{2,4},
N.K. Shakhpaizyan^{1,2}, O.A. Osmanov^{2,4}, V.V. Pechnikova^{1,2}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

² Savelyeva City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russia

³ Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Chronic infections and inflammatory diseases contribute to the development of malignancies. An association between chronic inflammation and prostate cancer has recently been hypothesized, as inflammatory infiltrates are detected in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia, with chronic inflammation in the latter nearly doubling the risk of prostate cancer. Viral infections may contribute to chronic inflammation and carcinogenesis, but data on prostatic hyperplasia are inconsistent. We aimed to identify the features of inflammatory response in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer with and without viral infection.

Materials and methods. The study included biopsies and surgical specimens from 145 patients operated on benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. We performed microscopic and real-time polymerase chain reaction examination for human papillomaviruses, human simplex herpesviruses 1 and 2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6. Based on the results of polymerase chain reaction examination, patients were divided into 4 subgroups: benign prostatic hyperplasia with and without a viral infection and prostate cancer with and without viral infection. Fifteen samples from each subgroup were stained with hematoxylin and eosin using the standardized histologic classification and then analyzed to evaluate inflammation response.

Results. In viral infection, the prostate was characterized by a periglandular pattern of inflammatory infiltration, multifocal prevalence of infiltration, and moderate-to-severe inflammation intensity. In contrast, patients without viral infection showed a weaker focal stromal inflammatory infiltration.

Conclusion. Viral infection in prostate tissue in both benign prostatic hyperplasia and prostate cancer leads to a greater prevalence and intensity of inflammatory infiltration centered around the glandular component of the prostate, which may indicate differences in pathogenesis of these diseases and be important for diagnosis and therapy.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, viral infection, inflammation

Corresponding author: Valentina V. Pechnikova. E-mail: valiagtx@yandex.ru

For citation: Mikhaleva L.M., Kamalov A.A., Karpov V.K., Shakhpaizyan N.K., Osmanov O.A., Pechnikova V.V. Features of inflammatory response in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer depending on the presence of viral infection. Clin. exp. morphology. 2025;14(3):15–24 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.15-24.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Petrovsky National Research Center of Surgery (No. 124021600057-0).

Received 25.11.2024. Received in revised form 11.12.2024. Accepted 17.02.2025.

Введение

По данным литературы известно, что хронические инфекции и воспалительные заболевания непосредственно влияют на развитие эпителиальных злокачественных опухолей, включая рак печени, желудка, мочевого пузыря и толстой кишки [1–4]. Была выдвинута гипотеза, что хроническое воспаление является причиной рака предстательной железы (РПЖ) [5].

Воспалительные инфильтраты часто обнаруживаются в биопсийном и операционном материале предстательной железы, полученном от пациентов с РПЖ, а также пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [6, 7]. При этом

наличие хронического воспаления при ДГПЖ почти вдвое увеличивает риск развития РПЖ [8]. Вирусная инфекция играет не последнюю роль в индукции хронического воспаления и канцерогенеза в разных органах [9], что касается и предстательной железы, однако результаты исследований на настоящий момент противоречивы [10, 11].

С учетом неоднозначности и ограниченности данных о влиянии вирусной инфекции на воспаление в опухолевых поражениях предстательной железы нами проведено собственное исследование, целью которого стало выявление особенностей воспалительной реакции у пациентов с ДГПЖ и РПЖ с наличием/отсутствием вирусной инфекции.

Материалы и методы

В исследование на основании клинических данных взят биопсийный и операционный материал, полученный от 145 пациентов, прооперированных по поводу ДГПЖ и РПЖ в городской клинической больнице № 31 имени академика Г.М. Савельевой (2019–2023 годы). Критериями включения в исследование являлись возраст пациентов (старше 50 лет), патологоанатомически верифицированный диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» или «рак предстательной железы», наличие результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на присутствие вирусов в образцах нативных тканей предстательной железы, добровольное информированное согласие пациентов на обработку их медицинских данных. Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 8,7$ года. В отобранных образцах тканей предстательной железы проведены патологоанатомическое исследование и ПЦР в режиме реального времени на наличие в материале вирусов папилломы человека (ВПЧ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1/2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6).

Патоморфологическое исследование полученного биопсийного и операционного материала проводилось по стандартной методике. Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина и после гистологической проводки в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 300 (Leica Biosystems, Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Biosystems, Германия). Микроскопическое исследование осуществляли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия, объективы $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Leica Microsystems, Германия). Захват изображений проводили с помощью программного обеспечения Leica Application Suite X (LAS X; Leica Microsystems, Германия).

У 54,5% общей выборки (79 человек) при прижизненном патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала была диагностирована ДГПЖ, а у 45,4% (66 человек) – РПЖ.

ДНК для проведения ПЦР в режиме реального времени выделяли при помощи реагентов ExtractDNA Blood & Cells («Евроген», Россия) из фрагментов свежемороженых при -70°C тканей согласно инструкции к набору. Для проведения ПЦР использовали термоциклер С1000 с оптическим модулем CFX96 Touch (Bio-Rad, США) и программным обеспечением CFX Manager v.3.1 (Bio-Rad, США). Качественный и количественный анализ ДНК ВПЧ проводили с помощью набора для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия); ДНК ВПГ-1/2 – с помощью набора для ПЦР «АмплиПрайм® HSV I/HSV

II» («НекстБио», Россия); ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 – с помощью набора реагентов для ПЦР «АмплиПрайм® EBV/CMV/HHV6» («НекстБио», Россия) согласно инструкциям к ним.

У 59 мужчин из общей выборки (40,7%) в материале предстательной железы методом ПЦР был выявлен как минимум один вирус: 47% пациентов с РПЖ (31 человек) и 35,4% (28 человек) с ДГПЖ. У 86 мужчин (59,3%) вирус в ткани предстательной железы отсутствовал.

На основании результатов ПЦР пациенты были разделены на четыре подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с ДГПЖ без вирусной инфекции (ДГПЖ, $n=51$), во вторую подгруппу – пациенты с ДГПЖ в сочетании с вирусной инфекцией (ДГПЖ_{виp}, $n=28$), в третью подгруппу – 35 пациентов с РПЖ без вирусной инфекции (РПЖ) и в четвертую подгруппу – 31 пациент с РПЖ в сочетании с вирусной инфекцией (РПЖ_{виp}). Далее были отобраны 15 наблюдений из каждой подгруппы исследования для оценки воспаления в биопсийном и операционном материале предстательной железы, окрашенном гематоксилином и эозином. Использована гистологическая классификация, предложенная J.C. Nickel et al. [12].

В исследовании учитывались различные параметры воспалительной инфильтрации. Так, по анатомической локализации инфильтрата выделяли glandулярную/железистую (воспалительный инфильтрат в протоковом или железистом эпителии и/или в просвете протоков/желез), перигландулярную (воспалительные инфильтраты в строме, сосредоточены вокруг протоков/желез в пределах 50 мкм) и стромальную (воспалительные клетки в строме предстательной железы, которые не сосредоточены вокруг протоков/желез и находятся на расстоянии, равном 50 мкм от них или более).

По распространенности (площадь ткани предстательной железы, затронутой воспалительной инфильтрацией, при $\times 100$) инфильтраты разделяли на фокальные ($<10\%$), мультифокальные (10–50%) и диффузные ($>50\%$).

Выраженность воспаления (плотность воспалительной инфильтрации) оценивалась как слабая (отдельные клетки воспаления, большинство из которых разделено четкими промежутками, <100 клеток/мм²), умеренная (сливающиеся поля клеток воспаления без деструкции тканей и образования лимфоидных узелков/фолликулов, 100–500 клеток/мм²), тяжелая (сливающиеся поля клеток воспаления с деструкцией тканей или образованием узелков/фолликулов, >500 клеток/мм²). Если в одной анатомической локализации присутствовали разные степени выраженности воспаления, учитывали наихудшую. Расчеты были проведены с использованием среднего значения в 10 полях зрения микропрепаратов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакетов программ Microsoft 365 (США), STATISTICA12 (США), Jamovi

2.5.6 (open-source software). Для проверки распределения количественных величин (возраст пациентов) на нормальность были использованы критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для описания тенденций количественных величин с нормальным распределением задействованы арифметическое среднее (М) и стандартное отклонение (SD). Сравнение качественных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точного критерия Фишера, для оценки силы взаимосвязи между качественными переменными использовался критерий V Крамера. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (протокол № 04/21 от 08.11.2021).

Результаты

Для оценки воспалительной реакции с помощью гистологического метода отобрано 60 образцов доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы с наличием и отсутствием вирусной инфекции (по 15 наблюдений из каждой подгруппы исследования (ДГПЖ, ДГПЖ_{вир}, РПЖ, РПЖ_{вир}, рис. 1 А–D, 2 А–D). Исследованы такие параметры как локализация, распространенность и степень выраженности воспалительных инфильтратов при доброкачественных и злокачественных новообразованиях предстательной железы.

При исследовании локализации воспалительного инфильтрата в подгруппах выявлено, что при ДГПЖ преобладала стромальная локализация инфильтрата, обнаруженная в 53,34% случаев ($n=8$), на втором месте по частоте встречаемости было перигландулярное воспаление – 46,7% ($n=7$; рис. 3 А, 4 А). Для подгруп-

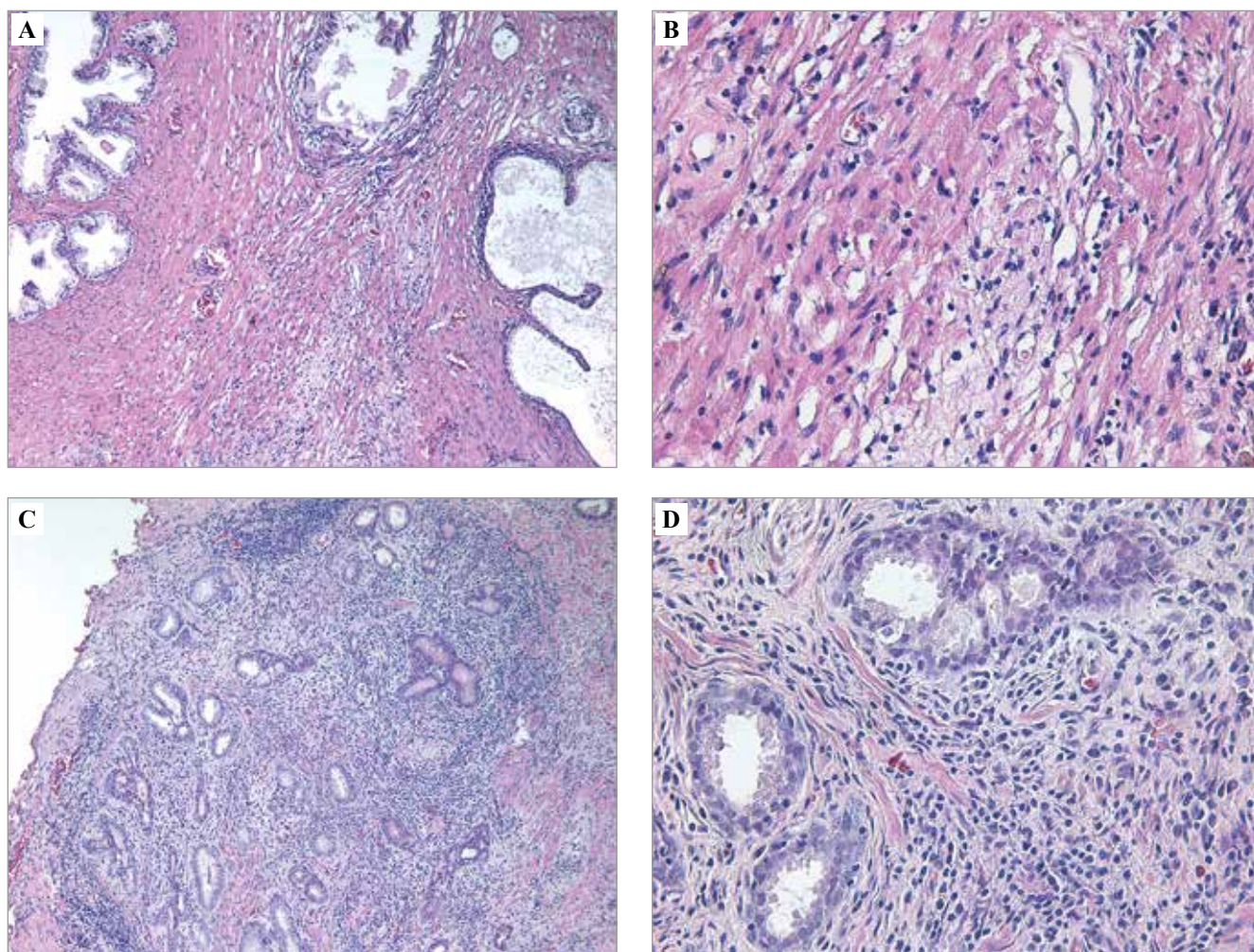


Рис. 1. Микроскопическая картина поражений предстательной железы.

А – подгруппа ДГПЖ, В – подгруппа ДГПЖ_{вир}, С – подгруппа ДГПЖ, D – подгруппа ДГПЖ_{вир}. Окраска гематоксилином и эозином. А, С – $\times 100$; В, D – $\times 400$

Fig. 1. Histological presentation of prostate gland lesions.

А – subgroup of BPH, В – subgroup of BPH with viral infection, C – subgroup of BPH, D – subgroup of BPH with viral infection. H&E stain. А, С – $\times 100$; В, D – $\times 400$

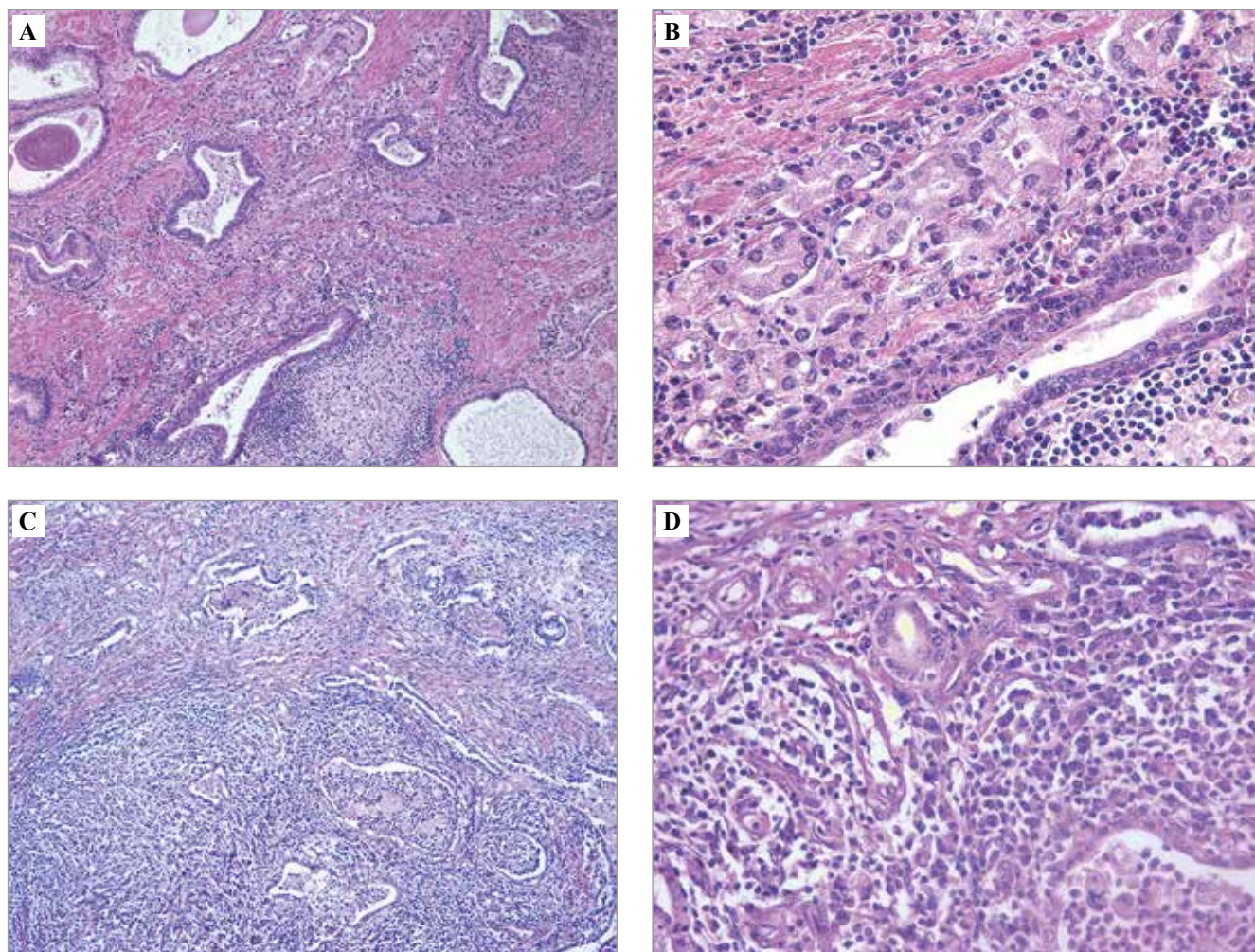


Рис. 2. Микроскопическая картина поражений предстательной железы.

А – подгруппа РПЖ, В – подгруппа РПЖ, С – подгруппа РПЖ_{вир}, D – подгруппа РПЖ_{вир}. Окраска гематоксилином и эозином. А, С – $\times 100$; В, D – $\times 400$

Fig. 2. Histological presentation of prostate gland lesions.

А – subgroup of PC, В – subgroup of PC with viral infection, C – subgroup of PC with viral infection, D – subgroup of PC with viral infection. H&E stain. А, С – $\times 100$; В, D – $\times 400$

пы ДГПЖ_{вир} оказалась характерна перигландулярная локализация воспалительного инфильтрата, которая выявлена в большинстве наблюдений ($n=13$; 86,7%; рис. 3 А). Стромальное воспаление в данной подгруппе встречалось редко и составило 13,3% ($n=2$; рис. 3 А). В трети наблюдений РПЖ отмечалась стромальная локализация воспалительного инфильтрата ($n=5$; 33,3%), в большинстве случаев преобладало перигландулярное воспаление – 66,7% ($n=10$; рис. 3 А). В подгруппе РПЖ_{вир} воспаление локализовалось только перигландулярно (100%; $n=15$; рис. 3 А, 4 В–D).

Преvalентность glandулярного воспаления во всех четырех подгруппах по данным нашего исследования не выявлена.

При сравнении частоты встречаемости стромальной и перигландулярной локализации в подгруппах исследования обнаружены значимые различия. Для ДГПЖ без вирусной инфекции была характерна стромальная

локализация воспалительного инфильтрата. Напротив, при наличии вирусной нагрузки и/или карциномы доминировала перигландулярная инфильтрация ($\chi^2=13,1$; $p=0,004$). При этом сила связи локализации воспалительного инфильтрата с типом поражения была относительно высокой (V Крамера=0,467).

По распространенности воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования показано, что в подгруппе ДГПЖ в подавляющем большинстве случаев отмечалось фокальное (<10% площади ткани предстательной железы) воспаление – 86,7% ($n=13$). Мультифокальное воспаление в данной подгруппе встречалось редко и составило 13,3% наблюдений ($n=2$; рис. 3 В). В подгруппе ДГПЖ_{вир} воспаление было только мультифокальным и занимало от 10 до 50% площади ткани предстательной железы (100%; $n=15$; рис. 3 В). В трети наблюдений РПЖ отмечалось мультифокальное воспаление ($n=5$; 33,3%), в большинстве случаев

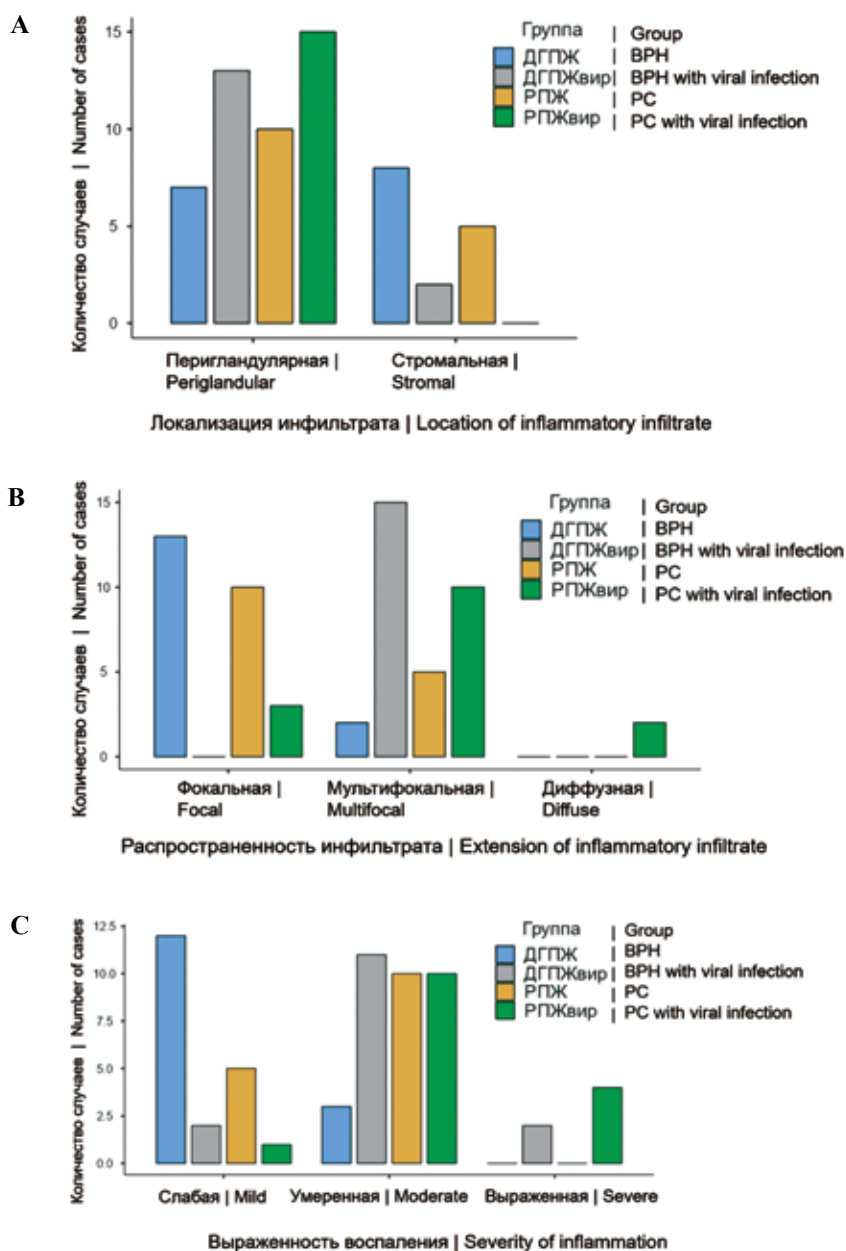


Рис. 3. Характер воспалительной инфильтрации в подгруппах исследования.

А – локализация воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования, В – распространенность воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования, С – выраженность воспаления в подгруппах исследования

Fig. 3. Patterns of inflammatory infiltration.

A – location of inflammatory infiltrate, B – extent of inflammatory infiltrate, C – inflammation severity

воспаление было очаговым (фокальным) – 66,7% (n=10; рис. 3 В). В подгруппе РПЖ_{вир} воспаление более чем в половине случаев являлось мультифокальным (n=10; 66,7% наблюдений). Интересной особенностью данной подгруппы явилось выявление диффузного характера воспаления (>50% площади ткани предстательной железы) в двух случаях (13,3%). В оставшейся одной пятой наблюдений воспаление было очаговым (n=3, 20%; рис. 3 В).

При сравнении частоты встречаемости фокальной, мультифокальной и диффузной распростра-

ненности инфильтратов в подгруппах исследования выявлены значимые различия: в подгруппах ДГПЖ и РПЖ без вирусной инфекции чаще наблюдалось фокальное очаговое воспаление (<10% площади предстательной железы), в подгруппах с наличием вирусов (ДГПЖ_{вир}, РПЖ_{вир}) доминировало мультифокальное (10–50% площади) воспаление ($\chi^2=35,0$; $p<0,001$). Диффузная воспалительная инфильтрация обнаружена только в подгруппе карциномы предстательной железы с вирусоносительством. Сила связи распространенности воспалительного инфильтра-

та с типом поражения была относительно высокой (V Крамера=0,540).

При исследовании выраженности воспалительной инфильтрации в доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы выявлено, что в подгруппе ДГПЖ воспаление в подавляющем большинстве случаев являлось слабо выраженным ($n=12$; 80%; рис. 3 С, 4 А), в оставшейся одной пятой наблюдений отмечена умеренная степень выраженности ($n=3$; 20%). В подгруппе ДГПЖ_{вир} выраженность воспаления была разнородной, однако доминировала умеренная степень – 73,3% ($n=11$), слабая и тяжелая степень встречались одинаково часто и составили по 13,3% ($n=2$) от общего количества (рис. 3 С). Подобным образом распределилась степень выраженности вос-

паления и в подгруппе РПЖ. Самой распространенной являлась умеренная степень выраженности – 66,7% случаев ($n=10$), в трети случаев воспаление было слабым (33,3%; $n=5$; рис. 3 С). В последней подгруппе (РПЖ_{вир}) преобладала умеренная степень выраженности воспалительной инфильтрации (66,7% случаев; $n=10$; рис. 3 С, 4 В, С). Важной особенностью данной подгруппы стало выявление тяжелого характера воспаления почти в трети наблюдений (26,7%; $n=4$; рис. 4 Д). В одном случае выявлено слабо выраженное воспаление (6,7%; $n=1$).

При сравнении частоты встречаемости слабой, умеренной и тяжелой степени выраженности воспаления в подгруппах исследования также были выявлены значимые различия: для ДГПЖ без вирусной инфекции ха-

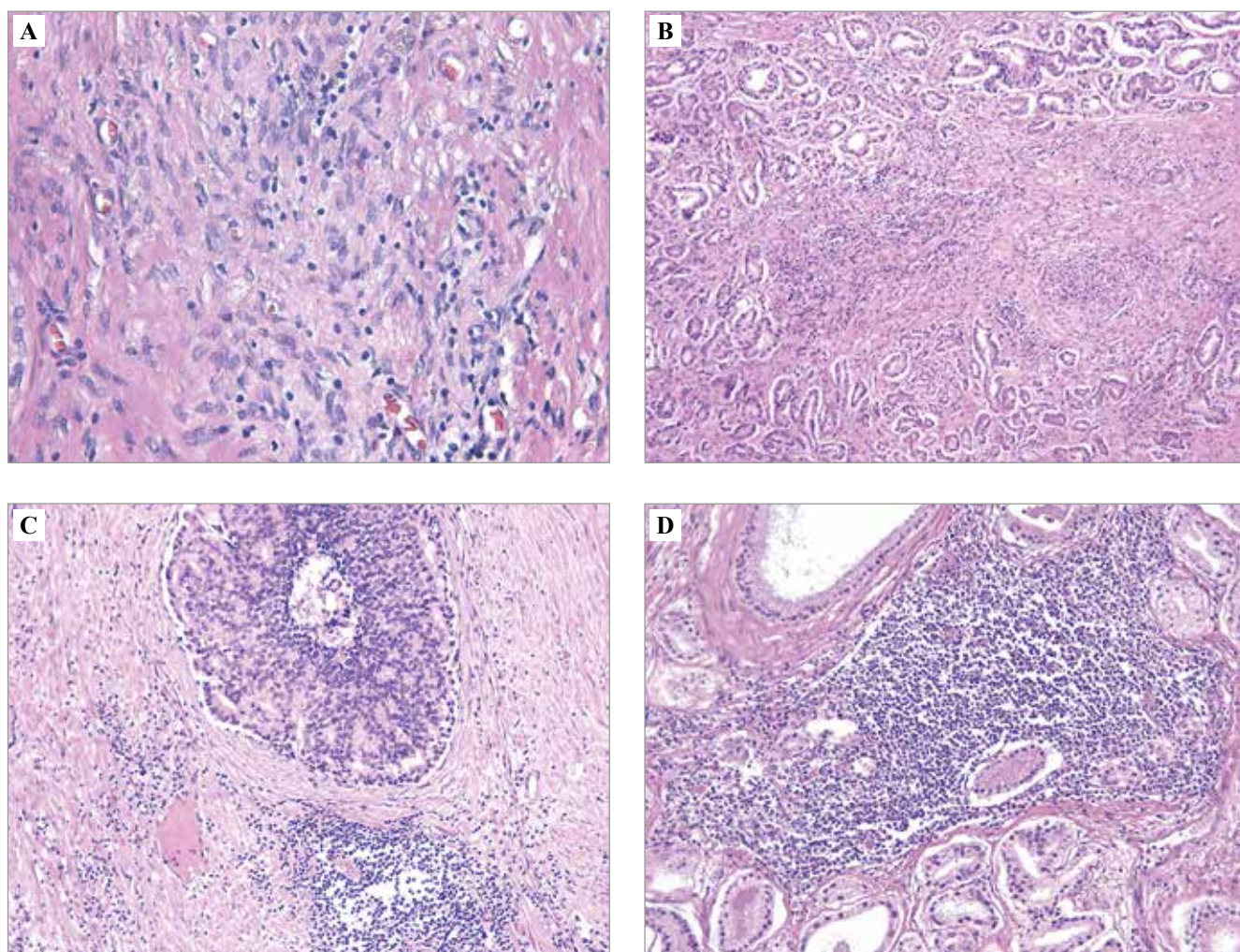


Рис. 4. Характер (локализация и степень интенсивности) воспалительной инфильтрации в подгруппах исследования.

А – стромальная слабо выраженная инфильтрация в подгруппе ДГПЖ, В – перигландулярная умеренная инфильтрация в подгруппе РПЖ_{вир}, С – перигландулярная умеренная инфильтрация вокруг крибриформной железы в подгруппе РПЖ_{вир}, Д – перигландулярная тяжелая инфильтрация в подгруппе РПЖ_{вир}. Окраска гематоксилином и эозином. А, С, Д – $\times 400$; В – $\times 100$

Fig. 4. Patterns (location and severity) of inflammatory infiltration.

А – stromal weak infiltration in the subgroup of BPH, В – periglandular mild infiltration in the subgroup of PC with viral infection, С – periglandular mild infiltration around the cribriform gland in the subgroup of PC with viral infection, Д – periglandular severe infiltration in the subgroup of PC with viral infection. H&E stain. А, С, Д – $\times 400$; В – $\times 100$

бактерно слабо выраженное воспаление, в подгруппах ДППЖ_{выр}, РПЖ и РПЖ_{выр} преобладала умеренная степень тяжести воспаления, однако только в подгруппах с вирусной инфекцией наблюдалась тяжелая степень выраженности воспалительной инфильтрации с формированием лимфоидных фолликулов и/или деструкцией тканей предстательной железы ($\chi^2=27,0$; $p<0,001$). Сила связи выраженности воспаления с типом поражения была относительно высокой (V Крамера=0,474).

Обсуждение

Связь между хроническим воспалением и злокачественными новообразованиями хорошо задокументирована в научной литературе: на долю воспаления, по разным данным, приходится около 20% всех случаев злокачественных опухолей у человека [5]. Воспалительные процессы в предстательной железе могут быть вызваны разными факторами, среди которых значительную роль играют вирусные и бактериальные инфекции, включая передающиеся половым путем. В то время как острые воспалительные реакции критически важны для элиминации патогенов, хронические и неконтролируемые воспалительные процессы могут привести к повреждению клеток и тканей. Хроническое воспаление ассоциируется с повышенным риском развития как доброкачественных [13, 14], так и злокачественных опухолей предстательной железы [15]. Больше того, хроническое воспаление в микроокружении предстательной железы может изменять опухолевое микроокружение при РПЖ, способствуя прогрессированию опухоли через такие механизмы как пролиферация и выживание клеток, уклонение от иммунного надзора, ремоделирование тканей, выработка ангиогенных факторов, метастатическое распространение и устойчивость к терапевтическим средствам.

Данные о связи между заболеваниями (в том числе РПЖ) и вирусами, инфицирующими предстательную железу, противоречивы. Например, в исследовании случай–контроль не обнаружена связь между инфицированием ВПЧ и симптомами простатита [16], однако метаанализ показал, что у мужчин с ВПЧ-инфекцией в анамнезе увеличена вероятность развития РПЖ [17]. Предыдущие исследования выявили ВПГ в секрете предстательной железы пациентов с симптомами хронического небактериального простатита. Выдвинуто предположение, что инфицирование ВПГ может быть связано с длительными симптомами воспаления в предстательной железе [18]. Тем не менее исследования методом случай–контроль свидетельствуют об отсутствии зависимости между выявлением ВПГ-2 и ВПГ-8 в сыворотке крови пациентов и развитием РПЖ, в то время как некоторые метаанализы показали корреляцию ВПГ-2 с риском РПЖ [19, 20]. Эти исследования демонстрируют, что связь между вирусными инфекциями, местным воспалением и РПЖ неясна, что послужило отправной точкой нашей работы.

В исследовании S.S. Cakir et al. [21] выявлено, что у пациентов с ДППЖ воспалительные инфильтраты были преимущественно очаговыми (49,3%), локализовались стромально (47,4%) и имели слабую интенсивность (52,5%), что полностью соотносится с данными нашего исследования, однако авторы не оценивали наличие инфекционных агентов в ткани предстательной железы и не проводили сравнение с группой РПЖ.

B. Gurel et al. [8] выдвинули гипотезу, что наличие воспаления в предстательной железе ассоциировано с РПЖ, что было впоследствии подтверждено. Так, у мужчин, у которых хотя бы в одном биоптате обнаруживалось воспаление, вероятность развития рака предстательной железы была в 1,78 раза выше по сравнению с теми, у кого воспаление не выявлялось, причем данная связь была более выражена при РПЖ с суммой Глисона 7–10 (отношение шансов = 2,24; 95% доверительный интервал 1,06–4,71). Другими словами, вероятность РПЖ высокой степени злокачественности увеличивалась по мере возрастания количества биоптатов с воспалением. К сожалению, авторы также не проводили исследования на наличие сопутствующей инфекционной патологии у пациентов.

J. Kiś et al. [22] оценили частоту встречаемости ДНК ВЭБ в тканях, собранных у пациентов с РПЖ, а также титры антител к ВЭБ в сыворотке крови. В исследовании были выявлены более высокие титры антител у пациентов с ВЭБ-позитивным РПЖ по сравнению с пациентами с ВЭБ-негативным РПЖ, а также показана связь высокого титра антител с более высокой суммой Глисона и стадией T в опухоли.

Резюмируя наши данные и результаты других исследователей, хроническое воспаление, промотором которого являются вирусные агенты, связано с повышением вероятности развития РПЖ с более агрессивным течением заболевания. Выявление пациентов, подверженных наибольшему риску развития агрессивного заболевания, – первый шаг к предотвращению РПЖ. Результаты нашей работы могут стать основанием для разработки профилактических мер, направленных на мужчин-вирусоносителей, для которых противовирусная терапия окажется наиболее эффективной.

Заключение

Результаты исследования позволили установить, что при вирусной инфекции доминирует перигландулярный паттерн воспалительной инфильтрации и наличие вирусной инфекции приводит к большей распространенности и интенсивности воспалительной инфильтрации в предстательной железе. Выявленные изменения показывают, что наличие вирусной инфекции связано с более выраженной и разнообразной воспалительной реакцией, особенно у пациентов с раком предстательной железы, что может свидетельствовать о различиях в патогенезе заболеваний и иметь значение для диагностики и терапии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, А.А. Камалов, В.К. Карпов.
Сбор и обработка материала – Н.К. Шахпазян, О.А. Османов, В.В. Печникова.
Написание текста – В.В. Печникова.
Редактирование – Л.М. Михалева, А.А. Камалов, В.К. Карпов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, A.A. Kamalov, V.K. Karpov.
Collected the data and performed the analysis – N.K. Shakhpazyan, O.A. Osmanov, V.V. Pechnikova.
Wrote the paper – V.V. Pechnikova.
Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, A.A. Kamalov, V.K. Karpov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Nigam M, Mishra AP, Deb VK, Dimri DB, Tiwari V, Bungau SG et al. Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: insights and implications. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:115015. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115015.
2. Wen Y, Zhu Y, Zhang C, Yang X, Gao Y, Li M et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. *Front Pharmacol*. 2022;13:1040163. DOI: 10.3389/fphar.2022.1040163.
3. Мидибер К.Ю., Бирюков А.Е., Печникова В.В., Грачева Н.А., Шахпазян Н.К., Гюева З.В. и др. Клинико-морфологическая неоднородность рака желудка диффузного типа. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(S4):34–41. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.34-41.
Midiber KYu, Biryukov AE, Pechnikova VV, Gracheva NA, Shakhpazyan NK, Gioeva ZV et al. Clinical and morphological heterogeneity of diffuse gastric cancer. *Clinical and experimental morphology*. 2021;10(S4):34–41 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.34-41.
4. Mikhaleva LM, Pechnikova VV, Pshikhachev AM, Rogov KA, Gusniev MA, Patsap OI et al. Bladder cancer: update on risk factors, molecular and ultrastructural patterns. *Curr Med Chem*. 2021;28(41):8517–33. DOI: 10.2174/0929867328666210309111731.
5. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256–69. DOI: 10.1038/nrc2090.
6. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol*. 2003;43(2):164–75. DOI: 10.1016/s0302-2838(02)00548-1.
7. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 1999;84(9):976–81. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00352.x.
8. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):847–56. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1126.
9. Schiller JT, Lowy DR. An introduction to virus infections and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2021;217:1–11. DOI: 10.1007/978-3-030-57362-1_1.
10. Камалов А.А., Михалева Л.М., Матвеев В.Б., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Османов О.А. и др. Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы. *Онкоурология*. 2022;18(2):182–189. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189.
Kamalov AA, Mikhaleva LM, Matveev VB, Karpov VK, Okhobotov DA, Osmanov OA et al. Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review. *Cancer Urology*. 2022;18(2):182–189 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189.
11. Lawson JS, Glenn WK. Multiple pathogens and prostate cancer. *Infect Agent Cancer*. 2022;17(1):23. DOI: 10.1186/s13027-022-00427-1.
12. Nickel JC, True LD, Krieger JN, Berger RE, Boag AH, Young ID. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int*. 2001;87(9):797–805. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02193.x.
13. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2013;112(4):432–41. DOI: 10.1111/bju.12118.
14. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol*. 2016;13(10):613–26. DOI: 10.1038/nrurol.2016.168.
15. Archer M, Dogra N, Kyprianou N. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2984. DOI: 10.3390/cancers12102984.
16. Bartoletti R, Cai T, Meliani E, Mondaini N, Meacci F, Addonizio P et al. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: results from a case-control study. *Int Braz J Urol*. 2014;40(2):247–56. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.16.
17. Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. 2005;37(7):506–12. PMID: 15988645.
18. Doble A, Harris JR, Taylor-Robinson D. Prostatodynia and herpes simplex virus infection. *Urology*. 1991;38(3):247–8. DOI: 10.1016/s0090-4295(91)80355-b.
19. Korodi Z, Wang X, Tedeschi R, Knekt P, Dillner J. No serological evidence of association between prostate cancer and infection with herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus type 8: a nested case-control study. *J Infect Dis*. 2005;191(12):2008–11. DOI: 10.1086/430354.
20. Ge X, Wang X, Shen P. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1(3):433–9. DOI: 10.3892/br.2013.82.
21. Cakir SS, Polat EC, Ozcan L, Besiroglu H, Ötuncemur A, Ozbek E. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia. *Prostate Int*. 2018;6(2):71–4. DOI: 10.1016/j.pnil.2017.12.003.
22. Kiś J, Góralczyk M, Sikora D, Stępień E, Drop B, Polz-Dacewicz M. Can the Epstein-Barr virus play a role in the development of prostate cancer? *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):328. DOI: 10.3390/cancers16020328.

Информация об авторах

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Армаис Альбертович Камалов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Валерий Кузьмич Карпов – кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой, доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Николай Константинович Шахпазян – кандидат медицинских наук, заведующий группой молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач клинической лабораторной диагностики патологоанатомического отделения ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Омар Асланович Османов – врач-уролог урологического отделения ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Валентина Викторовна Печникова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой.

Author information

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Armais A. Kamalov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Valery K. Karpov – Cand. Sci. (Med.), Urologist, Urology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31; Associate Professor, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
<https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>

Nikolay K. Shakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Molecular Biology and Genetics with Functions of Biometrics, Biomedicine and Biomedical Statistics, Reference Centre for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0003-3386-7746>

Omar A. Osmanov – Urologist, Urology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31; Graduate Student, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.
<https://orcid.org/0000-0003-1453-9771>

Valentina V. Pechnikova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, Pathology Department, Savelyeva City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>