

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Османов Омар Асланович

**Клинико-морфологические особенности новообразований
предстательной железы при вирусных инфекциях**

Специальности: 3.1.13. Урология и андрология;
3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена на кафедре урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, а также в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского.

- Научные руководители:** *Камалов Армаис Альбертович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор*
Михалёва Людмила Михайловна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** *Шпоть Евгений Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, заместитель директора по научной работе*
Волченко Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом онкоморфологии
Рева Сергей Александрович – доктор медицинских наук, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский центр урологии, заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии)

Защита диссертации состоится 15 июня 2026 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.031.3 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 10, учебный корпус МНОИ МГУ, 3 этаж, конференц-зал.

E-mail: dissovet.msu@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3932>

Автореферат разослан «__» мая 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

А.Г. Плисюк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Новообразования предстательной железы занимают одно из ведущих мест в структуре урологической и онкологической заболеваемости у мужчин. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, механизмы канцерогенеза остаются до конца не изученными. В последние годы возрастает интерес к роли вирусных инфекций, в частности герпесвирусов и вируса папилломы человека, как потенциальных факторов опухолевой трансформации. Однако данные о распространённости вирусов в ткани предстательной железы, их влиянии на клиничко-морфологические характеристики заболевания и состояние местного иммунитета носят противоречивый характер. В связи с этим изучение клиничко-морфологических особенностей новообразований предстательной железы при вирусных инфекциях является актуальной научной и практической задачей.

Степень разработанности темы исследования

За последние десятилетия в отечественной и зарубежной литературе накоплен значительный объём сведений об эпидемиологии рака предстательной железы (РПЖ), его вкладе в структуру онкологической заболеваемости и смертности, а также динамике показателей заболеваемости в глобальном и национальном масштабе. Многочисленные эпидемиологические исследования и аналитические отчёты (включая данные крупных международных проектов) убедительно демонстрируют устойчивый рост заболеваемости и существенное прогностическое значение РПЖ, что позволяет считать эпидемиологический аспект проблемы хорошо разработанным и методологически обоснованным.

Значительное внимание в современной литературе уделяется возможной роли инфекционных агентов, в первую очередь вируса папилломы человека (ВПЧ) и герпесвирусов, в канцерогенезе предстательной железы. Представлен широкий спектр клиничко-морфологических, молекулярно-биологических и

популяционных исследований, включая систематические обзоры и мета-анализы, посвящённые ассоциации ВПЧ-инфекции с РПЖ. Вместе с тем полученные результаты остаются крайне неоднородными: наряду с работами, демонстрирующими повышенную распространённость ВПЧ-ДНК в ткани предстательной железы при РПЖ и статистически значимую связь инфекции с риском опухоли, опубликован целый ряд исследований, не подтверждающих клинически значимой ассоциации. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении герпесвирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса 1,2-го типов, вирус герпеса человека 6-го типа), для которых показано как наличие вирусного материала в ткани предстательной железы, так и отсутствие достоверной связи с развитием РПЖ в крупных эпидемиологических моделях. В совокупности это позволяет говорить о количественно значительном, но качественно неоднородном и концептуально неустойчивом уровне разработанности инфекционно-вирусного аспекта канцерогенеза предстательной железы.

Важным направлением исследований последних лет стало изучение молекулярных и клеточных механизмов потенциального онкогенного влияния вирусов на эпителий предстательной железы. Достаточно подробно описаны эффекты онкобелков ВПЧ (Е6, Е7) и ряда герпесвирусов на ключевые регуляторы клеточного цикла и апоптоза (p53, Rb и др.), сигнальные пути (NF-κB, Vcl-2-зависимые каскады, матриксные металлопротеиназы, факторы ангиогенеза, маркеры эпителиально-мезенхимального перехода), в основном в рамках *in vitro*-моделей и экспериментальных работ. Несмотря на высокий уровень теоретической и экспериментальной проработки этих механизмов, их клиническая реализация в ткани предстательной железы *in vivo*, а также связь с морфологическими и прогностическими характеристиками РПЖ остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшей верификации в клинико-морфологических исследованиях.

Существенное развитие в последние годы получили представления об иммунном микроокружении опухоли предстательной железы и роли тумор-инфильтрирующих иммунных клеток. Имеются многочисленные

работы, посвящённые оценке Т-лимфоцитарной инфильтрации (CD3+, CD4+, CD8+) и её прогностического значения, в том числе в крупных ретроспективных сериях больных РПЖ. Эти исследования подтверждают значимость иммунного компонента опухолевого микроокружения. Вместе с тем данные о вовлечённости В-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов разных фенотипов (M1/M2), регуляторных Т-клеток и их взаимодействия с вирусной персистенцией в ткани предстательной железы остаются фрагментарными и в ряде случаев основаны преимущественно на экспериментальных моделях или ограниченных клинических сериях.

Особое место среди нерешённых вопросов занимает комплексная клиничко-морфологическая характеристика новообразований предстательной железы при выявленной вирусной персистенции, включающая одновременно верификацию вирусных агентов в опухолевой и не опухолевой ткани, детальное морфологическое описание структуры опухоли и стромы, количественную и качественную оценку опухолевого иммунного компонента, а также анализ связи полученных показателей с клиничко-патологическими параметрами и течением заболевания. В имеющихся литературных источниках подобные исследования представлены единично, как правило, сфокусированы на отдельных аспектах проблемы (либо только вирусная детекция, либо отдельные иммуногистохимические маркеры) и не обеспечивают целостного представления о клиничко-морфологических особенностях вирус-ассоциированного РПЖ. Указанное обстоятельство позволяет констатировать недостаточную степень разработанности комплексного клиничко-морфологического и иммуногистохимического анализа новообразований предстательной железы в контексте вирусной персистенции и определяет необходимость выполнения настоящего исследования, направленного на восполнение выявленного пробела в знаниях.

Цель исследования – определить роль герпесвирусов и вируса папилломы человека в канцерогенезе предстательной железы с учётом клиничко-морфологических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость герпесвирусов и вируса папилломы человека у пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы.
2. Определить клинико-лабораторные, патоморфологические и молекулярно-биологические особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от наличия герпесвирусов и вируса папилломы человека.
3. Выявить клинико-лабораторные, патоморфологические и молекулярно-биологические особенности рака предстательной железы в зависимости от наличия герпесвирусов и вируса папилломы человека.
4. Установить наиболее значимую вирусную инфекцию в канцерогенезе предстательной железы на основании клинико-лабораторных, патоморфологических и иммуногистохимических данных.
5. Охарактеризовать состояние местного иммунитета у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями предстательной железы в сравнительном аспекте с наличием и отсутствием вирусной инфекции.

Объект исследования

Объектом исследования являются морфологические и клинико-лабораторные изменения в предстательной железе при доброкачественных и злокачественных новообразованиях, рассматриваемые в связи с возможным влиянием вирусных инфекций и особенностями местного иммунного микроокружения.

Научная новизна

Впервые в отечественной урологической практике проведено комплексное клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование роли герпесвирусов и вируса папилломы человека в патогенезе новообразований предстательной железы.

Установлено, что вирусы герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барр выявляются в ткани предстательной железы у

значительного числа пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы.

Выявлена ассоциация вируса герпеса человека 6-го типа и цитомегаловируса с более агрессивным течением рака предстательной железы, включая повышенный уровень ПСА, меньший объем предстательной железы, более высокую морфологическую стадию и степень злокачественности опухоли.

Показано, что вируссоассоциированные формы опухолей характеризуются специфическим типом воспалительного ответа и особенностями иммуногистохимического профиля.

Результаты работы позволяют рассматривать вирус герпеса человека 6-го типа и цитомегаловирус как дополнительный фактор риска прогрессии опухолевого процесса и возможный критерий для прогностической оценки и стратификации пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Оценка влияния сопутствующей вирусной инфекции может позволить прогнозировать течение заболеваний предстательной железы.
2. Применение ПЦР в режиме реального времени для определения наличия ГВ-6 и ЦМВ в тканях предстательной железы может являться прогностическим маркером в оценке течения опухолевого заболевания наряду с анализом ПСА в сыворотке крови, а также проведения противовирусной терапии для профилактики развития рака предстательной железы.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено с использованием принципов доказательной медицины и современных методов клинического, морфологического и статистического анализа. Теоретическая база работы основана на критическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по проблеме взаимосвязи клинико-морфологических характеристик новообразований предстательной железы с персистенцией вирусных

инфекций. На основе полученных эмпирических данных разработаны обоснованные научные выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Вирусная инфекция была установлена у 47% пациентов с раком предстательной железы и у 35,4% пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При этом у пациентов с раком предстательной железы по сравнению с пациентами с доброкачественной гиперплазией предстательной железы чаще выявлялся цитомегаловирус (13,6% и 2,5% соответственно). Вирус герпеса человека 6-го типа был обнаружен у 20% пациентов с раком предстательной железы и ни у одного пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
2. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели существенно не отличались у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с вирусной инфекцией и без неё. Аналогичные данные получены и у пациентов с раком предстательной железы.
3. Наиболее значимыми вирусами у пациентов с раком предстательной железы были цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа. При наличии данных вирусов установлен более высокий уровень ПСА (в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами без вирусной инфекции) и меньший объём предстательной железы (на 23% меньше), что объясняет уменьшение клинических проявлений (на 34%) со стороны нижних мочевыводящих путей. У пациентов с вирусной инфекцией диагностированы более распространённые формы рака предстательной железы (pT3a) с более высокими значениями второго паттерна по шкале Глисона по сравнению с пациентами с раком предстательной железы без вирусной инфекции.
4. Для пациентов с раком предстательной железы и наличием вирусной инфекции характерны перигландулярная мультифокальная локализация воспалительного инфильтрата в предстательной железе, а также тяжёлая степень выраженности воспаления. Т-лимфоциты представлены в большей степени при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с вирусной инфекцией, а также при раке предстательной железы без вирусной

инфекции (CD3, CD4). При оценке ИГХ-реакции с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8) отмечены высокие показатели экспрессии при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с вирусами при одновременном снижении уровня при раке предстательной железы без вирусов. Отмечено возрастающее значение уровня В-лимфоцитов (CD20) в предстательной железе при раке как при наличии, так и при отсутствии вирусов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов научной работы базируется на оптимальной для данного исследования объеме выборки пациентов, современных методах диагностики, проведении самих исследований на экспертном уровне.

Результаты исследования доложены и обсуждены в виде докладов на конференциях:

1. Междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Endourocenter meeting-2021», Санкт-Петербург, 2021.
2. XXII Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2022.
3. II Всероссийская урологическая конференция молодых ученых, Москва, 2022.
4. XIX Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2023.
5. 6-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного Федерального округа, Санкт-Петербург, 2023.
6. XXIII Конгресс Российского Общества Урологов, Казань, 2023.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу урологического и патологоанатомического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая

больница № 31 имени академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Личный вклад автора определяется его непосредственным участием на всех этапах планирования, подготовки и проведения исследования. Соискателем самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн, определены критерии включения и исключения пациентов, а также разработаны протоколы клинико-лабораторного, инструментального и морфологического обследования. Автором лично осуществлён систематизированный поиск и критический анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых проблеме взаимосвязи онкоурологических заболеваний с персистирующими вирусными инфекциями, на основании чего обоснована актуальность исследования и определены ключевые направления научного поиска.

Результаты исследования представлены в докладах на профильных конференциях и научных публикациях, выполненных в соавторстве с другими исследователями. В данных совместных работах отражены собственные концептуальные подходы автора, элементы методологии и полученные им результаты. Во всех публикациях по теме диссертации изложены оригинальные данные, полученные соискателем самостоятельно. При подготовке главы 1 диссертации были использованы материалы обзора [1] в котором проанализированы эпидемиологические аспекты рака предстательной железы, роль ВПЧ и герпесвирусов в опухолевой трансформации, а также ключевые экспериментальные и клинические данные о вирус-ассоциированном канцерогенезе; авторству соискателя принадлежат фрагменты, касающиеся формулировки концепции вирусного канцерогенеза предстательной железы, отбора и интерпретации клинических исследований, а также разделы, посвящённые современным представлениям о многофакторной природе рака предстательной железы.

Результаты исследований [2] и [3] были использованы автором при подготовке глав 2 и 3 диссертации, а также легли в основу обоснования

положений, выносимых на защиту, о предполагаемой связи ВГ-6 и ЦМВ с раком предстательной железы. Авторству соискателя в данных работах принадлежат разделы, связанные с постановкой цели и задач, описанием дизайна исследования, статистической обработкой данных и обсуждением клинико-морфологических особенностей ДГПЖ и РПЖ в контексте вирусной нагрузки.

В статье [4], которая составила основу главы 3, авторству соискателя принадлежат разделы, касающиеся формирования выборки, проведения ПЦР-исследования, анализа частоты и спектра вирусной инфекции и их интерпретации в контексте литературы.

Результаты морфологического и иммуногистохимического анализа воспалительного ответа, полученные в диссертации, нашли отражение в статьях [5] и [6]. В обеих работах соискателю принадлежат разделы, связанные с формированием подгрупп, морфологической и иммуногистохимической оценкой, статистическим анализом и обсуждением клинико-патогенетического значения выявленных изменений.

Согласно разработанным критериям, автором самостоятельно организовано и проведено клинико-урологическое обследование, реализация диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в рамках протокола исследования, сформирована и верифицирована электронная база данных пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы, обеспечено кодирование информации. Лично выполнена статистическая обработка результатов с использованием специализированного программного обеспечения (Microsoft 365, STATISTICA, Jamovi и др.) и их интерпретация с сопоставлением с данными литературы.

Автор принимал непосредственное участие в выполнении молекулярно-биологических исследований, включая ПЦР в режиме реального времени, а также анализировал патоморфологические и иммуногистохимические данные, направленные на оценку особенностей местного иммунного ответа. Полученные материалы подвергнуты статистической обработке и интерпретации лично автором.

Все основные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором самостоятельно на основании выполненных им клинических, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Автором лично разработаны и научно обоснованы выводы и практические рекомендации, предложены критерии оценки вирусной нагрузки и особенностей иммунного микроокружения опухоли, а также рассмотрены возможности их применения в клинической практике. Все разделы диссертации, включая обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы и практические рекомендации, выполнены автором самостоятельно. Автором осуществлены подбор и систематизация иллюстративного материала, составление таблиц и графического сопровождения, а также оформление диссертационной рукописи.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования отражены в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение; 4 главы, посвященные обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования и их обсуждению; заключение, включающее выводы и практические рекомендации; список сокращений и условных обозначений; а также библиографию. Работа проиллюстрирована 18 таблицами и 55 рисунками. Библиографический аппарат работы включает 138 источников, из них 21 российских и 117 зарубежных. Количество ссылок на источники, опубликованные за последние 5 лет (с 2021 года включительно), составляет 44 (34%).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клиническую часть исследования включены 145 пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями предстательной железы, госпитализированных и прооперированных в период с сентября 2021 года по январь 2023 года. Средний возраст обследованных составил $68,2 \pm 8,7$ лет. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное, инструментальное, морфологическое и молекулярно-биологическое обследование.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, оценку сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и эндокринной систем; при необходимости пациенты консультировались профильными специалистами. Лабораторные методы включали общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, бактериологическое исследование мочи, определение общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА) и их соотношения.

Инструментальное обследование включало трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастным усилением с оценкой изменений по системе PI-RADS v2.

Для выявления вирусной инфекции применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В качестве биологического материала использовалась нативная ткань предстательной железы, отобранная в ходе патоморфологического исследования. Выделение ДНК проводилось с использованием коммерческих наборов реагентов. Проводилось количественное выявление ДНК вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (14 генотипов), вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса 6-го типа. Контроль качества выделения ДНК и проведения ПЦР осуществлялся по внутреннему контролю (фрагмент гена β -глобина человека).

По результатам ПЦР вирусная инфекция была выявлена у 59 (40,7%) пациентов. На основании наличия вирусной инфекции пациенты были разделены на четыре группы: пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы без вирусной инфекции (n=51), с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с вирусной инфекцией (n=28), пациенты с раком предстательной железы без вирусной инфекции (n=35) и пациенты с раком предстательной железы в сочетании с вирусной инфекцией (n=31).

Патоморфологическое исследование биопсийного и операционного материала проводилось по стандартной методике с определением индекса Глисона, группы степени злокачественности по ISUP и стадии заболевания по системе TNM. Для оценки воспалительных изменений и состояния местного иммунитета были отобраны по 15 случаев из каждой группы. Выраженность и распространённость воспаления оценивали по классификации Nickel и соавт.

Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием антител к CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD56, CD68 и CD138 с последующей полуколичественной оценкой экспрессии в эпителии, перигландулярной зоне и строме предстательной железы.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программных пакетов Microsoft 365 (Microsoft Excel), STATISTICA 12 (StatSoft Inc.) и jamovi 2.5.6, а также свободно распространяемого программного обеспечения с открытым исходным кодом. Количественные показатели описывались с указанием среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении данных либо медианы и межквартильного размаха (Me Q1; Q3) при ненормальном распределении.

Для проверки нормальности распределения количественных признаков применялись критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При сравнении двух независимых групп использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) или непараметрические методы (U-критерий Манна–

Уитни) в зависимости от соответствия выборок критериям нормальности. Сравнение долей и качественных признаков осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправками, при необходимости – с расчётом точного критерия Фишера. Для анализа различий между несколькими группами применялись однофакторный дисперсионный анализ и его непараметрические аналоги (критерий Краскела–Уоллиса), а также парные межгрупповые сравнения с использованием критерия Уилкоксона и поправки на множественные сравнения. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе выполнения работы проведён комплексный клинико-морфологический и молекулярно-биологический анализ материала предстательной железы 145 пациентов, включавший группу пациентов с раком предстательной железы и группу с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Охарактеризованы клинико-морфологические параметры обследованных больных (возраст, уровень ПСА, распространённость процесса, стадия по TNM, градация по ISUP), показано преобладание локализованных и местно-распространённых форм заболевания и высокая доля опухолей промежуточного и высокого риска. На основании морфологического исследования уточнена структура опухолей предстательной железы с распределением по степеням злокачественности, а также оценены особенности опухолевого роста и сопутствующих воспалительных изменений стромы.

По данным ПЦР-диагностики установлено, что у части пациентов с раком предстательной железы выявляется ДНК высокоонкогенных типов вируса папилломы человека и герпесвирусов, причём частота детекции отдельных вирусов и их сочетаний отличается от таковой при доброкачественных заболеваниях предстательной железы. Показано, что наличие ДНК ВПЧ и/или герпесвирусов ассоциируется с рядом неблагоприятных клинико-морфологических характеристик, включая более высокую частоту опухолей с высокой степенью злокачественности, большую

распространённость процесса и выраженность воспалительных изменений, при этом выявлены статистически значимые различия для ряда вирусов и их комбинаций.

Иммуногистохимическое исследование с использованием панели маркеров CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD56, CD68 и CD138 позволило количественно охарактеризовать клеточный инфильтрат, окружающий и инфильтрирующий опухоль, и проследить динамику его изменений в зависимости от степени злокачественности и вирусного статуса. Установлено, что по мере нарастания морфологической агрессивности опухоли и наличия вирусной персистенции возрастает выраженность Т-клеточного компонента (CD3+, CD4+, CD8+) и В-клеточного звена (CD20+), а также изменяется представительство макрофагов CD68+, что подтверждено статистически значимыми различиями между группами. Показаны особенности распределения и интенсивности клеточного инфильтрата для различных градаций ISUP и стадий опухолевого процесса, что позволило выделить варианты иммунного микроокружения, ассоциированные с более неблагоприятными характеристиками рака предстательной железы.

В результате сопоставления клинико-морфологических, вирусологических и иммуногистохимических данных продемонстрировано, что сочетание вирусной персистенции с определёнными типами клеточного инфильтрата и высокой степенью злокачественности формирует неблагоприятный биологический профиль опухоли. Показана возможность использования сведений о наличии ДНК ВПЧ и герпесвирусов в ткани предстательной железы, а также характеристик иммунного микроокружения для более детальной стратификации риска у больных раком предстательной железы и уточнения представлений о патогенезе заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Установлено, что в предстательной железе с доброкачественной гиперплазией наиболее часто выявлялись вирус папилломы человека (48,0%), вирус Эпштейна–Барр (45,0%) и цитомегаловирус (7,0%). При злокачественных новообразованиях предстательной железы преобладали вирус Эпштейна–Барр (34,0%), вирус герпеса человека 6-го типа (32,0%) и цитомегаловирус (22,0%). Вирус папилломы человека (7,0%) и вирус простого герпеса 1–2 типов (5,0%) выявлялись реже. Установлено, что при наличии вирусной инфекции частота встречаемости рака предстательной железы в 1,3 раза выше, чем у пациентов без вирусной инфекции.
2. Пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и наличием вирусной инфекции сопоставимы с пациентами без вирусной инфекции по возрасту (69,2 года и 68,8 лет соответственно, $p=0,862$), уровню ПСА (3,3 нг/мл и 3,1 нг/мл соответственно, $p=0,440$), наличию клинических проявлений (85,7% и 94,1% соответственно, $p=0,197$), сопутствующих заболеваний, наличию атрофии в гистологическом материале (66,7% и 63,6% соответственно, $p=0,903$).
3. Пациенты с раком предстательной железы и наличием вирусной инфекции сопоставимы по основным клинико-морфологическим показателям с пациентами без вирусной инфекции. В данных группах доля опухолей с оценкой 7 баллов по шкале Глисона и выше составила 64,5% и 60,0% соответственно ($p=0,706$). Группы были сопоставимы по возрасту (68,9 и 66,0 лет соответственно, $p=0,160$), объёму предстательной железы (48,8 см³ и 57,6 см³ соответственно, $p=0,062$), уровню ПСА (9,8 нг/мл и 8,6 нг/мл соответственно, $p=0,104$) и наличию клинических проявлений (64,5% и 77,1% соответственно, $p=0,391$).
4. У пациентов с наличием цитомегаловирусной инфекции и/или вируса герпеса человека 6-го типа доброкачественная гиперплазия предстательной

железы выявлялась лишь в 9,5% случаев, тогда как среди пациентов без этих вирусов — в 62,1% ($p < 0,001$). У пациентов с наличием указанных вирусов объём предстательной железы был значительно меньше, чем у пациентов без них (49,7 см³ и 64,1 см³ соответственно, $p = 0,003$), а частота клинических проявлений — ниже (57,1% и 86,3% соответственно, $p = 0,003$). Среди пациентов с раком предстательной железы и наличием данных вирусов стадия pT2c и выше встречалась в 84,2% случаев, тогда как среди пациентов без вирусов — в 65,9% ($p = 0,024$). Кроме того, при наличии цитомегаловируса и/или вируса герпеса человека 6-го типа отмечалась тенденция к более высокому баллу второго паттерна по шкале Глисона: медиана составляла 3,0 при отсутствии вирусов и 4,0 при их наличии ($p = 0,077$).

5. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы без вирусной инфекции преобладала слабовыраженная локальная стромальная локализация воспалительного инфильтрата. У пациентов с вирусносительством характер воспаления изменялся в сторону умеренной мультифокальной перигландулярной локализации (86,7%), тогда как при отсутствии вирусносительства данный тип воспаления наблюдался почти в два раза реже (46,7%). Показано, что при раке предстательной железы доминирует перигландулярный тип воспаления: при отсутствии вирусной инфекции преобладает очаговое умеренное воспаление (66,7%), а при наличии вирусов — мультифокальное от умеренной (66,7%) до тяжёлой степени (26,7%). При сравнении опухолей предстательной железы без и с вирусной инфекцией установлено более выраженное представительство Т-клеточного звена иммунитета — общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), лимфоцитов-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Отмечено также возрастающее значение CD20+ В-лимфоцитов в предстательной железе при раке как в присутствии, так и при отсутствии вирусов.

Практические рекомендации:

1. Пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при отрицательных результатах биопсии и подозрении на онкологический

процесс следует выполнять исследование биоптатов на предмет наличия вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса, которые повышают риск развития онкологического процесса

2. Пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при выявлении в ткани предстательной железы персистенции вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса следует исключить наличие рака предстательной железы, вероятность которого при наличии данных вирусов увеличивается

3. Пациентам с морфологически подтвержденным раком предстательной железы и наличием в ткани предстательной железы цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа, находящимся под активным наблюдением, целесообразно предложить выполнение радикальной простатэктомии в связи с более агрессивным течением онкологического процесса при персистенции данных вирусов

4. Пациентам с морфологически подтвержденным раком предстательной железы и наличием в ткани предстательной железы цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа после выполнения радикальной простатэктомии следует увеличить частоту контрольных обследований в связи с более агрессивным течением онкологического процесса

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты исследования отражены в 6 статьях общим объемом 3,14 п.л., опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования "eLibrary Science Index":

- 1) Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря / Михалева Л.М., Камалов А.А., Марьин Г.Г., Карпов В.К., Акопян Э.П., **Османов О.А.**, Печникова В.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 153-161. (0,52 п.л.) JIF – 0,2 (EDN: oesluyx).
- 2) Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы / Камалов А.А., Михалева Л.М., Матвеев В.Б., Карпов В.К., Охоботов Д.А., **Османов О.А.**, Акопян Э.П., Шапаров Б.М. // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 182–189. (0,47 п.л.) JCI – 0,02 (EDN: egyfgi).
- 3) Герпесвирусы и вирус папилломы человека при раке предстательной железы: первые результаты / Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Акопян Э.П., Шахпазян Н.К., Шапаров Б.М., Нестерова О.Ю., Мартиросян Л.К., Эхоян М.М., **Османов О.А.** // Урология. – 2023. – № 6. – С. 95–101. (0,41 п.л.) SJR – 0,176 (EDN: lprznxa).
- 4) Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы / Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Тахирзаде Т.Б., Пшихачев А.М., Нестерова О.Ю., Шапаров Б.М., Стригунов А.А., Печникова В.В., **Османов О.А.** // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 25–34. (0,58 п.л.) JCI – 0,02 (EDN: uykhqs).
- 5) Особенности воспалительной реакции в предстательной железе при её доброкачественной гиперплазии и раке в зависимости от наличия вирусной

инфекции / Михалева Л.М., Камалов А.А., Карпов В.К., Шахпазян Н.К., **Османов О.А.**, Печникова В.В. // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 15–24. (0.58 п.л.) SJR – 0,178 (EDN: rnrjsh).

- б) Оценка влияния вирусной инфекции на состояние местного иммунитета при доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы / Михалева Л.М., Камалов А.А., Карпов В.К., Шахпазян Н.К., **Османов О.А.**, Печникова В.В. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2026. – Т. 14, № 1. – С. 40-49. (0.58 п.л.) SJR – 0,129 (EDN: jtzsvb).

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Камалов А.А., Михалева Л.М., Матвеев В.Б., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Османов О.А., Акопян Э.П., Шапаров Б.М. Вирусные инфекции в канцерогенезе предстательной железы. Обзор литературы // Онкоурология. 2022. Т. 18, № 2. С. 182–189.
2. Михалева Л.М., Камалов А.А., Марьин Г.Г., Карпов В.К., Акопян Э.П., Османов О.А., Печникова В.В. Роль герпесвирусной и папилломавирусной инфекции в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 4. С. 153–161.
3. Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Акопян Э.П., Шахпазян Н.К., Османов О.А., Печникова В.В. Герпесвирусы и вирус папилломы человека при раке предстательной железы: первые результаты // Урология. 2023. № 6. С. 95–101.
4. Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К., Охоботов Д.А., Тахирзаде Т.Б., Пшихачев А.М., Нестерова О.Ю., Шапаров Б.М., Стригунов А.А., Печникова В.В., Османов О.А. Вирусный микробиом ткани при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы // (название журнала, год, том, номер, страницы – согласно выходным данным статьи).
5. Михалева Л.М., Камалов А.А., Карпов В.К., Шахпазян Н.К., Османов О.А., Печникова В.В. Особенности воспалительного ответа при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы в зависимости от наличия вирусной инфекции // *Clinical and Experimental Morphology*. 2025. Т. 14, № 3. С. 15–24.
6. Михалева Л.М., Камалов А.А., Карпов В.К., Шахпазян Н.К., Османов О.А., Печникова В.В. Оценка влияния вирусной инфекции на состояние местного иммунитета при доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского. 2026. Т. 14, № 1. С. 40–49.
7. Moghoofei M., Keshavarz M., Ghorbani S., et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-

analysis // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 15, No. 5. – P. e59–e67.

8. Russo G.I., Calogero A.E., Condorelli R.A., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Aging Male*. – 2020. – Vol. 23, No. 2. – P. 132–138.

9. Martinez-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. – Vol. 10. – Art. 326.

10. 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 // *The Prostate*. – 2013. – Vol. 73, No. 3. – P. 236–241.

11. Ge X., Wang X., Shen P. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: A meta-analysis // *Biomedical Reports*. – 2013. – Vol. 1, No. 3. – P. 433–439.

12. Smelov V., Arroyo Mühr L.S., Bzhalava D., et al. Metagenomic sequencing of expressed prostate secretions // *Journal of Medical Virology*. – 2014. – Vol. 86, No. 12. – P. 2042–2048.

13. Ammirante M., Shalapour S., Kang Y., et al. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2014. – Vol. 111, No. 41. – P. 14776–14781.

14. Flammiger A., Bayer F., Cirugeda-Kühnert A., et al. Intratumoral T but not B lymphocytes are related to clinical outcome in prostate cancer // *APMIS*. – 2012. – Vol. 120, No. 11. – P. 901–908.

15. Gurel B., Lucia M.S., Thompson I.M., 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 Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2014. – Vol. 23, No. 5. – P. 847–856.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ISUP – International Society of Urological Pathology (Международное общество урологической патологии)

МРТ – магнитно-резонансная томография

PI-RADS v2 – Prostate Imaging Reporting and Data System, версия 2 (система визуальной оценки МРТ предстательной железы)

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РПЖ – рак предстательной железы

TNM – Tumor–Node–Metastasis (международная система классификации злокачественных новообразований)

CD3 – маркер Т-лимфоцитов

CD4 – маркер Т-хелперов

CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

CD20 – маркер В-лимфоцитов

CD45 – общий лейкоцитарный антиген

CD56 – маркер натуральных киллеров (NK-клеток)

CD68 – маркер макрофагов

CD138 – маркер плазматических клеток

CMV – cytomegalovirus, цитомегаловирус человека

EBV – Epstein–Barr virus, вирус Эпштейна–Барр

HHV-6 – human herpesvirus 6, вирус герпеса человека 6-го типа

HSV-1 – herpes simplex virus type 1, вирус простого герпеса 1-го типа

HSV-2 – herpes simplex virus type 2, вирус простого герпеса 2-го типа

M – среднее значение (mean)

SD – стандартное отклонение (standard deviation)

Me – медиана

Q1 – первый квартиль (25-й процентиль)

Q3 – третий квартиль (75-й процентиль)