



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-154>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Частота инфицированности опухоли, жидкостных сред глаза и специфический гуморальный иммунитет к герпесвирусам у пациентов с увеальной меланомой

Светлова Е.В., Балацкая Н.В., Саакян С.В., Жаров А.А., Кричевская Г.И., Свирина И.В., Измайлова Н.С., Мякошина Е.Б.

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва, Россия

Введение. До настоящего времени исследования, направленные на прямой поиск вирусов группы герпеса (ВГГ) в материале опухоли и средах глаза, не проводились.

Цель работы – установить частоту выявления ДНК ВГГ в биоматериале глаз, крови и провести оценку специфического гуморального иммунитета к возбудителям герпесвирусных инфекций у пациентов с увеальной меланомой (УМ).

Материалы и методы. Обследованы 38 пациентов с опухолями увеального тракта на наличие ДНК Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), Cytomegalovirus (CMV), Varicella Zoster virus (VZV), virus Epstein–Barr (EBV), Human herpesvirus (HHV) 6 и HHV-8 в материале опухоли, стекловидного тела (СТ), влаги передней камеры (ВПК) и плазмы крови (ПК) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ); пробы сыворотки крови исследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) на IgG-, IgM-антитела к ВГГ.

Результаты. ДНК EBV присутствовала в ткани опухоли в 20,6% случаев, в СТ – 4,2%, в ПК – 2,7%, во ВПК – не обнаружена. IgG-антитела к HSV-1, HSV-2 и CMV обнаружены в 97,3% случаев, VZV – 94,6%, HHV-6 – 32,4%, HHV-8 не выявлены. Реактивация хронической инфекции HSV-1, HSV-2 выявлена у 20 обследуемых (55,6%), CMV – у 14 (38,9%). Маркеры хронического инфицирования EBV обнаружены у всех пациентов, атипичной реактивации – в двух случаях (5,4%).

Заключение. Полученные данные позволяют говорить об участии EBV в развитии опухолей увеального тракта и необходимости дальнейшего углубленного исследования данной проблемы.

Ключевые слова: вирусы группы герпеса; увеальная меланوما; полимеразная цепная реакция; иммуноферментный анализ

Для цитирования: Светлова Е.В., Балацкая Н.В., Саакян С.В., Жаров А.А., Кричевская Г.И., Свирина И.В., Измайлова Н.С., Мякошина Е.Б. Частота инфицированности опухоли, жидкостных сред глаза и специфический гуморальный иммунитет к герпесвирусам у пациентов с увеальной меланомой. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(1): 37-44. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-154>

Для корреспонденции: Светлова Елена Викторовна, врач-вирусолог отдела иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва, Россия. E-mail: qr888@ya.ru

Участие авторов: Светлова Е.В., Балацкая Н.В. – концепция и дизайн исследования; Светлова Е.В., Жаров А.А., Кричевская Г.И., Свирина И.В. – сбор и обработка материала; Светлова Е.В. – статистическая обработка данных; Светлова Е.В., Балацкая Н.В. – написание текста; Саакян С.В., Измайлова Н.С., Мякошина Е.Б. – редактирование.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (протокол № 62 от 15.12.2022).

Поступила 20.12.2022

Принята в печать 13.02.2023

Опубликована 28.02.2023

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-154>

The incidence of infection in tumor and eye fluid system, and specific humoral immunity to herpes viruses in patients with uveal melanoma

Elena V. Svetlova, Natalia V. Balatskaya, Svetlana V. Saakyan, Andrey A. Zharov, Galina I. Krichevskaya, Irina V. Svirina, Natalia S. Izmailova, Elena B. Myakoshina

Helmholtz Scientific Medical Research Center for Ophthalmic Diseases, 105062, Moscow, Russia

Introduction. Studies aimed at a direct research of human herpes viruses (HHVs) in the tumor material and eye media have not been carried out so far.

Research goal – to establish the frequency of detection HHVs DNA in the biomaterial of the eye and blood and to assess the specific humoral immunity to the causative agents of herpes virus infections in patients with uveal melanoma.

Materials and methods. 38 patients with the uveal tract tumor were examined for the presence of DNA of HHV types 1 and 2 (HSV-1, 2), Cytomegalovirus (CMV), Varicella Zoster virus (VZV), Epstein–Barr virus (EBV) and herpes viruses 6 and 8 types (HHV-6, HHV-8) in tumor tissue, vitreous body, aqueous humour and blood plasma by real-time polymerase chain reaction; blood serum was studied by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgG and IgM antibodies to HHVs.

Results. EBV DNA was present in tumor tissue in 20.6% of cases, in vitreous body in 4.2%, in blood plasma in 2.7%, and was not found in aqueous humor. Ig G antibodies to HSV-1, 2 and CMV were detected in 97.3% of cases, VZV – 94.6%, HHV-6 – 32.4%, antibodies to HHV-8 were not detected. 20 patients (55.6%) had reactivation of chronic HSV-1, 2 infection, and 14 (38.9%) patients had reactivation of CMV infection. Markers of chronic EBV infection were found in all patients, its atypical reactivation was observed in 2 cases (5.4%).

Conclusion. Our findings suggest the possible participation of EBV in the oncogenesis of the uveal tract and emphasize the need for further in-depth study of this problem.

Keywords: *herpes group viruses; uveal melanoma; polymerase chain reaction; enzyme-linked immunosorbent assay*

For citation: Svetlova E.V., Balatskaya N.V., Saakyan S.V., Zharov A.A., Krichevskaya G.I., Svirina I.V., Izmailova N.S., Myakoshina E.B. The incidence of infection in tumor and eye fluid system, and specific humoral immunity to herpes viruses in patients with uveal melanoma. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(1): 37-44 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-154>

For correspondence: Elena V. Svetlova, Virologist, Department of Immunology and Virology, Helmholtz Scientific Medical Research Center for Ophthalmic Diseases, 105062, Moscow, Russia. E-mail: qr888@ya.ru

Information about authors:

Svetlova E.V., <https://orcid.org/0000-0001-8920-2458>

Balatskaya N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Saakyan S.V., <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Zharov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-1103-6570>

Krichevskaya G.I., <https://orcid.org/0000-0001-7052-3294>

Svirina I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7830-1880>

Izmailova N.S., <https://orcid.org/0000-0002-4713-5661>

Myakoshina E.B., <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Contribution: Svetlova E.V., Balatskaya N.V. – study concept and design; Svetlova E.V., Zharov A.A., Krichevskaya G.I., Svirina I.V. – collection and processing of material; Svetlova E.V. – statistical data processing; Svetlova E.V., Balatskaya N.V. – writing text; Sahakyan S.V., Izmailova N.S., Myakoshina E.B. – editing.

Funding. The research was funded by the state budget.

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

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients or their legal representatives. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Helmholtz Scientific Medical Research Center for Ophthalmic Diseases (protocol number 62 dated Dec 15, 2022).

Received 20 December 2022

Accepted 13 February 2023

Published 28 February 2023

Введение

Вирусы группы герпеса (ВГГ) – ДНК-содержащие вирусы, способные к длительной бессимптомной персистенции в клетках с помощью особого механизма латентной инфекции. Мигрируя в региональные

ганглии чувствительных нервов, а также проникая в Т- и В-лимфоциты периферической крови, ВГГ способны длительное время сохраняться в клетках, встраиваться в геном и синтезировать собственные белки, используя ферменты клетки-хозяина. Накопле-

ны данные, что ВГГ способствуют росту и прогрессированию целого ряда опухолей различного гистогенеза и локализации. Так, высокие уровни антител к вирусам Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), а также к Cytomegalovirus (CMV) обнаружены у людей с раком предстательной и молочной желез [1–4]. Human herpesvirus (HHV) 6 выступает кофактором развития рака шейки матки и назофарингеальных карцином, а HHV-8 известен как ключевой фактор развития ряда лимфопролиферативных заболеваний, саркомы Капоши, аденокарциномы (АК) предстательной железы и плоскоклеточной карциномы гортани [5–8]. Лидирующие позиции среди онкогенных герпесвирусов занимает вирус Epstein–Barr (EBV), роль которого в развитии лимфом Беркитта, Ходжкина, НК-/Т-клеточной лимфомы назального типа, а также рака носоглотки и желудка убедительно доказана многочисленными исследованиями [9, 10].

Первые работы, посвященные изучению роли ВГГ в развитии глазной онкопатологии, появились в 1980-е гг. В последние два десятилетия интерес к этой проблеме, судя по имеющимся публикациям в научной литературе, значительно возрос. В литературе описаны клинические случаи опухолей конъюнктивы, ассоциированных с EBV, а также первичных витреоретинальных неходжкинских лимфом, где при анализе внутренних сред глаза был обнаружен EBV [11–13].

Уvealная меланома (УМ) является наиболее злокачественной и часто встречающейся внутриглазной опухолью, заболеваемость которой в Российской Федерации достигает 6–8 случаев на 1 млн взрослого трудоспособного населения [14]. Около 90% УМ локализуется в хориоиде, 6% – в цилиарном теле, 4% – в радужке [15]. Несмотря на первичное лечение с применением энуклеации глаза или лучевой терапии, почти у 50% пациентов с УМ развивается метастатическая болезнь [16]. Витальный прогноз с момента диагностики метастатического заболевания является неблагоприятным, при этом общая выживаемость составляет от 6 до 13 мес [17].

Впервые предположения о возможной ассоциации ВГГ с развитием УМ были сделаны В.Е. Damato и соавт., изучившими влияние EBV на трансформацию В-клеток периферической крови пациентов [18]. Случай обнаружения геномов CMV и EBV в сочетании с *Chlamydia trachomatis* в опухолевом материале пациента с УМ описан в работе С.В. Саакян и соавт. [19].

Т. Valyi-Nagy и соавт. в исследовании представили убедительные доказательства стимуляции роста опухолевых клеток HHV-1 в культуре УМ [20], однако механизмы, способствующие росту и прогрессии опухоли со стороны герпесвирусов, не расшифрованы.

Известно, что эффективность лечения злокачественных новообразований, прогноз заболевания в значительной степени зависят от состояния иммунной системы пациента [21]. Было показано, что как хроническое течение, так и реактивация хронической герпесвирусной инфекции у пациентов с УМ сопровождаются неадекватными сдвигами в составе эф-

факторных субпопуляций лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунного ответа, отражающими ослабление резистентности организма, и могут способствовать срыву в системе противоопухолевой защиты и усилению злокачественного роста [22]. Однако до настоящего времени исследования, направленные на прямой поиск ВГГ в материале опухоли и средах глаза в комплексе с оценкой специфического гуморального противовирусного иммунитета при УМ, которые позволили бы выявить взаимосвязи вирусов с опухолевым ростом, в клинике не проводились.

Комплексный подход в изучении патогенеза глазных злокачественных новообразований представляется перспективным не только в теоретическом, но и в практическом аспекте, так как будет способствовать персонификации плана лечения и врачебной тактики ведения офтальмоонкологических больных.

Цель работы – установить частоту выявления ДНК ВГГ в материале опухолей, внутренних сред глаза, крови и провести оценку специфического гуморального иммунитета к возбудителям герпесвирусных инфекций у пациентов с УМ.

Материалы и методы

Обследованы 38 пациентов (27 женщин и 11 мужчин в возрасте от 14 до 83 лет) с опухолями увеального тракта.

Диагноз ставился на основании данных стандартных и специализированных офтальмологических методов исследования. Средний уровень проминенции опухоли (по данным эхографии) составил $7,0 \pm 4,0$ мм, а диаметр основания – $13,7 \pm 4,1$ мм. Всем пациентам проведена энуклеация поражённого глаза с последующим патогистологическим исследованием.

У 33 пациентов диагностирована УМ (97,1%), в одном случае морфология опухоли соответствовала АК пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Сильно выраженную пигментацию имели 79,4% опухолей, в 14,7% случаев пигмент в опухоли отсутствовал, и достаточно редко пигментация имела слабовыраженный характер (5,9%). Данные по гистологическому типу УМ и ее локализации представлены в **табл. 1**.

Биоматериал (ткань опухоли, стекловидное тело (СТ), влага передней камеры (ВПК)) забирался после энуклеации; забор крови проводился в утреннее время в пробирки фирмы Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd. (ЭДТА К3, активатор свертывания), подготовка проб плазмы крови (ПК) и сыворотки крови (СК) выполнялась по стандартным методикам.

Образцы помещались в пробирки типа Эппендорф и замораживались в камере глубокой заморозки при температуре -70 °С.

Определение генома HSV-1, HSV-2, CMV, Varicella Zoster virus (VZV), EBV, HHV-6, HHV-8 в материале опухоли ($n = 34$), СТ ($n = 24$), ВПК ($n = 21$) и ПК ($n = 37$) проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) (термоциклер CFX96, Bio-Rad Laboratories, Inc., США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Специфический гуморальный ответ к ВГГ оценивали по нали-

Таблица 1. Результаты патогистологического исследования пациентов с увеальной меланомой, *n* (%)Table 1. Clinical and histopathological features of uveal melanoma (UM), *n* (%)

Гистологический тип меланомы Melanoma cell type	Локализация увеальной меланомы, число случаев (%) Anatomical location of lesions, number of cases (%)		
	хориоидальная choroidal lesion	цилиохориоидальная ciliochoroidal lesion	иридоцилиарная iridociliary lesion
Веретенноклеточная Spindle cell type	13 (39,4)	5 (15,2)	1 (3)
Смешанноклеточная Mixed cell type	7 (21,2)	5 (15,2)	0 (0)
Эпителиоидноклеточная Epithelioid cell type	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Всего In total	21	10	2

Таблица 2. Частота выявления генома герпесвирусов в материале опухоли

Table 2. The frequency of detection of the herpesvirus genome in the tumor material

Количество образцов опухолей с обнаруженным возбудителем Number of tumor samples with detected pathogen indicator	Вид вируса Type of virus							Всего In total
	HSV-1	HSV-2	VZV	EBV	CMV	HHV-6	HHV-8	
<i>n</i>	–	–	–	7	–	1	–	7
%	–	–	–	20,6	–	2,9	–	20,6

анию IgG-, IgM-антител в СК (*n* = 37) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (автоматический иммуноферментный анализатор LAZURITE, Duplex Technologies Inc., США). Для постановки ПЦР-РВ и ИФА использовали коммерческие тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия. На основании результатов серологического исследования определяли стадию и активность инфекционного процесса – первичную, хроническую или реактивацию хронической инфекции. Оценку активности EBV проводили по данным комплексного серологического тестирования, включающего антитела к EA-IgG, EBNA-IgG, VCA-IgM, VCA-IgG, VCA-IgG-авидность. Для HSV-1, HSV-2 и CMV определяли титр IgG-антител к предранним белкам с помощью диагностических наборов АО БТК «Биосервис» (Россия). У 19 пациентов было проведено параллельное исследование ткани опухоли, СТ, ВПК, ПК на наличие ДНК вирусов, а также СК с целью выявления маркеров активной и хронической ВГГ. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Excel, BioStat 5.0. При сравнении использовался критерий χ^2 .

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (протокол № 62 от 15.12.2022).

Результаты

Хроническая инфицированность HSV-1, HSV-2 и CMV (IgG-антитела) выявлена в подавляющем

большинстве случаев (97,3% больных), маркеры хронической VZV-инфекции обнаружены в 94,6% тест-проб СК, HHV-6 – в 32,4% (12 из 37 проб), при этом IgG-антитела к HHV-8 не были выявлены ни у одного из обследуемых пациентов, что, вероятно, обусловлено эндемическими особенностями распространения вируса в популяции [23]. Маркеры первичной инфекции (IgM-антител) к ВГГ у обследуемых пациентов отсутствовали. Реактивация хронической инфекции HSV-1, HSV-2 (антитела к предранним белкам вирусов) выявлена в 55,6% случаев (20 пациентов), CMV – более чем у 1/3 больных (38,9%).

Маркеры поздней паст-инфекции EBV (хроническое инфицирование) обнаружены у всех пациентов; в одном случае (2,7%) определялись только антитела IgG к капсидному антигену VCA, свидетельствовавшие об иммуносупрессии. Маркеры атипичной реактивации EBV (EA-IgG, EBNA-IgG, VCA-IgG-антитела) были выявлены у двух больных (5,4%).

Инфицированность опухолей по результатам молекулярно-биологического исследования составила 20,6%: во всех положительных пробах материала опухоли больных с УМ был обнаружен только геном EBV, и в одном случае (у пациента с АК ПЭС) выявлено сочетанное инфицирование материала опухоли EBV и HHV-6 (табл. 2).

При исследовании внутриглазных сред ДНК EBV выявлена в образце СТ (4,2%) у пациента с EBV-положительным материалом опухоли. В пробах ВПК генетический материал ВГГ не обнаружен (табл. 3).

Результаты ПЦР-исследования ПК показали в одном случае (2,7%) наличие ДНК EBV, однако при этом серологических маркеров активной инфекции или

Таблица 3. Результаты ПЦР-исследования ткани опухоли, стекловидного тела, влаги передней камеры и плазмы крови пациентов с разными гистологическими типами опухоли

Table 3. Results of PCR study of tumor tissue (TT), vitreous body (VB), aqueous humor (AH) and blood plasma (BP) of patients with different histological types of tumor

№	Пациент, возраст, лет Patient ID and age (years)	Тип опухоли Tumor Cell type	ДНК возбудителей Pathogen DNA			
			ТО	СТ	ВПК	ПК
1	П., 72	ЦС Cilio.Mix.	EBV	–	–	Отр. Neg.
2	Р., 64	ЦС Cilio.Mix.	EBV	–	–	Отр. Neg.
3	Ч., 46	ХС Chor.Mix.	EBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
4	С., 26	ХВ Chor.Sp.	EBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
5	К., 68	ХС Chor.Mix.	EBV	EBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.
6	Р., 30	ХВ Chor.Sp.	EBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.
7	Р., 14	АК А	EBV, HHV-6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.

Примечание. ТО – ткань опухоли; СТ – стекловидное тело; ВПК – влага передней камеры; ПК – плазма крови; ЦС – цилиохориоидальная опухоль смешанноклеточного строения; ХС – опухоль хориоидеи смешанноклеточного строения; ХВ – опухоль хориоидеи веретенноклеточного строения; АК – аденокарцинома; Отр. – отрицательный результат исследования; прочерк (–) – исследование не проводилось.

Note. Cilio.Mix. – mixed cell type ciliochoroidal tumor; Chor.Mix. – mixed cell type choroid tumor; Chor.Sp. – choroidal spindle cell type tumor; A – adenocarcinoma; Neg. – negative; “–” – not tested.

Таблица 4. Частота обнаружения серологических маркеров хронической и реактивации хронической герпесвирусной инфекции у пациентов в зависимости от инфицированности опухоли, %

Table 4. The frequency of detection of serological markers of chronic EBV infection and its reactivation in patients depending on infection in tumor tissue, %

IgG-антитела IgG antibodies	Ткань опухоли ДНК EBV положительная (n = 7) EBV DNA positive tumor tissue (total 7), %	Ткань опухоли ДНК EBV отрицательная (n = 27) EBV DNA negative tumor tissue (total 27), %
HSV-1, HSV-2, CMV, EBV	100	92,6
HSV-1, HSV-2, CMV ранние (маркеры реактивации) HSV-1, HSV-2, CMV early (reactivation markers)	71,4	59,3
EBV (атипичная реактивация) EBV (atypical reactivation)	0	7,4
VZV	85,7	92,6
HHV-6	42,9	25,9

реактивации вируса обнаружено не было. ДНК VZV была обнаружена в крови одного пациента (2,7%) без выявления IgM-антител.

При сравнительном анализе показателей специфического гуморального противовирусного ответа в зависимости от инфицированности опухоли обнаружено, что серологические маркеры реактивации хронической инфекции HSV-1, HSV-2 и CMV у пациентов с ДНК-EBV-положительной опухолью определялись чаще по сравнению с таковыми у больных с ДНК-отрицательной тканью опухоли, однако в силу малочисленности клинической выборки не было получено статистически значимых различий (табл. 4).

Подавляющее число EBV-положительных образцов УМ, по данным патогистологического исследования, имело смешанноклеточное строение (66,6%) с преобладанием эпителиоидных клеток (от 60 до 80% опухоли, представленной в гистологических срезах), остальные опухоли имели веретенноклеточное строение. 71,4% опухолей (включая АК ПЭС) отличались сильновыраженной пигментацией, 28,6% – слабовыраженной пигментацией; беспигментных опухолей среди образцов, в которых выявлена ДНК EBV, не обнаружено.

Обсуждение

Злокачественная трансформация является сложным процессом, который зависит от ряда внешних и вну-

тренних факторов. К настоящему времени накоплены убедительные данные о том, что важную роль в возникновении, росте и прогрессировании опухолей играют онкогенные вирусы, инвазия которых в клетку прямо или косвенно изменяет механизмы регуляции пролиферации.

Наряду с этим в последние десятилетия количество инфекционных агентов, обладающих малигнизующим потенциалом и индуцирующих злокачественную трансформацию клеток, увеличилось. Так, например, РНК-содержащие вирусы – Т-лимфотропный вирус человека и вирус гепатита С – являются причиной развития Т-клеточного лейкоза и цирроза печени [24]. ДНК-содержащие вирусы – вирус папилломы человека (ВПЧ) – вызывают рак шейки матки, а вирус гепатита В способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы [25]. Вслед за этим появился термин «микробные и вирус-ассоциированные опухоли», применяемый в случае выявления в опухолевой ткани возбудителей инфекции [26].

По результатам нашего исследования частота инфицированности опухолей увеального тракта составила 20,6% с присутствием во всех положительных пробах материала опухоли больных с УМ только генома EBV, что позволяет думать о его возможной роли в развитии или поддержании роста злокачественных новообразований. За последние годы изучения EBV выяснилось, что вирус, персистируя в долгоживущих клетках памяти, через экспрессию собственных генов латентности (EBNA, BART, LMP и др.) подавляет противоопухолевые внутриклеточные механизмы (p53, p63, p73) и приводит к иммортализации и злокачественной трансформации лимфоцитов [27]. Показано, что уровень экспрессии 44 видов некодирующих молекул микроРНК EBV в тканях опухоли в несколько раз превышает экспрессию вирусных генов. МикроРНК EBV, напрямую воздействуя на некодирующие области матричной РНК клетки, подавляют продукцию белка p53 – регулятора процессов клеточного деления и апоптоза [28]. Всё больше появляется данных о том, что литическая фаза жизни EBV, которая сопровождается экспрессией активаторов транскрипции (BZLF1 и BRLF1) и синтезом вирусных белков, необходимых для репликации его ДНК, способствует внутриклеточному онкогенезу наряду с непродуктивной латентной инфекцией [29].

В одном случае – в материале опухоли большого с гистологически подтверждённой АК ПЭС – нами выявлено сочетание ДНК EBV и HHV-6, что согласуется с данными литературы: подобные примеры сочетанной инфекции в клетках АК лёгких приведены в работе J.J. Gómez-Román и соавт. [30]. Показано, что HHV-6 играет ко-стимулирующую роль в развитии ряда гинекологических заболеваний и онкопатогенезе лор-органов. Имеются публикации с описанием возможных механизмов малигнизации с участием HHV-6: экспрессия его трансформирующего гена *ORF-1* была выявлена в опухолевой ткани, где он специфически связывал и подавлял синтез антионкогенного белка p53 [31]. Молекулярно-биологическое исследование

внутриглазных жидкостных сред выявило геном EBV только в одном случае – в материале СТ пациента с EBV-положительной опухолью. Нельзя полностью исключить проникновение ДНК вируса во внутренние среды глаза в процессе распада опухоли (при патогистологическом исследовании в описанном случае выявлены зоны некроза, составляющие более 50% объёма опухоли). С другой стороны, возможен и прямой путь занесения этого вируса в СТ – миелиодными клетками из системного кровотока, которые дифференцируются на месте в гиалоциты – основные клетки, принимающие участие в обеспечении иммунологической привилегии и модуляции иммунного ответа в среднем отделе глаза [32]. Известно, что EBV, поражая клетки ретикулоэндотелиальной системы, оказывает влияние на формирование специфического гуморального ответа, препятствуя образованию дендритных клеток. EBV угнетает процессы аутофагии, снижает количество активных форм кислорода и препятствует митохондриальному биогенезу в дифференцирующихся моноцитах, вызывая дефицит энергии [33]. Активаторы транскрипции вируса (BZLF1 и BRLF1) способствуют секреции интерлейкина (IL) 6 – цитокина, который является координатором иммунных функций, дифференцировки гемопоэтических клеток и стимуляции воспаления, а также блокирует апоптоз в клетках и обеспечивает их выживание в условиях стресса. Вместе с этим IL-6 способствует сохранению клеток, склонных к неопластическому росту, защищая их от воздействия системы естественной гибели клетки и химиотерапевтических препаратов [34, 35]. Кроме того, EBV, поражающий как эпителиальные, так и лимфоидные клетки, способствует продукции IL-10, увеличивая их выживаемость, и VEGF (васкулоэндотелиальные факторы роста) – фактора ангиогенеза, усиливая метаболизм и рост опухоли за счёт неоваскуляризации [36].

Заключение

Механизмы участия ВГТ в малигнизации и форсировании неопластического роста, в том числе интраокулярной локализации, до настоящего времени остаются нерасшифрованными.

Результаты нашего исследования позволяют говорить о ВГТ- и в частности о EBV-опосредованном развитии опухолей увеального тракта, изменении иммунологической реактивности пациентов с УМ (что представляется важным как в теоретическом, так и в практическом аспекте) и о необходимости дальнейших исследований с целью углублённого изучения роли герпесвирусов в патогенезе заболевания, разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению офтальмоонкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mrázová V., Golais F., Buda A. Possible role of human herpes viruses belonging to the subfamily alphaherpesvirinae in the development of some cancers. *Spring*. 2018; 31(3): 178–83. <https://doi.org/10.14735/amko2018178>
2. Mofrad M.G., Sadigh Z.A., Ainechi S., Faghihloo E. Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients. *Virology*. 2021; 18(1): 25. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01498-z>

3. Harkins L.E., Matlaf L.A., Soroceanu L., Klemm K., Britt W.J., Wang W. et al. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. *Herpesviridae*. 2010; 1(1): 8. <https://doi.org/10.1186/2042-4280-1-8>
4. Sanford E.J., Geder L., Laychock A., Rohner T.J. Jr., Rapp F. Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. *J. Urol*. 1977; 118(5): 789–92. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58194-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58194-x)
5. Amirian E.S., Adler-Storthz K., Scheurer M.E. Associations between human herpesvirus-6, human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2013; 336(1): 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.023>
6. Weiss R.A., Whitby D., Talbot S., Kellam P., Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1998; (23): 51–4. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024173>
7. Mygatt G.J., Singhal A., Sukumar G., Dalgard C.L., Kaleeba J.A.R. Oncogenic herpesvirus HHV-8 promotes androgen-independent prostate cancer growth. *Cancer Res*. 2013; 73(18): 5695–708. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4196>
8. Güvenç M.G., Midilli K., Ozdoğan A., İnci E., Tahamiler R., Enver O. Detection of HHV-8 and HPV in laryngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35(3): 357–62. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.08.006>
9. Murray P.G., Young L.S. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(7): 591–6. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000568>
10. Kim D.H., Chang M.S., Yoon C.J., Middeldorp J.M., Martinez O.M., Byeon S.J., et al. Epstein-Barr virus BARTF1-induced NFκB/miR-146a/SMAD4 alterations in stomach cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7(50): 82213–27. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10511>
11. Vaivanijkul J., Boonsiri K. Conjunctival tumor caused by Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Case report and review of literature. *Orbit*. 2017; 36(2): 91–4. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1279659>
12. Ban Y., Okamoto M., Ogata N. Case of primary intraocular lymphoproliferative disorder caused by Epstein-Barr virus. *BMC Ophthalmol*. 2020; 20(1): 306. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01583-x>
13. Mitra R.A., Pulido J.S., Hanson G.A., Kajdacsy-Balla A., Brummitt C.F. Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: a clinicopathologic report. *Retina*. 1999; 19(1): 45–50. <https://doi.org/10.1097/00006982-199901000-00007>
14. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002.
15. Shields J.A. *Diagnosis and Management of Intraocular Tumors*. St. Louis: The C.V. Mosby Company; 1983.
16. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1881–5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
17. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярва Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8(2): 47–52.
18. Damato V.E., Campbell A.M., McGuire B.J., Lee W.R., Foulds W.S. B-lymphocytes from melanoma patients and normal individuals react with melanoma cells but also with irrelevant antigens. *Br J. Cancer*. 1988; 58(2): 182–5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.188>
19. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андришин А.Е. и др. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпесвирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 284–7. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287>
20. Valyi-Nagy T., Fredericks B., Ravindra A., Hopkins J., Shukla D., Valyi-Nagy K. Herpes simplex virus 1 infection promotes the growth of a subpopulation of tumor cells in three-dimensional uveal melanoma cultures. *J. Virol*. 2018; 92(19): e00700-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00700-18>
21. Кадагидзе З.Г., Чергкова А.И., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Славина Е.Г., Борунова А.А. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа. *Злокачественные опухоли*. 2015; (1): 26–34.
22. Балацкая Н.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Кричевская Г.И. Особенности эффекторных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с увеальной меланомой при активации и хроническом течении герпесвирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(6): 1123–30. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOE-1596>
23. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S.M., Egger M., Novak U., et al. HHV-8 seroprevalence: a global view. *Syst. Rev*. 2014; 3: 11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-11>
24. Yaghobi R., Kazemi M.J., Geramizadeh B., Hosseini S.A.M., Moayedi J. Significance of occult hepatitis C virus infection in liver transplant patients with cryptogenic cirrhosis. *Exp. Clin. Transplant*. 2020; 18(2): 206–9. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0332>
25. Rizzo G.E.M., Cabibbo G., Craxi A. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Viruses*. 2022; 14(5): 986. <https://doi.org/10.3390/v14050986>
26. Кононов А.В. Воспаление как основа Helicobacter pylori-ассоциированных болезней. *Архив патологии*. 2006; 68(5): 3–10.
27. Chatterjee K., Das P., Chattopadhyay N.R., Mal S., Choudhuri T. The interplay between Epstein-Bar virus (EBV) with the p53 and its homologs during EBV associated malignancies. *Heliyon*. 2019; 5(11): e02624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02624>
28. Zheng X., Wang J., Wei L., Peng Q., Gao Y., Fu Y., et al. Epstein-Barr virus MicroRNA miR-BART5-3p inhibits p53 expression. *J. Virol*. 2018; 92(23): e01022-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01022-18>
29. Ma S.D., Hegde S., Young K.H., Sullivan R., Rajesh D., Zhou Y., et al. A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas. *J. Virol*. 2011; 85(1): 165–77. <https://doi.org/10.1128/JVI.01512-10>
30. Gómez-Román J.J., Martínez M.N., Fernández S.L., Val-Bernal J.F. Epstein-Barr virus-associated adenocarcinomas and squamous-cell lung carcinomas. *Mod. Pathol*. 2009; 22(4): 530–7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.7>
31. 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. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.3.367>
32. Qiao H., Hisatomi T., Sonoda K.H., Kura S., Sassa Y., Kinoshita S., et al. The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype, and turnover. *Br. J. Ophthalmol*. 2005; 89(4): 513–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.050658>
33. Montani M.S.G., Santarelli R., Granato M., Gonnella R., Torrisi M.R., Faggioni A., et al. EBV reduces autophagy, intracellular ROS and mitochondria to impair monocyte survival and differentiation. *Autophagy*. 2019; 15(4): 652–67. <https://doi.org/10.1080/1548627.2018.1536530>
34. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41(16): 2502–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.016>
35. Hong G.K., Kumar P., Wang L., Damania B., Gulley M.L., Delecluse H.J., et al. Epstein-Barr virus lytic infection is required for efficient production of the angiogenesis factor vascular endothelial growth factor in lymphoblastoid cell lines. *J. Virol*. 2005; 79(22): 13984–92. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.13984-13992.2005>
36. Jones R.J., Seaman W.T., Feng W.H., Barlow E., Dickerson S., Delecluse H.J., et al. Roles of lytic viral infection and IL-6 in early versus late passage lymphoblastoid cell lines and EBV-associated lymphoproliferative disease. *Int. J. Cancer*. 2007; 121(6): 1274–81. <https://doi.org/10.1002/ijc.22839>

REFERENCES

1. Mrázová V., Golais F., Búda A. Possible role of human herpes viruses belonging to the subfamily alphaherpesvirinae in the development of some cancers. *Spring*. 2018; 31(3): 178–83. <https://doi.org/10.14735/amko2018178>
2. Mofrad M.G., Sadigh Z.A., Ainechi S., Faghiloo E. Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients. *Virol. J*. 2021; 18(1): 25. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01498-z>
3. Harkins L.E., Matlaf L.A., Soroceanu L., Klemm K., Britt W.J., Wang W. et al. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. *Herpesviridae*. 2010; 1(1): 8. <https://doi.org/10.1186/2042-4280-1-8>
4. Sanford E.J., Geder L., Laychock A., Rohner T.J. Jr., Rapp F. Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. *J. Urol*. 1977; 118(5): 789–92. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58194-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58194-x)

5. Amirian E.S., Adler-Storzh K., Scheurer M.E. Associations between human herpesvirus-6, human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Lett.* 2013; 336(1): 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.023>
6. Weiss R.A., Whitby D., Talbot S., Kellam P., Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1998; (23): 51–4. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024173>
7. Mygatt G.J., Singhal A., Sukumar G., Dalgard C.L., Kaleeba J.A.R. Oncogenic herpesvirus HHV-8 promotes androgen-independent prostate cancer growth. *Cancer Res.* 2013; 73(18): 5695–708. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4196>
8. Güvenç M.G., Midilli K., Ozdoğan A., İnci E., Tahamiler R., Enver O. Detection of HHV-8 and HPV in laryngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2008; 35(3): 357–62. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.08.006>
9. Murray P.G., Young L.S. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(7): 591–6. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000568>
10. Kim D.H., Chang M.S., Yoon C.J., Middeldorp J.M., Martinez O.M., Byeon S.J., et al. Epstein-Barr virus BARTF1-induced NFκB/miR-146a/SMAD4 alterations in stomach cancer cells. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 82213–27. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10511>
11. Vaivanjikul J., Boonsiri K. Conjunctival tumor caused by Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Case report and review of literature. *Orbit.* 2017; 36(2): 91–4. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1279659>
12. Ban Y., Okamoto M., Ogata N. Case of primary intraocular lymphoproliferative disorder caused by Epstein-Barr virus. *BMC Ophthalmol.* 2020; 20(1): 306. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01583-x>
13. Mitra R.A., Pulido J.S., Hanson G.A., Kajdaesy-Balla A., Brummitt C.F. Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: a clinicopathologic report. *Retina.* 1999; 19(1): 45–50. <https://doi.org/10.1097/00006982-199901000-00007>
14. Brovkina A.F. *Ophthalmology.* Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
15. Shields J.A. *Diagnosis and Management of Intraocular Tumors.* St. Louis: The C.V. Mosby Company; 1983.
16. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118(9): 1881–5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
17. Saakyan S.V., Amiryana A.G., Tsygankov A.Yu., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 2015; 8(2): 47–52. (in Russian)
18. Damato B.E., Campbell A.M., McGuire B.J., Lee W.R., Foulds W.S. B-lymphocytes from melanoma patients and normal individuals react with melanoma cells but also with irrelevant antigens. *Br J. Cancer.* 1988; 58(2): 182–5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.188>
19. Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Panteleeva O.G., Andryushin A.E., et al. Testing patients with uveal melanoma for herpesvirus infections. *Voprosy virusologii.* 2016; 61(6): 284–7. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287> (in Russian)
20. Valyi-Nagy T., Fredericks B., Ravindra A., Hopkins J., Shukla D., Valyi-Nagy K. Herpes simplex virus 1 infection promotes the growth of a subpopulation of tumor cells in three-dimensional uveal melanoma cultures. *J. Virol.* 2018; 92(19): e00700-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00700-18>
21. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabortina T.N., Korotkova O.V., Slavina E.G., Borunova A.A. New possibilities of regulation of the antitumor immune response. *Zlokachestvennye opukholi.* 2015; (1): 26–34. (in Russian)
22. Balatskaya N.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Krichevskaya G.I. Features of effector lymphocyte subsets in patients with uveal melanoma in recurrent and chronic herpesvirus infection. *Infektsiya i immunitet.* 2021; 11(6): 1123–30. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOE-1596> (in Russian)
23. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S.M., Egger M., Novak U., et al. HHV-8 seroprevalence: a global view. *Syst. Rev.* 2014; 3: 11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-11>
24. Yaghoobi R., Kazemi M.J., Geramizadeh B., Hosseini S.A.M., Moayedi J. Significance of occult hepatitis C virus infection in liver transplant patients with cryptogenic cirrhosis. *Exp. Clin. Transplant.* 2020; 18(2): 206–9. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0332>
25. Rizzo G.E.M., Cabibbo G., Craxi A. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Viruses.* 2022; 14(5): 986. <https://doi.org/10.3390/v14050986>
26. Kononov A.V. Inflammation as the basis of Helicobacter pylori-associated diseases. *Arkhiv patologii.* 2006; 68(5): 3–10. (in Russian)
27. Chatterjee K., Das P., Chattopadhyay N.R., Mal S., Choudhuri T. The interplay between Epstein-Barr virus (EBV) with the p53 and its homologs during EBV associated malignancies. *Heliyon.* 2019; 5(11): e02624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02624>
28. Zheng X., Wang J., Wei L., Peng Q., Gao Y., Fu Y., et al. Epstein-Barr virus MicroRNA miR-BART5-3p inhibits p53 expression. *J. Virol.* 2018; 92(23): e01022-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01022-18>
29. Ma S.D., Hegde S., Young K.H., Sullivan R., Rajesh D., Zhou Y., et al. A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas. *J. Virol.* 2011; 85(1): 165–77. <https://doi.org/10.1128/JVI.01512-10>
30. Gómez-Román J.J., Martínez M.N., Fernández S.L., Val-Bernal J.F. Epstein-Barr virus-associated adenocarcinomas and squamous-cell lung carcinomas. *Mod. Pathol.* 2009; 22(4): 530–7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.7>
31. 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. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.3.367>
32. Qiao H., Hisatomi T., Sonoda K.H., Kura S., Sassa Y., Kinoshita S., et al. The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype, and turnover. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89(4): 513–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.050658>
33. Montani M.S.G., Santarelli R., Granato M., Gonnella R., Torrisi M.R., Faggioni A., et al. EBV reduces autophagy, intracellular ROS and mitochondria to impair monocyte survival and differentiation. *Autophagy.* 2019; 15(4): 652–67. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1536530>
34. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur. J. Cancer.* 2005; 41(16): 2502–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.016>
35. Hong G.K., Kumar P., Wang L., Damania B., Gulley M.L., Delecluse H.J., et al. Epstein-Barr virus lytic infection is required for efficient production of the angiogenesis factor vascular endothelial growth factor in lymphoblastoid cell lines. *J. Virol.* 2005; 79(22): 13984–92. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.13984-13992.2005>
36. Jones R.J., Seaman W.T., Feng W.H., Barlow E., Dickerson S., Delecluse H.J., et al. Roles of lytic viral infection and IL-6 in early versus late passage lymphoblastoid cell lines and EBV-associated lymphoproliferative disease. *Int. J. Cancer.* 2007; 121(6): 1274–81. <https://doi.org/10.1002/ijc.22839>