

Демещенко Анастасия Максимовна, студентка,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, Белгород

Поныровская Диана Дмитриевна, студентка,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, Белгород

Жданова Полина Владимировна, студентка,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, Белгород

Бочарова Ксения Александровна, кандидат медицинских наук,
доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии
с курсом клинической иммунологии, Белгородский Государственный
Национальный исследовательский университет, Белгород

ВИРУС ЛЕЙКЕМИИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА (BLV) И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ «СЛУЧАЙ – КОНТРОЛЬ»

Аннотация. В последние годы появляется все больше исследований и доказательств того, что вирус лейкемии крупного рогатого скота может быть потенциальным фактором риска развития распространенного среди женщин заболевания – рака молочной железы. Результаты сбора и анализа данных из различных источников позволяют оценить возможные последствия для человека, а понимание факторов риска играет важную роль в предотвращении и эффективном лечении заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, вирус лейкемии крупного рогатого скота, BLV.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – это одно из самых распространенных по всему миру заболеваний среди лиц женского пола. По данным ВОЗ: только лишь в 2020 году рак молочной железы стал причиной 685 000 случаев смерти. Точные причины возникновения РМЖ до сих пор неизвестны. Однако, многие ученые, врачи и исследователи определяют большое количество предрасполагающих факторов, которые при определенных условиях и состояниях иммунной системы могут спровоцировать развитие и рост злокачественных новообразований.

Рак молочной железы относят к многофакторным заболеваниям, его развитие определяют изменения генома клетки, происходящие под воздействием экзогенных и эндогенных (например, гормоны) факторов. Понимание факторов риска, влияющих на развитие этого заболевания, играет важную роль в его предотвращении и эффективном лечении.

Одним из потенциальных факторов риска, который в последнее время все больше привлекает внимание исследователей, является вирус лейкемии крупного рогатого скота (ВЛКРС, BLV, Bovine Leukemivirus). BLV – РНК-содержащий ретровирус, который относится к семейству Retroviridae; является возбудителем лейкоза крупного рогатого скота. В естественных условиях он инфицирует только крупный рогатый скот. В то же время данный



вирус может размножаться и в культурах клеток человека. Путь передачи BLV осуществляется посредством контакта с инфицированным крупным рогатым скотом. Буйвол, овца, коза являются чувствительными к инфекции. Вопрос о том, передается ли вирус человеку, остается открытым, потому что существует большое количество противоречивых исследований на эту тему. Беря во внимание научную работу Е.А. Климова и Г. Ю. Косовского «О возможности заражения человека вирусом лейкоза крупного рогатого скота» [1], а также информацию, представленную в статье Е. Оликсиевич «Лейкозный вопрос» [2], нельзя отрицать передачу вируса человеку от крупного рогатого скота.

Последние исследования свидетельствуют о возможной связи между инфекцией BLV и развитием рака молочной железы у женщин. Некоторые из них показывают, что ДНК вируса или антитела к BLV могут быть обнаружены в препарате тканей пациентов, имеющих диагноз – рак молочной железы, хотя результаты до сих пор остаются противоречивыми.

Для получения надежной и всеобъемлющей информации по данной теме наиболее подходящий метод – это проведение систематического обзора и метаанализа исследований "случай-контроль" по связи между BLV и риском рака молочной железы. Он позволит более точно определить, является ли BLV потенциальным фактором риска для развития рака молочной железы.

Целью данного исследования является проведение систематического обзора и метаанализа исследований "случай-контроль", для оценки связи между вирусом лейкемии крупного рогатого скота (BLV) и риском развития рака молочной железы.

Материалы и методы

В качестве источников информации были использованы базы данных PubMed и GoogleScholar. Поиск статей в PubMed осуществлялся с помощью следующих ключевых фраз: «BLV», «Bovine Leukemia virus» в сочетании с «breast cancer». Запрос в поисковике GoogleScholar выполнен с включением ключевых слов «вирус лейкемии крупного рогатого скота» или «BLV» в сочетании с «рак молочной железы» и «русскоязычные статьи». Дополнительные статьи были оценены в индивидуальном порядке, путем рассмотрения публикации, списка использованной литературы и профессиональной биографии автора.

Из всех найденных статей были удалены дубликаты с помощью программы Endnotes. После чего были проанализированы названия и аннотации статей, чтобы исключить все нерелевантные публикации.

Критериями включения в метаанализ были все исследования типа «случай-контроль» и распространенности BLV, с обязательным наличием контрольной группы, полнотекстовые статьи на русском и английском языках, опубликованные с 2000 по 2023 гг., в качестве материала исследования должны использоваться образцы тканей молочных желез женщин, зафиксированные в формалине и залитые парафином (FFPE), а также применение в этих исследованиях следующих методов анализа: иммуногистохимия, вложенная ПЦР, ПЦР in situ, ПЦР-анализ, гибридизация и секвенирование для выявления нуклеиновых кислот и антигенов BLV. В исследование не включались обзоры литературы, редакционные статьи, тезисы докладов, отчеты о случае заболевания, метаанализы, исследования риска рака молочной железы у мужчин, исследования, связанные с мутациями BLV и другими вирусами, исследования, в которых материалом являлась кровь пациентов.

Результаты

Рис.1 демонстрирует стратегию поиска и отбора исследований для метаанализа. В общей сложности по ключевым словам в базах данных PubMed и GoogleScholar было найдено 329 записей, из которых путем анализа ключевых слов, названия и аннотации 303 были исключены. Затем 26 полнотекстовых статей на русском и английском языках были проверены на критерии включения. 6 исследований являлись обзорами, метаанализом и отчетами, 5



исследований касались связи BLV и других вирусов с раком молочной железы, в 7 исследованиях материалом исследования являлась кровь, в 1 исследовании была описана взаимосвязь мутаций вируса лейкемии крупного рогатого скота и развития РМЖ, в еще одном исследовании не обнаружено контрольной группы – все эти исследования были исключены.

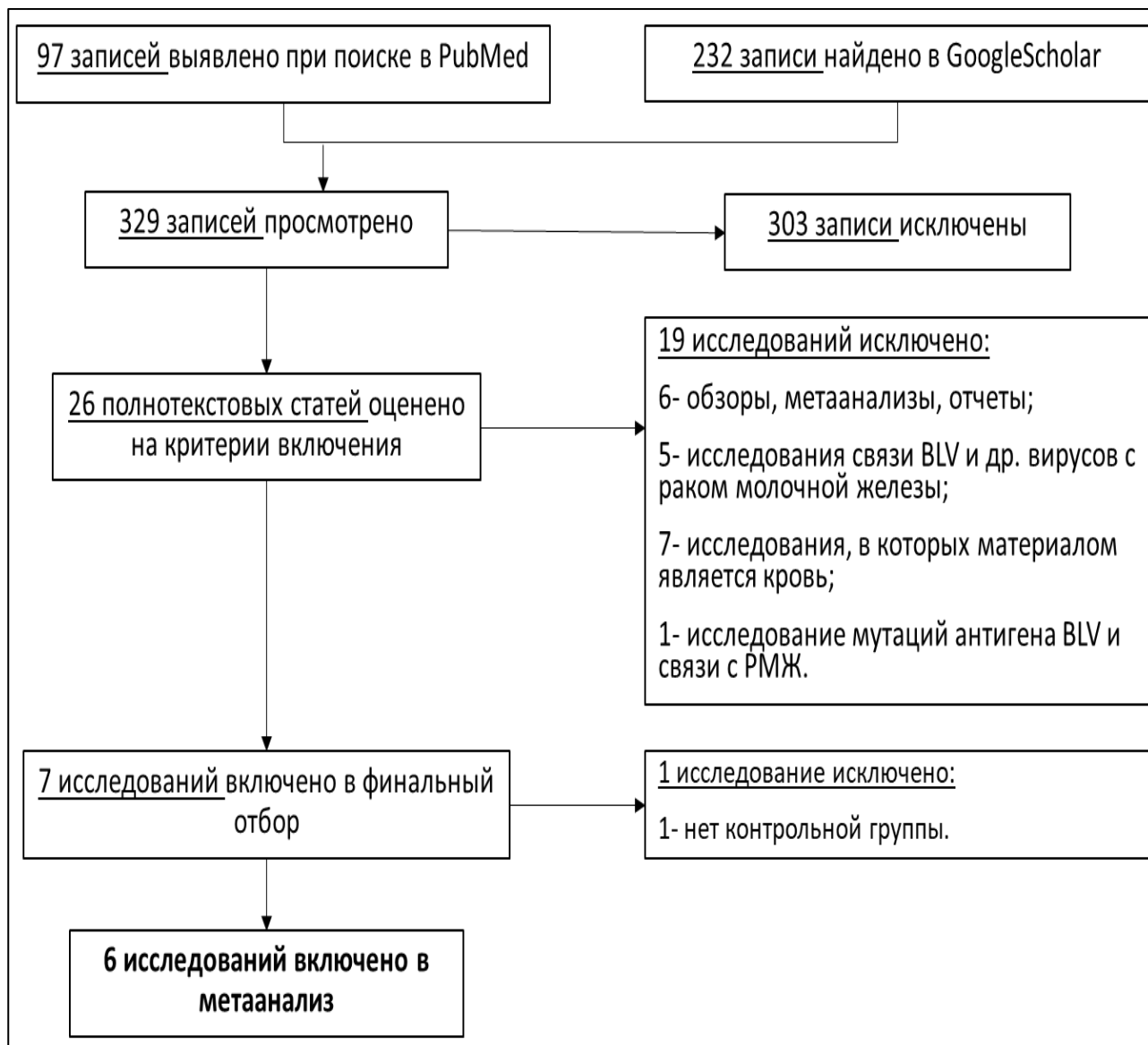


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора исследований для оценки влияния вируса лейкемии крупного рогатого скота на развитие рака молочной железы

Таким образом, в метаанализ были включены 6 исследований, опубликованных с 2000 по 2023 гг., в которых оценивали влияние вируса лейкемии крупного рогатого скота на развитие рака молочных желез у женщин. Во всех исследованиях материалом являлись образцы тканей, фиксированные в формалине и парафинизированные (FFPE), а также были применены следующие методы анализа: вложенная ПЦР, стандартная ПЦР, ПЦР In situ, ИГХ, секвенирование и гибридизация.

Характеристику и результаты включенных исследований демонстрирует таблица 1 и график форест-плот (рис. 2).



Результаты исследований, посвященных влиянию вируса
 рогагого скота на развитие рака молочной железы

Авторы, год	Материал	Методы исследования	Результаты			
			Случай (образцы с РМЖ)		Контроль (образцы без РМЖ)	
			Всего	(+)	Всего	(+)
Заниб Хан и др. (2022), [5]	FFPE	Вложенная ПЦР	2710	728	80	10
Даниэла Швингель, и др. (2019), [6]	FFPE	ИГХ, стандартная ПЦР	72	22	72	10
Олайя-Галан Н.Н., Бюринг Г.К. и др. (2021), [7]	FFPE	Стандартная ПЦР, ПЦР In situ, ИГХ	75	46	83	40
Бюринг Г.К., Шен Х.М., и др. (2015), [8]	FFPE	ПЦР In situ, ИГХ	114	59	104	29
Бюринг Г.К., Шварц Д.А. и др. (2017), [9]	FFPE	ПЦР In situ, секвенирование, гибридизация	50	40	46	19
Делармелина Е. и др. (2020), [10]	FFPE	Стандартная ПЦР, секвенирование, ИГХ	49	47	39	23

Примечание. (+) – положительный результат (присутствие BLV в исследуемом материале), FFPE – фиксированные в формалине парафинизированные образцы, РМЖ – рак молочной железы, ИГХ – иммуногистохимия.

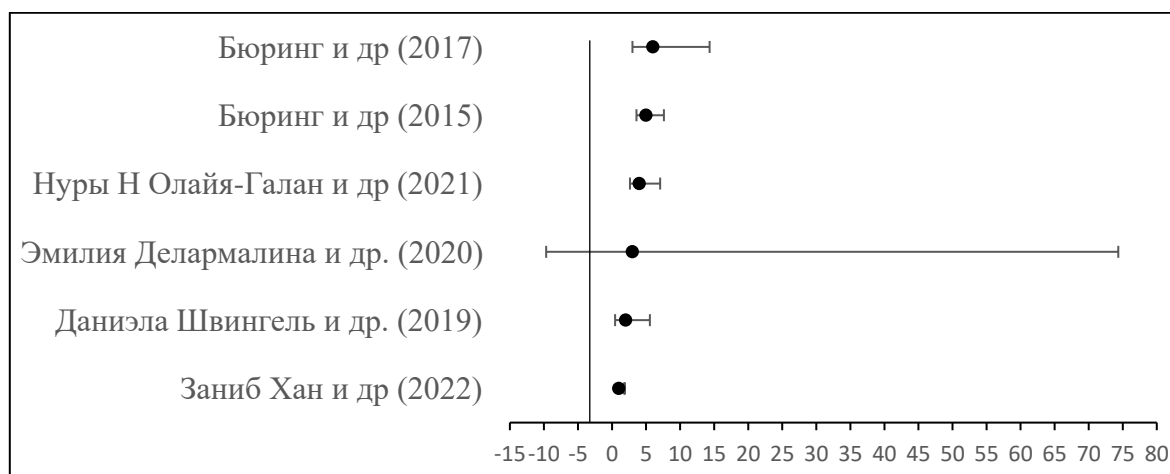


Рис. 2. График форест-плот метаанализа исследований по изучению связи между BLV и риском развития РМЖ

В исследовании Заниб Хана и соавт. (2022) определяли возможную взаимосвязь между BLV и раком молочной железы (рис. 3). Они использовали 2710 образцов ткани рака молочной железы, зафиксированных в формалине и залитых парафином (FFPE). С помощью вложенной ПЦР и последующего частичного секвенирования было определено присутствие гена BLV у 26,8% (728/2710) образцов пациентов с раком молочной железы и у 10% (10/80) образцов без рака. Отношение шансов 0,3889 (ДИ= 1,18; p = 0,0029).



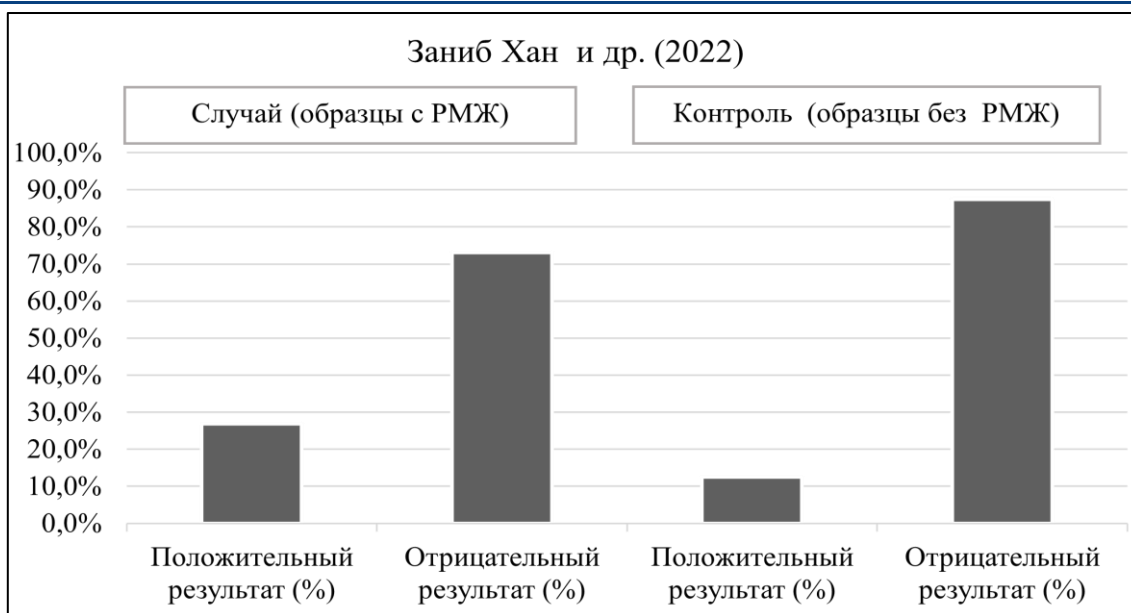


Рис.3. Результаты исследования Заниб Хана и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы.

В исследовании Д. Швингель и соавт. (2019) изучалось наличие генома BLV образцах тканей молочной железы здоровых и больных раком женщин из южной Бразилии (рис.4). Они использовали 72 образца ткани рака молочной железы, залитых парафином (FFPE). С помощью стандартной ПЦР и ИГХ было определено присутствие гена BLV у 30,5% (22/72) образцов пациента с раком молочной железы и у 13,9% (10/72) образцов без рака. Отношение шансов 2,73 (ДИ= 1,18-6,29; $p = 0,027$).

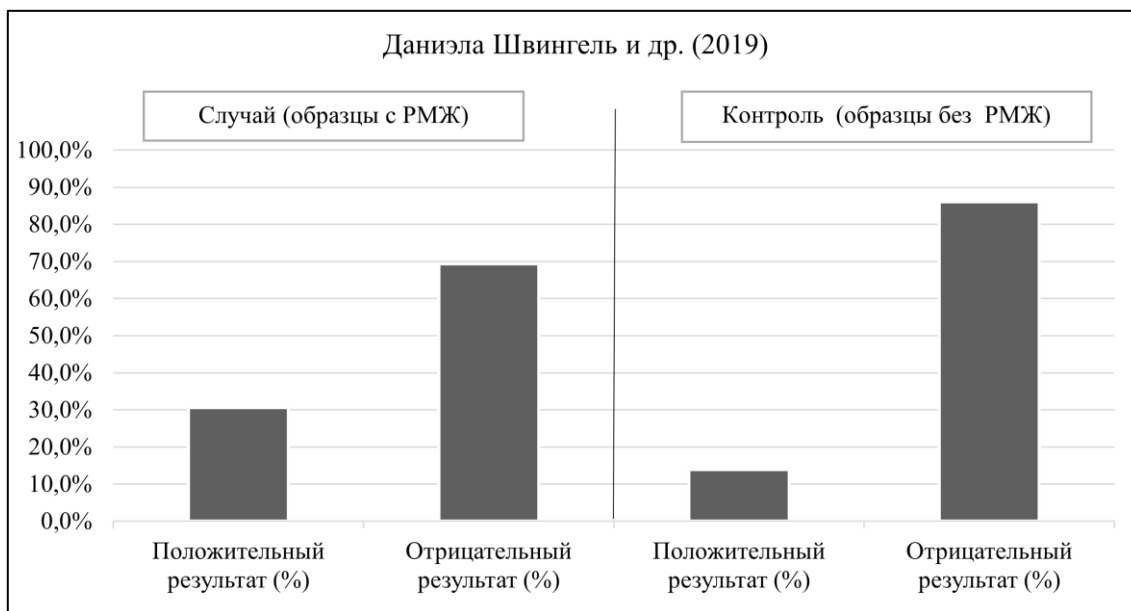


Рис.4. Результаты исследования Д. Швингель и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы.

Целью исследования Олайя-Галана Н.Н. и соавт. (2021) было определить ассоциацию вируса лейкоза крупного рогатого скота с раком молочной железы у колумбийских женщин, перенесших операцию на молочной железе в 2016-2018 годах (рис. 5). Исследователи



использовали 75 образцов ткани рака молочной железы, зафиксированных в формалине и залитых парафином (FFPE). С помощью стандартной ПЦР, ПЦР In situ, ИГХ было определено присутствие гена BLV у 61,3% (46/75) образцов пациента с раком молочной железы и у 48,2% (40/83) образцов без рака. Отношение шансов 2,450 (ДИ= 1,088-5,517; $p = 0,031$).

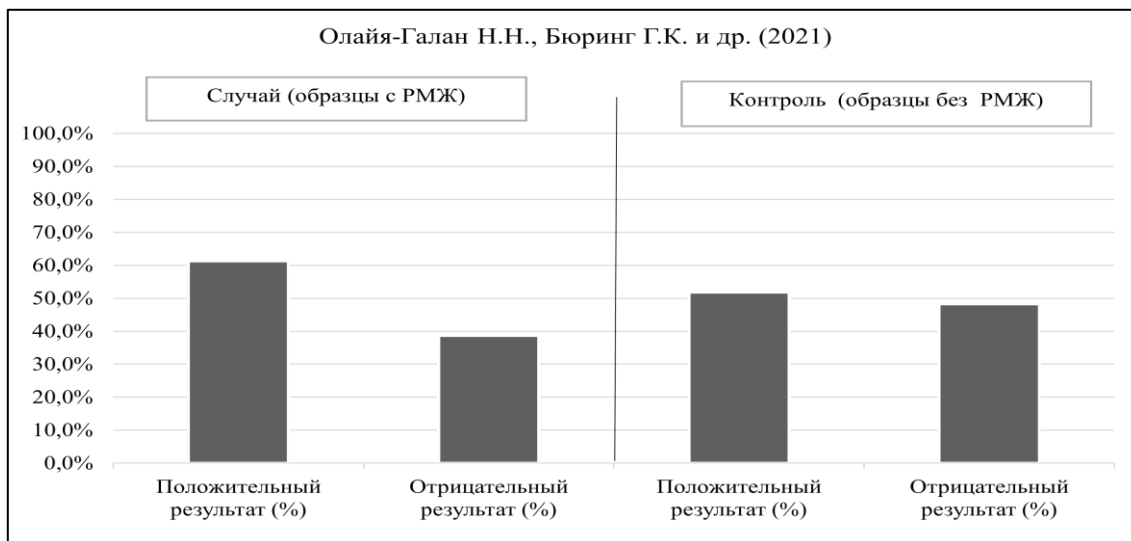


Рис.5. Результаты исследования Н.Н. Олайя-Галана и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы.

В исследовании Бюринг Г.К., Шен Х.М. и соавт. (2015) определяли связано ли присутствие ДНК BLV в эпителии молочной железы человека с раком молочной железы (рис. 6). Исследование проводилось на архивных тканях молочной железы, зафиксированных в формалине и залитых парафином, от 239 доноров, полученных в 2002-2008 годах от Кооперативной сети тканей человека. Бюринг Г.К., Шен Х.М. и соавт. использовали 114 образцов ткани рака молочной железы, с помощью ПЦР In situ, ИГХ было определено присутствие гена BLV у 59% (59/114) образцов пациентов с раком молочной железы и у 29% (29/104) образцов без рака. Отношение шансов 3,07 (ДИ= 1,66-5,69; $p = 0,0004$).

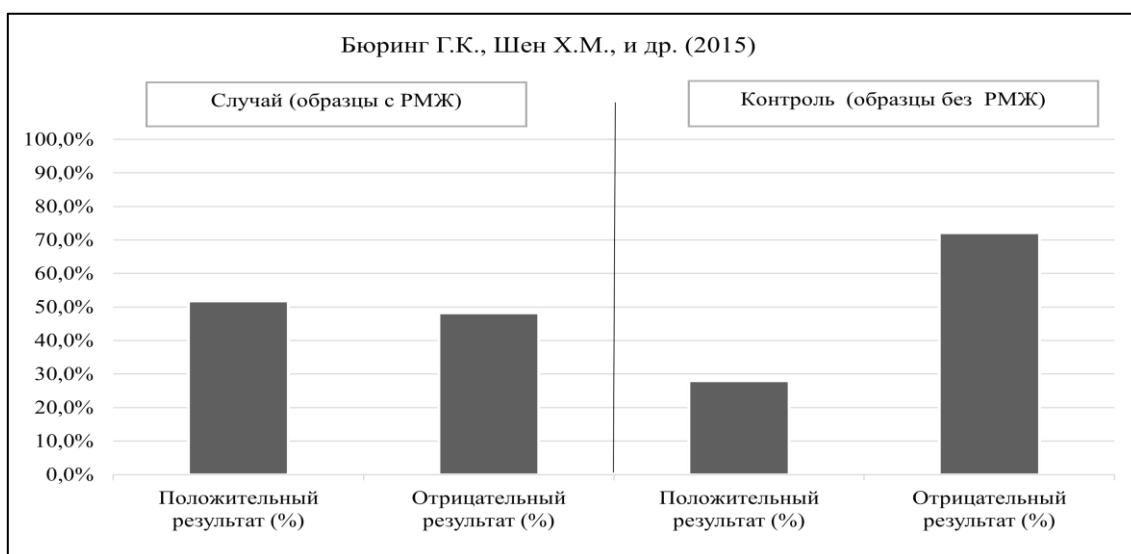


Рис.6. Результаты исследования Бюринга Г.К. и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы.



Используя аналогичные методы для исследования 96 австралийских женщин, Бюринг Г.К., Шварц Д.А. и соавт. (2017) обнаружили ДНК BLV в ткани молочной железы у 80% (40/50) женщин с раком молочной железы по сравнению с 41% (19/46) женщинами без рака молочной железы (рис. 7). Отношение шансов 4,72 (ДИ= 1,71-13,05).

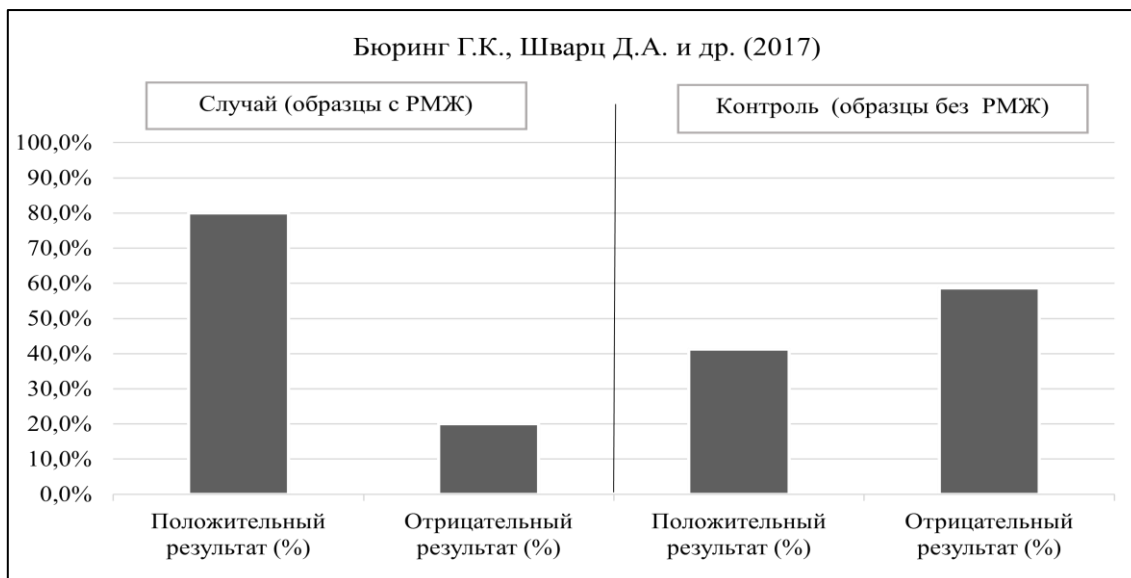


Рис.7. Результаты исследования Бюринга Г.К. и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы

Исследование Делармелины Е. и соавт. (2020) было направлено на то, чтобы проверить, существует ли связь между раком молочной железы и наличием генома BLV в образцах тканей молочной железы среди населения штата Минас-Жерайс, Бразилия (рис. 8). С помощью стандартной ПЦР и секвенирования в образцах паренхимы опухоли молочной железы было выявлено 95,9% (47/49) положительных результатов, а в контрольных образцах здоровых тканей – 59% (23/39). $P < 0,001$, отношение шансов — 15,8237.

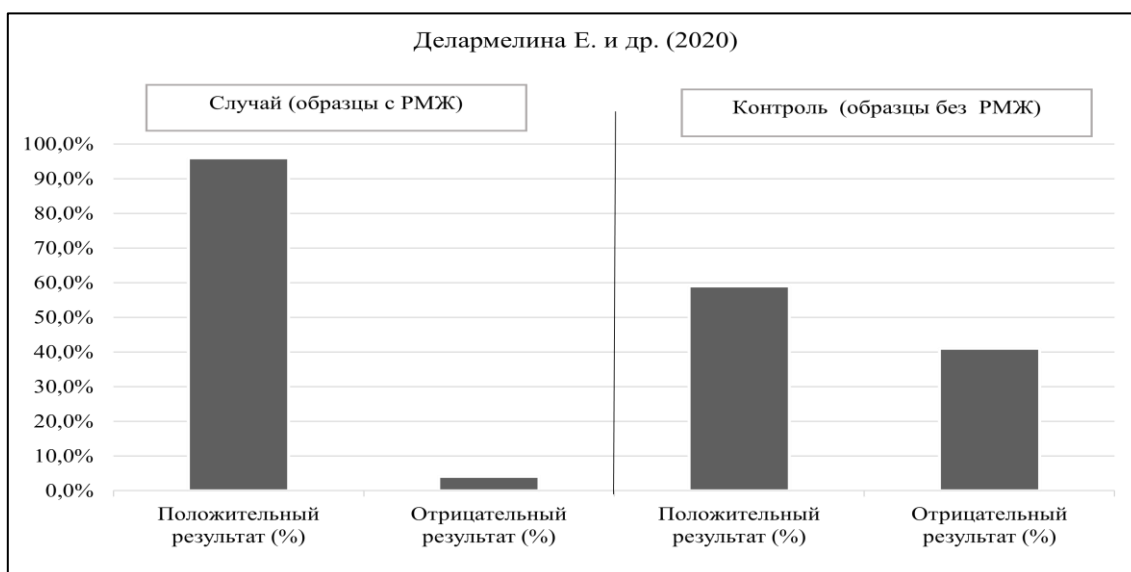


Рис.8. Результаты исследования Е. Делармелины и соавт., направленного на выявление возможного влияния BLV на развитие рака молочной железы



Обсуждение

В этом исследовании были использованы результаты 6 исследований «случай-контроль», которые рассматривали связь между BLV у пациенток с РМЖ и контрольной группой с использованием стандартной ПЦР, вложенной ПЦР, ПЦР In situ, ИГХ. Согласно результатам проведенного нами метаанализа наличие вируса лейкемии крупного рогатого скота в образцах тканей молочной железы с диагнозом РМЖ в 1,6 раз выше, чем в образцах без диагноза РМЖ. Эти данные указывают на то, что вирус лейкемии крупного рогатого скота связан с повышенным риском развития рака молочной железы.

Заключение

Таким образом, BLV является перспективным прогностическим фактором при РМЖ. Однако необходимы дальнейшие исследования в этой области на больших выборках пациентов. Выявление BLV в образцах тканей молочной железы у пациентов с РМЖ и без РМЖ могут говорить о необходимости разработки новых и эффективных мер профилактики для людей и животных, а также скрининга и очищения продуктов животного происхождения, употребляемых людьми.

Список литературы:

- 1.Е.А. Климов, Г. Ю. Косовский. К вопросу о возможности заражения человека вирусом лейкоза крупного рогатого скота. – Текст: электронный. URL: https://istina.msu.ru/download/10392760/1ebrxy:1WRaNpZzTsrAt2p32X8tyOr_J-k/?ysclid=l0olzq42ss638302467
- 2.Елена Олексиевич. Лейкозный вопрос. – Текст: электронный. URL: <https://static.zzz.ru/public/article/pdf/zzr-2017-01-010.pdf>
- 3.Ирина Широкова, Юлия Прожерина. Рак молочной железы: взгляд экспертов. – Текст: электронный. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-vzglyad-ekspertov?ysclid=loomb66hea517913372>
- 4.Р.А. Насыров, А.Д. Шрамко, Экспрессия антигена вируса лейкоза коров в ткани рака молочной железы. – Текст: электронный. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-antigena-virusa-lei-koza-korov-v-tkani-raka-molochnoi-zhelezy?ysclid=loomf1ift498471105>
- 5.Хан З., Абубакар М., Аршед М.Дж., Аслам Р., Саттар С., Шах На., Джавед С., Тарик А., Бостан Н., Манзур С. Молекулярное исследование возможных взаимосвязей вируса лейкоза крупного рогатого скота и рака молочной железы. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35264739/>
- 6.Швингель Д., Андреолла А.П., Эрпен Л.М., Франдолосо Р., Крейц Л.К. ДНК вируса лейкоза крупного рогатого скота ассоциирована с раком молочной железы у женщин из Южной Бразилии. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814631/>
- 7.Олайя-Галан, Салас-Карденас, Родригес-Сармьенто, Ибаньес-Пинилья, Монрой, Корредор-Фигероа, Рубиано, де ла Пенья, Шен, Бюринг, Патарройо, Гутьеррес. Фактор риска развития рака молочной железы при воздействии вируса лейкоза крупного рогатого скота у колумбийских женщин: исследование случай-контроль. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547016/>
- 8.Бюринг Г.К., Шен Х.М., Дженсен Х.М., Джин Д.Л., Худес М., Блок Г. Воздействие вируса лейкоза крупного рогатого скота связано с раком молочной железы: Исследование случай-контроль. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332838/>
- 9.Бюринг Г.К., Шен Х., Шварц Д.А., Лоусон Дж.С. Вирус лейкоза крупного рогатого скота связан с раком молочной железы у австралийских женщин и выявлен до развития рака молочной железы. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640828/>



10.Делармелина, Бузелин, Массачусетс, Соуза, Суто FM, Бикальо JM, Камара RJF, Ресенде CF, Буэно BL, Виктор RM, Галинари GCF, Нуньес СВ, Лейте RC, Коста ЭА, Рейс JKPD. Высокие значения положительности вируса лейкоза крупного рогатого скота в случаях рака молочной железы у людей из Минас-Жерайс, Бразилия. – Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017448/>

