

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-30-45>

Молекулярно-генетические факторы онкогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр

Н.А. Сахарнов¹, О.В. Уткин¹, С.П. Дмитриев², Е.Н. Филатова¹, С.В. Зиновьев², Н.А. Суслов¹, С.В. Гамаюнов²

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора; Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71;

²ТАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии “Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

Контакты: Николай Александрович Сахарнов sakharnov_n@mail.ru

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является герпесвирусом человека 4-го типа, носительство которого характерно для большинства мирового населения. Доказана этиологическая роль ВЭБ в развитии различных лимфом, рака носоглотки, желудка и других злокачественных новообразований. Активно изучаются механизмы и участники ВЭБ-ассоциированного онкогенеза. В настоящем обзоре описывается молекулярно-генетическая вариативность ВЭБ, связанная с развитием онкологических заболеваний. Анализ литературы показал, что для этого вируса характерно высокое структурно-функциональное разнообразие нуклеотидных и аминокислотных последовательностей. На основе полиморфизма генов *EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-LP*, *EBER*, *BZLF1*, *LMP-2A* и *LMP-1* выявлены различные мутации, типы и варианты генов ВЭБ, ассоциированные со злокачественной трансформацией и развитием различных типов рака.

Цель работы – обобщение и анализ данных литературы, посвященной изучению генетического разнообразия ВЭБ для перспективного развития методологии молекулярно-биологических исследований, а также разработке средств диагностики, специфической профилактики и терапии ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний на основе продуктов генома вируса.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, онкогенез, LMP-1, рак носоглотки, специфическая терапия вируса Эпштейна–Барр

Для цитирования: Сахарнов Н.А., Уткин О.В., Дмитриев С.П. и др. Молекулярно-генетические факторы онкогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(1):30–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-30-45>

Molecular genetic factors of oncogenesis associated with the Epstein–Barr virus

N.A. Sakharnov¹, O.V. Utkin¹, S.P. Dmitriev², E.N. Filatova¹, S.V. Zinovev², N.A. Suslov¹, S.V. Gamayunov²

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 71 Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

²Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603163, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Sakharnov sakharnov_n@mail.ru

Epstein–Barr virus (EBV) is a human herpesvirus type 4, which is carried by the majority of the world’s population. Its etiologic role in the development of various lymphomas, nasopharyngeal cancer, gastric cancer, and other malignancies has been proven. The mechanisms and participants of EBV-associated oncogenesis are actively studied. This review describes the molecular genetic diversity of EBV associated with the development of cancer. A literature review revealed that EBV is characterized by high structural and functional diversity of nucleotide and amino acid sequences. Based on polymorphism of EBV genes *EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-LP*, *EBER*, *BZLF1*, *LMP-2A* and *LMP-1*, various mutations, types, and variants, associated with malignant transformation and the development of various cancer types were identified.

Aim. To summarize and analyze literature data devoted to the study of the genetic diversity of EBV for the prospective development of molecular biological research methodology in clinical practice, as well as the development of diagnostic tools, specific prevention and therapy of EBV-associated oncological diseases based on the products of the viral genome.

Keywords: Epstein–Barr virus, oncogenesis, LMP-1, nasopharyngeal cancer, Epstein–Barr virus specific therapy

For citation: Sakharnov N.A., Utkin O.V., Dmitriev S.P. et al. Molecular genetic factors of oncogenesis associated with the Epstein–Barr virus. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2026;13(1):30–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-30-45>

ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. исполнилось 60 лет с момента открытия вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – первого канцерогенного вируса, выявленного в культуре клеток больного лимфомой Беркитта (ЛБ) [1]. ВЭБ широко распространен во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, более 90 % населения имеют антитела к данному вирусу и являются его носителями [2]. В неиндустриальных странах у большинства детей до 2 лет происходит инфицирование ВЭБ, в развитых странах – в более позднем возрасте [3]. Постоянно расширяется спектр ВЭБ-ассоциированных патологий. Этот вирус является ведущим этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза. При различных нарушениях иммунитета у человека могут развиваться хроническая активная ВЭБ-инфекция, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, рассеянный склероз, системная красная волчанка, а также ряд онкологических заболеваний [4].

По классификации Международной ассоциации по исследованию рака (МАИР) ВЭБ относится к онкогенным вирусам 1-й группы. По версии МАИР онкогенными свойствами ВЭБ являются способности вируса immortalize В-лимфоциты человека *in vitro*, индуцировать миграцию и инвазию инфицированных клеток *in vitro*, влияние белков ВЭБ на пролиферацию, апоптоз и миграцию инфицированных клеток, ВЭБ-опосредованная индукция лимфопролиферативных заболеваний при заражении лабораторных обезьян или при трансплантации ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов человека мышам с ослабленным иммунитетом. Кроме того, существуют убедительные доказательства онкогенного действия ВЭБ *in vivo*. Выявлена экспрессия продуктов генома ВЭБ в широком спектре злокачественных опухолей человека [5].

Доказана этиологическая роль ВЭБ в развитии ряда лимфопролиферативных, эпителиальных и мезенхимальных новообразований, в том числе В-, Т- и НК-клеточных (НК – естественные киллеры) лимфом, ЛБ, лимфомы Ходжкина (ЛХ), рака носоглотки (РНГ), желудка и др. [6].

По различным данным, в 2020 г. в мире зарегистрировано до 357 900 случаев ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний и до 208 700 летальных случаев, связанных с ними [7].

Для успешной персистенции ВЭБ реализует различные механизмы ухода от иммунного ответа [8], в том числе генетические и эпигенетические изменения генома, подавление апоптоза, усиление клеточной

пролиферации, ингибирование иммунного распознавания ВЭБ-инфицированных клеток. Активация этих механизмов обеспечивается в ходе экспрессии ВЭБ-специфических генов на разных фазах жизненного цикла [9].

Исследование механизмов и участников ВЭБ-ассоциированного онкогенеза имеет решающее значение для разработки методов ранней диагностики и терапии онкологических заболеваний [10].

Несмотря на достижения в области молекулярной генетики и длительное изучение ВЭБ, масштабных работ, направленных на определение взаимосвязи генетического разнообразия вируса и развития онкологических заболеваний человека, а также клинических проявлений течения конкретной нозологической формы ВЭБ-ассоциированного рака мало, что требует интенсификации усилий со стороны научного и врачебного сообществ.

Цель работы – обобщение и анализ данных литературы, посвященной изучению генетического разнообразия ВЭБ для перспективного развития методологии молекулярно-биологических исследований, а также разработке средств диагностики, специфической профилактики и терапии ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний на основе продуктов генома вируса.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР И ФАКТОРЫ ИНИЦИАЦИИ ОНКОГЕНЕЗА

Основным путем заражения ВЭБ является воздушно-капельный. Источниками инфекции могут быть как пациенты с клиническими проявлениями, так и бессимптомные носители [11]. ВЭБ инфицирует эпителиальные клетки ротоглотки, где происходит активная продукция вирионов (литическая фаза инфекции). Далее вирус инфицирует покоящиеся В-клетки, большинство из которых становятся латентно инфицированными. В латентной фазе инфекции число экспрессируемых белков ВЭБ значительно сокращается, а геном вируса персистирует в виде эписомы или встраивается в ДНК клетки хозяина [12]. ВЭБ использует преимущественно латентный репродуктивный цикл воспроизведения [11].

В иммунокомпетентном организме латентная инфекция протекает чаще всего бессимптомно. Инициация ВЭБ-ассоциированного онкогенеза происходит при сочетанном воздействии многих факторов, в том числе при наличии паразитарных инфекций (малярии), влиянии канцерогенов, развитии иммунодефицитных

состояний (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов и др.) [13–16]. Активация онкогенного потенциала ВЭБ происходит при недостаточности цитотоксического иммунного ответа, например при развитии посттрансплантационных В-клеточных гемобластозов. В случае менее иммуногенных опухолей (РНГ, ЛХ) также отмечаются локальные или системные нарушения антивирусного иммунного ответа. Таким образом, латенция и реактивация ВЭБ связаны с состоянием иммунной системы хозяина [17]. Интерпретация ВЭБ-ассоциированных новообразований осложняется тем, что этот вирус не вызывает выраженного цитопатического эффекта. О ВЭБ-ассоциированном неопластическом процессе могут свидетельствовать моноклональность ДНК ВЭБ в клетках опухоли, высокий уровень ДНК вируса в плазме, корреляция титра антивирусных антител и уровня ДНК с тяжестью клинических проявлений [18].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР

Активно изучается связь молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ с развитием ВЭБ-ассоциированных патологий. Первая полногеномная последовательность ДНК штамма ВЭБ В95-8 была получена в США от пациента с инфекционным мононуклеозом (GenBank accession number V01555). Данный штамм долгое время считался референсным в лабораторных исследованиях ВЭБ [19]. В 2014 г. в геноме В95-8 обнаружена делеция размером 12 тыс. нуклеотидных оснований. Полноразмерная версия генома дикого типа ВЭБ выделена и секвенирована из клеточной линии Raji (EBV-wt, 26, GenBank accession number NC_007605.1). В настоящее время эта последовательность считается референсной [20]. С развитием технологий массового секвенирования количество расшифрованных геномов ВЭБ, выделенных из разных клинических образцов, значительно увеличилось. По данным Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, NCBI), на сегодняшний день расшифровано 586 полных геномов ВЭБ [21].

Популяционная структура ВЭБ характеризуется значительной гетерогенностью нуклеотидных и аминокислотных последовательностей [20], кроме того, выявлены межтипная и внутритипная рекомбинация ВЭБ, увеличивающие его разнообразие [20, 22]. Генетическая вариабельность этого вируса связана с усилением мутационных процессов в ходе прохождения ВЭБ-инфицированных лимфоцитов через зародышевые центры лимфатических узлов. С каждой репликацией в геноме ВЭБ возможно возникновение различных мутаций, формирующих его генетическое разнообразие [23]. Изменчивость данного вируса также проявляется в течении инфекционного процесса в организме одного пациента [24]. Уровень мутаций генома ВЭБ составляет приблизительно 1,27 % [25].

Продемонстрировано, что основным источником генетического полиморфизма в нем являются рекомбинации, превышающие частоту мутаций в 2,5 раза [26]. В экспериментах *in vitro* показано, что при культивировании В-клеток пациентов, инфицированных несколькими штаммами ВЭБ, доминирующим становится тот, который обладает более выраженным трансформирующим потенциалом [27]. Ведется активный поиск ассоциаций генетических вариантов ВЭБ с онкологическими заболеваниями [28]. Также предполагается, что определенные штаммы этого вируса связаны с развитием различных патологий, включая карциному желудка [2], РНГ [29], НК-/Т-клеточную лимфому [30].

ОСНОВНЫЕ ГЕНЫ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР И ТИПЫ ИХ ЭКСПРЕССИИ В ЛАТЕНТНОЙ ФАЗЕ ИНФЕКЦИИ

Геном ВЭБ представлен двуцепочечной ДНК размером около 172 тыс. пар нуклеотидов (п.н.) и содержит более 90 открытых рамок считывания [31]. В онкогенных процессах принимают участие следующие продукты генома ВЭБ: ядерные антигены ВЭБ (*EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP*), латентные мембранные белки (*LMP-1, -2A, -2B*), малые РНК *EBER-1* и *EBER-2*, микроРНК из областей *BART* и *BHRF1* и др. Из белков литической фазы ВЭБ-инфекции необходимо отметить вирусные факторы транскрипции (*BZLF1*), ДНК-полимеразу (*BALF5*), гликопротеины (например, *gp350/220* и *gp110*), капсидные и текументные структурные белки [11]. Характерной особенностью генома ВЭБ является высокое содержание различных повторяющихся последовательностей. Например, терминальные повторы, которые локализируются на концах линейной формы генома этого вируса. Их разнообразие отражает клональность ВЭБ-инфицированных клеток [32]. Внутренние повторы (*IR/internal repeats*) локализируются в кодирующих областях генома или около точек репликации и участвуют в регуляции экспрессии некоторых генов ВЭБ [33, 34].

Выделяют несколько типов латентной фазы ВЭБ, различающихся по спектрам экспрессии генов от минимального (нулевого) до III типа в инфицированных клетках. Типы латенции ВЭБ ассоциируются с различными клиническими проявлениями. При латенции нулевого типа спектр экспрессии продуктов генома ВЭБ ограничен РНК *EBER* и *BART*. Этот тип латенции характерен для большинства иммунокомпетентных носителей. Латенция 1-го типа малоактивна, экспрессируются РНК *EBER-1, EBER-2*, ген *EBNA-1* и в отдельных случаях ген *LMP-2A*. Такой тип латенции ассоциирован с ЛБ. При латенции 2-го типа экспрессируются РНК *EBER-1, EBER-2* и гены *EBNA-1, LMP-1, -2A, -2B*. Данный тип латенции взаимосвязан с развитием эпителиальных опухолей (РНГ и др.) и ЛХ. Латенция 3-го типа относится к наиболее активной, при ней экспрессируется самый широкий спектр

латентных генов *EBNA-1*, *EBER-2*, *LMP-1*, *-2A*, *-2B*, и РНК *EBER-1* и *EBER-2*. Такой тип латенции выявляется при иммунодефицитных состояниях, синдроме приобретенного иммунного дефицита (СПИД), различных лимфомах [35].

ПОЛИМОРФИЗМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ ОНКОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Продукты генома ВЭБ характеризуются высоким молекулярно-генетическим разнообразием (табл. 1).

Многие из них участвуют в процессах злокачественной трансформации клеток [36], а также являются мишенями иммунного распознавания. Более высокая частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и соотношение несинонимичных изменений аминокислот позволяют предположить, что эти гены развиваются под действием отбора, целью которого является ускользание из-под иммунного надзора [23].

Ядерный белок ВЭБ EBNA-1 функционирует как ДНК-связывающий белок – регулятор транскрипции продуктов генома ВЭБ. Показано, что EBNA-1

Таблица 1. Молекулярно-генетический полиморфизм онкогенов вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ)

Table 1. Molecular genetic polymorphism of Epstein–Barr virus oncogenes (EBV)

Онкоген Oncogene	Функция Function	Полиморфизм Polymorphism	Пример Example
<i>EBNA-1</i> (ядерный белок ВЭБ 1-го типа) <i>EBNA-1</i> (EBV nuclear antigen 1)	Активатор транскрипции, антиапоптотический фактор Transcription activator, antiapoptotic factor	Варианты P-ala (B95-8), P-thr, V-val, V-leu, V-pro Variants P-ala (B95-8), P-thr, V-val, V-leu, V-pro	V-val ассоциирован с раком носоглотки, V-leu – с лимфомой Беркитта [37, 38] V-val is associated with nasopharyngeal cancer, V-leu – with Burkitt's lymphoma [37, 38]
<i>EBNA-2</i> (ядерный белок ВЭБ 2-го типа) <i>EBNA-2</i> (EBV nuclear antigen 2)	Активатор транскрипции и пролиферации клеток Activator of transcription and cell proliferation	ВЭБ 1-го и 2-го типов EBV 1 and 2 types	ВЭБ 1-го типа эффективнее трансформирует В-клетки <i>in vitro</i> [39], трансформирующая активность изучена недостаточно EBV of type 1 is more efficient at transforming B cells <i>in vitro</i> [39], this transforming activity has not been adequately studied
<i>EBNA-3B</i> (ядерный белок ВЭБ типа 3B) <i>EBNA-3B</i> (EBV nuclear antigen 3B)	Опухолевый супрессор Tumor suppressor	Мутации без классификации Mutations without classification	Отдельные мутации выявлены в образцах различных лимфом [2, 40] Individual mutations have been identified in samples from various lymphomas [2, 40]
<i>EBNA-LP</i> (лидерный ядерный белок ВЭБ) <i>EBNA-LP</i> (EBV nuclear antigen leader protein)	Активатор транскрипции Transcription activator	Внутренние повторы в регионе IR1/BamW Internal repeats in the IR1/BamW region	Количество внутренних повторов IR1 коррелирует с уровнем трансформации В-клеток [33] The number of IR1 repeats correlates with the level of B-cell transformation [33]
<i>BART</i> (правонаправленные транскрипты BamHI A) <i>BART</i> (BamHI A rightward transcripts)	Модулятор литической репликации ВЭБ EBV lytic replication modulator	Мутации без классификации Mutations without classification	Повышенная экспрессия в образцах опухолей носоглотки и рака желудка [41] Increased expression in nasopharyngeal tumor and gastric cancer samples [41]
<i>EBER</i> (ВЭБ-кодируемые малые РНК) <i>EBER</i> (EBV encoded small RNAs)	Лocus генома ВЭБ, содержащий некодирующие РНК EBV genome locus containing non-coding RNAs	Подгруппы ВЭБ 1A, 1B, 1C, 2A, B Subgroups 1A, 1B, 1C, 2A, B	Подгруппы ВЭБ 1A, 1B чаще выявлялись при раке носоглотки [42, 43] Subgroups 1A, 1B were more frequently detected in nasopharyngeal cancer [42, 43]
<i>BZLF</i> (BamHI Z, активатор) <i>BZLF</i> (BamHI Z, EBV replication activator)	Регулятор литической фазы инфекции Regulator of the lytic phase of infection	Варианты Zp-P (B95-8), Zp-V3, Zp-V4, Zp-PV Variants Zp-P (B95-8), Zp-V3, Zp-V4, Zp-PV	Zp-V3 чаще детектировался при лимфомах, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунного дефицита [44] Zp-V3 was detected more frequently in various acquired immune deficiency syndrome associated lymphomas [44]
<i>LMP-2A</i> (латентный мембранный белок-2A) <i>LMP-2A</i> (latent membrane protein-2)	Трансмембранный белок, аналог В-клеточного рецептора (BCR), модулятор пролиферации и апоптоза клеток Transmembrane protein, an analogue of the B-cell receptor (BCR), a modulator of cell proliferation and apoptosis	Мутации без классификации Mutations without classification	Отдельные полиморфизмы <i>LMP-2A</i> выявлены при различных заболеваниях, их роль мало изучена [45] Individual <i>LMP-2A</i> polymorphisms have been identified in various diseases, but their role has been little studied [45]

Окончание табл. 1

End of table 1

Онкоген Oncogene	Функция Function	Полиморфизм Polymorphysm	Пример ExampI
<i>LMP-1</i> (латентный мембранный белок-1) <i>LMP-1</i> (latent membrane protein-1)	Трансмембранный белок, аналог рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR-1), без домена смерти, модулятор пролиферации и апоптоза клеток Transmembrane protein, an analog of tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR-1) without a death domain, a modulator of cell proliferation and apoptosis	Варианты гена <i>LMP-1</i> B95-8, China1, China2, Med+, Med-, NC, Alaska, SEA-1, SEA-2, V-1, V-2, Srb-1, Srb-2, Tat ^K , Tat ^{BC} <i>LMP-1</i> genovariants B95-8, China1, China2, Med+, Med-, NC, Alaska, SEA-1, SEA-2, V-1, V-2, Srb-1, Srb-2, Tat ^K , Tat ^{BC}	Выявлены ассоциации наличия различных вариантов <i>LMP-1</i> с восприимчивостью и/или тяжестью проявлений рака носоглотки [39, 46–49] Associations have been identified between the presence of <i>LMP-1</i> variants and susceptibility and/or severity of nasopharyngeal cancer manifestations [39, 46–49]
		Полиморфизмы 30 bp del (CAO), 69 bp del, 33 bp rep, 15 bp ins Polymorphisms 30 bp del (CAO), 69 bp del, 33 bp rep, 15 bp ins	Наличие CAO del ассоциировано с повышенным трансформирующим потенциалом ВЭБ [50, 51] и прогрессированием рака носоглотки [52–54]. 69 bp del выявлена в различных лимфомах и связана с повышенной онкогенной активностью [48, 55, 56] The presence of CAO del is associated with increased EBV transforming potential [50, 51] and nasopharyngeal cancer progression [52–54]. 69 bp del has been identified in various lymphomas and is associated with increased oncogenic activity [48, 55, 56]
		Однонуклеотидные полиморфизмы G212S+S366T+E328Q, G212S+S366T Single nucleotide polymorphisms G212S+S366T+E328Q, G212S+S366T	Однонуклеотидные полиморфизмы G212S+S366T ассоциированы с геновариантом CAO с большей трансформирующей активностью по сравнению с B95-8 [57, 58] Single nucleotide polymorphisms G212S+S366T are associated with the CAO genovariant with greater transforming activity compared to B95-8 [57, 58]

экспрессируется во всех типах ВЭБ-ассоциированных опухолей [59] и проявляет антиапоптотическое действие. Блокирование экспрессии этого гена индуцирует апоптоз в клеточных линиях ЛБ [60]. Результаты недавних исследований с использованием полногеномного секвенирования ВЭБ-ассоциированных носоглоточных карцином показали, что EBNA-1 повышает геномную нестабильность участка хромосомы человека 11q23 [61]. Разработана классификация ВЭБ в контексте аминокислотного полиморфизма гена *EBNA-1*. Выделяют 5 вариантов ВЭБ: P-ala (B95-8/дикий тип), P-thr, V-val, V-leu и V-pro [37]. Выявлены ассоциации варианта V-leu с эндемичными и неэндемичными формами ЛБ, V-val – с РНГ, при этом P-ala редко детектировался при злокачественных новообразованиях [37, 38]. По другим данным, вариант ВЭБ V-val наиболее распространен в Азии – как в общей популяции, так и при ВЭБ-ассоциированных новообразованиях [62]. Таким образом, не выявлено вариантов ВЭБ, специфических для ВЭБ-ассоциированных опухолей.

Ядерный белок ВЭБ EBNA-2 образует комплекс с белком клетки RBP1 (recombination signal binding protein), который инициирует взаимодействие энхансера и промотора гена пролиферации *MYC*. Делеция гена *EBNA-2* выявлена в клеточных линиях ЛБ, при этом в них отмечается повышенная экспрессия белка ВЭБ BHRF – аналога клеточного антиапоптотического белка Bcl-2. Такая делеция приводит к повышению пролиферативной активности клеток в ходе развития ЛБ [63, 64].

В соответствии с наиболее распространенной классификацией ВЭБ выделяют ВЭБ 1-го (ВЭБ-1) и 2-го (ВЭБ-2) типов. Референсным штаммом ВЭБ-1 является B95-8, ВЭБ-2 – AG876. Наименьшее сходство ВЭБ-1 и ВЭБ-2 наблюдается в основном в гене *EBNA-2* (70 и 53 % сходства нуклеотидной и аминокислотной последовательностей, соответственно) [65, 66], в меньшей степени – в гене *EBNA-3* [66, 67]. Показано, что ВЭБ-1 проявляет более высокую трансформирующую активность по отношению к В-лимфоцитам

человека [39]. Выявлены функциональные различия между разными штаммами ВЭБ-1. Так, штаммы B95-8 и Akata активируют рост инфицированных клеток и проявляют тропность к В-клеткам, а штаммы YCCEL1 и M81 индуцируют литическую репликацию в тех же клетках и более эффективно инфицируют эпителиальные клетки и клетки карциномы желудка [68].

Не существует достаточных доказательств ассоциации типов ВЭБ с развитием онкологических заболеваний. Несмотря на то что ВЭБ-2 часто встречается в районах Африки, эндемичных для ЛБ, частота возникновения данной патологии отражает скорее заболеваемость в популяции, чем связь с типом ВЭБ. Возможно, инфицирование ВЭБ-2 может происходить при хронической иммунной активации или при иммунодефицитных состояниях [46].

В России – регионе, неэндемичном для ВЭБ-ассоциированных опухолей, – также проводились исследования, посвященные изучению распространенности типов ВЭБ и их связи с онкологическими заболеваниями. Показано, что у различных народов России распространенность ВЭБ-1 и ВЭБ-2 может существенно варьировать, но преобладание в популяции ВЭБ-1 не ассоциировано с повышением частоты встречаемости злокачественных новообразований [69]. А. К. Лубенская и соавт. изучили распространенность ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у больных РНГ и пациентов с опухолями полости рта, не ассоциированными с ВЭБ. Выявлено, что ни один из типов ВЭБ не обладает преимуществом в индукции РНГ [70]. Результаты исследования К. В. Смирновой и соавт. показали, что на распространенность ВЭБ-1 и ВЭБ-2 не влияют пол и этногеографическая принадлежность больных с данной патологией, но оба типа ВЭБ при определенных условиях могут инициировать развитие опухоли [71].

Ядерный белок ВЭБ EBNA-3В является опухолевым супрессором. Показано, что делеция гена *EBNA-3В* повышает способность вируса к трансформации и пролиферации В-клеток. Мутации в гене *EBNA-3В* выявлены в ВЭБ-положительных образцах различных лимфом [2, 40].

BART (BamHI A rightward transcripts) является локусом генома ВЭБ, кодирующим прекурсоры микроРНК [72]. Показано, что микроРНК *BART* штамма M81 модулирует активность литической репликации ВЭБ и опухолевый рост у мышей [73]. В геноме дикого типа ВЭБ B95-8 содержится делеция, захватывающая большую часть последовательности, кодирующей РНК *BART*, и одну из точек литической репликации. Данная делеция влияет на активность ВЭБ-ассоциированного онкогенеза. В ВЭБ-положительных образцах РНГ и рака желудка выявлены повышенные уровни экспрессии РНК *BART* [41].

EBER (EBV-encoded small RNAs) является локусом генома ВЭБ, содержащим некодирующие РНК. Показано, что данные РНК взаимодействуют с белками клетки, образуя рибонуклеиновые комплексы. Пред-

полагается участие РНК *EBER* в злокачественной трансформации клеток [74]. В ходе исследования полиморфизмов в локусе *EBER* в образцах слюны 142 носителей и 62 образцов биопсийного материала, полученного от пациентов с РНГ, с помощью кластерного анализа выявлены 5 подгрупп ВЭБ (ВЭБ-1А, -1В, -1С, -2А, -2В). У пациентов с РНГ преобладали ВЭБ-1А и ВЭБ-1В. Наиболее значимым полиморфизмом, связанным с РНГ, являлась делеция из 4 нуклеотидов, расположенных ниже гена *EBER-2*. Предполагается, что белок *EBER-2* способствует ВЭБ-опосредованной трансформации клеток [42, 43].

Ген ВЭБ *BZLF1* (BamHI Z EBV replication activator) является главным регулятором литической инфекции и играет большую роль в опухолевой трансформации клеток [75]. Считается, что склонность к литической инфекции усиливает злокачественный потенциал ВЭБ в животных моделях лимфомагенеза [76]. Выявлен высокий полиморфизм кодирующей и промоторной областей гена *BZLF1*. По классификации на основе Zp – промоторной последовательности гена *BZLF-1* – выделяют 4 варианта ВЭБ: ВЭБ-Zp-P (B95-8), -Zp-V3, -Zp-V4 и -Zp-PV [77, 44]. Показано, что вариант Zp-V3 чаще детектируется при различных СПИД-ассоциированных лимфомах [44]. Обнаружено, что вариация последовательностей промоторной области *BZLF1* в штамме ВЭБ M81, полученном от пациента с РНГ, связана с активностью литического цикла [78]. При инфицировании В-лимфоцитов штаммом ВЭБ M81 отмечался высокий уровень спонтанной репликации вируса, что также совпадало с выявлением высоких титров антител против литических белков ВЭБ у пациентов с РНГ [79].

Ядерный белок ВЭБ EBNA-LP (EBV nuclear antigen leader protein) образует несколько изоформ, содержащих от 2 до 5 повторов в регионе IR-1 (internal repeat-1)/BamW и коррелирующих с уровнем трансформации В-клеток. Таким образом, вариабельность повторяющихся последовательностей также может влиять на трансформирующую способность ВЭБ [33].

Латентный мембранный белок ВЭБ LMP-2A (latent membrane protein 2A) активирует фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и последующее фосфорилирование протеинкиназы Akt в эпителиальных и В-клетках, модулируя пролиферацию и апоптоз клеток [80, 81]. Полиморфизмы гена *LMP-2A* выявлены в клинических изолятах при различных заболеваниях, однако их патогенетическая роль остается неизвестной [45].

Наиболее изученным онкогенным белком ВЭБ является латентный мембранный белок-1 (LMP1/latent membrane protein 1) [82]. Полиморфизм гена *LMP-1* тесно связан с функциональной активностью этого белка и молекулярными механизмами патогенеза ВЭБ-инфекции [82, 83]. Показано, что LMP-1 играет большую роль в выживании ВЭБ-инфицированных клеток, а также в модуляции различных сигнальных путей [84].

Ген *LMP-1* размером 1158 п.н. кодирует белок из 386 аминокислот. *LMP-1* является структурным и функциональным аналогом клеточного рецептора смерти TNFR1, но он не индуцирует апоптоз, так как не имеет домена смерти. Белок *LMP-1* имеет 6 постоянно олигомеризованных трансмембранных доменов, что позволяет проводить сигнал в клетку без связывания с лигандом. Также он содержит 3 С-концевых области (STAR-1, -2 и -3), которые взаимодействуют с клеточными медиаторами TRAF-1, -2, -3 и -5. Далее происходит активация множества клеточных сигнальных путей выживания и пролиферации с участием транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB), JNK, p38 MAPK, JAK/STAT и PI3K/Akt. Кроме того, *LMP-1* опосредует повышение экспрессии генов *EGFR* и *TRAF1*, модулирующих факторы регуляции клеточного цикла, а также активность теломеразы, что способствует иммортализации ВЭБ-инфицированных клеток [52, 85]. Показано, что ВЭБ с делецией гена *LMP-1* не способен эффективно иммортализовать В-клетки [86]. Для этого гена характерно самое высокое молекулярно-генетическое разнообразие. Активно изучается влияние варибельности *LMP-1* на характеристики иммуногенности и онкогенности ВЭБ [28, 47].

Наиболее распространенная и часто цитируемая «географическая» классификация ВЭБ R.H. Edwards и соавт. основана на характерных аминокислотных сигнатурах С-концевого фрагмента гена *LMP-1*, по которым выделяют следующие варианты гена: B95-8 (дикий тип), China1, China2, Med+ (Mediterranean), Med-, Alaskan и NC (Nothern Carolina) [87] (табл. 2). Варианты гена *LMP-1* встречаются в мире с различной частотой [46, 88].

Активность изучения вариантов гена *LMP-1* значительно возросла, когда была продемонстрирована взаимосвязь между ними и развитием ряда онкологических заболеваний. Так, отмечаются ассоциации наличия вариантов гена *LMP-1* с восприимчивостью и/или тяжестью проявлений РНГ [39, 46–49]. В исследовании А.Е. Alanazi и соавт. продемонстрировано, что у пациентов с РНГ поздних стадий часто присутствовали варианты гена *LMP-1* B95-8, Med+ и Med- [48]. Также показано, что в Катаре в изолятах ВЭБ, выделенных у здоровых носителей, наиболее часто встречались те же геноварианты [39].

В России проводились исследования, посвященные оценке распространения вариантов гена *LMP-1* среди здоровых носителей и пациентов с онкологическими заболеваниями (ЛХ, неходжкинскими лимфомами, РНГ, раком желудка). Как у здоровых носителей, так и у больных доминировал низкодивергентный и низкоонкогенный геновариант B95-8/A. Геноварианты China1 и Med+, характеризующиеся высокой дивергенцией и трансформирующей активностью, чаще выявлялись в образцах опухолей, чем в крови и смывах полости рта тех же пациентов, также они присутствовали и у здоровых носителей. Полученные данные показывают, что варианты гена *LMP-1* China1 и Med+ могут персистировать в любой популяции и опосредованно связаны с развитием онкологических патологий [89]. В ходе российских исследований, посвященных изучению молекулярного разнообразия вариантов гена *LMP-1*, выделенных из опухолевых тканей ВЭБ-отрицательного рака желудка и нормальных тканей тех же больных, выявлено, что для образцов опухолей характерно большее разнообразие этого

Таблица 2. «Географическая» классификация вируса Эпштейна–Барр (по [87] с изменениями)

Table 2. “Geographical” classification of Epstein–Barr virus (by [87] with changes)

Вариант гена <i>LMP-1</i> Variant of gene <i>LMP-1</i>	Координаты сигнатурных аминокислот относительно белка <i>LMP-1</i> YP_401722.1 штамма B95-8 (wt) Coordinates of signature amino acids relative to the <i>LMP-1</i> protein YP_401722.1 of strain B95-8 (wt)						
	229	306	312	322	334	338	344 (область CAO-делеции) 344 (CAO deletion region)
B95-8 (wt)	S	L	D	Q/N	Q	L	G
Alaskan	S	P	N	K/T	Q	P	G
China1	S/T	L	D	N/H	R	S	Del
China2	S/T	L/P	D	Q	Q	P	D
Med+	T	L	D	E	R/del	S/del	Del
Med-	T	L	D	E	R	S/L	G
NC	S	Q	D	T	Q	P	G

Примечание. Буквами обозначены аминокислоты в соответствии со стандартным генетическим кодом. Del – делеция.
Note. The letters represent amino acids according to the standard genetic code. Del – deletion.

гена, хотя его варианты, специфические для рака желудка, обнаружены не были [90].

Показано, что у одного носителя может одновременно персистировать несколько вариантов гена *LMP-1*, различных в разных субстратах, например слюне и крови. С течением времени их состав может изменяться. Механизмы смены и циркуляции вариантов гена *LMP-1* не изучены [45, 87, 91]. К настоящему времени выявлены новые географические варианты гена *LMP-1*: Southeast Asia 1 (SEA-1) и 2 (SEA-2) (Таиланд) [84, 92], V1 и V2 (Вьетнам) [93], Srb-1 и Srb-2 (Сербия) [47]. В России обнаружены варианты гена *LMP-1* Tat^K и Tat^{BC}. Клиническая значимость этих геновариантов не изучена [94–96].

Среди полиморфизмов гена *LMP-1* известны делеции 30 п.н. (10 аминокислот) (CAO-делеция), 69 п.н. (23 аминокислоты), повторы 33 п.н. (11 аминокислот), вставки 15 п.н. (5 аминокислот), кодирующие мотив JAK3, а также ряд однонуклеотидных и аминокислотных замен [28, 97].

Первый онкогенный вариант гена *LMP-1* CAO описан в 1991 г. [98]. Изолят ВЭБ выделен из опухолевого образца пациента с РНГ в Шанхае. Отличие белка LMP-1 CAO (404 аминокислоты) от референсного LMP-1 B95-8 (386 аминокислот) заключается во вставке 3 tandemных повторов по 11 аминокислот (33 п.н.), 2 делециях размером в 5 аминокислот (15 п.н.) и 10 аминокислот (30 п.н.) в положении 168287–168256, множественных заменах аминокислот, а также отсутствии сайта рестрикции XhoI в положении 169425 [98].

Наиболее активно изучается так называемая CAO-делеция гена *LMP-1* размером в 30 п.н. (10 аминокислот), расположенная между локусами STAR-1 и STAR-2 в С-концевой области. Наличие данной делеции ассоциировано с повышенным трансформирующим потенциалом ВЭБ [50, 51], а также с изменениями в эпителии распознавания Т-клеток, что позволяет вирусу избегать иммунных реакций [99]. Отметим, что CAO-делецию содержат варианты гена *LMP-1* China1, China3 и Med с повышенной трансформирующей активностью [87]. Показано, что CAO-делеция ассоциирована с прогрессированием РНГ [52, 53]. Штаммы ВЭБ, содержащие эту делецию (GD1, China1), обнаружены в 86 % образцов биопсии РНГ в Азии ($n = 187$) [53]. Результаты исследования, в которое вошли 249 пациентов с РНГ из Тайваня, показали, что CAO-делеция увеличивает риск развития отдаленных метастазов [54]. Наиболее высокая встречаемость этой делеции у пациентов с РНГ отмечается в Юго-Восточной Азии (79 % случаев), Северной Америке (64 % случаев) и Африке (59 % случаев) [55]. Однако CAO-делеция с различной частотой детектировалась и у здоровых носителей (62,5 % случаев на Тайване, 55,6 % – в Польше, 28 % – в Аргентине, 30,6 % – в Катаре) [49]. В арабских странах CAO-делеция обнаружена в Тунисе и Марокко [100, 101] у пациентов с неходж-

кинской лимфомой, а также у здоровых доноров в Катаре [39]. Данная делеция также выявлена у больных раком желудка, ЛХ и неходжкинскими лимфомами [28, 51].

Описана делеция гена *LMP-1* размером 69 п.н. (23 аминокислоты), которая включает CAO-делецию (GDQGPPLMTDG'GGGSHSDSGH'GG). Данная делеция выявлена у пациентов с РНГ во Вьетнаме и арабских странах. Показано, что делеция 69 п.н. связана с повышенной трансформирующей активностью и сниженным иммуногенным потенциалом ВЭБ [48, 55]. Делеция 69 п.н. также обнаружена в образцах различных лимфом, в том числе в экстранодальной НК-/Т-клеточной лимфоме, диффузной В-крупноклеточной лимфоме, ЛХ [48, 56].

Еще одним полиморфизмом гена *LMP-1* является вставка Jack3 размером 15 п.н., которая выявлена у европейских пациентов в изолятах ВЭБ дикого типа B95-8 [92]. Изоляты ВЭБ, содержащие вставку такого типа, обнаружены у больных РНГ в Объединенных Арабских Эмиратах, что предполагает значительную распространенность данного полиморфизма в мире [48].

В России опубликован ряд работ, посвященных изучению аминокислотных замен в составе белка LMP-1. В Нижегородской области выявлена высокая распространенность варианта гена *LMP-1* B95-8, содержащего аминокислотные замены G212S+S366T+E328Q, что может быть связано с тенденцией к росту числа ВЭБ-ассоциированных патологий. Влияние данной комбинации аминокислотных замен на функциональную активность белка LMP-1 не изучено [102]. Показано, что аминокислотные замены в белке LMP-1 G212S и S366T ассоциированы с геновариантом CAO, характеризующимся большей трансформирующей активностью по сравнению с B95-8 [57]. На клеточных линиях продемонстрировано, что геновариант B95-8 с аминокислотными заменами G212S+S366T усиливает активацию NF-κB, участвующего в процессах пролиферации и опухолевой трансформации [58].

Известна классификация ВЭБ на основе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов BamHI (генотипы C/D, F/f, I/i) и XhoI (генотипы XhoI+ и XhoI–). Отмечаются ассоциации отдельных генотипов с онкологическими заболеваниями. Генотип C преобладает у пациентов с РНГ из Южного Китая, генотип f, также ассоциированный с РНГ, распространен в Южном Китае и на Тайване [103–105]. Выявлено, что в Южной Америке частота встречаемости генотипа ВЭБ i/XhoI+ при раке желудка значительно выше (55 % случаев), чем в контрольной группе (7 % случаев) [103, 106].

На основе данных полногеномного анализа предложена классификация филопопуляций ВЭБ (EBV-p). Выделены 7 монофилиетических (EBV-p3, -p4, -p6, -p8, -p10, -p11, -p12) и 5 парафилиетических (EBV-p1, -p2, -p5, -p7 и -p9) филопопуляций. Выявлены ассоциации фи-

лопопуляций ВЭБ с географическим положением и развитием различных новообразований: EBV-p1/Asia I – с раком желудка (кроме изолята sLCL-IM1.06, который ассоциирован с инфекционным мононуклеозом), EBV-p2/Asia II – с РНГ, раком желудка, ЛБ, карциномой легкого, EBV-p4/China – с РНГ (кроме изолята GC-EBV1, который ассоциирован с раком желудка) [26].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА НОСОГЛОТКИ

Показано, что важным диагностическим маркером РНГ является уровень вирусной нагрузки ДНК ВЭБ, определяемый с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени [107, 108]. В России разрабатываются методы ранней диагностики РНГ на основе определения вирусной нагрузки ВЭБ в плазме крови и титров антител IgA/IgG-VCA против капсидного белка ВЭБ. Наличие РНГ подтверждалось высокими значениями хотя бы одного маркера. При этом вирусная нагрузка ВЭБ снижалась в состоянии ремиссии и повышалась при прогрессировании заболевания, в отличие от серологических маркеров. Комплексное использование исследуемых маркеров данного вируса способствует улучшению прогноза заболевания и терапевтического эффекта [109]. В работе А.С. Васильевой и А.Д. Молчановой показано, что количественная оценка ДНК ВЭБ, циркулирующей в плазме больных, может быть дополнительным инструментом диагностики рака желудка [110].

ПОДХОДЫ К СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Поскольку ВЭБ инициирует злокачественную трансформацию клеток, он используется как потенциальная терапевтическая мишень для лечения рака. Активно разрабатывается несколько стратегий ВЭБ-специфической терапии, в том числе адоптивная клеточная терапия, применение противовирусных препаратов, разработка ВЭБ-специфических вакцин (рис. 1).

Адоптивная клеточная терапия заключается во введении пациентам ВЭБ-специфичных стимулированных *in vitro* Т-лимфоцитов, полученных от доноров. Такие клетки не только инициируют иммунный ответ против ВЭБ, но и могут обеспечивать его долгосрочную персистенцию [111]. В настоящее время ведется работа по применению клеточной терапии при РНГ и ЛХ [112].

Клинические испытания проходят несколько классов противовирусных препаратов, применяемых для лечения ВЭБ-инфекции, к которым относятся нуклеозидные аналоги (ацикловир, ганцикловир и др.), нуклеотидные аналоги (цидофовир, адефовир и др.) и пирофосфатные аналоги (фоскарнет, фосфоноацетилловая кислота и др.).

Противовирусное действие нуклеозидных аналогов состоит в блокировании репликации вирусной ДНК путем высокоаффинного взаимодействия с полимеразой ВЭБ. Для активации нуклеозидных аналогов необходимо наличие активных ферментов ВЭБ –



Рис. 1. Подходы к терапии онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)

Fig. 1. Approaches to therapy for Epstein–Barr virus (EBV) associated cancers diseases

протеинкиназы (EBV-ПК) и тимидинкиназы (EBV-ТК), которые не экспрессируются в латентной фазе инфекции [113].

Нуклеотидные аналоги также связываются с ДНК-полимеразой ВЭБ, но активируются с помощью клеточных киназ, что позволяет использовать эти препараты против ВЭБ в латентной фазе [114]. Показано, что цидофовир активно подавляет рост опухоли в ВЭБ-положительных трансплантатах РНГ у голых мышей [115].

Аналоги пирозинатов также нарушают активность вирусной ДНК-полимеразы, препятствуя отщеплению пирозината от нуклеозидтрифосфата. Активность данных препаратов не зависит от вирусных протеинкиназ, однако они обладают высокой токсичностью. Продемонстрирована эффективность фоскарнета при ВЭБ+-посттрансплантационном лимфопролиферативном синдроме [116].

Разработка специфических вакцин является перспективным направлением в терапии ВЭБ-ассоциированных заболеваний. Механизм вакцинации заключается в предотвращении заражения ВЭБ путем предварительной индукции специфического антительного ответа.

Первые вакцины против ВЭБ разработаны на основе оболочечного гликопротеина этого вируса gp350/BLLF1 [117]. В 2022 г. создана вакцина на основе gp350 с наночастицами ферритина, которая проходит клинические испытания I фазы на людях (NCT04645147). В 2019 г. предложена вакцина на основе гликопротеинов ВЭБ gH/gL и gp42, которая блокировала заражение ВЭБ как эпителиальных, так и В-клеток. Она апробирована на животных моделях [118].

Рекомбинантные вирусные вакцины представляют собой модифицированные живые вирусы, экспрессирующие таргетные белки. Известна вакцина MVA-EL на основе вируса коровьей оспы MVA, С-концевой части гена ВЭБ *EBNA-1* и полного гена ВЭБ *LMP-2*. Данная вакцина проходила клинические испытания I фазы с участием пациентов с ВЭБ-положительным РНГ (NCT01147991). Она хорошо переносилась и вызывала специфический Т-клеточный ответ [119]. Также разработана вакцина AdE1-LMPpoly на основе аденовирусного вектора и гена ВЭБ *LMP-1*. Она также проходила клинические испытания I фазы (ACTRN12609000675224) на пациентах с РНГ. Выявлено увеличение количества ВЭБ-специфичных Т-клеток, инфузия которых повышала продолжительность жизни больных в 2,3 раза [120].

Одним из перспективных направлений терапии ВЭБ является создание векторных вакцин на основе вирусоподобных частиц, представляющих собой неинфекционную версию вируса, которая инициирует специфический врожденный и адаптивный иммунный ответ. Разработан вектор, состоящий из ядерных белков ВЭБ *EBNA-1*, *EBNA-3C* и оболочечного белка

BNRF1. Однако испытание на мышах показало его слабый иммуногенный эффект [121]. В 2021 г. компания Moderna, Inc. (США) разработала мРНК-вакцину против ВЭБ на основе оболочечных генов ВЭБ *gp350*, *gB*, *gH/gL* и *gp42*. Вакцина прошла клинические испытания I фазы на мышах и продемонстрировала образование высоких титров нейтрализующих антител (NCT05164094) [112].

В настоящее время ни одна из современных вакцин против ВЭБ не проходит клинические испытания III стадии. Это связано с малой эффективностью производства, поскольку для синтеза вакцин используются клетки млекопитающих с низкой вирусной нагрузкой, а также присутствуют примеси из клеточных линий человека-производителя. Кроме того, для повышения эффективности вакцин необходима дополнительная разработка адъювантов и систем доставки [9].

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Развитие технологий секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) значительно расширило возможности для изучения взаимодействия генов человека и ВЭБ, выявления геномных и эпигеномных изменений в ВЭБ-инфицированных опухолевых клетках. В отличие от классических методов NGS позволяет проанализировать весь генетический материал исследуемых клеток и содержащихся в них вирусов [122]. С помощью этой технологии стало возможным выявлять последовательности эписомного генома ВЭБ и фрагментов его генома, интегрированных в геном человека. Детектированы различные мутации и онкогены ВЭБ, а также проведено комплексное исследование интеграции этого вируса в геномы клеток широкого спектра злокачественных опухолей, в том числе РНГ, карциномы желудка, ЛХ, НК-/Т-клеточной лимфомы [123].

Метод NGS также широко применяется для изучения транскриптома клеток и инфицирующих их вирусов, что позволяет получить комплексные данные о генах и сигнальных путях, на которые они влияют. В результате масштабного исследования транскриптома ВЭБ-ассоциированных опухолей выявлены типы и подтипы рака в зависимости от активации или ингибирования экспрессии различных интерферонов и корреляции с экспрессией генов иммунного ответа [122].

Для анализа транскриптома отдельных субпопуляций ВЭБ-инфицированных опухолевых клеток, а также генов межклеточных взаимодействий и клеточной дифференцировки используется технология секвенирования РНК одиночных клеток (scRNA-seq) [124]. В результате формируется детальное представление о том, каким образом ВЭБ влияет на различные аспекты биологии клеток и реагирует на терапию. Од-

ной из трудностей метода scRNA-seq является изучение генов ВЭБ с низким уровнем экспрессии, например генов латентной фазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью молекулярно-генетических методов выявлено, что геномы ВЭБ, выделенные из различных опухолей и от здоровых носителей, характеризуются высокой гетерогенностью нуклеотидных и аминокислотных последовательностей. Ведется активный поиск штаммов и вариантов отдельных генов ВЭБ, участвующих в механизмах злокачественной трансформации клеток. Наиболее перспективным является изучение ассоциаций полиморфизмов гена ВЭБ *LMP-1* с развитием РНГ, рака желудка и различных лимфом. Необходимо учитывать, что полиморфизм многих генов данного вируса может оказывать влияние на приобретение онкогенного потенциала. Наличие различных вариантов генов ВЭБ, персистирующих у здоровых носителей в любом географическом регионе, не исключает их возможной этиологической роли в инициации ВЭБ-ассоциированных злокачественных

опухолей. Выявление этиологической значимости вариантов генов ВЭБ в развитии онкологических заболеваний в каждом конкретном случае осложняется их продолжительным латентным периодом, а также действием различных факторов (особенности питания, наличие паразитарных инфекций, иммуносупрессивных состояний). Необходима разработка новых методов оценки фенотипических изменений, вызванных различными вариантами генов ВЭБ.

С целью поиска мишеней для диагностики и терапии ВЭБ-ассоциированных злокачественных новообразований перспективно использование высокопроизводительных методов NGS, позволяющих комплексно оценивать эпигеномные и геномные изменения в инфицированных этим вирусом опухолевых клетках, выявлять онкогенные мутации и изучать сигнальные пути и механизмы ВЭБ-опосредованного онкогенеза. Дальнейшие исследования в данной области помогут существенно облегчить разработку методов ранней диагностики ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний, повысить эффективность их терапии и дадут возможность создать новые ВЭБ-специфические вакцины.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1(7335):702–3. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7
- Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein–Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci* 2019;110(4):1132–9. DOI: 10.1111/cas.13954
- Crawford D.H. Biology and disease associations of Epstein–Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1408):461–73. DOI: 10.1098/rstb.2000.0783
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(1):22–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27
- Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein–Barr virus persistence upon the development of the immune-mediated somatic diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(1):22–7. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27
- Epstein–Barr virus and Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 1997. 492 p.
- Ющук Н.Д., Шестакова И.В. ВЭБ-ассоциированные новообразования: клиническая, иммунофенотипическая и цитоморфологическая характеристика (аналитический обзор). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2013;3:33–47. Yushchuk N.D., Shestakova I.V. Epstein–Barr virus associated with newgrowth: clinical, immunophenotypic and immunocytomorphological characteristic (analytical review). *Infectious diseases: news, opinions, education* 2013;3:33–47. (In Russ.).
- Wong Y., Meehan M.T., Burrows S.R. et al. Estimating the global burden of Epstein–Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(1):31–46. DOI: 10.1007/s00432-021-03824-y
- Ressing M.E., van Gent M., Gram A.M. et al. Immune evasion by Epstein–Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391: 355–81. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12
- Chakravorty S., Afzali B., Kazemian M. EBV-associated diseases: current therapeutics and emerging technologies. *Front Immunol* 2022;13:1059133. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1059133
- Xiao Q., Liu Y., Li T. et al. Viral oncogenesis in cancer: from mechanisms to therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2025;10(1):151. DOI: 10.1038/s41392-025-02197-9
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Вирус Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): репликативные стратегии. *Вопросы вирусологии* 2020; 65(4):191–202. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202
- Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): replicative strategies. *Voprosy virusologii = Problems of Virology* 2020;65(4):191–202. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202
- Каира А.Н., Соломай Т.В., Семененко Т.А. Эпидемиология и профилактика Эпштейна–Барр вирусной инфекции: учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 2022. 81 с. Kaira A.N., Solomai T.V., Semenenko T.A. *Epidemiology and prevention of Epstein–Barr Virus infection: a textbook*. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 81 p. (In Russ.).
- Johannsen E.C., Kaye K.M. Epstein–Barr virus (infectious mononucleosis, Epstein–Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th edn. Philadelphia: Elsevier, 2010. Pp. 1989–2010. DOI: 10.1016/B978-0-443-06839-3.00139-9
- Unger E., Purtle D.T. Epstein–Barr virus and human diseases. *Pathology of infectious diseases*. Ed. by D.H. Connor, F.W. Chandler, H.J. Manz et al. Stamford: Appleton and Lange, 1997. Pp. 113–123.

15. Rezk S.A., Weiss L.M. Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2007;38(9):1293–304. DOI: 10.1016/j.humphath.2007.05.020
16. Tran H., Nourse J., Hall S. et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008;22(5):261–81. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.009
17. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна–Барр в онкогематологических заболеваниях человека. *Клиническая онкогематология* 2010;3(3):222–34.
Gurtsevich V. The role of Epstein–Barr virus in human hematopoietic neoplasms. *Clinicheskaya oncogematologia = Clinical oncohematology* 2010;3(3):222–34. (In Russ.).
18. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. et al. *Herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
19. Baer R., Bankier A.T., Biggin M.D. et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein–Barr virus genome. *Nature* 1984;310:207–11.
20. Santpere G., Darre F., Blanco S. et al. Genome-wide analysis of wild-type Epstein–Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 Genomes Project. *Genome Biol Evol* 2014;6(4):846–60. DOI: 10.1093/gbe/evu054
21. Human gammaherpesvirus 4 genomes. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/?taxon=10376>
22. Kim S.M., Kang S.H., Lee W.K. Identification of two types of naturally-occurring intertypic recombinants of Epstein–Barr virus. *Mol Cells* 2006;21(2):302–7.
23. Palser A.L., Grayson N.E., White R.E. et al. Genome diversity of Epstein–Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J Virol* 2015;89(10):5222–37. DOI: 10.1128/JVI.03614-14
24. Weiss E.R., Lamers S.L., Henderson J.L. et al. Early Epstein–Barr virus genomic diversity and convergence toward the B95.8 genome in primary infection. *J Virol* 2018;92(2):e01466–17. DOI: 10.1128/JVI.01466-17
25. Zhou L., Chen J.N., Qiu X.M. et al. Comparative analysis of 22 Epstein–Barr virus genomes from diseased and healthy individuals. *J Gen Virol* 2017;98(1):96–107. DOI: 10.1099/jgv.0.000699
26. Zanella L., Riquelme I., Buchegger K. et al. A reliable Epstein–Barr virus classification based on phylogenomic and population analyses. *Sci Rep* 2019 8;9(1):9829. DOI: 10.1038/s41598-019-45986-3
27. Яковлева Л.С., Сенюта Н.Б., Гончарова Е.В. и др. Варианты онкогена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр в клеточных линиях различного происхождения. *Молекулярная биология* 2015;49(5):800–10. DOI: 10.7868/S0026898415050213
Yakovleva L.S., Senyuta N.B., Goncharova E.V. et al. Epstein–Barr virus *LMP1* oncogene variants in cell lines of different origin. *Molekularnaya biologiya = Molecular Biology* 2015;49(5):800–10. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0026898415050213
28. Neves M., Marinho-Dias J., Ribeiro J., Sousa H. Epstein–Barr virus strains and variations: geographic or disease-specific variants? *J Med Virol* 2017;89(3):373–87. DOI: 10.1002/jmv.24633
29. Abdel-Hamid M., Chen J.J., Constantine N. et al. EBV strain variation: geographical distribution and relation to disease state. *Virology* 1992;190:168–75. DOI: 10.1016/0042-6822(92)91202-6
30. Kimura H., Ito Y., Kawabe S. et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 2012;119(3):673–86. DOI: 10.1182/blood-2011-10-381921
31. Wegner F., Lassalle F., Depledge D.P. Coevolution of Sites under Immune Selection Shapes Epstein–Barr Virus Population Structure. *Mol Biol Evol* 2019;36(11):2512–21. DOI: 10.1093/molbev/msz152
32. Fruscalzo A., Marsili G., Busiello V. et al. DNA sequence heterogeneity within the Epstein–Barr virus family of repeats in the latent origin of replication. *Gene* 2001;265(1–2):165–73. DOI: 10.1016/S0378-1119(01)00345-6
33. Ba Abdullah M.M., Palermo R.D., Palser A.L. et al. Heterogeneity of the Epstein–Barr virus (EBV) major internal repeat reveals evolutionary mechanisms of EBV and a functional defect in the prototype EBV strain B95-8. *J Virol* 2017;91:e00920–17. DOI: 10.1128/JVI.00920-17
34. Tierney R.J., Kao K.Y., Nagra J.K. et al. Epstein–Barr virus BamHI W repeat number limits EBNA2/EBNA-LP coexpression in newly infected B cells and the efficiency of B-cell transformation: a rationale for the multiple W repeats in wild-type virus strains. *J Virol* 2011;85(23):12362–75. DOI: 10.1128/JVI.06059-11
35. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барра инфекция. Ч. 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус. *Медицинские новости* 2006;7:14–22.
Kudin A.P. This “harmless” Epstein–Barr virus infection. Part 1. Characteristics of the pathogen. The immune system’s response to the virus. *Meditinskije novosti = Medical News* 2006;7:14–22. (In Russ.).
36. Fu Q., He C., Mao Z.R. Epstein–Barr virus interactions with the Bcl-2 protein family and apoptosis in human tumor cells. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14(1):8–24. DOI: 10.1631/jzus.B1200189
37. Bhatia K., Raj A., Guitierrez M.I. et al. Variation in the sequence of Epstein Barr virus nuclear antigen 1 in normal peripheral blood lymphocytes and in Burkitt’s lymphomas. *Oncogene* 1996;13(1):177–81.
38. Habeshaw G., Yao Q.Y., Bell A.I. et al. Epstein–Barr virus nuclear antigen 1 sequences in endemic and sporadic Burkitt’s lymphoma reflect virus strains prevalent in different geographic areas. *J Virol* 1999;73(2):965–75. DOI: 10.1128/JVI.73.2.965-975.1999
39. Smatti M.K., Yassine H.M., AbuOdeh R. et al. Prevalence and molecular profiling of Epstein Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS One* 2017;12(12):e0189033. DOI: 10.1371/journal.pone.0189033
40. White R.E., Rämer P.C., Naresh K.N. et al. EBNA3B-deficient EBV promotes B cell lymphomagenesis in humanized mice and is found in human tumors. *J Clin Invest* 2012;122(4):1487–502. DOI: 10.1172/JCI58092
41. Lo A.K., Dawson C.W., Jin D.Y., Lo K.W. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2012;227(4):392–403. DOI: 10.1002/path.4025
42. Hui K.F., Chan T.F., Yang W. et al. High risk Epstein–Barr virus variants characterized by distinct polymorphisms in the EBEB locus are strongly associated with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2019;144(12):3031–42. DOI: 10.1002/ijc.32049
43. Wu Y., Maruo S., Yajima M. et al. Epstein–Barr virus (EBV)-encoded RNA 2 (EBER2) but not EBER1 plays a critical role in EBV-induced B-cell growth transformation. *J Virol* 2007;81(20):11236–45. DOI: 10.1128/JVI.00579-07
44. Martini M., Capello D., Serraino D. et al. Characterization of variants in the promoter of EBV gene BZLF1 in normal donors, HIV-positive patients and in AIDS-related lymphomas. *J Infect* 2007;54(3):298–306. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.04.015
45. Farrell P.J. Epstein–Barr virus strain variation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390(1):45–69. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_4
46. Tzellos S., Farrell P.J. Epstein–Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens* 2012;1(2):156–74. DOI: 10.3390/pathogens1020156
47. Banko A.V., Lazarevic I.B., Folic M.M. et al. Characterization of the variability of Epstein–Barr virus genes in nasopharyngeal biopsies: potential predictors for carcinoma progression. *PLoS One* 2016;11(4):e0153498. DOI: 10.1371/journal.pone.0153498
48. Alanazi A.E., Alhumaidey A.A., Almutairi H. et al. Evolutionary analysis of LMP-1 genetic diversity in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: Bioinformatic insights into oncogenic potential. *Infect Genet Evol* 2024;120:105586. DOI: 10.1016/j.meegid.2024.105586
49. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H. et al. Epstein–Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of *LMP-1* oncogene among healthy population: an update. *Front Oncol* 2018;8:211. DOI: 10.3389/fonc.2018.00211

50. Li S.N., Chang Y.S., Liu S.T. Effect of a 10-amino acid deletion on the oncogenic activity of latent membrane protein 1 of Epstein–Barr virus. *Oncogene* 1996;12(10):2129–35.
51. Mainou B.A., Raab-Traub N. LMP1 strain variants: biological and molecular properties. *J Virol* 2006;80(13):6458–68. DOI: 10.1128/JVI.00135-06
52. Kang M.S., Kieff E. Epstein–Barr virus latent genes. *Exp Mol Med* 2015;47(1):e131. DOI: 10.1038/emm.2014.84
53. Zeng M.S., Li D.J., Liu Q.L. et al. Genomic sequence analysis of Epstein–Barr virus strain GDI from a nasopharyngeal carcinoma patient. *J Virol* 2005;79(24):15323–30. DOI: 10.1128/JVI.79.24.15323-15330.2005
54. Pai P.C., Tseng C.K., Chuang C.C. et al. Polymorphism of C-terminal activation region 2 of Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 in predicting distant failure and post-metastatic survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2007;29(2):109–19. DOI: 10.1002/hed.20483
55. Trinh C.T.H., Tran D.N., Nguyen L.T.T. et al. LMP1-EBV gene deletion mutations and HLA genotypes of nasopharyngeal cancer patients in Vietnam. *Pathophysiology* 2023;30(1):1–12. DOI: 10.3390/pathophysiology30010001
56. Montes-Mojarro I.A., Fend F., Quintanilla-Martinez L. EBV and the pathogenesis of NK/T Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1414. DOI: 10.3390/cancers13061414
57. Смирнова К.В., Дидук С.В., Гурцевич В.Э. Полиморфизм онкогена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр у представителей коренного малочисленного народа Дальнего Востока России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2017;22(5):239–47. DOI: 10.18821/1560-9529-2017-22-5-239-247
Smirnova K.V., Diduk S.V., Gurtsevitch V.E. Polymorphism of Epstein–Barr virus *LMP1* oncogene in nanaians, representatives of indigenous minority of the Russian far East. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases* 2017;22(5):239–47. (In Russ.). DOI: 10.1882/1560-9529-2017-22-5-239-247
58. Дидук С.В., Смирнова К.В., Павлиш О.А., Гурцевич В.Э. Роль функционально значимых мутаций гена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр в активации клеточных сигнальных путей. *Биохимия* 2008;73(10):1414–21. DOI: 10.1882/1560-9529-2017-22-5-239-247
Diduk S.V., Smirnova K.V., Pavlish O.A., Gurtsevitch V.E. Functionally significant mutations in Epstein–Barr virus *LMP1* gene and their role in activation of cell signaling pathways. *Biochimica = Biochemistry* 2008;73(10):1414–21. (In Russ.).
59. Sample J.T., Sample C.E. Epstein–Barr virus: molecular biology. In: *Encyclopedia of virology*. Oxford: Academic Press, 2008. Pp. 157–167.
60. Kirchmaier A.L., Sugden B. Dominant-negative inhibitors of EBNA-1 of Epstein–Barr virus. *J Virol* 1997;71(3):1766–75. DOI: 10.1128/JVI.71.3.1766-1775.1997
61. Li J.S.Z., Abbasi A., Kim D.H. et al. Chromosomal fragile site breakage by EBV-encoded EBNA1 at clustered repeats. *Nature* 2023;616(7957):504–9. DOI: 10.1038/s41586-023-05923-x
62. Sandvej K., Zhou X.G., Hamilton-Dutoit S. EBNA-1 sequence variation in Danish and Chinese EBV-associated tumours: evidence for geographical polymorphism but not for tumour-specific subtype restriction. *J Pathol* 2000;191(2):127–31. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200006)191:2<127::AID-PATH614>3.0.CO;2-E
63. Choi S.J., Jung S.W., Huh S. et al. Phylogenetic comparison of Epstein–Barr virus genomes. *J Microbiol* 2018;56:525–33. DOI: 10.1007/s12275-018-8039-x
64. Kelly G., Bell A., Rickinson A. Epstein–Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. *Nat Med* 2002;8(10):1098–104. DOI: 10.1038/nm758
65. Dambaugh T., Hennessy K., Chamnankit L. et al. U2 region of Epstein–Barr virus DNA may encode Epstein–Barr nuclear antigen 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(23):7632–6. DOI: 10.1073/pnas.81.23.7632
66. Rowe M., Young L.S., Cadwallader K. et al. Distinction between Epstein–Barr virus type A (EBNA 2A) and type B (EBNA 2B) isolates extends to the EBNA 3 family of nuclear proteins. *J Virol* 1989;63(3):1031–9. DOI: 10.1128/JVI.63.3.1031-1039.1989.
67. Sample J., Young L., Martin B. et al. Epstein–Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J Virol* 1990;64(9):4084–92. DOI: 10.1128/JVI.64.9.4084-4092.1990
68. Tsai M.H., Lin X., Shumilov A. et al. The biological properties of different Epstein–Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget* 2017;8(6):10238–54. DOI: 10.18632/oncotarget.14380
69. Гурцевич В.Э., Лубенская А.К., Сеньюта Н.Б., Смирнова К.В. Вирус Эпштейна–Барр (*Orthoherpesviridae: Lymphocryptovirus*) у этносов России: распространенность типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), варианты гена *LMP1* и злокачественные опухоли. *Вопросы вирусологии* 2024;69(1):56–64. DOI: 10.36233/0507-4088-214
Gurtsevitch V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Smirnova K.V. Epstein–Barr virus (*Orthoherpesviridae: Lymphocryptovirus*) among Russian ethnic groups: prevalence of EBV types (EBV-1 and EBV-2), *LMP1* gene variants and malignancies. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology* 2024;69(1):56–64. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-214
70. Лубенская А.К., Смирнова К.В., Гурцевич В.Э. Молекулярные маркеры ВЭБ-ассоциированного рака носоглотки в России. *Вопросы онкологии* 2023;69(3S):545–6. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3s1
Lubenskaya A.K., Smirnova K.V., Gurtsevich V.E. Molecular markers of EBV-associated nasopharyngeal cancer in Russia. *Voprosy onkologii = Issues of oncology* 2023;69(3S):545–546. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3s1
71. Смирнова К.В., Лубенская А.К., Сеньюта Н.Б. и др. Вирус Эпштейна–Барр 1-го и 2-го типа (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*) и другие маркеры вируса у больных раком носоглотки в двух этнически и географически отличающихся регионах России. *Вопросы вирусологии* 2023;68(4):291–301. DOI: 10.36233/0507-4088-181
Smirnova K.V., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B. et al. Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*) types 1 and 2 and other viral markers in nasopharyngeal carcinoma patients in two geographically and ethnically different regions of Russia. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology* 2023;68(4):291–301. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-181
72. Al-Mozaini M., Bodelon G., Karstegl C.E. et al. Epstein–Barr virus *BART* gene expression. *J Gen Virol* 2009;90(2):307–16. DOI: 10.1099/vir.0.006551-0
73. Lin X., Tsai M.H., Shumilov A. et al. The Epstein–Barr virus *BART* miRNA cluster of the M81 strain modulates multiple functions in primary B cells. *PLoS Pathog* 2015;11(12):e1005344. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005344
74. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр солидные злокачественные новообразования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;5:80–9. DOI: 10.17116/onkolog2018705180
Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Epstein–Barr virus-associated solid malignancies. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;7(5):80–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2018705180
75. Kieff E., Rickinson A.B. Epstein–Barr virus and its replication. In: *Field's virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Pp. 2603–2654.
76. Ma S.D., Hegde S., Young K.H. 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. DOI: 10.1128/JVI.01512-10
77. Gutiérrez M.I., Ibrahim M.M., Dale J.K. et al. Discrete alterations in the BZLF1 promoter in tumor and non-tumor-associated

- Epstein–Barr virus. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1757–63. DOI: 10.1093/jnci/94.23.1757
78. Bristol J.A., Djavadian R., Albright E.R. et al. A cancer-associated Epstein–Barr virus BZLF1 promoter variant enhances lytic infection. *PLoS Pathog* 2018;14:e1007179. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007179
 79. Tsai M.H., Raykova A., Klinke O. et al. Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein–Barr virus strain found in carcinomas. *Cell Rep* 2013;5(2):458–70. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.09.012
 80. Swart R., Ruf I.K., Sample J. et al. Latent membrane protein 2A-mediated effects on the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Virol* 2000;74(22):10838–45. DOI: 10.1128/jvi.74.22.10838-10845.2000
 81. Moody C.A., Scott R.S., Amirghahari N. et al. Modulation of the cell growth regulator mTOR by Epstein–Barr virus-encoded LMP2A. *J Virol* 2005;79(9):5499–506. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5499-5506.2005
 82. Wang Y., Rong Y., Yang L., Lu Z. Genetic variability and mutation of Epstein–Barr virus (EBV)-encoded LMP-1 and BHRF-1 genes in EBV-infected patients: identification of precise targets for development of personalized EBV vaccines. *Virus Genes* 2023;59(4):541–53. DOI: 10.1007/s11262-023-02006-x
 83. Begic V., Korac P., Gasparov S. et al. Molecular characterisation of Epstein–Barr virus in classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15635. DOI: 10.3390/ijms232415635
 84. Bouvard V., Baan R., Straif K. et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321–2. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8
 85. Fierti A.O., Yakass M.B., Okertchiri E.A. et al. The role of Epstein–Barr virus in modulating key tumor suppressor genes in associated malignancies: epigenetics, transcriptional, and post-translational modifications. *Biomolecules* 2022;12(1):127. DOI: 10.3390/biom12010127
 86. Dirmeier U., Neuhierl B., Kilger E. et al. Latent membrane protein 1 is critical for efficient growth transformation of human B cells by Epstein–Barr virus. *Cancer Res* 2003;63:2982–89.
 87. Edwards R.H., Seillier-Moisewitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein–Barr virus strains. *Virology* 1999;261(1):79–95. DOI: 10.1006/viro.1999.9855
 88. Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M. et al. Sequence variations of Epstein–Barr virus LMP1 gene in gastric cancer and chronic gastritis isolates from Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2022;15(3):225–31. DOI: 10.22037/ghfb.v15i3.2578
 89. Гончарова Е.В., Сеньюта Н.Б., Смирнова К.В. и др. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена *LMP1* у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. *Вопросы вирусологии* 2015;60(2):11–7. Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V. et al. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the *LMP1* gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Voprosy virusologii = Issues of Virology* 2015;60(2):11–7. (In Russ.).
 90. Гурцевич В.Э., Смирнова К.В., Дидук С.В. и др. Полиморфизм гена *LMP1* у больных ВЭБ-негативными формами рака желудка. *Вопросы вирусологии* 2010;55(5):29–34. Gurtsevich V.E., Smirnova K.V., Diduk S.V. et al. Polymorphism of the *LMP1* gene in patients with EBV-negative forms of gastric cancer. *Voprosy virusologii = Problems of virology* 2010;55(5):29–34. (In Russ.).
 91. Walling D.M., Brown A.L., Etienne W. et al. Multiple Epstein–Barr virus infections in healthy individuals. *J Virol* 2003;77(11):6546–50. DOI: 10.1128/jvi.77.11.6546-6550.2003
 92. Saechan V., Mori A., Mitarnun W. et al. Analysis of LMP1 variants of EBV in Southern Thailand: evidence for strain-associated T-cell tropism and pathogenicity. *J Clin Virol* 2006;36(2):119–25. DOI: 10.1016/j.jcv.2006.01.018
 93. Nguyen-Van D., Ernberg I., Phan-Thi Phi P. et al. Epstein–Barr virus genetic variation in Vietnamese patients with nasopharyngeal carcinoma: full-length analysis of LMP1. *Virus Genes* 2008;37(2):273–81. DOI: 10.1007/s11262-008-0262-9
 94. Смирнова К.В., Сеньюта Н.Б., Лубенская А.К. и др. Древние варианты вируса Эпштейна–Барр (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*, HHV-4): гипотезы и факты. *Вопросы вирусологии* 2020;65(2):77–86. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86 Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K. et al. Ancient variants of the Epstein–Barr virus (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*, HHV-4): hypotheses and facts. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology* 2020;65(2):77–86. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86
 95. Гурцевич В.Э., Смирнова К.В., Ботезату И.В. и др. Полиморфизм онкогена *LMP1* вируса Эпштейна–Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей. *Инфекция и иммунитет* 2020;10(2):347–58. DOI: 10.15789/2220-7619-EBV-1162 Gurtsevich V.E., Smirnova K.V., Botetzatu I.V. et al. Epstein–Barr virus *LMP1* oncogene polymorphism in tatar and slavic populations in Russian Federation impacting on some malignant tumours. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2020;10(2):347–58. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-EBV-1162
 96. Смирнова К.В., Сеньюта Н.Б., Ботезату И.В. и др. Вирус Эпштейна–Барр у этнических татар: инфицированность и сивквенские варианты онкогена *LMP1*. *Успехи молекулярной онкологии* 2018;5(3):65–74. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74 Smirnova K.V., Senyuta N.B., Botetzatu I.V. et al. Epstein–Barr virus in the ethnic Tatars population: the infection and sequence variants of *LMP1* oncogene. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(3):65–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74
 97. Jen K.Y., Cheng J., Li J. et al. Mutational events in *LMP1* gene of Epstein–Barr virus in salivary gland lymphoepithelial carcinomas. *Int J Cancer* 2003;105(5):654–60. DOI: 10.1002/ijc.11100
 98. Hu L.F., Zabarovsky E.R., Chen F. et al. Isolation and sequencing of the Epstein–Barr virus BNLF-1 gene (*LMP1*) from a Chinese nasopharyngeal carcinoma. *J Gen Virol* 1991;72(10):2399–409. DOI: 10.1099/0022-1317-72-10-2399
 99. Su Z.Y., Siak P.Y., Leong C.O. et al. The role of Epstein–Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol* 2023;14:1116143. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1116143
 100. Hadhri-Guiga B., Khabir A.M., Mokdad-Gargouri R. et al. Various 30 and 69 bp deletion variants of the Epstein–Barr virus *LMP1* may arise by homologous recombination in nasopharyngeal carcinoma of Tunisian patients. *Virus Res* 2006;115(1):24–30. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.07.002
 101. Dardari R., Khyatti M., Cordeiro P. et al. High frequency of latent membrane protein-1 30-bp deletion variant with specific single mutations in Epstein–Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma in Moroccan patients. *Int J Cancer* 2006;118(8):1977–83. DOI: 10.1073/pnas.81.23.7632
 102. Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период. *Здоровье населения и среда обитания* 2021;4(337):79–86. DOI: 10.35627/22195238/202133747986 Popkova M.I., Utkin O.V. Features of the current epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Habitat* 2021;4(337):79–86. (In Russ.). DOI: 10.35627/22195238/202133747986
 103. Corvalan A., Ding S., Koriyama C. et al. Association of a distinctive strain of Epstein–Barr virus with gastric cancer. *Int J Cancer* 2006;118(7):1736–42. DOI: 10.1002/ijc.21530

104. Corvalán A.H., Ruedlinger J., de Mayo T. et al. The phylogeographic diversity of EBV and admixed ancestry in the americas another model of disrupted human-pathogen co-evolution. *Cancers (Basel)* 2019;11(2):217. DOI: 10.3390/cancers11020217
105. Lung M.L., Chang R.S., Huang M.L. et al. Epstein–Barr virus genotypes associated with nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Virology* 1990;177(1):44–53. DOI: 10.1016/0042-6822(90)90458-4
106. Ordonez P., Koriyama C., Ding S. et al. Identification of the distinctive type i/XhoI+ strain of Epstein–Barr virus in gastric carcinoma in Peru. *Anticancer Res* 2011;31(10):3607–13.
107. Lee A.W.M., Lee V.H.F., Ng W.T. et al. A systematic review and recommendations on the use of plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2021;153:109–22. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.022
108. Chen W.J., Xu W.N., Wang H.Y. et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA and risk of nasopharyngeal carcinoma in a prospective seropositive population. *BMC Cancer* 2021;21(1):651. DOI: 10.1186/s12885-021-08408-0
109. Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Ботезату И.В. и др. Маркеры вируса Эпштейна–Барр в оценке клинического состояния российских больных раком носоглотки. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(3):14–24. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-14-24
Smirnova K.V., Senuta N.B., Botetzatu I.V. et al. Markers of Epstein–Barr virus in clinical assessment of Russian patients with nasopharyngeal cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(3):14–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-14-24
110. Васильева А.С., Молчанов А.Д. Молекулярные маркеры и разработка методов ранней диагностики ВЭБ-ассоциированного рака желудка. *Вопросы онкологии* 2023;69(3S):482–3. Vasilyeva A.S., Molchanov A.D. Molecular markers and development of methods for early diagnosis of EBV-associated gastric cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2023;69(3S):482–3. (In Russ.).
111. Heslop H.E., Slobod K.S., Pule M.A. et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115(5):925–35. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239186
112. Cui X., Snapper C.M. Epstein Barr Virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. *Front Immunol* 2021;12:734471. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734471
113. Colby B.M., Shaw J.E., Elion G.B. et al. Effect of acyclovir 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine on Epstein–Barr virus DNA replication. *J Virol* 1980;34(2):560–8. DOI: 10.1128/jvi.34.2.560-568.1980
114. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol* 2016;119:1–7. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.04.015
115. Yoshizaki T., Wakisaka N., Kondo S. et al. Treatment of locally recurrent Epstein–Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma using the anti-viral agent cidofovir. *J Med Virol* 2008;80(5):879–82. DOI: 10.1002/jmv.21165
116. Afshar K., Rao A.P., Patel V. et al. Use of foscarnet therapy for EBV infection following control of PTLN with enhancement of cellular immunity in a lung-transplant recipient. *J Transplant* 2011;2011:919651. DOI: 10.1155/2011/919651
117. Cohen J.I. Vaccine development for Epstein–Barr virus. *Adv Exp Med Biol* 2018;1045:477–93. DOI: 10.1007/978-981-10-7230-7_22
118. Bu W., Joyce M.G., Nguyen H. et al. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein–Barr virus in b cells and epithelial cells. *Immunity* 2019;50(5):1305–16e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.010
119. Taylor G.S., Jia H., Harrington K. et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein–Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5009–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T
120. Smith C., Tsang J., Beagley L. et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein–Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 2012;72(5):1116–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3399
121. Van Zyl D.G., Tsai M.H., Shumilov A. et al. Immunogenic particles with a broad antigenic spectrum stimulate cytolytic T cells and offer increased protection against EBV infection *ex vivo* and in mice. *PLoS Pathog* 2018;14(12):e1007464. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007464
122. Chakravorty S., Yan B., Wang C. et al. Integrated pan-cancer map of EBV-associated neoplasms reveals functional host-virus interactions. *Cancer Res* 2019;79(23):6010–23. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0615
123. Xu M., Yao Y., Chen H. et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein–Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1131–6. DOI: 10.1038/s41588-019-0436-5
124. SoRelle E.D., Dai J., Reinoso-Vizcaino N.M. et al. Time-resolved transcriptomes reveal diverse B cell fate trajectories in the early response to Epstein–Barr virus infection. *Cell Rep*;40(9):11286. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.11286

Вклад авторов

Н.А. Сахарнов: обзор литературы по теме статьи, проведение системного анализа, обобщение данных, написание текста статьи;
О.В. Уткин: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
С.П. Дмитриев, Е.Н. Филатова, С.В. Зиновьев, Н.А. Суслов, С.В. Гамаюнов: проведение системного анализа, обобщение данных.

Authors' contributions

N.A. Sakhamov: review of the literature on the topic of the article, conducting system analysis, summarizing data, article writing;
O.V. Utkin: review of the literature on the topic of the article, article writing;
S.P. Dmitriev, E.N. Filatova, S.V. Zinovev, N.A. Suslov, S.V. Gamayunov: conducting a system analysis, summarizing data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Сахарнов / N.A. Sakhamov: <https://orcid.org/0000-0003-3965-2033>
О.В. Уткин / O.V. Utkin: <https://orcid.org/0000-0002-7571-525X>
С.П. Дмитриев / S.P. Dmitriev: <https://orcid.org/0009-0008-1051-882X>
Е.Н. Филатова / E.N. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-6683-7191>
С.В. Зиновьев / S.V. Zinovev: <https://orcid.org/0000-0003-1037-2601>
Н.А. Суслов / N.A. Suslov: <https://orcid.org/0009-0006-1407-6884>
С.В. Гамаюнов / S.V. Gamayunov: <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на период 2026–2030 гг. «Научное обеспечение управления эпидемическим процессом социально-значимых, особо опасных инфекций и биобезопасности государства на основе геномного эпидемиологического надзора, синтетической биологии и цифровых технологий» (п. 1.3.3).

Funding. The work was carried out within the framework of the Industry research program of Rospotrebnadzor for the period 2026–2030 “Scientific support for the management of the epidemic process of socially significant, especially dangerous infections and the biosecurity of the state based on genomic epidemiological surveillance, synthetic biology and digital technologies” (paragraph 1.3.3).