© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Филатова Г.А.[1], Хланта Д.А.[1], Гришина Т.И.[1], Лутковская Ю.Е.[1], Ларина В.Н.[1], Ипполитов Е.В.[1], Овсянников Д.Ю.[2]

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127006, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования, 117198, Москва, Россия

Вирус герпеса человека 4 типа или вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – один из восьми герпесвирусов человека, возбудитель инфекционного мононуклеоза, широко распространённый во всем мире. Доказана роль ВЭБ в развитии таких онкологических процессов как лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, карцинома желудка, карцинома носоглотки, агрессивный лейкоз. В связи с развитием различных методов диагностического поиска множество врачей, в том числе, онкологи, вирусологи, иммунологи, сталкиваются с формированием злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ. Цель данного обзора – сравнение современных методов идентификации ВЭБ: серологического и молекулярно-генетического, а также оценка перспективы их применения для клинической лабораторной диагностики и контроля эффективности лечения ВЭБ-ассоциированных опухолей. Гибридизация in situ (ISH) EBV-кодированной РНК (EBER) в гистологическом материале остается золотым стандартом для детекции ВЭБ. Тест на гетерофильные антитела, иммунофлуоресцентный и иммуноферментный анализ, Вестерн-блоттинг, полимеразная цепная реакция (ПЦР) используются для детекции ВЭБ в различных типах образцов. Определение ключевых латентных белков ВЭБ, таких как LMP-1, LMP-2A, EBNA-1 и EBNA-2 в биоптатах опухолей, используется для подтверждения присутствия вируса и связи злокачественного новообразования с ВЭБ.

Ключевые слова: *вирус Эпштейна-Барр; карцинома носоглотки; карцинома желудка; онкогены; LMP1; EBER; EBNA; ПЦР; экзосомы; гетерофильные антитела; Вестерн-блоттинг; авидность; VCA.*

Для цитирования: Филатова Г.А., Хланта Д.А., Гришина Т.И., Лутковская Ю.Е., Ларина В.Н., Ипполитов Е.В., Овсянников Д.Ю. Клиническая лабораторная диагностика патологии, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр: современное состояние и перспективы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2023; 68 (5): 280-284. DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-280-284

Для корреспонденции: *Ипполитов Евгений Валерьевич*, д-р мед. наук, проф., проф. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии; e-mail: ippo@bk.ru

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила 05.04.2023
Принята к печати 11.04.2023
Опубликовано 15.05.2023

Filatova G.A.[1], Khlanta D.A. [1], Grishina T.I.[1], Lutkovskaya Yu.E.[1], Larina V.N.[1], Ippolitov E.V.[1], Ovsyannikov D.Yu.[2]

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSIS OF PATHOLOGY ASSOCIATED WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS: CURRENT STATUS AND PROSPECTS (REVIEW OF LITERATURE)

[1]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Russia;
[2]People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia

Human herpes virus type 4 or Epstein-Barr virus (EBV) is a widespread virus, one of the eight human herpes viruses, pathogen of widely spread around the world infectious mononucleosis. The role of EBV is proved in the development of such oncological processes as Hodgin's lymphoma, Burkitt's lymphoma, gastric carcinoma, nasopharyngeal carcinoma and aggressive leukemia. A lot of specialists, including oncologists, immunologists, and virologists have encountered many EBV-associated malignancies and lymphoproliferative diseases due to the development of various diagnostic methods. The aim of this review is to compare modern methods of EBV diagnosis: serological and molecular and to reveal the prospects of their application not only for diagnosis, but also for monitoring the effectiveness of EBV-associated tumors treatment. The in situ hybridization (ISH) of EBV-encoded RNA (EBER) in histological material remains the gold standard for EBV detection. The heterophilic antibody test, immunofluorescence assays, enzyme immunoassays, Western blotting, and polymerase chain reaction (PCR) tests are used to detect EBV in various types of samples. Detection of key latent EBV proteins such as LMP-1, LMP-2A, EBNA-1 and -2 in tumor biopsies is used to confirm the presence of virus and EBV-associated malignancies.

Key words: *Epstein-Barr virus; nasopharyngeal carcinoma; gastric carcinoma; oncogenes; LMP1; EBER; EBNA; PCR; exosomes; heterophilic antibodies; Western blotting; avidity; VCA.*

For citation: Filatova G.A., Khlanta D.A. , Grishina T.I., Lutkovskaya Yu.E., Larina V.N., Ippolitov E.V., Ovsyannikov D.Yu. Clinical laboratory diagnosis of pathology associated with the Epstein-Barr virus: current status and prospects (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2023; 68 (5): 280-284 (in Russ.) DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-280-284

For correspondence: *Ippolitov Evgeny Valeryevich*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology; e-mail: ippo@bk.ru

Information about authors:
Filatova G.A., https://orcid.org/: 0000-0003-4242-0356;
Khlanta D.A., https://orcid.org/: 0000-0002-9106-5277;
Grishina T.I., https://orcid.org/: 0000-0001-8762-5289;
Lutkovskaya Yu.E., https://orcid.org/: 0000-0001-8167-9681;
Larina V.N., https://orcid.org/: 0000-0001-7440-1577;
Ippolitov E.V., https://orcid.org/: 0000-0003-1737-0887;
Ovsyannikov D.Yu., https://orcid.org/: 0000-0002-4961-384X.

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interest.*
Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*
Received 05.04.2023
Accepted 11.04.2023
Published 15.05.2023

Введение. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – ДНК-геномный герпесвирус. На поверхности суперкапсида ВЭБ располагается гликопротеиновый комплекс, служащий для проникновения через мембрану В-лимфоцитов (несут на слой поверхности рецепторы CD21) [1]. Первичное инфицирование ВЭБ чаще всего происходит в детском возрасте и протекает или бессимптомно, или вызывает инфекционный мононуклеоз. Первое столкновение с ВЭБ во взрослом возрасте сопровождается развитием инфекционного мононуклеоза (ИМ) [1,2]. После первичного инфицирования ВЭБ пожизненно персистирует в В-лимфоцитах, приобретая латентную форму. ВЭБ обладает онкогенными свойствами и содержит специфические антигены (АГ): капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранние (диффузный EAD и локализованный EAR), мембранный (MA). Считается, что ВЭБ-положительными являются более 90% населения земного шара [2].

Ведущий путь передачи ВЭБ – воздушно-капельный, однако, в дальнейшем стало известно, что трансплантация органов и переливание крови могут способствовать его передаче [3]. Считалось, что процесс лейкоредукции компонентов донорской крови является достаточным для минимизации попадания копий ВЭБ в организм реципиента. Установлено, что лейкоредукция не устраняет риск передачи ВЭБ, поскольку последний может быть обнаружен в лейкоредуцированных компонентах крови донора [4].

Иммунный ответ инфицированного ВЭБ человека не может обеспечить полную элиминацию последнего из организма, позволяя вирусу поддерживать латентное состояние пожизненно. У иммунокомпетентных пациентов латентные инфицированные клетки регулярно элиминируются цитотоксическими Т-лимфоцитами, либо уничтожаются путём запуска процессов апоптоза, в то время как у пациентов с иммуносупрессией трансформированные ВЭБ клетки вызывают различные лимфопролиферативные процессы [5,6].

Жизненный цикл ВЭБ в организме человека. Орофарингеальные В-клетки являются исходной мишенью ВЭБ, дальнейшее размножение вируса приводит к появлению локальных очагов трансформированных ВЭБ В-клеток через латенцию III типа в лимфоидной ткани. Здоровые клетки эпителия слизистой оболочки могут получать ВЭБ напрямую от связанной с ним В-клетки или от трансформированых В-клеток, трансформированных в литический цикл (Lyt). ВЭБ принимает активное участие в развитии ведущей патологии полости рта у человека – хроническом генерализованном пародонтите, определяясь как в слюне и экссудате пародонтального кармана, так и в биоптатах десневого эпителия [5–7].

Несмотря на широкий спектр предполагаемых типов клеток, вовлеченных в жизненный цикл ВЭБ, предполагается, что В-лимфоциты играют ключевую роль, поскольку пациенты с агаммаглобулинемией, у которых имеется генетическая мутация, приводящая к отсутствию зрелых В-лимфоцитов, не подвержены воздействию ВЭБ. В-лимфоциты обладают основной рецепторной молекулой ВЭБ, называемой клеточным рецептором комплемента типа 2 (CR2 или CD21), связывающейся с гликопротеином ВЭБ gp350/220. Связывание вирусного гликопротеина gp42 с HLA II класса, находящегося на мембране В-клеток (выполняют роль ко-рецептора), приводит к попаданию ВЭБ в клетку, а его ДНК внутрь ядра – начинается репликация вируса. ВЭБ предоставляет инфицированным В-лимфоцитам возможность непрерывно размножаться в культуре, то есть иммортализироваться [1].

Путь попадания ВЭБ в эпителиальные клетки более затруднителен, поскольку ни CR2, ни HLA II не экспрессируются на их поверхности. CD21, может быть, экспрессирован на эпителиальных клетках, препятствуя проникновению ВЭБ в эпителиальные клетки, предупреждая взаимодействия их с gHgL. Вирионы ВЭБ, высвобождаемые из эпителиальных клеток, богаты gp42, облегчая их взаимодействие с В-лимфоцитами, но не с эпителиальными клетками. Вирионы ВЭБ, высвобождаемые из В-лимфоцитов, напротив, бедны gp42, что облегчает их взаимодействие с эпителиальными клетками. Такой двойной клеточный тропизм предполагает непрерывное перемещение ВЭБ между В-лимфоцитами и эпителиальными клетками во время своего жизненного цикла, что является диагностически ценным открытием для установления персистирующей ВЭБ инфекции у людей [6].

Известны два штамма ВЭБ: тип 1 или А (штамм B95-8) и тип 2 или В (штамм AG876), выделенные на основе генетических различий в последовательности ядерных антигенов (Epstein-Barr nuclear antigens – EBNAs) [8]. В латентной форме вирусный геном ВЭБ сохраняется в виде эписом внутри инфицированного клеточного ядра. В такой форме ВЭБ экспрессирует несколько вирусных генов, включающих шесть ядерных белков: EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP и три латентных мембранных

белка: LMP-1, LMP-2A, LMP-2B [9]. Обычно ДНК ВЭБ сохраняется в форме эписомы, но может встраиваться в ДНК хромосомы клетки хозяина, и также сохраняться в интегрированном виде.

Стандарты диагностического поиска ВЭБ. Исследование культур клеток (культуральное исследование) является полуколичественным методом, но уступает иммунологическим методам по широте применения ввиду трудоёмкости и продолжительности исследования (4-8 недель) [8].

При инфекционном мононуклеозе определение VCA-viral capsid antigen (IgG/IgM) – антитела к капсидному антигену ВЭБ в крови является достаточным. В случае сомнительных результатов применяется ПЦР диагностика, Вестерн-блоттинг, анализ на гетерофильные антитела (АТ), определение авидности антител. Для выявления специфических АТ к ВЭБ с использованием специфических АГ ВЭБ применяется Вестрен-блоттинг, включающий ряд методов, основанных на линейном блоте с рекомбинантными АГ (EBNA-1 (p72), VCA (p18, p23), EA (p54, p138), MAs (gp350/250) и на традиционном лизатном блот-тесте (с ВЭБ-трансформированными клетками) [10].

АТ IgG к раннему АГ (anti-EA antibodies) подразделяются на: EA diffuse (D) IgG, возрастающие к 3-4 неделям, и сохраняющиеся до 3-4-х месяцев, и EA restricted (R) IgG, сохраняемые на высоком уровне до 2-х лет. Оба типа EA наблюдались у иммунокомпрометированных пациентов и в случаях реактивации ВЭБ. Высокие титры EA (D) IgG, VCA IgA и EA IgA наблюдаются у пациентов с NPC (nasopharyngeal carcinoma – назофарингеальная карцинома НК) [4]. Характерным набором маркёров для НК является высокий уровень как VCA IgA, так и EA IgA, что может свидетельствовать о месте локализации заболевания (слизистая оболочка пародонта и носоглотки) [6,10].

Латентная ВЭБ-инфекция редко выявляется в нормальном эпителии пародонта и глотки, но присутствует при предраковых поражениях и инвазивных НК. Анти-EBNA-2 IgG антитела появляются и определяются рано, в период первичного инфицирования, а анти-EBNA-1 IgG не обнаруживаются в течение первых 3-4-х недель, что делает их маркёром перенесенной инфекции [11]. Анти-EBNA-1 IgG в основном не проявляются у пациентов с иммуносупрессией и у пациентов с персистирующей инфекцией, в то время как IgM-VCA АТ появляются во время первичного инфицирования и исчезают в течение 4-6-ти недель, что сопровождается изменением профиля сывороточных цитокинов у иммунокомпрометированных пациентов [12]. У иммунокомпетентных пациентов VCA IgG, VCA IgM, анти-EBNA-1 IgG являются наиболее часто используемыми маркёрами для дифференциальной диагностики острой ВЭБ-инфекции и перенесенной. Важно отметить потенциал анти-EBNA1 антител как источника биомаркёров. Для дифференцировки острой и хронической инфекции в случаях, когда выявляется VCA IgG, а тест на EBNA1 IgG и VCA IgM отрицательный, использование иммуноблоттинга особенно ценно.

Циркулирующий IgG против EBNA1 постоянно обнаруживается у здоровых носителей ВЭБ. Анти-EBNA1 IgG возможно обнаружить спустя несколько недель после первичного инфицирования ВЭБ, и его уровень остается стабильным в течение всей жизни. Данная константа сохраняется по мере прогрессирования ВЭБ-ассоциированных злокачественных новообразований, за исключением пациентов с НК. У данной группы пациентов зарегистрированы два варианта изменения: повышение концентрации анти-EBNA1 IgG и появление *de novo* анти-EBNA1 IgA. Эти изменения сопровождаются повышением IgG антител к VCA и EA и появлением соответствующего IgA. Это и есть те изменения, которые часто предшествуют развитию инвазивной опухоли. Циркулирующий анти-EBNA1 IgA является одним из наиболее значимых маркёров для прогнозирования риска НК среди населения эндемичных регионов. Антиген VCA p18 является заменяющим маркёром в отсутствии EBNA1 IgG, поскольку вырабатывается, в основном, на поздних стадиях заболевания [10]. В перспективе циркулирующие анти-EBNA1 АТ могут играть важную диагностическую роль для раннего прогнозирования ответа опухоли на лекарственную терапию [13].

В случае диагностики заболеваний, связанных с ВЭБ, всё чаще прибегают к определению вирусной нагрузки и мониторингу эффективности терапии методом ПЦР. В качестве источника дополнительной информации о патогенезе ВЭБ инфекции и лучшей оценки состояния пациента возможно проведение диагностики экспрессии генов, ассоциированных с ВЭБ методом количественной ПЦР. В числе преимуществ метода ПЦР выступает оценка статуса ВЭБ у иммунокомпрометированных пациентов [14].

Во многих странах прицельная диагностика неоплазий, ассоциированных с ВЭБ, латентного ВЭБ в тканях, в дополнение к определению вирусной нагрузки, возможна с помощью EBER-ISH (Epstein-Barr encoding region (EBER) *in situ* hybridization) с использованием материалов биопсии. Данная методика, обладающая почти 100% чувствительностью, способна идентифицировать ДНК ВЭБ или транскрипты EBER в опухолях, ассоциированных с ВЭБ, и применима исключительно к клеточному материалу [15]. EBERs – кодируемые ВЭБ два основных вирусных транскрипта РНК – EBER1 и EBER2 в клетках с латентной ВЭБ-инфекцией. EBER действует как ингибитор интерферон-индуцированному (IFN) и FAS-опосредованному апоптозу в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование PKR (протеинкиназы-R) [6,16]. В период латентной ВЭБ-инфекции число копий вирусного генома обычно невелико, соответственно, методики в отношении вирусной ДНК или мРНК применить сложно, особенно *in vivo* [14,17].

Преимуществом тестирования на гетерофильные АТ является возможность дифференцировать позднюю первичную инфекцию и её реактивацию, но не исключены ложноположительные результаты в случаях некоторых аутоиммунных заболеваний, вирусных гепатитов, краснухи, ВИЧ и ложноотрицательные результаты у детей [18].

Эталонный метод иммунофлюоресцентного анализа является высокоспецифичным и позволяет произве-

сти стадирование герпесвирусной (в том числе, ВЭБ-инфекции), что отличает его от более чувствительного метода иммуноферментного анализа (ELISA), который требует меньших материальных и временных затрат [19]. В высокой специфичности вышеупомянутым методам не уступает иммуноблоттинг, дорогостоящий метод, позволяющий произвести стадирование. Иммуноблоттинг позволяет обнаружить ВЭБ-специфичные АТ против нескольких АГ. Определение авидности АТ позволяет дифференцировать первичную инфекцию от перенесенной в анти-EBNA-1 негативных случаях и при отсутствии VCA IgM. Анализ авидности IgG ВЭБ позволяет точнее оценить временной промежуток заражения, это объясняется тем, что авидность постепенно увеличивается в течение заболевания. Помимо ряда преимуществ, видимым недостатком тестирования на авидность IgG является его зависимость от индивидуальной скорости синтеза АТ. Определение авидности VCA IgG позволяет отличить первичное инфицирование от перенесенной ранее инфекции в случаях отрицательных анти-EBNA1 и отсутствии VCA IgM [20].

Развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), связанных с ВЭБ, обычно ассоциируется с высокой вирусной нагрузкой ВЭБ в периферической крови [21]. Количественное определение ДНК ВЭБ методом молекулярно-генетической диагностики – необходимое исследование для установления факта носительства ВЭБ или заболевания, связанного с ВЭБ. При НК раковые клетки размножаются в тканях, мигрируют в кровеносную систему, таким образом, ДНК ВЭБ обнаруживается в периферической крови [11]. Аналогичный процесс наблюдается в отношении пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), где транслокация ДНК ВЭБ происходит из апоптотических клеток в кровоток.

Экзосомы – возможные биомаркёры. Экзосома – микроскопическая внеклеточная везикула, оболочка которой состоит из липидной бислойной мембраны. Данные структуры высвобождаются из большинства типов эукариотических клеток и могут быть обнаружены почти во всех биологических жидкостях организма; благодаря бислойной мембране и её компонентам они играют важнейшую роль межклеточной коммуникации [21]. Участвуя в патогенезе ряда вирусных заболеваний (ВЭБ, вирус простого герпеса, ВИЧ-1, гепатит С, Т-клеточный лимфотропный вирус человека – HTLV-1), экзосомы играют важную роль в процессе пролиферации клеток, уклонении от иммунного надзора, ангиогенезе, канцерогенезе, метастазировании. Экзосомы включают различные типы вирусных компонентов, в том числе, LMP1, LMP2, BamHI-a rightward frame 1 (BARF1), нуклеиновые кислоты ВЭБ (ДНК, мРНК, микроРНК), что проливает свет на возможность их использования в качестве чувствительного и специфичного диагностического маркёра, и для контроля ответа организма на лечение различных ВЭБ-ассоциированных злокачественных новообразований [22]. qPCR (quantitative PCR) – количественная ПЦР, в данном случае является предпочтительной при детекции мРНК или микроРНК ВЭБ, которые более стабильны в отличие от других белков вируса, инкапсулированные внутри экзосом и защищённые от действия РНК-азы [23]. Проблемы данного метода диагностики заключаются в том, что маркёры ВЭБ, обнаруживаемые в экзосомах, не специфичны для конкретного онкологического заболевания и имеют низкую или нулевую экспрессию на ранних стадиях заболеваний.

Онкогены ВЭБ, имеющие диагностический потенциал. В В-клетках памяти экспрессия гена ВЭБ ограничена EBER и левосторонне направленным BamA-транскриптом (BART) РНК. Данный тип латенции обозначается как латенция 0 типа. Дополнительная экспрессия ядерного АГ 1-го типа (EBNA-1), экспрессия кодируемых ВЭБ РНК (EBER-1, EBER-2, BART) обозначается как латенция I типа. Экспрессией вышеупомянутых EBER, BART, EBNA-1 и латентных мембранных белков (latent membrane protein) LMP-1, LMP-2A, LMP-2B характеризуется латенция типа II. Латенция III типа характеризуется экспрессией EBNA -1, 2, 3, 4, 6, LMP-1, 2A, 2B, РНК EBER и BART [24].

Большинство исследований изменчивости ВЭБ основаны на изучении онкогена LMP1, причина заключается в том, что он обладает большей степенью полиморфизма, чем другие онкогены ВЭБ. Варианты LMP1 классифицированы на семь групп: B95-8, Alaskan, China 1, China 2, Med^{+}, Med^{-}, NC [25]. Можно утверждать, что LMP1 является ранним маркёром, предвестником развития карциномы носоглотки, поскольку его экспрессия обнаруживается ещё на стадии предракового процесса. LMP-экспрессирующие эпителиальные клетки обладают свойствами к ускоренному самообновлению и проявляют раковый стволовой/прогениторный фенотип, что является мощным активатором транскрипционного фактора NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [26]. Существует гипотеза, что на ранних этапах патогенеза НК LMP1 способствует накоплению генетических и эпигенетических изменений, а в дальнейшем соматические генетические события могут замещать NF-kB-активирующую роль LMP1 при прогрессировании НК [27].

LMP1 имитирует сигнал CD40-рецептора, чтобы обеспечить инфицированные клетки конститутивной стимуляцией NF-κB, MAP-киназы, IRF7 и PI3-киназного пути. ВЭБ-трансформированные В-клетки особенно зависят от конститутивной активности NF-κB и быстро претерпевают апоптоз при блокаде NF-κB [28]. LMP1 участвует в ингибировании ключевых опухолевых супрессоров (p53, RASS-F1A), вследствие чего развивается резистентность опухолевых клеток к апоптозу.

Важным свойством LMP1 является его способность индуцировать активацию и секрецию различных матриксных металлопротеиназ, что позволяет предположить его важную роль и в онкогенном, и в метастатическом процессе при возникновении ВЭБ-ассоциированных опухолей. Иммуногистохимическое исследование, включающее окрашивание ключевых латентных белков ВЭБ, таких как LMP-1, LMP-2A, EBNA-1 и -2 в биоптатах опухолей, используется для подтверждения присутствия вируса и дифференцировки между ВЭБ-ассоциированными и неассоциированными с ВЭБ опухолями [29]. Большинством латентных

белков ВЭБ, экспрессируемых у пациентов с карциномой желудка (КЖ), являются EBNA1 (98,1%) и LMP2A (53,8%), тогда как LMP1 и LMP2B обнаружены только в 10% случаев КЖ, ассоциированной с ВЭБ [30]. Белки BARF1 присутствуют почти в половине случаев КЖ, ассоциированной с ВЭБ; BARF1 действует как онкоген и способствует пролиферации клеток, усиливая регуляцию NF-κB [30].

Заключение. Современные возможности клинической лабораторной диагностики ВЭБ-инфекции не только позволяют поставить своевременный и точный диагноз, но и оценить эффективность терапии различных ВЭБ-ассоциированных, в том числе, и злокачественных процессов. Установление латентной ВЭБ-инфекции в предраковых эпителиальных клетках может представлять собой важный этап в развитии эпителиальных злокачественных новообразований, что позволит улучшить прогноз не только самого ВЭБ-ассоциированного заболевания, но и его отдалённых последствий.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-5, 8-11, 13, 15-18, 20-30 см. REFERENCES)

6. Царёв В.Н., Ягодина Е.А., Царёва Т.В., Николаева Е.Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. *Пародонтология*. 2020; 25(2): 84-9. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-84-88.
7. Халтурина Е.О., Миронов А.Ю., Суранова Т.Г. Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции: этиологическая структура, распространённость, клинические синдромы, ассоциированные с ними. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023; 28(1): 25-34. DOI: 10.17816/EID121817.
12. Халтурина Е. О., Миронов А. Ю. Особенности профиля сывороточных цитокинов у иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 88-94. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94.
14. Марданлы С.С., Марданлы С.Г., Казаков А.А., Дёмкин В.В., Затевалов А.М., Миронов А.Ю. Разработка ПЦР-тест-системы для детекции вируса герпеса человека 7 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(11): 658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662.
19. Шершнева Н.Н., Марданлы С.С., Кленяев И.Н., Самосадова П.В. Разработка иммунофлюоресцентных диагностикумов для выявления антител к герпесвирусам 1 и 2 типов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(5): 285-90. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-285-290.

REFERENCES

1. Hutt-Fletcher L.M. The Long and Complicated Relationship between Epstein-Barr Virus and Epithelial Cells. *Journal of virol.* 2016; 91(1): e01677-16. DOI: 10.1128/JVI.01677-16.
2. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr virus. In: Knipe D. M, Howley P. M. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins. (6th ed.), 2013; 1898–1959.
3. Styczynski J., Tridello G., Gil L., Ljungman P., Hoek J., Iacobelli S. et al. Impact of donor epstein-barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European society for blood and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(19): 2212-20. DOI: 10.1200/jco.2015.64.2405.
4. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K. 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.
5. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867.
6. Tsarev V.N., Yagodina E.A., Tsareva T.V., Nikolaeva E.N. The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis. *Parodontologiya.* 2020; 25(2): 84-9. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-84-88. (in Russian)
7. Khalturina E.O., Mironov A.Yu., Suranova T.G. Atypical chronic active herpesvirus infections: Etiological structure, frequency of occurrence, clinical syndromes associated with them. *Èpidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2023; 28(1):25-34. DOI: 10.17816/EID121817. (in Russian)
8. 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.
9. Santpere G., Darre F., Blanco S., Alcami A., Villoslada P., Mar Alba M., Navarro A. 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.
10. AbuSalah M.A.H., Gan S.H., Al-Hatamleh M.A.I., Irekeola A.A., Shueb R.H., Yean Y.C. Recent advances in diagnostic approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020; 9(3): 226. DOI: 10.3390/pathogens9030226.
11. Abbott R.J., Pachnio A., Pedroza-Pacheco I., Leese A.M., Begum J., Long H.M. et al. Asymptomatic primary infection with Epstein-Barr Virus: observations on young adult cases. *J. Virol.* 2017; 91(21): e00382-17. DOI: 10.1128/JVI.00382-17.
12. Khalturina E.O., Mironov A.Yu. Features of serum cytokines profile in immunocomposed patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68(2): 88-94. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94. (in Russian)
13. Wilson J.B., Manet E., Gruffat H., Busson P., Blondel M., Fahraeus R. EBNA1: Oncogenic Activity, Immune Evasion and Biochemical Functions Provide Targets for Novel Therapeutic Strategies against Epstein-Barr Virus-Associated Cancers. *Cancers (Basel).* 2018; 10(4): 109. DOI:10.3390/cancers10040109.
14. Mardanly S.S., Mardanly S.G., Kazakov A.A., Demkin V.V., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu. Development of a PCR assay for the detection of human herpes virus type 7. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(11): 658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662. (in Russian)
15. Nakatsuka S.-I., Homma K., Aozasa K. When to use in situ hybridization for the detection of Epstein-Barr virus: A review of Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *J. Hematopathol*. 2015; 8: 61-70. DOI: 10.1007/s12308-014-0230-3.
16. Skalsky R.L., Cullen B.R. EBV Noncoding RNAs. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 391: 181-217. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_6.
17. Chavez-Calvillo G., Martin S., Hamm C., Sztuba-Solinska J. The Structure-To-Function Relationships of Gammaherpesvirus-Encoded Long Non-Coding RNAs and Their Contributions to Viral Pathogenesis. *Noncoding RNA*. 2018; 4: 24. DOI: 10.3390/ncrna4040024.
18. Dunmire S.K., Verghese P.S., Balfour Jr.H.H., Primary Epstein-Barr virus infection. *J. Clin. Virol*. 2018; 102: 84-92. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
19. Shershneva N.N., Mardanly S.S., Klenyaev I.N., Samosadova P.V. Development of immunofluorescent diagnostics for the determination of IgM and IgG antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66 (5): 285-90. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-285-290. (in Russian)
20. Niller H.H., Bauer G. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. *Methods Mol. Biol*. 2017; 1532: 33-55. DOI: 10.1007/978-1-4939-6655-4_2.
21. Yamada M., Nguyen C., Fadakar P., Ganoza A., Humar A., Shapiro R. et al. Epidemiology and outcome of chronic high Epstein-Barr viral load carriage in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr. Transplant*. 2018; 22(3): e13147. DOI: 10.1111/petr.13147.
22. Zhao M., Nanbo A., Sun L., Lin Z. Extracellular Vesicles in Epstein-Barr Virus' Life Cycle an pathogenesis. *Microorganisms*. 2019; 7: 48. DOI: 10.3390/microorganisms7020048.
23. Teow S.Y., Liew K., Khoo A.S., Peh S.C. Pathogenic Role of Exosomes in Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Cancers. *Int. J. Biol. Sci*. 2017; 13: 1276-86. DOI: 10.7150/ijbs.19531.
24. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front. Oncol*. 2019; 9: 713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713.
25. Shair K.H.Y., Reddy A., Cooper V.S. New Insights from Elucidating the Role of LMP1 in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018; 10(4): 86. DOI: 10.3390/cancers10040086.
26. Kieser A., Sterz K.R. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1). *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2015; 391: 119-49. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_4.
27. Tsang C.M., Lui V.W.Y., Bruce J.P., Pugh T.J., Lo K.W. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. *Semin. Cancer Biol*. 2020; 61: 84-100. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.006.
28. Gewurz B.E., Moulton E., Bessnow A., Weinstock D.M., Bond S. Epstein-Barr Virus infection and posttransplant lymphoproliferative disease. *Princ. and Practice of Transp. Inf. Diseases*. 2019; 643-66. DOI: 10.1007/978-1-4939-9034-4_38.
29. Ayee R., Ofori M.E.O., Wright E., Quaye O. Epstein Barr Virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans. *J. Cancer.* 2020; 11(7): 1737-50. DOI: 10.7150/jca.37282.
30. Tavakoli A., Monavari S.H., Mohammadi S.F, Kiani S.J., Armat S., Farahmand M. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 493. DOI: 10.1186/s12885-020-07013-x.