

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.03.2023
Принята к печати 17.04.2023

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич,
академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexrum47@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

Патогенез, лечение и профилактика заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна–Барр

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Изучение заболеваний, ассоциированных с вирусами семейства *Herpesviridae*, является важной научно-практической проблемой медицины в связи со специфической тропностью вирусов к клеткам иммунной системы, пожизненной персистенцией в клетках-мишенях человека, способностью вируса к реактивации и широким диапазоном клинических форм заболеваний. Вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), или вирус герпеса человека 4-го типа, отличается от других вирусов семейства *Herpesviridae* тропностью к В-лимфоцитам и клеткам эпителия слизистых, способностью помимо продуктивной формы инфекции, какой является инфекционный мононуклеоз, проявлять различные варианты латентного состояния в клетках, вызывать доброкачественную и злокачественную трансформацию клеток иммунной системы (гемобластозы) и слизистых (рак полости рта и желудка). С онкогенными последствиями персистенции EBV связана основная часть из 200 000 смертей в год в мире. Кроме того, EBV ассоциирован с группой аутоиммунных расстройств, таких как рассеянный склероз и вторичные иммунодефициты, сопровождающие инфекции иммунной системы. Механизмы, определяющие взаимодействие EBV и клеток человека в индукции опухолей, являются точкой развития фундаментальной вирусологии, онкологии и медицины в целом. Самым сложным является взаимодействие EBV с клеточными мишенями в системе «мать–плод–ребенок». Неизбежность встречи с вирусом и отдаленных результатов этой встречи определяется временем и путями заражения матери и ребенка, наличием врожденных факторов иммунной защиты, генетикой и молекулярными механизмами латентности вируса. Новые научные данные, полученные в последние годы, позволяют установить контроль за эволюцией взаимоотношений EBV и хозяина, а также наметить перспективные опции лечения и профилактики ранее неизлечимых заболеваний, ассоциированных с EBV.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, семейство герпесвирусов, иммунная система, генетика, латентное течение

Румянцев А.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 166–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 22.03.2023
Accepted 17.04.2023

Pathogenesis, treatment and prevention of diseases caused by Epstein–Barr virus

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Alexander G. Rumyantsev,
Member of the RAS, Dr. Med. Sci.,
Professor, Academic Supervisor
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: alexrum47@mail.ru

Studying diseases associated with viruses belonging to the family of *Herpesviridae* is an important challenge for medical researchers and clinicians because of the specific tropism of herpesviruses for immune cells, life-long persistence in human target cells, the ability to reactivate and the potential to cause a wide variety of clinical manifestations. Unlike other members of *Herpesviridae*, Epstein–Barr virus (EBV), also known as human herpes 4, displays tropism for B cells and mucosal epithelial cells, has the capacity to cause not only productive infection (infectious mononucleosis), but also establish various types of latency in cells, causes benign and malignant transformation of immune system cells (hemoblastoses) and mucosal epithelial cells (oral cavity cancer and gastric cancer). EBV causes 200 000 deaths worldwide every year, the majority of which are attributable to cancers associated with EBV persistence. Moreover, EBV is associated with a group of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis, and secondary immunodeficiencies occurring in patients with infection of immune system cells. Mechanisms of the interaction between EBV and human cells implicated in cancer induction should be a focus of further research in fundamental virology, oncology and medicine as a whole. The interactions between EBV and target cells in mother–fetus–child system appear to be the most complicated. The inevitability of facing the virus and associated long-term consequences is determined by the time and mode of mother–to–child transmission of EBV, the presence of innate immune defense factors, genetics and molecular mechanisms of EBV latency. Recent scientific insights allow us to establish control over the evolution of EBV interactions with its host and to identify promising approaches to the prevention and treatment of previously incurable diseases associated with EBV.

Key words: Epstein–Barr virus, herpesvirus family, immune system, genetics, latent course

Rumyantsev A.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 166–74.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

Вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), также известный как вирус герпеса человека 4-го типа, входит в число 7 онкогенных вирусов человека. В эту группу входят ДНК-ви-

русы: вирус герпеса человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши, вирус папилломы человека, вирус гепатита В, полиомавирус клеток Меркеля и РНК вирусы: Т-лимфотропный вирус

человека 1-го типа и вирус гепатита С. Они отличаются друг от друга, но их объединяет способность к латентному, по существу, пожизненному сохранению в клетках-хозяевах, репликации и реактивации при генетических (первичных) и приобретенных (вторичных) иммунодефицитах, а также наличие специальных механизмов ускользания инфицированных клеток из-под иммунного надзора хозяина [1].

EBV впервые был обнаружен Эпштейном, Ахонгом и Барром в 1964 г. [2], которые выделили его из клеток опухоли большого лимфомой Беркитта (Burkitt's lymphoma, BL). С тех пор стало очевидно, что EBV обнаруживают у более 95% взрослого населения, вирус чаще всего инфицирует детей, подростков и женщин фертильного возраста. Первичная инфекция, как правило, протекает бессимптомно. У подростков с диагностированным инфекционным мононуклеозом установлен факт перорального заражения через слюну. Длительность инкубационного периода составляет от 30 до 50 дней, заразность от последних дней инкубационного периода – до 6–18 мес и сохранность вируса в течение всей жизни человека, который и поддерживает постоянный иммунитет хозяина [3, 4]. Что происходит у большинства зараженных EBV, у которых клинические симптомы отсутствуют? Каков жизненный цикл вируса в организме человека? Какие клетки человека являются мишенями для вируса? Каков патогенез латентной и литической инфекции? Как осуществляется трансформация клеток-мишеней в опухолевые клетки? Эти и другие вопросы не разрешены и подчеркивают необходимость изучения взаимодействия EBV и хозяина, чтобы помочь в разработке EBV-специфических методов лечения рака, контроле поликлональной и моноклональной пролиферации клеток-мишеней при реактивации EBV, например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или органной трансплантации. Представленный обзор включает оценку жизненного цикла EBV и его связи с различными типами доброкачественных и злокачественных новообразований (ЗНО), а также возможные терапевтические опции для рака EBV⁺, отличающиеся от стратегии лечения ЗНО EBV⁻.

Заражение и механизмы персистенции вируса Эпштейна–Барр

В руководствах по инфекционным заболеваниям обсуждается исключительно воздушно-капельный путь заражения EBV, хотя доказано, что он может передаваться половым путем, трансплацентарно, а также через любые человеческие жидкости (кровь и ее компоненты, слюна, пот, мокрота, женское молоко, кал и т. д.). Поскольку обсуждается и гаметный тип

передачи инфекции от матери плоду, то показатель 95% зараженной популяции условный и зависит от возраста обследуемых. Описанный путь первичного внедрения вируса через эпителий слизистых (исключая гаметный, трансплацентарный, трансмиссивный и раневой пути заражения) не объясняет длительность инкубационного периода, тем более, что на эпителиальных клетках нет специфических рецепторов входа вируса, таких как белок рецептора комплемента 2-го типа, имеющихся на В-лимфоцитах, причем HLA II класса в этих случаях может действовать как ко-рецептор, обеспечивающий взаимодействие между ним и вирусным гликопротеином gp350. Этот путь заражения описан исключительно для В-лимфоцитов [5]. Есть 2 объяснения феномена длительного инкубационного периода. Первый – промежуточное участие микрофлоры как слизистого резерва вируса, обеспечивающей первичный доступ к В-лимфоцитам, а затем поражающей эндотелиальные клетки. Второй – через идентифицированный рецептор эфрина A2, обеспечивающий проникновение в эпителиальные клетки благодаря гликопротеидам gH/gL и gB [6]. Что касается других клеток иммунной системы – Т и NK, механизмы входа EBV обсуждаются.

Опуская споры о первенстве клеток-мишеней в заражении человека, важно подчеркнуть, что EBV имеет двухфазный жизненный цикл, включающий латентную и литическую (репликационную) фазы. После проникновения в В-клетки вирусный геном сохраняется в ядре в виде кольцевой эписомы, экспрессирующей гены, которые способствуют выживанию инфицированной клетки хозяина и обеспечивают пожизненную бессимптомную латентную программу [7]. На этой стадии эписома EBV реплицируется в ДНК-полимеразой клетки хозяина [8]. В зависимости от того, какой из 8 латентных генов экспрессирует EBV, выделяют 3 основные латентные программы: III, II и I/0.

Гены латентности III включают 6 нуклеарных антигенов EBV, 2 мембранных белка, малые и микро-РНК, кодируемые EBV. Клетки в этой латентной программе обладают высокой иммуногенностью и являются мишенями для EBV-специфических Т-клеток.

Латентность II имеет более ограниченную экспрессию генов EBV, что делает их менее иммуногенными. В конце концов EBV последовательно отключает экспрессию всех латентных генов, переходя в латентный период I.

У большинства людей EBV персистирует в множестве В-клеток памяти, составляющих < 0,005% лимфоцитов, без экспрессии каких-либо вирусных генов в латентном состоянии 0, что называют «истинной латентностью» [9].

ЗНО связаны с различными программами латентности EBV. Посттрансплантационные лимфопрولي-

феративные заболевания и СПИД-ассоциированные лимфомы ассоциированы с латентностью III [10]. Лимфома Ходжкина (Hodgkin's lymphoma, HL), Т-, NK-клеточные лимфомы и назофарингеальная карцинома (nasopharyngeal carcinoma, NPC) ассоциированы с латентностью II [11], а LB и рак желудка (gastric cancer, GC) – с латентной программой I [12]. Связь ЗНО с латентностью 0 пока не описана.

Литическая фаза представляет неотъемлемую часть патогенеза EBV и необходима для производства потомства EBV, поддержания постоянного иммунитета и горизонтальной/вертикальной передачи вируса от хозяина к хозяину, причем переход с латентного к литическому циклу может быть как спонтанным, так и индуцированным биохимическими продуктами стрессовых реакций или химическими агентами, в том числе химиопрепаратами, используемыми для лечения ЗНО, а также анти-IgG или анти-IgM в качестве стимуляторов рецепторов В-клеток [13]. Во время литической реактивации в процессе взаимодействия с хозяином задействован полный репертуар из более 80 вирусных генов. Вирионы распространяются, используя прежде всего клетки иммунной системы (В, Т, NK и клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров), которые, в свою очередь, выполняя служебные обязанности, вызывают поражение эпителиальных клеток слизистых и способны заражать других хозяев.

Первоначально было выделено 2 типа EBV – 1 и 2. Тип 1 был распространен во всем мире (например, штаммы B95-8, CD1, Acata), тогда как тип 2 (например, AG876 и P3 HR-1) был эндемичен для стран Африки. Сегодня такое разделение утратило свое значение, так как идентифицировано более 70 различных штаммов EBV и процесс описания новых штаммов продолжается. Интересно то, что люди могут заразиться 2 штаммами и более одновременно. Полногеномное секвенирование в 2014 г. позволило выделить и расшифровать штамм EBV дикого типа B95-8, что стало эталоном для исследователей с точки зрения определения онкогенности других описанных и вновь определенных штаммов [8]. Это поможет в будущем выявлять инфицированных лиц с высоким онкогенным риском и будет способствовать разработке эффективных вакцин или, по крайней мере, методов Т-клеточной терапии против EBV.

Заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр

Инфекции, вызываемые EBV, представлены широким спектром заболеваний.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз, известный в нашей стране как болезнь Н.Ф. Филатова еще с

XIX века, – распространенное, самоизлечивающееся заболевание, представляющее собой первичную продуктивную инфекцию EBV. Он характеризуется лимфаденопатией, транзиторной лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфоцитозом в сочетании с > 10% широкоплазменных лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты), завершается выздоровлением. Лечение симптоматическое. При тяжелом течении заболевания используют глюкокортикостероиды как ингибиторы лимфопролиферации и иммунного воспаления.

Хроническая активная EBV-инфекция

Это редкое, тяжелое и часто фатальное заболевание характеризуется высокой нагрузкой ДНК EBV (10^3 – 10^7 копий/мл), рассматривается как EBV⁺ Т- или NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание, трансформирующееся в гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или резистентную к химиотерапии лимфому [14]. Как правило, хроническую активную EBV-инфекцию раньше лечили с использованием иммунотерапии интерфероном- α и интерлейкином-2 [15], теперь базовым компонентом терапии являются ингибиторы JAK/STAT [16].

Посттрансплантационное EBV⁺-лимфопролиферативное заболевание

Посттрансплантационное EBV⁺-лимфопролиферативное заболевание представляет собой тяжелую, опасную для жизни, неконтролируемую пролиферацию В-клеток после трансплантации органов и костного мозга. Основной причиной реактивации EBV при трансплантации является использование химиотерапии и/или иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, который подавляет активность Т-клеток, в том числе и Т-EBV-специфического пула, представляя EBV возможность ухода от иммунного надзора [17]. Для этих пациентов рекомендуют профилактическое назначение ингибиторов репликации ДНК EBV, что способно снизить частоту EBV⁺-посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

EBV-ассоциированная лимфома

Лимфома, ассоциированная с EBV, описана у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [18].

Лимфома Беркитта

Первое заболевание в группе EBV⁺-неоплазий было описано Беркиттом в 1958 г. [19]. Выделяют 3 клинических варианта BL: эндемический (eBL), спорадический (sBL) и ассоциированный с иммунодефицитом (чаще всего с ВИЧ (ВИЧ-BL)), причем 95% eBL, 15% sBL являются EBV⁺ и только

40% ВИЧ-ВЛ ассоциированы с EBV [20]. Вариация eBL сопровождается клиникой больших опухолевых образований лицевой области и брюшной полости, причем EBV обнаруживается во всех клетках опухоли. Новообразования хорошо поддаются лечению современной высокотехнологичной химиотерапией [21]. sBL встречаются в 10 раз реже, клинически протекают с поражением брюшной, реже грудной полостей. Результаты их лечения с использованием интенсивных протоколов химиотерапии достоверно эффективны и демонстрируют 90% выживаемость > 5 лет.

Генетика ВЛ изучена наиболее полно [22]. Доказана транслокация протоантигена MYC в энхансерный локус рядом с геном тяжелой цепи иммуноглобулина (Ig), что вызывает экспрессию MYC. Геномная и транскриптомная характеристика ВЛ выявила различия EBV⁺ ВЛ и EBV⁻ ВЛ, указывающие на то, что для EBV⁺ ВЛ характерна более высокая мутационная нагрузка, в частности увеличение аберрантной соматической гипермутации и активации цитидиндезаминазы, увеличивающей разрывы ДНК и транслокаций MYC, а также патогенных мутаций [23]. Результаты терапии у EBV⁺ ВЛ лучше, чем у EBV-ассоциированных опухолей.

Лимфома Ходжкина

НЛ представляет собой лимфатическую опухоль, состоящую из В-лимфоцитов и окруженной другими клетками (гранулема), в составе которой обнаруживаются крупные клетки Ходжкина и Березовского–Рида–Штернберга. Последние происходят из В-клеток, но не имеют маркеров их нормального фенотипа, ко-экспрессируют различные маркеры гемопоэтических клеток и аномальную активацию сигнальных путей. Достоверную связь с EBV имеют примерно 50% больных, причем преимущественно это форма с преобладанием нодулярных лимфоцитов, а не классическая НЛ. EBV⁺ НЛ проявляет латентную программу типа II, поддерживая высокие уровни белков LMP1 и LMP2A, которые, имитируя клеточные рецепторы, такие как BCR и др., необходимы для выживания и размножения клеток [24].

Рак носоглотки

NPC представляет собой уникальную форму плоскоклеточного эпителиального рака головы и шеи. Это эндемик Азии и Северной Африки, частота которого составляет до 30 случаев на 100 000 населения [25]. Около 90% клеток опухоли при NPC представляют собой недифференцированные клетки плоского эпителия, экспрессирующие EBV-генные продукты латентного типа II. Один из них – белок LMP1 – является ключевым драйвером NPC, который, в свою очередь, является маркером всех предраковых

или прединвазивных поражений носоглотки, по существу, являясь основной терапевтической мишенью этой опухоли [26]. Развитие опухоли сопровождается большим количеством соматических мутаций, в том числе мутаций, обеспечивающих активацию воспалительных путей. Плоскоклеточный рак у 20% больных имеет высокую дифференцировку (с ороговением), у 40–50% – умеренную и в остальных случаях представляет недифференцированный (лимфоэпителиальный) рак.

Плоскоклеточный рак без ороговения всегда связан с EBV, он составляет 95% опухолей ротоглотки, встречается и у детей. Развитие, как правило, бессимптомное, особенно при поражении корня языка. Первым проявлением рака корня языка и небной миндалины часто бывают метастазы в шейные лимфоузлы, гнусавость голоса и тризм. Типичны жалобы на боль при глотании с иррадиацией в ухо на больной стороне. Биопсия и иммуногистохимия позволяют исключить опухоли другого генеза. У больных NPC обычно повышен IgA к капсульным и ранним антигенам EBV. Первичную опухоль, как правило, облучают, затем используют полихимиотерапию. Оперативное вмешательство проводится при развитии рецидивов.

Рак желудка

ГС является одной из основных причин смертности в структуре онкологических заболеваний, но только 10% из почти 1 млн новых случаев в мире ассоциированы с EBV. Обсуждают 2 варианта заражения EBV: вирус проникает в желудочно-кишечный тракт со слюной и напрямую поражает эпителиальные клетки желудка или он реактивируется в В-клетках желудка и инфицирует окружающие эпителиальные клетки [27]. Клетки EBV⁺ ГС демонстрируют программы латентности I/II [28]. EBV⁺ ГС имеет отчетливую геномную аберрацию, метилирование клеточных генов и сравнительно благоприятный прогноз по сравнению с EBV⁻ ГС, что связывают с редкостью мутаций p53 при EBV-ассоциированной опухоли.

Кроме того, с EBV связывают **лейкоплакию полости рта** [29], а также **рассеянный склероз** [30]. Рассеянный склероз характеризуется атакой аутореактивных В-клеток против миелиновой оболочки нервов, причем недавние исследования показали, что антитела к белку EBV EBNA1 перекрестно реагируют с молекулой адгезии глиального белка центральной нервной системы, который экспрессируется клетками, образующими миелиновую оболочку. То есть речь идет о «нецелевой» аутоиммунной атаке иммунных клеток и антител у пациентов с рассеянным склерозом [29].

Иммунный контроль и ускользание вируса Эпштейна–Барр от иммунного ответа

Несмотря на инструменты иммунной защиты хозяина, главными из которых являются врожденный и адаптивный иммунные ответы, EBV способен сохранять латентность в инфицированных клетках-мишенях. Это свидетельствует о том, что вирус способен индуцировать механизмы ингибирования или подавления иммунных реакций хозяина, чтобы обеспечить свою персистенцию. Типичным механизмом ускользания EBV от факторов врожденного иммунитета является подавление Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), а адаптивного иммунитета – сверхэкспрессия белков контрольных точек PDL-1, IDO-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3 и VISTA, которая делает их восприимчивыми к иммунотерапии, блокирующей иммунные контрольные точки [31].

На сегодняшний день из 10 TLR ключевым для EBV является TLR9, который обычно экспрессируется на В- и плазматоидных дендритных клетках. При стимуляции TLR9 может активировать продукцию провоспалительных цитокинов и пролиферацию В-, дендритных и NK-клеток. EBV способен снижать экспрессию TLR (литический белок BGLF5 снижает экспрессию TLR9) и подавлять его функцию (белок LMP1) [32].

Адаптивные гуморальные реакции являются продуктом взаимодействия антигенов с Ig поверхности наивных В-клеток, что приводит к секреции антиген-специфических антител и презентации антигена Т-клеткам. Первичная инфекция EBV вызывает ответ IgM на комплексы вирусного капсидного антигена и раннего диффузного антигена, кодируемого BMRF1, затем включается продукция специфических IgG на различные белки (антигены) EBV. Специфические Т-клетки играют ключевую роль в определении судьбы инфицированных EBV-клеток. Оба типа клеток – и цитотоксические CD8⁺, и CD4⁺ хелперные Т-клетки – могут распознавать антигены EBV, представленные на поверхности инфицированных клеток молекулами HLA. Несмотря на выраженную инфильтрацию CD8⁺ Т-клеток EBV-ассоциированных опухолей, по сравнению с новообразованиями EBV⁻ вирус блокирует их эффект за счет подавления экспрессии HLA и создания иммуносупрессивного опухолевого микроокружения. Оно поддерживается повышенной продукцией иммуносупрессивных цитокинов и/или повышенной экспрессией молекул иммунных контрольных точек, которые вызывают истощение Т-клеток [33]. Недавние исследования выявили экспрессию PD1 в большинстве субпопуляций иммунных клеток, таких как В-, дендритные, NK-клетки и моноциты [34]. Именно связывание рецептора PD1 с родственными ему лигандами

ослабляет передачу сигналов Т-клеточных рецепторов и истощает Т-клетки. Так, физиологическое явление, служащее для защиты тканей-мишеней от гиперактивированного иммуноопосредованного повреждения, используется опухолевыми клетками для ускользания от противоопухолевого иммунного ответа хозяина. Таким образом, использование пути PD1/PD-L1 позволят EBV-инфицированным клеткам ускользать от иммунного ответа хозяина, что относится ко всем EBV⁺-опухолям.

Перспективы терапии заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

Поскольку EBV способствует трансформации клеток-мишеней в опухоли и находится в них, он может служить терапевтической/профилактической мишенью для эрадикации новообразования. Стратегия инновационных технологий может включать противовирусные препараты против EBV; ингибиторы генных продуктов, кодируемых вирусом, например, LMP1 и EBNA; попытку искусственно индуцировать литическую форму репликации EBV с использованием пролекарств, обладающих цитотоксичностью; усиление иммунного ответа на вирусные антигены, экспрессируемые EBV-инфицированными клетками; использование активированных и генномодифицированных Т-клеток (технология CAR-T); уничтожение инфицированных клеток; использование вакцин против EBV. Существуют и другие подходы, такие как иммунотерапия контрольных точек с использованием пембролизумаба и ниволумаба.

Для EBV⁺-лимфом (BL и HL) используется обычная химиотерапия (комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом, доксорубицином, этопозидом, винкристином и глюкокортикоидами) для подавления пролиферации и вирусной латентности.

В отличие от EBV⁺-лимфом эпителиальные раки хуже поддаются лечению. При GC первой линией лечения остается хирургия (гастрэктомия). Эффективность химиотерапии спекулятивна, так как известные различия эффектов при EBV⁺ и EBV-опухолях в пользу EBV⁺-патологии имеют малые выборки для достоверного анализа. Существует надежда на комбинированную химиоиммунотерапию с использованием специфических или генномодифицированных Т-лимфоцитов.

Перспективы адаптивной иммунотерапии CAR-T-клетками были успешно продемонстрированы у пациентов с В-клеточными лейкозами и лимфомами [35]. Ее ограничением является специфичность в отношении опухоли-ассоциированных антигенов (CD19), и поскольку они могут экспрессироваться нормальными клетками, терапия приводит к неблагоприятной внеопухолевой токсичности, синдрому высвобождения цитокинов и гуморальному дефициту.

Интерес представляют CAR-T-специфические клетки к антигенам EBV, таким как LMP1 [36]. У экспериментальных животных получены обнадеживающие результаты. Трансляция этих методов лечения на людях потребует разносторонней оценки, прежде чем их можно назначить в качестве персонализированной терапии [37].

Противовирусные препараты, такие как аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, панцикловир и их пролекарства – валацикловир, валганцикловир и фамцикловир соответственно), нуклеотидов (цидофовир) и пиррофосфата, включая фоскарнет, клинически изучены при лечении многих вирусных инфекций, но в контексте ЗНО, связанных с EBV, данных недостаточно. Доказано, что аналоги нуклеозидов ингибируют EBV *in vitro*, причем ацикловир имеет менее выраженный эффект, чем ганцикловир, но последний более токсичен. Эти препараты уменьшают уровень вирусии *in vivo*, хорошо сочетаются с глюкокортикостероидами, но не влияют на продолжительность или интенсивность клинических симптомов [38].

Цидофовир помимо противовирусных свойств обладает антипролиферативным эффектом, который продемонстрирован у больных EBV⁺ NPC [39]. Теновир – новый аналог ациклического нуклеозида/нуклеотида, одобренный для лечения ВИЧ и гепатита В, имеет пролекарства, такие как дизопроксил фумарат и тенофовира алафенамид, которые биодоступны при пероральном приеме и более активны, чем перечисленные выше аналоги нуклеотидов и нуклеозидов [40]. Теновир и его пролекарства интересны тем, что они метаболизируются независимо от вирусных ферментов, а для активации применяют ферменты хозяина, что позволяет их использовать для воздействия на латентно инфицированные клетки.

Фоскарнет является аналогом пиррофосфата с широкой противовирусной активностью в отношении герпесвирусов. Точкой приложения препарата является нарушение активности ДНК-полимеразы за счет нарушения отщепления пиррофосфата от нуклеозидтрифосфата. Как и в случае с теновиром, активность фоскарнета не зависит от вирусных протеинкиназ и теоретически может оказывать воздействие на инфицированные клетки, находящиеся в латентной фазе. Имеются сообщения об эффективности фоскарнета при посттрансплантационных EBV⁺-лимфопролиферативных заболеваниях [41].

Обсуждаются терапевтические идеи и планы спровоцировать индукцию литической репликации вируса для повреждения опухолевых клеток, содержащих EBV в литическом состоянии [42]. Предполагалось, что химические индукторы будут вызывать цитотоксический эффект литических вирусных

белков, экспрессию ферментов, активирующих противовирусные пролекарства и, наконец, послужат активатором иммунной системы хозяина. В реальной клинической практике оказалось, что, во-первых, большинство индукторов могут индуцировать литический цикл в небольшом количестве клеток, во-вторых, разнообразие штаммов EBV и различные типы клеток-мишеней требуют специализации индукторов, в-третьих, химические индукторы токсичны и теоретически нельзя исключить, что химическая индукция EBV может способствовать диссеминации вируса [43].

Несмотря на разочаровывающие результаты исследования активаторов литической репликации EBV при EBV⁺-онкозаболеваниях, исследования в этой области продолжаются. Основные исследования ведутся с 2 группами индукторов – ингибиторами гистондеацетилазы, таких как бутират натрия, вальпровая кислота, вориностат, ромидепсин, и хелаторами железа (десферриоксамин (дефероксамин), десферритиоцин) [44, 45].

Поскольку EBV является возбудителем большого количества заболеваний, идея превентивной вакцины кажется наиболее выгодным и экономически эффективным терапевтическим подходом для лечения как инфекционного мононуклеоза, так и злокачественных и аутоиммунных заболеваний, связанных с EBV. Смысл такой вакцинации в создании гуморального ответа, блокирующего заражение EBV. Учитывая, что для проникновения в клетки-мишени EBV использует белок gp350, на его основе были разработаны и апробированы вакцины-кандидаты, продемонстрировавшие низкую эффективность при продуктивной инфекции, такой как инфекционный мононуклеоз [46]. Кроме того, было показано, что вакцина-кандидат против gp350 защищает от инфекции только В-клетки, но не другие клетки-мишени. В 2019 г. была разработана вакцина на основе гликопротеинов EBV gH/gL и gp42, которые связываются с HLA-DR на В-клетках, интегринами и рецепторами эфрина A2 на эпителиальных клетках [47]. Имеются разработки вакцин-кандидатов на основе наночастицы EBV gp350-ферритина и объявлено о начале I фазы их клинических исследований.

Более ранние попытки создать вакцину против EBV были предприняты после триумфального завоевания мира вакциной против ветряной оспы. Ослабленные живые вирусы, созданные для экспрессии специфических белков, помогающих вызвать иммунный ответ, рассматривались как перспективный проект для внедрения в клиническую практику. Первая вакцина против EBV была разработана в 1995 г. и испытана на людях. Это был живой рекомбинантный вирус коровьей оспы, экспрессирующий оболочечный белок EBV BLLF1/gp350 [48].

Вакцина была снята с производства из-за побочных эффектов. В 2004 г. была разработана химерная антигенная конструкция с использованием модифицированного вектора вируса осповакцины. Вакцина была протестирована у больных NPC с демонстрацией специфических Т-клеточных ответов на EBV-антиген [49]. В 2012 г. была разработана вакцина против EBV на основе рекомбинантного аденовирусного вектора (AdE1-LMPpoly), апробированная при рецидивах NPC [50]. Обзор разрабатываемых вакцин против EBV представлен в публикации Ruhl и соавт. [51].

Еще одной областью активных исследований является разработка вакцин на основе вирусоподобных частиц. Иммунологический дизайн предполагал, что вирусоподобные частицы механически фагоцитируются и процессируются дендритными клетками и презентуют CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеткам вирусные антигены HLA классов I и II соответственно. В то время как CD8⁺ Т-клетки вызывают цитотоксический эффект, CD4⁺ В-клетки вызывают противоопухолевый ответ с продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10 и т. д. В 2015 г. была разработана вакцина на основе вирусных частиц болезни Ньюкасла, состоящих из слитого белка gp350/220, который структурно имитирует EBV [52]. Вакцина получила экспериментальное обоснование, данных о клинических исследованиях нет.

После успеха мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 была сделана попытка разработать на этой платформе мРНК-вакцину против EBV [53]. Эта экспериментальная вакцина нацелена на 4 гликопротеина вируса – gp330, gB, gH/gL и gp42 и, как предполагают исследователи, способна предотвращать инфекционный мононуклеоз и, возможно, влиять на онкогенез инфекции, вызванной EBV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше исследования показывают, что EBV является непосредственным возбудителем и/или ассоциирован с множеством онкологических и аутоиммунных заболеваний. Взаимодействия между

EBV и клетками-хозяевами, подверженными канцерогенезу, сложны, зависят от рецепторов, внутриклеточных процессов латентности вируса, иммунных механизмов хозяина, сопровождающих инфицирование, транспорт и реактивацию EBV. Механизмы канцерогенеза определены не в полной мере, в результате чего эффективные методы лечения и профилактики онкологических заболеваний, как и аутоиммунных патологий, по-прежнему либо неспецифичны, либо отсутствуют. Тем не менее очевидно, что в процессе инвазии, персистенции и онкогенеза EBV задействованы фундаментальные процессы клеточной регуляции и иммунного надзора. Дополнительные факторы, такие как гаметная (яйце-клетки) или трансплацентарная (материнско-детский микрохимеризм) инвазия EBV, обеспечивающая латентную персистенцию вируса в клетках-предшественниках лимфоидной ткани, а также микробиоты человека могут иметь отношение к биологии EBV-индуцированных заболеваний [54–56]. Они могут оказаться ведущими и поэтому требуют учета при разработке экспериментальных моделей и инструментов исследования. Компьютерное моделирование для поиска общих тканеспецифических признаков заболеваний, связанных с EBV, гуманизированные экспериментальные животные и новые системы доставки лекарств дают надежду на терапевтический контроль инфекций и заболеваний, вызываемых EBV.

Есть надежда на то, что разработанные в стране платформы для вакцин против COVID-19, а их больше 10, будут использованы для разработки терапевтической вакцины против EBV, имеющей перспективу в комбинированном лечении онкологических заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Румянцев А.Г. Заболевания, вызываемые герпесвирусами. Механизмы повреждения, патогенетическая терапия и профилактика. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2023; 102 (2): 116–23. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-116-123
2. 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
3. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (21): 1993–2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116
4. Chandran B., Hutt-Fletcher L. Gammaherpesviruses entry and early events during infection. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
5. Chesnokova L.S., Valencia S.M., Hutt-Fletcher L.M. The BDLF3 gene product of Epstein-Barr virus, gp150, mediates non-productive binding to heparan sulfate on epithelial cells and only the binding domain of CD21 is required for infection. *Virology* 2016; 494: 23–8. DOI: 10.1016/j.virol.2016.04.002
6. Zhang H., Li Y., Wang H.B., Zhang A., Chen M.L., Fang Z.X., et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial-cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat Microbiol* 2018; 3 (2): 1–8. DOI: 10.1038/s41564-017-0080-8
7. Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr virus entry. *J Virol* 2007; 81 (15): 7825–32. DOI: 10.1128/JVI.00445-07
8. Morgan S.M., Tanizawa H., Caruso L.B., Hulse M., Kossenkov A., Madzo J., et al. The three-dimensional structure of Epstein-Barr virus genome varies by latency type and is regulated by PARP1 enzymatic activity. *Nat Commun* 2022; 13: 187. DOI: 10.1038/s41467-021-27894-1
9. Tse E., Kwong Y.L. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target. *Exp Mol Med* 2015; 47: e136. DOI: 10.1038/einm.2014.102
10. Thorley-Lawson D.A., Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328–37. DOI: 10.1056/NEJMra032015
11. Dugan J.P., Coleman C.B., Haverkos B. Opportunities to target the life cycle of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated lymphoproliferative disorders. *Front Oncol* 2019; 9: 127. DOI: 10.3389/fonc.2019.00127
12. Heslop H.E. Sensitizing burkitt lymphoma to EBV-CI'LS. *Blood* 2020; 135 (21): 1822–3. DOI: 10.1182/blood.2020005492
13. Kenney S.C. Reactivation and lytic replication of EBV. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
14. Kim W.Y., Montes-Mojarro I.A., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr* 2019; 7: 71. DOI: 10.3389/fpcd.2019.00071
15. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y., Takada H., Nakao F., Nakayama H., et al. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 342–6. DOI: 10.1097/00043426-199807000-00013
16. Zhang Q., Zhao Y.Z., Ma H.H., Wang D., Cui L., Li W.J., et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2022; 139: 3493–504. DOI: 10.1182/blood.2021014860
17. Kim H.J., Ko Y.H., Kim J.E., Lee S.S., Lee H., Park G., et al. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: Review and update on 2016 WHO classification. *J Pathol Transl Med* 2017; 51: 352–8. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.15
18. Pietersma F., Piriou E., van Baarle D. Immune surveillance of EBV-infected cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1028–41. DOI: 10.1080/10428190801911662
19. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46: 218–23. DOI: 10.1002/bjs.18004619704
20. Zheng X., Huang Y., Li K., Luo R., Cai M., Yun J. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Viruses* 2022; 14 (5): 1017. DOI: 10.3390/v14051017
21. Joko-Fru W.Y., Parkin D.M., Borok M., Chokunonga E., Korir A., Namboozee S., et al. Survival from childhood cancers in Eastern Africa: A population-based registry study. *Int J Chancer* 2018; 143: 2409–15. DOI: 10.1002/ijc.31723
22. Ikeda M., Hayes C.K., Schaller S.J., Longnecckr R. Latent membrane proteins from EBV differentially target cellular pathways to accelerate MYC-induced lymphomagenesis. *Blood Adv* 2022; 6: 4283–96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007695
23. Takizawa M., Tolarova H., Li Z., Dubois W., Lim S., Callen E., et al. AID expression levels determine the extent of cMyc oncogenic translocations and the incidence of b cell tumor development. *Exp Med* 2008; 205: 1949–57. DOI: 10.1084/jem.20081007
24. Moody C.A., Scott R.S., Amirghahari N., Nathan C.O., Young L.S., Dawson I.W., et al. Modulation of the cell growth regulator mTOR by Epstein-Barr virus-encoded LMP2A. *J Virol* 2005; 79 (9): 5499–06. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5499-5506.2005
25. Thompson L. World health organization classification of tumours: patholog and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J* 2006; 85: 74. DOI: 10.1177/014556130608500201
26. Lo A.K., Dawson C.W., Lung H.L., Wong K.L., Young L.S. The role of EBV-encoded LMP1 in the NPC tumor microenvironment: From function to therapy. *Front Oncol* 2021; 11: 640207. DOI: 10.3389/fonc.2021.640207
27. Sun K., Jia K., Lv H., Wang S.Q., Wu Y., Lei H., et al. EBV-Positive Gastric Cancer: Current knowledge and future perspectives. *Front Oncol* 2020; 10: 583463. DOI: 10.3389/fonc.2020.583463
28. Ribeiro J., Oliveira C., Malta M., Sousa H. Epstein-Barr virus gene expression and latency pattern in gastric carcinomas: a systematic review. *Future Oncol* 2017; 13: 567–79. DOI: 10.2217/fon-2016-0475
29. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., Fernandez D., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603: 321–7. DOI: 10.1038/s41586-022-04432-7
30. Bar-Or A., Pender M.P., Khanna R., Steinman L., Hartung H.P., Maniar T., et al. Epstein-Barr Virus in multiple sclerosis: Theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med* 2020; 26: 296–310. DOI: 10.1016/i.molmed.2019.11.003
31. Biggi A.F.B., Elgui de Oliveira D. The Epstein-Barr virus hacks immune

- checkpoints: Evidence and consequences for lymphoproliferative disorders and cancers. *Biomolecules* 2022; 12 (3): 397. DOI: 10.3390/biom12030397
32. Jangra S., Yuen K.S., Botelho M.G., Jin D.Y. Epstein–Barr Virus and innate immunity: Friends or foes? *Microorganisms* 2019; 7 (6): 183. DOI: 10.3390/microorganisms7060183
 33. Rensing M.E., van Gent M., Gram A.M., Hooykaas M.J., Piersma S.J., Wiertz E.J. Immune evasion by Epstein–Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391: 355–81. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12
 34. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
 35. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J., Sanchez G.P., Sharma A.A., Molostova O., et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
 36. Liu E., Marin D., Banerjee P., Macapinlac H.A., Thompson P., Basar R., et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD 19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020; 382: 545–53. DOI: 10.1056/NEJMoal9I0607
 37. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: Current agents and new directions. *Clin Ther* 2018; 40: 1282–98. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.006
 38. Hocker B., Bohm S., Fickenscher H., Kusters U., Schnitzler P., Pohl M., et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein–Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 723–31. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
 39. Yoshizaki T., Wakisaka N., Kondo S., Murono S., Shimizu Y., Nakashima M., et al. Treatment of locally recurrent Epstein–Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma using the anti-viral agent cidofovir. *J Med Virol* 2008; 80: 879–82. DOI: 10.1002/jmv.21165
 40. Gallant J.E., Daar E.S., Raffi F., Brinson C., Ruane P., DeJesus E., et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158–65. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2
 41. Afshar K., Rao A.P., Patel V., Forrester K., Ganesh S. Use of foscarnet therapy for EBV infection following control of PTLD with enhancement of cellular immunity in a lung-transplant recipient. *Transplant* 2011; 2011: 919651. DOI: 10.1155/2011/919651
 42. Kenney S.C., Mertz J.E. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein–Barr virus. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 60–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.01.002
 43. Yiu S.P.T., Dorothea M., Hui K.F., Chiang A.K.S. Lytic induction therapy Against Epstein–Barr virus-associated malignancies: Past, present, and future. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (8): 2142. DOI: 10.3390/cancers12082142
 44. Ghosh S.K., Perrine S.P., Williams R.M., Faller D.V. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012; 119: 1008–17. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362434
 45. Kraus R.J., Yu X., Cordes B.A., Sathiamoorthi S., Iempridee T., Nawandar D.M., et al. Hypoxia-inducible factor-1 α plays roles in Epstein–Barr virus's natural life cycle and tumorigenesis by inducing lytic infection through direct binding to the immediate-early *BZLF1* gene promoter. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006404. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006404
 46. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Leonard P., Moreels A., et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein–Barr virus vaccine in healthy young adults. *Infect Dis* 2007; 196: 1749–53. DOI: 10.1086/523813
 47. 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
 48. Gu S.Y., Huang T.M., Ruan L., Miao Y.H., Lu H., Chu C.M., et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand* 1995; 84: 171–7.
 49. Taylor G.S., Jia H., Harrington K., Lee L.W., Turner J., Ladell K., et al. Ankara vaccine encoding Epstein–Barr virus (EBV) target antigens: a phase 1 trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5009–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T
 50. Smith C., Tsang J., Beagley L., Chua D., Lee V., Li V., 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: 1116–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3399
 51. Ruhl J., Leung C.S., Munz C. Vaccination against the Epstein–Barr virus. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 4315–24. DOI: 10.1007/s00018-020-03538-3
 52. Ogumbo J.G., Muraswki M.R., McGinnes L.W., Parcharidou A., Sutiwisesak R., Tison T., et al. A chimeric EBV gp350/220-based VLP replicates the virion B-cell attachment mechanism and elicits long-lasting neutralizing antibodies in mice. *Transl Med* 2015; 13: 50. DOI: 10.1186/sl2967-015-0415-2
 53. 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
 54. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Кузнецов П.А., Бабак О.А., Милева О.И., Козлов П.В. и др. Клиническое значение материнского микроиммунизма и возможности его количественной оценки. Вопросы практической педиатрии 2015; 10 (2): 47–51.
 55. Jiang S., Zhou H., Liang J., Gerdt C., Wang C., Ke L., et al. The Epstein–Barr virus rgc9ulome in lymphoblastoid cells. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 561–73.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.001
 56. Wen Y., Xu H., Han J., Jin R., Chen H. How does Epstein–Barr virus interact with other microbiomes in EBV-driven cancers? *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 852066. DOI: 10.3389/fcimb.2022.852066
 57. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.; 2013. 670 с.
 58. Алимбарова Л.М., Львов Н.Д., Мезенцева М.В. Эффективность герпетической поливакцины в лечении часто рецидивирующей герпес-вирусной инфекции. Современная медицина 2018; (3): 26–32.