

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.981.21/.958.7: 578.825.1: 616-006.6:616-092

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИЧ, ГЕРПЕСВИРУСОВ И МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

^{1,3}К. Ю. Мидибер, ¹Л. М. Михалева, ^{1,2}П. А. Ведяпин*, ¹А. С. Бучака, ¹Н. К. Шахпазян, ¹Е. О. Зенцова, ²А. Ю. Вахонин,
⁴Е. В. Цыганова, ¹Н. К. Садыхов

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына,
Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁴Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Москва, Россия

В аналитическом обзоре авторами представлена эпидемиология ВИЧ-инфекции и злокачественных новообразований, а также взаимосвязи между этими заболеваниями. На конец 2023 года общее число людей, живущих с ВИЧ, составило 39,9 млн, при этом 77% из них получали антиретровирусную терапию (АРТ). С внедрением АРТ структура смертности ВИЧ-позитивных лиц изменилась: снизилась частота СПИД-индикаторных новообразований (ADM), но увеличилась доля неСПИД-индикаторных опухолей (пADM). Основными предикторами смертности от пADM являются низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов, пожилой возраст, курение и коинфекция вирусным гепатитом. Рассматривается эпидемиология колоректального рака (КРР), который занимает третье место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний. КРР чаще развивается из предраковых образований, таких как аденомы и зубчатые поражения толстой кишки, а его риск увеличивается с возрастом, наличием ожирения, курением и низкой физической активностью. Особое внимание уделено взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием КРР, а также роли вирусов, таких как вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус, в канцерогенезе. ВИЧ-инфекция способствует развитию хронических воспалительных процессов колоректальной локализации, что может увеличивать риск развития КРР. Обсуждаются возможные механизмы, связывающие ВИЧ с развитием КРР, включая влияние АРТ и иммуносупрессии. Также рассматриваются потенциальные терапевтические подходы, связанные с применением препаратов против ВИЧ для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, колоректальный рак, иммуносупрессия, онкогенные вирусы

*Контакт: Ведяпин Павел Александрович, wedyapin@mail.ru

INTERACTION OF HIV, HERPESVIRUSES AND TUMOR MICROENVIRONMENT IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

^{1,3}K. Yu. Midiber, ¹L. M. Mikhaleva, ^{1,2}P. A. Vedyapin*, ¹A. S. Buchaka, ¹N. K. Shakhpazyan, ¹E. O. Zentsova, ²A. Yu. Vakhonin,
⁴E. V. Tsyganova, ¹N. K. Sadykhov

¹Avtсын Research Institute of Human Morphology «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

²Infectious diseases hospital No. 2, Moscow, Russia

³Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia

In this analytical review, the authors present the epidemiology of HIV infection and malignant neoplasms, as well as the relationship between these diseases. At the end of 2023, the total number of people living with HIV was 39.9 million, with 77% of them receiving antiretroviral therapy (ART). With the introduction of ART, the mortality structure among HIV-positive individuals has changed: the incidence of AIDS-defining neoplasms (ADM) has decreased, but the proportion of non-AIDS-defining

tumors (nADM) has increased. The main predictors of mortality from nADM are low CD4+ lymphocytes, old age, smoking, and coinfection with viral hepatitis. The epidemiology of colorectal cancer (CRC), which ranks third in incidence among oncological diseases, is considered. CRC most often develops from precancerous lesions such as adenomas and serrated lesions of the colon, and its risk increases with age, obesity, smoking, and low physical activity. Particular attention is paid to the relationship between HIV infection and the development of CRC, as well as the role of viruses such as Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in carcinogenesis. HIV infection contributes to the development of chronic inflammatory processes in the colorectal localization, which may increase the risk of developing CRC. Possible mechanisms linking HIV with the development of CRC, including the impact of ART and immunosuppression, are discussed. Potential therapeutic approaches associated with the use of anti-HIV drugs for the treatment of cancer are also considered.

Keywords: HIV infection, colorectal cancer, immunosuppression, oncogenic viruses

*Contact: *Vedyapin Pavel Alexandrovich*, wediapin@mai.ru

© Мидибер К.Ю. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мидибер К.Ю., Михалева Л.М., Ведяпин П.А., Бучака А.С., Шахпазян Н.К., Зенцова Е.О., Вахонин А.Ю., Цыганова Е.В., Садыхов Н.К. Взаимодействие ВИЧ, герпесвирусов и микроокружения опухоли в патогенезе колоректального рака // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 7–21, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential of interest.

For citation: Midiber K.Yu., Mikhaleva L.M., Vedyapin P.A., Buchaka A.S., Shakhpazyan N.K., Zentsova E.O., Vakhonin A.Yu., Tsyganova E.V., Sadykhov N.K. Interaction of HIV, herpesviruses and tumor microenvironment in the pathogenesis of colorectal cancer // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 7–21, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>.

Введение. Согласно оценкам ЮНЭЙДС/ВОЗ, к началу 2024 г. общее число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), составило 39,9 [36,1–44,6] млн, включая 1,4 [1,1–1,7] млн детей (0–14 лет) и 38,6 [34,9–43,1] млн взрослых (≥ 15 лет). За 2023 г. зарегистрировано 1,3 [1,0–1,7] млн новых случаев инфицирования и 630 [500–820] тыс. смертей от причин, связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). С начала эпидемии болезнь унесла 42,3 [35,7–51,1] млн жизней, оставаясь серьезной угрозой для глобального здравоохранения [1].

Цель настоящего аналитического обзора заключается в комплексном анализе взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и развитием колоректального рака (КРР), с особым вниманием к трем ключевым аспектам: патогенетическим механизмам (включая хроническое воспаление, иммуносупрессию и коинфекции герпесвирусами), особенностям патоморфологии и молекулярных профилей, а также современным терапевтическим стратегиям, разработанным специально для данной категории пациентов.

Актуальность настоящего исследования определяется значительными изменениями в структуре заболеваемости и смертности людей, ЛЖВ, произошедшими благодаря широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРТ). Современные данные

показывают, что при своевременном назначении и регулярном приеме АРТ, доступной 77% [61–89%] пациентов, продолжительность жизни ЛЖВ приблизилась к показателям общей популяции.

Однако этот медицинский прогресс сопровождается парадоксальным эффектом — существенным ростом частоты неассоциированных со СПИДом злокачественных новообразований (nADM), в том числе колоректального рака (КРР). Если в до-АРТ эпохе такие опухоли составляли менее 1% летальных исходов, уступая оппортунистическим инфекциям и СПИД-индикаторным заболеваниям (ADM), то сегодня они становятся одной из ведущих причин смертности в этой группе пациентов. Данная эпидемиологическая трансформация создает острую потребность в углубленном изучении патогенетических механизмов развития КРР на фоне ВИЧ-инфекции, которые остаются недостаточно исследованными.

Особого внимания заслуживает анализ комплексного влияния длительной вирусной персистенции, иммунной дисфункции и антиретровирусной терапии на онкогенез в кишечнике [1, 2]. У ВИЧ-положительных пациентов онкологические заболевания подразделяются на ADM (саркома Капоши, агрессивные лимфомы, рак шейки матки), развивающиеся

ся при $CD4^+ < 200$ кл/мкл, и пАДМ (лимфома Ходжкина, рак легкого, желудочно-кишечного тракта и др.), возникающие независимо от иммунного статуса. Длительность ВИЧ-инфекции > 10 лет ассоциирована с 2–5-кратным ростом онкологического риска даже на фоне АРТ, что требует постоянного онкоскрининга. Данный феномен обусловлен хроническим воспалением, вирусной персистенцией и коинфекциями [3].

В развитых странах с широким применением АРТ снижается доля пАДМ и повышается АДМ среди ключевых причин летальных исходов ЛЖВ. Согласно данным исследования группы D:A:D, основными предикторами смертности от пАДМ являются: низкое количество $CD4$ -лимфоцитов, пожилой возраст, курение (активное/в анамнезе), длительная АРТ, коинфекция вирусным гепатитом. При этом тяжесть иммунодефицита коррелирует с риском летальности как от АДМ, так и от пАДМ [4].

К. Ehren и соавт., анализируя данные о частоте различных причин смерти в когорте городов Кельн-Бонн за период с 2004 по 2010 г. среди ЛЖВ, установили, что в 16% случаев причиной смерти стали пАДМ [5]. В ходе исследования, проведенного Р. Patel и соавт. с 1992 по 2003 г. с участием 54 780 ВИЧ-инфицированных пациентов, были проанализированы показатели заболеваемости ЗНО в сравнении с общей популяцией. Результаты выявили значительное увеличение риска развития пАДМ (рак анального канала, рак влагалища, лимфома Ходжкина, рак печени, рак легкого, меланома, орофарингеальный рак, лейкоз, КРР, почечный рак) у пациентов с ВИЧ. При этом рак предстательной железы у ВИЧ-инфицированных пациентов встречался реже, чем в общей популяции [6]. Некоторые авторы выделяют взаимосвязь между агрессивной прогрессией опухоли и молодым возрастом у ВИЧ-инфицированных пациентов с раком желудочно-кишечного тракта [7].

В исследовании М. Кап и соавт. (2014) не было подтверждено повышения риска развития КРР у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией и несмотря на повышенную частоту других пАДМ, значимой ассоциации между ВИЧ-статусом и КРР выявлено не было [8]. Е. J. Vini и соавт. отмечают высокую распространенность неопластических поражений (аденом или аденокарцином) в дистальном отделе толстой кишки у ВИЧ-инфицированных пациентов (25,5%) [9]. В работе С. Sigel и соавт. отмечено, что развитие КРР у ЛЖВ существенно отличается от общей популяции: более ранний медианный воз-

раст дебюта, преобладание правосторонней локализации опухолей и повышенная плотность опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (TIL). Эти особенности могут указывать на потенциально другие патогенетические механизмы канцерогенеза, включая влияние хронической иммунной активации или вирус-опосредованных механизмов [10].

Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации улучшается, отмечен устойчивый тренд к снижению количества вновь выявленных случаев (с 80,1 тыс. в 2016 г. до 54,7 тыс. в 2023 г.). Доля ЛЖВ с количеством $CD4$ -лимфоцитов < 350 кл/мкл в крови среди обследованных не превышает 30%, и это позволяет говорить о том, что большинство из них выявляются на ранних сроках заболевания [11].

Академик РАН А. Д. Каприн и соавт. указывают, что, согласно предварительному анализу данных, доля пАДМ среди ЗНО у ЛЖВ в России составляет 48,2%, в эту группу входят такие заболевания, как лимфома Ходжкина (13,3%), рак легкого (7,2%), рак головы и шеи (2,1%), глиобластомы (3,6%), рак молочной железы (3,2%), рак толстой кишки (3,2%), рак желудка (2,1%), рак поджелудочной железы (1,7%), другие мезенхимальные злокачественные новообразования (1,5%), острый лейкоз (1,3%) и плоскоклеточные злокачественные новообразования редких локализаций (1,1%) [12].

Начало системного применения АРТ в РФ с 2006 года способствовало улучшению мер профилактики, диагностики и лечения оппортунистических инфекций, осложнений, связанных с ВИЧ. Логично было бы ожидать, что с увеличением охвата АРТ и снижением уровня иммуносупрессии среди пациентов количество случаев АДМ должно было уменьшаться по сравнению с числом пАДМ, однако А. В. Некрасовой и соавт. в структуре ЗНО у ЛЖВ такая тенденция не была выявлена [13].

В 2018 г. исследователи С. de Martel и соавт. отметили, что во всем мире было зарегистрировано приблизительно 2,2 млн случаев ЗНО, связанных с инфекциями. Основными возбудителями стали *Helicobacter pylori* (810 000 наблюдений), вирус папилломы человека (ВПЧ) (690 000), вирус гепатита В (360 000) и вирус гепатита С (160 000). Наибольшая заболеваемость наблюдалась ЗНО в Восточной Азии (37,9 случая на 100 000 человек-лет) и странах Африки к югу от Сахары (33,1), тогда как самые низкие показатели были зафиксированы в Северной Европе (13,6) и Западной Азии (13,8). Китай оказался страной с наибольшим вкладом в глобальную статистику, на него пришлось

треть всех случаев ЗНО, связанных с инфекциями. При этом бремя рака, вызванного ВПЧ, наиболее явно коррелировало с уровнем дохода страны [14].

Распространенность и особенности развития колоректальных эпителиальных опухолей. КРР занимает третье место по частоте выявления среди всех ЗНО в мире (9,6% от общего числа случаев), уступая только раку легких (12,4%) и раку молочной железы у женщин (11,6%). По показателям смертности КРР находится на втором месте (9,3% от общего числа смертей от рака), уступая лишь раку легких (18,7%). Среди женщин рак молочной железы лидирует как по заболеваемости, так и по смертности, за ним следуют рак легких и КРР. У мужчин рак легких является наиболее распространенным видом онкологии как по заболеваемости, так и по смертности, за ним идут рак предстательной железы и КРР по числу новых случаев, а также рак печени и КРР по числу смертей. Таким образом, КРР рак остается одной из ключевых проблем в структуре онкологической заболеваемости и смертности как среди женщин, так и среди мужчин [15].

В структуре заболеваемости в РФ ЗНО ободочной кишки занимают пятое место, а прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — седьмое место. При этом у мужчин и женщин рак ободочной кишки занимает четвертое место, рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса у мужчин — шестое место, а у женщин — седьмое место. В структуре смертности населения РФ от ЗНО рак ободочной кишки занимает третье место, а рак прямой кишки — шестое место. В структуре смертности у мужчин рак ободочной кишки занимает четвертое место, рак прямой кишки — шестое место, а у женщин второе и восьмое место соответственно [16].

В целом, в странах с низким и средним уровнем дохода наблюдается быстрое увеличение показателей заболеваемости и смертности от КРР. В то же время в высокоразвитых странах, где показатели остаются одними из самых высоких в мире, отмечается тенденция к стабилизации или снижению этих показателей [17].

КРР чаще развивается из предраковых образований, таких как аденомы и зубчатые поражения, факторами риска для аденом и КРР являются возраст, мужской пол, семейная предрасположенность, ожирение, низкая физическая активность, воспалительные заболевания кишки и употребление красного мяса. Для зубчатых поражений

ключевыми факторами являются белая раса, курение и употребление алкоголя [18]. Вероятность развития рака увеличивается при увеличении размера аденомы [19].

Развитие КРР имеет три основные особенности: 1) последовательность «аденома-карцинома»; 2) зубчатый путь; 3) наличие воспаления.

Накопление генетических и эпигенетических изменений, а также нарушений в генах-супрессорах опухолей, онкогенах и генах репарации ДНК со временем может способствовать возникновению КРР, а в зависимости от происхождения мутаций КРР классифицируется на спорадический, семейный и наследственный [20].

Концепция последовательности «аденома — карцинома» описывает поэтапное превращение нормального эпителия прямой и ободочной кишки в аденому с последующим переходом в рак, сопровождающееся накоплением множественных генетических нарушений в клетках эпителия [21].

Подавляющее большинство случаев КРР представлено аденокарциномами, которые составляют 96% всех опухолей толстой и прямой кишки, и, хотя КРР развивается в толстой кишке, это заболевание отличается высокой неоднородностью, включая различные подтипы, причины возникновения и клинические исходы. В зависимости от анатомической локализации выделяют три группы подтипов КРР: рак проксимального отдела толстой кишки, рак дистального отдела толстой кишки и рак прямой кишки [22].

Многочисленные исследования, ранее сосредоточенные на внутренних факторах клеток, теперь переключились на изучение внешних факторов в микроокружении опухоли, включая иммунную систему, которая играет ключевую роль как в профилактике, так и в прогрессировании рака, а также в процессе «иммунного побега», когда опухолевые клетки избегают распознавания и уничтожения иммунной системой [23].

Поражения тонкой и толстой кишки при ВИЧ-инфекции. При ВИЧ-инфекции желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень являются третьими по частоте поражения органами-мишенями после центральной нервной системы и легких, подвергаясь воздействию различных инфекций и опухолей [24]. ВИЧ обнаруживается в слизистой оболочке ЖКТ как у пациентов с кишечными нарушениями, так и у людей с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции [25]. ЖКТ представляет собой ключевой участок репликации ВИЧ и формирова-

ния устойчивого вирусного резервуара. На ранних этапах ВИЧ-инфекции наблюдаются стремительные патологические изменения, приводящие к нарушению структурной и функциональной целостности слизистой оболочки ЖКТ [26].

Кишечник является одной из основных мишеней для ВИЧ-инфекции. Даже при проведении АРТ содержит максимальную концентрацию инфицированных клеток, в нем сосредоточено до 85% лимфоидной ткани и до 90% лимфоцитов организма, при этом первичные CD4⁺ Т-клетки слизистой оболочки кишки *in vitro* проявляют повышенную уязвимость к ВИЧ, а полное восстановление популяции Т-клеток в ЖКТ не достигает показателей, характерных для людей без ВИЧ-инфекции [27].

М. А. Poles и соавт. показали, что уровни РНК ВИЧ в ректальных биоптатах оставались стабильными в течение года АРТ, при этом в кишке они были вдвое выше, чем в крови [28]. Исследование S. A. Yikl и соавт. показало, что уровни ДНК ВИЧ и несплайсированной РНК ВИЧ на одну инфицированную CD4⁺ Т-клетку в четырех различных участках ЖКТ были в 12 раз выше, чем в крови, причем различия в транскрипционной активности и их связь с иммунной активацией свидетельствуют о разных механизмах, регулирующих персистенцию ВИЧ в крови и кишечнике [29]. На основании среднего уровня ДНК ВИЧ в четырех участках кишечника исследователи установили, что кишечник содержит примерно $1,2 \times 10^9$ инфицированных CD4⁺ Т-клеток, что составляет 83–95% всех ВИЧ-инфицированных клеток в организме, а другое исследование, посвященное интенсификации АРТ с использованием 1–2 препаратов, показало, что подвздошная кишка, в отличие от крови или других участков кишечника, может быть местом продолжающейся репликации вируса у некоторых пациентов, получающих АРТ [30]. X. Peng и соавт. предполагают, что повреждение кишечного эпителия усиливает персистенцию резервуаров ВИЧ и повышает риск сопутствующих заболеваний, связанных с воспалением, при этом локальное воспаление в кишке может способствовать сохранению пула инфицированных клеток в большей степени, чем в невоспаленных тканях толстой кишки [31].

Некоторые исследователи продемонстрировали, что определенные изоляты ВИЧ-1 способны инфицировать энтероциты через CD4-независимый механизм, при этом изменения в слизистой оболочке ЖКТ начинаются уже в инкубационный период сразу после инфицирования ВИЧ, про-

являясь снижением уровня иммуноглобулина А и увеличением количества CD8-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки [32].

ВИЧ-инфекция приводит к нарушению кишечного барьера, схожему с патологическими изменениями, наблюдаемыми при воспалительных заболеваниях кишки (ВЗК) [33]. Точная причина ВЗК остается неизученной, однако предполагается ключевая роль CD4⁺ Т-клеток в их патофизиологии, при этом некоторые исследования указывают на увеличение заболеваемости ВЗК у лиц с ВИЧ, что может быть связано с локальным воспалением или иммунными изменениями, вызванными ВИЧ, такими как снижение количества и функциональной активности CD4⁺ Т-клеток, способствующих развитию патологии, тогда как, с другой стороны, прогрессирующее уменьшение количества CD4⁺ Т-клеток при ВИЧ-инфекции может снижать активность ВЗК и способствовать наступлению ремиссии [34].

Исследования М. Stefano и соавт. *in vitro* показали, что в колобиоптатах ЛЖВ уровень выработки провоспалительных цитокинов были выше по сравнению с образцами от неинфицированных людей из группы сравнения [35]. Хроническое воспаление кишки связано с репликацией ВИЧ, нарушением функции эпителиального барьера и микробной транслокацией, даже у ЛЖВ, получающих АРТ [36].

Диарея, потеря массы тела и недоедание являются типичными и часто фатальными проявлениями СПИДа, вызванными преимущественно кишечными патогенами, однако у значительной части пациентов с желудочно-кишечными симптомами, напоминающими дисфункцию тонкой кишки, кишечные инфекции отсутствуют, что привело к введению термина «ВИЧ-энтеропатия» для описания повреждения слизистой оболочки у этой группы пациентов [37]. ВИЧ способен непосредственно вызывать структурные, функциональные и иммунологические нарушения в желудочно-кишечном тракте. Вирусный белок gp120 индуцирует апоптоз энтероцитов путем подавления деполимеризации тубулина и стимуляции выработки местных цитокинов, таких как IL-6, IL-10 и TNF, что приводит к атрофии ворсинок тонкой кишки, гиперплазии крипт толстой кишки, эпителиальной гиперпролиферации и истощению CD4⁺ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [38].

ВИЧ-инфекция ассоциирована со снижением разнообразия кишечного микробиома и развитием дисбиоза, который проявляется уменьшением количества комменсальных бактериальных таксонов (таких

как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) и одновременным увеличением доли патогенных микроорганизмов (например, *Pseudomonas* и *Proteobacteria*) [39].

ВИЧ, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) представляют собой хронические вирусные инфекции, способные реплицироваться и персистировать в слизистой оболочке кишки, причем ЦМВ и ВЭБ широко распространены среди ВИЧ-инфицированных лиц и могут вызывать тяжелые заболевания на фоне иммуносупрессии [40]. Коинфекция ЦМВ (в меньшей степени ВЭБ) продолжает вносить значительный вклад в заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных лиц, ассоциируясь с усилением воспалительных процессов, иммунной дисфункцией и прогрессированием ВИЧ-ассоциированной патологии [41].

Исследование E. Maidji и соавт. выявило, что репликация ЦМВ в кишке коррелирует с повреждением кишечной ткани у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ. Авторы установили, что ЦМВ способен продуктивно инфицировать эпителиальные клетки кишки, разрушать плотные контакты и нарушать функцию эпителиального барьера. Ключевым фактором в этом процессе оказался ЦМВ-индуцированный провоспалительный цитокин IL-6, при этом подавление репликации ЦМВ с помощью летермовира предотвращало потерю эпителиальной целостности. Эти данные подчеркивают роль ЦМВ как потенциального кофактора в развитии дисфункции кишечного барьера и указывают на возможную новую терапевтическую мишень для предотвращения воспаления при ВИЧ-инфекции [42].

S. Gianella и соавт. обнаружили, что ЦМВ и ВЭБ часто присутствуют в слизистой оболочке толстой кишки как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-неинфицированных, при этом у ВИЧ-инфицированных участников исследования вероятность обнаружения ВЭБ была выше, чем у ВИЧ-отрицательных, тогда как уровень ЦМВ, напротив, оказался значительно ниже у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-неинфицированными участниками [43].

Роль вирусов при колоректальных опухолях. С различной степенью доказательности с КРР ассоциированы три вируса: ВЭБ, ВПЧ и вирус Джона Каннингема (ВК) [44], при этом ЦМВ также фигурирует в ряде исследований, хотя и не является общепризнанным онковирусом. Влияние вирусов на клетки и их микросреду может способствовать развитию КРР через механизмы повреж-

дения ДНК, хромосомной нестабильности, клеточной пролиферации и метастазирования, действуя не только через прямое инфицирование эпителия, но и опосредованно через взаимодействие с микросредой. ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и ВК обладают общими чертами, такими как способность к латентным инфекциям и воздействие на сигнальные пути, связанные с p53/pRb, EMT/EGFR и Wnt/ β -катенином, что может приводить к долговременным геномным изменениям в клетках. Сложные взаимодействия между кишечным микробиомом, фагами, бактериями и вирусами осложняют установление четких причинно-следственных связей между вирусными инфекциями и развитием КРР [45].

Вирусные инфекции связывают с повышенным риском развития sporadic КРР, они могут выступать в роли кофакторов, способствующих канцерогенезу, прогрессированию или даже метастазированию КРР [46]. В проведенных исследованиях установлено, что коэффициенты шансов для ассоциации между инфицированием и развитием КРР варьировали в диапазоне от 0,7 до 58,8 для ВПЧ, от 0,9 до 9,0 для ВК, от 0,1 до 10,4 для ЦМВ и от 1,0 до 4,5 для ВЭБ [47].

Колоректальные опухоли и вирус Эпштейна–Барр. ВЭБ, являющийся одним из наиболее распространенных вирусов среди человеческой популяции, демонстрирует уровень распространенности, достигающий приблизительно 90% у взрослого населения, при этом он ассоциирован с развитием порядка 10% всех случаев рака желудка [48]. Однако текущие доказательства присутствия и роли ВЭБ в КРР недостаточны и противоречивы. В ряде исследований вирус ВЭБ не был идентифицирован в тканевых срезах КРР [49], тогда как в других работах его присутствие было подтверждено в 12,8% из 274 случаев колоректальной карциномы. Кроме того, ВЭБ-положительные TIL, были обнаружены в 5,6% случаев (8 из 142) карциномы пищевода, в 7,5% (8 из 107) рака фатерова сосочка и в 12,8% (35 из 274) КРР [50]. В исследовании S. Mehrabani-Khasraghi и соавт. ВЭБ был идентифицирован в 60% из 15 образцов тканей КРР, в то время как в окружающих нормальных тканях его присутствие было обнаружено лишь в 27% случаев [51]. Интересно отметить, что, особенно в контексте кишки и КРР, молекулы, полученные из ВЭБ, могут передаваться от В-лимфоцитов, являющихся основным резервуаром ВЭБ, к эпителиальным клеткам посредством микровезикул [52]. Данные микрове-

зикулы способны включать разнообразные вирус-ассоциированные молекулы, такие как LMP1 — ключевой онкопротеин ВЭБ, а также некодирующие РНК, включая EBEB [53].

J. Zhao и соавт. продемонстрировали, что ВЭБ модулирует несколько ключевых клеточных сигнальных путей и индуцирует изменения в профилях метилирования генома хозяина, что вызывает нарушение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию цитокинов, организацию цитоскелета, процессы клеточной пролиферации и адгезии [54]. ВЭБ ассоциирован с повышенной экспрессией факторов транскрипции, таких как Т-клеточный фактор и лимфоидный энхансер-связывающий фактор-1, что опосредовано эпигенетическим механизмом, сохраняющим свою активность даже после полной элиминации вирусных геномов [55]. К. М. Cadigan и соавт. продемонстрировали, что в кератиноцитах ВЭБ индуцирует молекулярные изменения, которые сохраняются даже после элиминации вируса. В ядре β -катенин взаимодействует с TCF/LEF1, активируя транскрипцию генов, связанных с процессами пролиферации и клеточной подвижности [56]. Т. Nogikawa и соавт. выявили, что в носоглоточных карциномах уровень LMP1 демонстрировал положительную корреляцию с повышенной экспрессией транскрипционных репрессоров Snail и Twist, что, в свою очередь, приводило к снижению E-кадгерина, способствуя процессам онкогенеза и метастазирования [57]. Кроме того, белки ВЭБ могут выполнять значимые функции в иммунных и стромальных клетках микроокружения, тем самым потенциально опосредуя сложное взаимодействие между иммунной системой, клетками микроокружения и клетками КРР, включая как первичные, так и метастатические очаги [58].

ВЭБ изменяет микроокружение опухоли, создавая иммуносупрессивную среду, способствующую прогрессированию опухоли. Вирус взаимодействует с иммунными клетками (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), влияет на секрецию цитокинов и хемокинов, подавляя иммунный ответ и способствуя уклонению опухоли от иммунного надзора. Основные механизмы канцерогенеза включают следующие:

1) иммуносупрессия: подавление $CD8^+$ Т-клеток и увеличение Tregs;

2) изменение цитокинов: секреция провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и иммуносупрессивных (IL-10) цитокинов;

3) роль макрофагов и дендритных клеток: поляризация макрофагов в M2-фенотип и подавление дендритных клеток;

4) экзосомы: передача вирусных компонентов (например, LMP1) для уклонения от иммунитета и поддержки опухоли [59].

Колоректальные опухоли и цитомегаловирус. ЦМВ обладает структурным сходством с ВЭБ и аналогичным циклом репликации, однако способен инфицировать более широкий спектр клеток, включая эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, моноциты и фибробласты [60]. Подобно ВЭБ, ЦМВ широко распространен среди населения, однако его клиническая значимость особенно возрастает в условиях иммуносупрессии и во время беременности, что отличает его от ВЭБ [61].

У иммунокомпетентных хозяев первичным заболеванием, вызываемым ЦМВ, является мононуклеоз, при этом у детей чаще наблюдаются шейная лимфаденопатия, гепатомегалия и лимфоцитоз (более 5000 на 1 мкл), а у взрослых — затяжная лихорадка и экссудативный тонзиллит [62]. Предполагается, что вирус способен реактивироваться бессимптомно, распространяясь из лимфатических узлов в другие ткани спустя годы после первичного инфицирования [63].

Эпидемиологические данные, связывающие ЦМВ-инфекцию с КРР, менее убедительны по сравнению с данными для ВЭБ, однако существуют как эпидемиологические, так и молекулярные доказательства онкогенного потенциала ЦМВ в других типах опухолей, включая медуллобластому, рак молочной железы и рак яичников. Первые гипотезы о возможной роли ЦМВ в злокачественной трансформации клеток были выдвинуты на основе экспериментов, проведенных в 1970-х годах [64]. Другие исследовательские группы не смогли воспроизвести результаты этих экспериментов, и с развитием генетики рака интерес к изучению роли ЦМВ в онкогенезе снизился, хотя были получены данные, указывающие на то, что компоненты генома ЦМВИ могут участвовать в мутагенезе и клеточной трансформации [65].

Более поздние исследования С. Cobbs (2019), полученные на моделях ЦМВ и мышей при раке, указывают на то, что ЦМВ может трансформировать эпителиальные клетки, способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) и мезенхимально-эпителиальному переходу (МЕТ) в опухолевых клетках, способствовать ангиогенезу, пролиферации опухолей и выводить из строя иммунный ответ хозяина против ЦМВ (уклонение от иммунного ответа) [66]. Анализ 160 пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями (ЖКЗ)

и 100 контрольных субъектов выявил значительную связь между ЦМВ и ЖКЗ на основе теста на IgM, но не на IgG, что подтвердилось в метаанализе 11 исследований, где ЦМВ была признана фактором риска КРР и ЖКЗ по данным теста на ДНК и IgM, но не IgG. Недавний систематический обзор показал, что частота ЦМВ-инфекции у пациентов с раком желудка в 2–5 раз выше, чем в группе сравнения [67].

Метаанализ В. Bai и соавт. выявил, что ДНК ЦМВ присутствует в 27,5% тканей КРР, что значительно превышает показатели в нормальных тканях, причем распространенность ЦМВ не коррелировала со стадией опухоли, гистологической степенью или типом образцов, что подтверждает связь вируса с повышенным риском развития КРР. При этом бинарная логистическая регрессия показала, что в исследованиях, проведенных до 2010 года с применением фиксированных формалином образцов, частота обнаружения ЦМВ была снижена [68]. О. Akintola-Ogunremi и соавт. провели иммуногистохимический анализ 23 гиперпластических полипов, 65 аденом и 51 аденокарциномы толстой кишки для оценки роли ЦМВ в колоректальном онкогенезе, используя антитела к ранним и поздним белкам ЦМВ, и обнаружили, что, несмотря на ядерное окрашивание в контрольных случаях ЦМВ-колита, ядерная позитивность отсутствовала во всех исследованных образцах [69].

Н.-Р. Chen и соавт. исследовали 163 пары образцов опухоли и прилегающей неопухолевающей ткани КРР, обнаружив ДНК ЦМВ в 42,3% опухолей и лишь в 5,6% прилегающих тканей ($p < 0,0001$), при этом количественная ПЦР подтвердила значительно более высокую вирусную нагрузку в опухолях ($p < 0,001$), а гибридизация *in situ* выявила ЦМВ в цитоплазме опухолевого эпителия, но не в стромальных тканях, что указывает на преимущественное инфицирование опухолевого эпителия и необходимость изучения его взаимодействия с микросредой [70].

W. H. Тео и соавт. изучали влияние ЦМВ на клетки КРР, выявив, что инфекция значительно усиливает пролиферацию, жизнеспособность и миграцию как родительских, так и стволовых клеток HT29 и SW480 ($p < 0,0001$), а также активирует маркеры ЭМП и сигнальный путь WNT, что указывает на фенотипические изменения и усиление онкогенных свойств клеток КРР под воздействием ЦМВ [71].

Инфекция ЦМВ соответствует ключевым признакам рака, включая поддержание пролифератив-

ных сигналов, уклонение от супрессоров роста, активацию инвазии и метастазирования, обеспечение репликативного бессмертия, индукцию ангиогенеза, устойчивость к гибели клеток, нарушение клеточной энергетике, предотвращение иммунного разрушения, нестабильность генома и мутации, а также провоспалительные процессы, способствующие опухолевому росту, причем белки pUL123, pUL122 и pUL97 обеспечивают уклонение от супрессоров опухоли p53 и pRb [72].

Подобно ВЭБ, ЦМВ нарушает функции различных клеточных факторов, что подтверждается накоплением циклина E, p53, pRb и β -катенина в инфицированных фибробластах [73]. Несмотря на высокую экспрессию p53, его активность подавляется ЦМВ за счет секвестрации в ядерных очагах репликации вируса, что нарушает транспортировку компонентов репарации, блокирует активацию контрольных точек S-фазы и предотвращает остановку репликации, что, вероятно, способствует избеганию апоптоза [74].

ЦМВ способствует формированию провоспалительной микросреды, которая может усиливать повреждение ДНК и онкогенную прогрессию, при этом в ответ на инфекцию организм хозяина вырабатывает провоспалительные цитокины, такие как IFN- γ , IL-6 и IL-10, а также активирует накопление цитотоксических Т-клеток [75]. В клетках, инфицированных ЦМВ, наблюдается сверхэкспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ключевого медиатора воспаления и важного фактора развития различных форм рака. Необходимо изучить, как ЦМВ может способствовать канцерогенезу КРР через взаимодействия в микросреде, особенно учитывая связь воспалительных состояний с повышенным риском карциномы и защитный эффект ингибиторов ЦОГ-2 против развития рака толстой кишки [76].

Колоректальные опухоли и ВИЧ. ВИЧ, признанный онкогенный вирус, в основном связан с лимфомами, но благодаря своим иммуносупрессивным свойствам также способствует развитию хронических инфекций, вызванных другими онкогенными вирусами, такими как ВПЧ [77].

У ЛЖВ отмечается значительное увеличение частоты ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака анального канала, что требует внедрения специализированных скрининговых программ, особенно для групп повышенного риска — в частности, для мужчин, практикующих секс с мужчинами. Отмечено, что даже при достижении иммунологического восстановления благодаря АРТ, у дан-

ной категории пациентов сохраняются онкологические риски. В связи с этим особое значение приобретают профилактическая вакцинация против ВПЧ и своевременная диагностика предраковых изменений анального эпителия [78].

Связь между ВИЧ-инфекцией и КРР остается недостаточно изученной, однако все больше данных свидетельствует о том, что ВИЧ-положительные пациенты имеют повышенный риск развития рака и менее благоприятный прогноз по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами [79]. Риск развития КРР составляет 3,0 для пациентов с инфекцией HCV и 2,4 для пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV [80]. Точные механизмы, связывающие ВИЧ с КРР, остаются неясными, однако одна из гипотез предполагает, что эта связь обусловлена не истощением Т-лимфоцитов CD4⁺, а побочными эффектами антиретровирусной терапии [81].

TARBP2, РНК-связывающий белок, участвующий в обработке miRNA, играет важную роль в вирусной экспрессии ВИЧ-1, нестабильности микросателлитов, свойствах раковых стволовых клеток и прогрессировании опухолей, однако его функция остается спорной, так как он может как подавляться (например, при КРР и саркоме Юинга), так и повышаться (например, при раке предстательной железы и меланоме), что требует дальнейшего изучения его роли в онкогенезе [82].

Белок Tat ВИЧ-1 играет ключевую роль в регуляции экспрессии вирусных генов и модулирует различные клеточные процессы, включая транскрипцию, апоптоз и пролиферацию. Он секретируется инфицированными клетками и может воздействовать на соседние клетки, нарушая функции опухолевых супрессоров (p53 и pRb), что приводит к неконтролируемому росту клеток и подавлению апоптоза. Tat также влияет на экспрессию генов, связанных с клеточным циклом (например, циклинзависимые киназы), и активирует сигнальные пути, такие как NF-κB, которые участвуют в воспалении и онкогенезе. Эти механизмы, включая хроническое воспаление и нарушение регуляции клеточного роста, могут способствовать развитию колоректального рака [83].

В исследовании D. Nuynh и соавт. изучили потенциальную роль белка Tat ВИЧ, известного своими онкогенными свойствами, в развитии КРР. Белок Tat способен секретироваться инфицированными клетками и проникать в неинфицированные, что позволяет ему влиять на различные клеточные процессы. Используя две линии клеток колорек-

тального рака, LIM1215 и LIM2537, исследователи обнаружили, что Tat ингибирует эпителиальную цитодифференцировку, что является одним из ключевых признаков злокачественной трансформации. Кроме того, Tat блокирует апоптоз *in vitro*, что способствует выживанию раковых клеток, и ускоряет образование опухолей *in vivo*. Важным открытием стало то, что Tat значительно усиливает миграцию раковых клеток даже в отсутствие сыворотки плода телят, что указывает на его способность стимулировать инвазивность и метастазирование опухолей. Основными механизмами, связанными с онкогенным действием Tat в контексте КРР, являются его способность ингибировать апоптоз и эпителиальную дифференцировку, а также стимулировать миграцию клеток, что в совокупности способствует прогрессированию рака и формированию метастазов [84].

H. L. Vumpers и соавт. провели исследование, в котором изучили цитотоксическое действие белка Nef ВИЧ-1 и его пептида на клетки рака человека *in vitro* и *in vivo* в модели ксенотрансплантата. Исследователи имплантировали опухоль колоректального рака человека в подкожную ткань мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом и дважды в неделю вводили апоптотический пептид Nef. В результате опухоли, обработанные пептидом Nef, показали значительное подавление роста — до 300% по сравнению с нелечеными контрольными опухолями. Установлено, что пептиды Nef вызывают апоптоз в опухолевых клетках толстой кишки, аналогичный эффекту, наблюдаемому в CD4-клетках при секреции белка Nef ВИЧ-1. Полученные данные свидетельствуют о потенциале пептидов Nef для ингибирования роста колоректального рака человека [85].

Антиретровирусные препараты (АРВП), включая ингибиторы протеазы, продемонстрировали противоопухолевую эффективность при колоректальном раке и его метастазах, благодаря плеiotропным эффектам, таким как подавление инвазии, ангиогенеза, воспалительных цитокинов, пролиферации клеток и индукция апоптоза, что открывает новые перспективы для их использования в онкологии [86]. Например, ралтегравир, являясь ингибитором интегразы ВИЧ-1, также демонстрирует способность подавлять экспрессию Fascin-1 — ключевого белка, ассоциированного с процессами клеточной миграции и метастазирования [87]. Аналогично, зидовудин, являясь нуклеотидным аналогом, ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ

и способен восстанавливать чувствительность к цисплатину при резистентных формах рака, что обусловило его применение в комбинации с 5-фторурацилом для терапии метастатического КРР [88]. Тенофовир, широко используемый в терапии ВИЧ, продемонстрировал многообещающие результаты в лечении аденокарциномы у крыс, при этом исследование D. A. Sherif и соавт. показали, что высокая доза тенофовира (50 мг/кг) обладает противоопухолевой активностью в отношении КРР, за счет подав-

лежащих в основе канцерогенеза, позволит разработать персонализированные подходы к терапии, направленные на улучшение прогноза и качества жизни пациентов. Особое внимание следует уделить изучению роли хронического воспаления, иммуносупрессии и вирусных коинфекций в развитии КРР, а также поиску новых биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга заболевания.

Комбинированный подход, включающий АРТ, противовирусные препараты, иммунотерапию

Таблица

Основные механизмы взаимодействия ВИЧ, герпесвирусов и микроокружения опухоли в развитии колоректального рака

Table

The main mechanisms of interaction between HIV, herpesviruses, and the tumor microenvironment in the development of colorectal cancer

Аспект	Основные положения / Механизмы
ВИЧ как фактор риска КРР	У ЛЖВ повышен риск развития не-СПИД-ассоциированных злокачественных новообразований (пАДМ), включая КРР. Риск КРР повышен при коинфекции ВИЧ/HSV. Опухоли характеризуются более агрессивным течением и ранним дебютом
Роль хронического воспаления и иммуносупрессии	Хроническое воспаление, дисбиоз кишечника и микробная транслокация способствуют канцерогенезу. ВИЧ повреждает кишечный барьер, аналогично ВЗК. Даже на АРТ сохраняется высокий уровень иммунной активации в кишечнике
Роль герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ)	ВЭБ: обнаруживается в тканях КРР, модулирует сигнальные пути (Wnt), индуцирует метилирование ДНК, создает иммуносупрессивное микроокружение. ЦМВ: ассоциирован с повышенным риском КРР (ДНК выявляется в 27,5% опухолей). Усиливает пролиферацию, миграцию и эпителиально-мезенхимальный переход в клетках КРР
Влияние на микроокружение опухоли	ВИЧ и герпесвирусы изменяют цитокиновый профиль (повышение IL-6, TNF- α , IL-10). Нарушение функции иммунных клеток (снижение CD8 ⁺ , увеличение Tregs, поляризация макрофагов в M2-фенотип). Вирусные белки (LMP1, Tat) способствуют ангиогенезу, инвазии и метастазированию
Потенциальные терапевтические стратегии	АРТ-препараты: ралтегравир (ингибирует Fcscin-1), тенофовир (подавляет пролиферацию и воспаление), зидовудин (восстанавливает чувствительность к химиотерапии). Комбинированная терапия: АРТ + иммунотерапия + таргетные препараты. Подавление вирусных коинфекций
Диагностика и мониторинг	Необходимость раннего скрининга КРР у ЛЖВ, особенно из групп риска. Исследование молекулярных профилей опухолей (наличие вирусной ДНК, мутации). Оценка иммунного статуса и вирусной нагрузки в тканях
Выводы и перспективы	Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных схем лечения. Важная роль междисциплинарного подхода (инфекционисты, онкологи, иммунологи). Перспективны стратегии, направленные на подавление вирусной репликации и модуляцию иммунного ответа

ления пролиферации клеток, окислительного стресса и воспалительных процессов [89].

Заключение. Таким образом, дальнейшие исследования в области взаимосвязи ВИЧ-инфекции, вирусных коинфекций и КРР необходимы для разработки эффективных стратегий профилактики, ранней диагностики и лечения ЗНО у ЛЖВ. Углубление понимания молекулярных механизмов,

и таргетные методы лечения, может стать ключом к улучшению исходов у ВИЧ-позитивных пациентов с КРР. Междисциплинарное сотрудничество между патологами, онкологами, инфекционистами и иммунологами необходимо для разработки комплексных стратегий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от КРР в этой уязвимой группе пациентов (таблица).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laurence J. «AIDS at a Crossroads»: Highlights from the 2024 UNAIDS Report // *AIDS Patient Care STDS*. 2024. Vol. 38. P. 493–494. <https://doi.org/10.1089/apc.2024.0172>.
2. May M.T., Gompels M., Delpech V., Porter K., Orkin C., Kegg S., Hay P., Johnson M., Palfreeman A., Gilson R., Chadwick D., Martin F., Hill T., Walsh J., Post F., Fisher M., Ainsworth J., Jose S., Leen C., Nelson M., Anderson J., Sabin C. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy // *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 1193–1202. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000243>.
3. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. [HIV infection in adults. Clinical guidelines. 2024 (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_2.
4. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies // *AIDS*. 2008. Vol. 22. P. 2143–2153. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283112b77>.
5. Ehren K., Hertenstein C., Kümmerle T., Vehreschild J.J., Fischer J., Gillor D., Wyen C., Lehmann C., Cornely O.A., Jung N., Gravemann S., Platten M., Wasmuth J.C., Rockstroh J.K., Boesecke C., Schwarze-Zander C., Fätkenheuer G. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne–Bonn cohort // *Infection*. 2014. Vol. 42. P. 135–140. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0535-7>.
6. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S., Novak R.M., Moorman A.C., Tong T.C., Holmberg S.D., Brooks J.T. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003 // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 728–736. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005>.
7. Leatherwood J.L. Gastric adenocarcinoma associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1991. Vol. 91, No. 7. P. 695–697. PMID: 1938507.
8. Kan M., Wong P.H.P., Press N., Wiseman S.M. Colorectal and anal cancer in HIV/AIDS patients: A comprehensive review // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2014. Vol. 14. P. 395–405. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.877843>.
9. Bini E.J., Park J., Francois F. Use of Flexible Sigmoidoscopy to Screen for Colorectal Cancer in HIV-Infected Patients 50 Years of Age and Older // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 1626. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1626>.
10. Sigel C., Cavalcanti M.S., Daniel T., Vakiani E., Shia J., Sigel K. Clinicopathologic Features of Colorectal Carcinoma in HIV-Positive Patients // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016. Vol. 25. P. 1098–1104. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1179>.
11. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024–2023 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV_Surveillance_Report_2024.pdf
12. Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., Розенберг В.Я., Некрасова А.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Гривцова Л.Ю. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк) // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 3. С. 502–507. [Kaprin A.D., Voronin E.E., Rassokhin V.V., Rozenberg V.V., Nekrasova A.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Gritsova L.Y. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 3, pp. 502–507 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201041.
13. Некрасова А.В., Рассохин В.В., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Гусев Д.А. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 593–597. [Nekrasova A.V., Rassokhin V.V., Falaleeva N.A., Gritsova L.Y., Gusev D.A. Malignant neoplasms in HIV patients in Russia: the story over a 20-year period. *Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 4, pp. 593–597 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201291.
14. Martel C., de, Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // *Lancet Glob. Health*. 2020. Vol. 8. P. 180–190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
15. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2024. Vol. 74. P. 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 276 p. (In Russ.)]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
17. Arnold M., Abnet C.C., Neale R.E., Vignat J., Giovannucci E.L., McGlynn K.A., Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No 1. P. 335–349. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068. PMID: 32247694; PMCID: PMC8630546.
18. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // *Поволжский онкологический вестник*. 2021. Т. 12, № 4 (48). С. 52–59. [Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Volga Oncological Bulletin*, 2021, Vol. 12, No. 4 (48), pp. 52–59 (In Russ.)]. EDN CMPKOS. URL: <https://oncovestnik.ru/archive/2021/2021-4/kolorektalnyj-rak-epidemiologiya-i-factory-riska>.
19. Pollock A.M., Quirke P. Adenoma screening and colorectal cancer // *BMJ*. 1991. Vol. 303. P. 3–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6793.3>.

20. Ahmad R., Singh J.K., Wunnava A., Al-Obeed O., Abdulla M., Srivastava S.K. Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2021. Vol. 47, No. 3. P. 14. doi: 10.3892/ijmm.2021.4847. PMID: 33655327; PMCID: PMC7834960.
21. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer // *Major Probl. Pathol.* 1978. Vol. 10. P. 126–152. PMID: 359941.
22. Li F., Lai M. Colorectal cancer, one entity or three // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2009. Vol. 10. P. 219–229. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0820273>.
23. Markman J.L., Shiao S.L. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer // *J. Gastrointest. Oncol.* 2015. Vol. 6, No. 2. P. 208–223. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077. PMID: 25830040; PMCID: PMC4311093.
24. Nasi M., Pinti M., Mussini C., Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives // *Immunol. Lett.* 2014. Vol. 161, No. 2. P. 184–188. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.008. PMID: 24487059.
25. Хрянин А.А., Пушкарёв Е.В., Бочарова В.К. ВИЧ-инфекция и микробиом кишечника // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2023. Т. 15, № 4. С. 25–35. [Khryanin A.A., Pushkarev E.V., Bocharova V.K. HIV infection and the gut microbiome. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2023. Vol. 15, No. 4, pp. 25–35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>.
26. Yoder A.C., Guo K., Dillon S.M., Phang T., Lee E.J., Harper M.S., Helm K., Kappes J.C., Ochsenbauer C., McCarter M.D., Wilson C.C., Santiago M.L. The transcriptome of HIV-1 infected intestinal CD4+ T cells exposed to enteric bacteria // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13, No. 2. P. e1006226. doi: 10.1371/journal.ppat.1006226. PMID: 28241075; PMCID: PMC5344538.
27. Marchetti G., Bellistri G.M., Borghi E., Tincati C., Ferramosca S., La Francesca M., Morace G., Gori A., Monforte A.D. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy // *AIDS.* 2008. Vol. 22, No. 15. P. 2035–2038. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283112d29. PMID: 18784466.
28. Poles M.A., Boscardin W.J., Elliott J., Taing P., Fuerst M.M.P., McGowan I., Brown S., Anton P.A. Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43. P. 65–68. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000230524.71717.14>.
29. Yukl S.A., Gianella S., Sinclair E., Epling L., Li Q., Duan L., Choi A.L.M., Girling V., Ho T., Li P., Fujimoto K., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Haase A.T., Günthard H.F., Fischer M., Shergill A.K., McQuaid K., Havlir D.V., Wong J.K. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy // *J. Infect Dis.* 2010. Vol. 202, No. 10. P. 1553–1561. <https://doi.org/10.1086/656722>.
30. Yukl S.A., Shergill A.K., McQuaid K., Gianella S., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Sinclair E., Günthard H.F., Fischer M., Wong J.K., Havlir D.V. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy // *AIDS.* 2010. Vol. 24. P. 2451–2460. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833ef7bb>.
31. Peng X., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Bessissow T., Chomont N., Routy J.P. Differences in HIV burden in the inflamed and non-inflamed colon from a person living with HIV and ulcerative colitis // *J. Virus Erad.* 2021. Vol. 7, No. 1. P. 100033. doi: 10.1016/j.jve.2021.100033. PMID: 33664976; PMCID: PMC7906891.
32. Brenchley J.M., Douek D.C. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis // *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2008. Vol. 3. P. 356–361. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3282f9ae9c>.
33. Alzahrani J., Hussain T., Simar D., Palchaudhuri R., Abdel-Mohsen M., Crowe S.M., Mbogo G.W., Palmer C.S. Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: Parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 46. P. 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.027>.
34. Skamnelos A., Tatsioni A., Katsanos K.H., Tsianos V., Christodoulou D., Tsianos E.V. CD4 count remission hypothesis in patients with inflammatory bowel disease and human immunodeficiency virus infection: a systematic review of the literature // *Ann. Gastroenterol.* 2015. Vol. 28, No. 3. P. 337–346. PMID: 26126511; PMCID: PMC4480170.
35. Di Stefano M., Favia A., Monno L., Lopalco P., Caputi O., Scardigno A.C., Pastore G., Fiore JR., Angarano G. Intracellular and cell-free (infectious) HIV-1 in rectal mucosa // *J. Med Virol.* 2001. Vol. 65. P. 637–643. <https://doi.org/10.1002/jmv.2084>.
36. Isnard S., Ramendra R., Dupuy F.P., Lin J., Fombuena B., Kokinov N., Kema I., Jenabian M.-A., Lebouché B., Costiniuk C.T., Ancuta P., Bernard N.F., Silverman M.S., Lakatos P.L., Durand M., Tremblay C., Routy J.-P. Montreal Primary HIV Infection Study the CC of HSP and the CH and ACG. Plasma Levels of C-Type Lectin REG3 and Gut Damage in People With Human Immunodeficiency Virus // *J. Infect Dis.* 2020. Vol. 221. P. 110–121. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz423>.
37. Zeitz M., Ullrich R., Schneider T., Kewenig S., Hohloch K., Riecken E.O. HIV/SIV enteropathy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 859. P. 139–148. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11118.x>.
38. Crum-Cianflone N.F. HIV and the Gastrointestinal Tract // *Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltim Md).* 2010. Vol. 18. P. 283–285. <https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e3181f1038b>.

39. Dillon S.M., Lee E.J., Kotter C.V., Austin G.L., Dong Z., Hecht D.K., Gianella S., Siewe B., Smith D.M., Landay A.L., Robertson C.E., Frank D.N., Wilson C.C. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia // *Mucosal Immunol.* 2014. Vol. 7. P. 983–994. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.116>.
40. Gianella S., Massanella M., Wertheim J.O., Smith D.M. The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 212. P. 845–852. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv148>.
41. Gianella S., Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 214. P. 67–74. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw217>.
42. Maidji E., Somsouk M., Rivera J.M., Hunt P.W., Stoddart C.A. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. P. e1006202. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006202>.
43. Gianella S., Chaillon A., Mutlu E.A., Engen P.A., Voigt R.M., Keshavarzian A., Losurdo J., Chakradeo P., Lada S.M., Nakazawa M., Landay A.L. Effect of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus replication on intestinal mucosal gene expression and microbiome composition of HIV-infected and uninfected individuals // *AIDS.* 2017. Vol. 31. P. 2059–2067. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001579>.
44. Mirzaei H., Goudarzi H., Eslami G., Faghhihloo E. Role of viruses in gastrointestinal cancer // *J. Cell Physiol.* 2018. Vol. 233. P. 4000–4014. <https://doi.org/10.1002/jcp.26194>.
45. Marongiu L., Allgayer H. Viruses in colorectal cancer // *Mol. Oncol.* 2022. Vol. 16. P. 1423–1450. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13100>.
46. Villiers E.-M., de, Gunst K., Chakraborty D., Ernst C., Bund T., Zur Hausen H. A specific class of infectious agents isolated from bovine serum and dairy products and peritumoral colon cancer tissue // *Emerg. Microbes. Infect.* 2019. Vol. 8. P. 1205–1218. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1651620>.
47. Chen H., Chen X.-Z., Waterboer T., Castro F.A., Brenner H. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 137. P. 12–24. <https://doi.org/10.1002/ijc.29180>.
48. Lieberman P.M. Virology. Epstein-Barr virus turns 50 // *Science.* 2014. Vol. 343. P. 1323–1325. <https://doi.org/10.1126/science.1252786>.
49. Yuen S.T., Chung L.P., Leung S.Y., Luk I.S., Chan S.Y., Ho J. In situ detection of Epstein-Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 1994. Vol. 18. P. 1158–1163. <https://doi.org/10.1097/0000478-199411000-00010>.
50. Cho Y.J., Chang M.S., Park S.H., Kim H.S., Kim W.H. In situ hybridization of Epstein-Barr virus in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes of the gastrointestinal tract // *Hum. Pathol.* 2001. Vol. 32. P. 297–301. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.22766>.
51. Mehrabani-Khasraghi S., Ameli M., Khalily F. Demonstration of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer // *Iran. Biomed. J.* 2016. Vol. 20. P. 302–306. <https://doi.org/10.22045/ibj.2016.08>.
52. Ahmed W., Philip P.S., Tariq S., Khan G. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e99163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099163>.
53. Dukers D.F., Meij P., Vervoort M.B., Vos W., Scheper R.J., Meijer C.J., Bloemena E., Middeldorp J.M. Direct immunosuppressive effects of EBV-encoded latent membrane protein 1 // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 663–670. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.2.663>.
54. Zhao J., Liang Q., Cheung K.-F., Kang W., Lung R.W.M., Tong J.H.M., To K.F., Sung J.J.Y., Yu J. Genome-wide identification of Epstein-Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P. 304–312. <https://doi.org/10.1002/cncr.27724>.
55. Birdwell C.E., Prasai K., Dykes S., Jia Y., Munroe T.G.C., Bienkowska-Haba M., Scott R.S. Epstein-Barr virus stably confers an invasive phenotype to epithelial cells through reprogramming of the WNT pathway // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. P. 10417–10435. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23824>.
56. Cadigan K.M., Waterman M.L. TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. Vol. 4, No. 11. P. a007906. doi: 10.1101/cshperspect.a007906. PMID: 23024173; PMCID: PMC3536346.
57. Horikawa T., Yang J., Kondo S., Yoshizaki T., Joab I., Furukawa M., Pagano J.S. Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 1970–1978. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3933>.
58. Winberg G., Matskova L., Chen F., Plant P., Rotin D., Gish G., Ingham R., Ernberg I., Pawson T. Latent membrane protein 2A of Epstein-Barr virus binds WW domain E3 protein-ubiquitin ligases that ubiquitinate B-cell tyrosine kinases // *Mol. Cell Biol.* 2000. Vol. 20. P. 8526–8535. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.22.8526-8535.2000>.
59. Fernandes Q., Sher G., Prabhu K.S., Kuttikrishnan S., Merhi M., Dermime S., Junejo K., Bhat A.A., Uddin S. Beyond Viral Infections: The Multifaceted Roles of Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus in Shaping the Tumor Microenvironment // *Discov. Med.* 2024. Vol. 36. P. 1–15. <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436180.1>.
60. Revello M.G., Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications // *Rev. Med. Virol.* 2010. Vol. 20. P. 136–55. <https://doi.org/10.1002/rmv.645>.

61. Chiopris G., Veronese P., Cusenza F., Procaccianti M., Perrone S., Daccò V., Colombo C., Esposito S. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516. PMID: 33019752; PMCID: PMC7599523.
62. Pannuti C.S., Vilas Boas L.S., Angelo M.J., Amato Neto V., Levi G.C., de Mendonca J.S., de Godoy C.V. Cytomegalovirus mononucleosis in children and adults: differences in clinical presentation // *Scand. J. Infect. Dis.* 1985. Vol. 17. P. 153–156. <https://doi.org/10.3109/inf.1985.17.issue-2.05>.
63. Goodrum F. Human Cytomegalovirus Latency: Approaching the Gordian Knot // *Ann. Rev. Virol.* 2016. Vol. 3. P. 333–357. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042422>.
64. Geder K.M., Lausch R., O'Neill F., Rapp F. Oncogenic transformation of human embryo lung cells by human cytomegalovirus // *Science*. 1976. Vol. 192. P. 1134–1137. <https://doi.org/10.1126/science.179143>.
65. Doniger J., Muralidhar S., Rosenthal L.J. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate // *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. Vol. 12. P. 367–382. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.3.367>.
66. Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous // *Curr. Opin. Virol.* 2019. Vol. 39. P. 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.08.003>.
67. Lv Y.-L., Han F.-F., An Z.-L., Jia Y., Xuan L.-L., Gong L.-L., Zhang W., Ren L.-L., Yang S., Liu H., Liu L.-H. Cytomegalovirus Infection Is a Risk Factor in Gastrointestinal Cancer: A Cross-Sectional and Meta-Analysis Study // *Intervirol.* 2020. Vol. 63. P. 10–16. <https://doi.org/10.1159/000506683>.
68. Bai B., Wang X., Chen E., Zhu H. Human cytomegalovirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 76735–76742. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12523>.
69. Akintola-Ogunremi O., Luo Q., He T.C., Wang H.L. Is cytomegalovirus associated with human colorectal tumorigenesis? // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 123, No 2. P. 244–249. PMID: 15842049.
70. Chen H.-P., Jiang J.-K., Chen C.-Y., Chou T.-Y., Chen Y.-C., Chang Y.-T., Lin S.-F., Chan C.-H., Yang C.-Y., Lin C.-H., Lin J.-K., Cho W.-L., Chan Y.-J. Human cytomegalovirus preferentially infects the neoplastic epithelium of colorectal cancer: a quantitative and histological analysis // *J. Clin. Virol.* 2012. Vol. 54. P. 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.04.007>.
71. Teo W.H., Chen H.P., Huang J.C., Chan Y.J. Human cytomegalovirus infection enhances cell proliferation, migration and upregulation of EMT markers in colorectal cancer-derived stem cell-like cells // *Int. J. Oncol.* 2017. Vol. 51, No. 5. P. 1415–1426. doi: 10.3892/ijo.2017.4135. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29048611; PMCID: PMC5642395.
72. Jault F.M., Jault J.M., Rucht F., Fortunato E.A., Clark C., Corbeil J., Richman D.D., Spector D.H. Cytomegalovirus infection induces high levels of cyclins, phosphorylated Rb, and p53, leading to cell cycle arrest // *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 6697–6704. <https://doi.org/10.1128/JVI.69.11.6697-6704.1995>.
73. Luo M.H., Rosenke K., Czornak K., Fortunato E.A. Human cytomegalovirus disrupts both ataxia telangiectasia mutated protein (ATM)- and ATM-Rad3-related kinase-mediated DNA damage responses during lytic infection // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 1934–1950. <https://doi.org/10.1128/JVI.01670-06>.
74. Clement M., Humphreys I.R. Cytokine-Mediated Induction and Regulation of Tissue Damage During Cytomegalovirus Infection // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 78. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00078>.
75. Maussang D., Langemeijer E., Fitzsimons C.P., Stigter-van Walsum M., Dijkman R., Borg M.K., Slinger E., Schreiber A., Michel D., Tensen C.P., van Dongen G.A.M.S., Leurs R., Smit M.J. The human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes angiogenesis and tumor formation via cyclooxygenase-2 // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. P. 2861–2869. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2487>.
76. Sheng J., Sun H., Yu F.-B., Li B., Zhang Y., Zhu Y.-T. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer // *Int. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 17. P. 1095–1101. <https://doi.org/10.7150/ijms.44439>.
77. Yarchoan R., Uldrick T.S. HIV-Associated Cancers and Related Diseases // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 1029–1041. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615896>.
78. Palefsky J.M. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era // *Curr. Opin. in HIV and AIDS*. 2017. Vol. 12, No. 1. P. 26–30. doi: 10.1097/COH.0000000000000336.
79. Kelly T.-A., Kim S., Jemmott L.S., Jemmott J.B. Predictors of Colorectal Cancer Screening Among African American Men Living with HIV // *J. Community Health*. 2021. Vol. 46. P. 1099–1106. <https://doi.org/10.1007/s10900-021-00997-y>.
80. Darvishian M., Butt Z.A., Wong S., Yoshida E.M., Khinda J., Otterstatter M., Yu A., Binka M., Rossi C., McKee G., Pearce M., Alvarez M., Wong J., Cook D., Grennan T., Buxton J., Tyndall M., Woods R., Krajden M., Bhatti P., Janjua N.Z. Elevated risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers among HCV, HBV and/or HIV (co)infected individuals in a population based cohort in Canada // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2021. Vol. 13. P. 1758835921992987. <https://doi.org/10.1177/1758835921992987>.
81. Palella F.J., Baker R.K., Moorman A.C., Chmiel J.S., Wood K.C., Brooks J.T., Holmberg S.D. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43. P. 27–34. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000233310.90484.16>.

82. Yu X., Li Z. The role of TARBP2 in the development and progression of cancers // *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37. P. 57–60. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4273-6>.
83. Musinova Y.R., Sheval E.V., Dib C., Germini D., Vassetzky Y.S. Functional roles of HIV-1 Tat protein in the nucleus // *Cell Mol Life Sci.* 2016. Vol. 73. P. 589–601. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2077-x>.
84. Huynh D., Vincan E., Mantamadiotis T., Purcell D., Chan C.-K., Ramsay R. Oncogenic properties of HIV-Tat in colorectal cancer cells // *Curr HIV Res.* 2007. Vol. 5. P. 403–409. <https://doi.org/10.2174/157016207781023974>.
85. Bumpers H.L., Huang M.-B., Powell M., Grizzle W.E., Lillard J.W., Okoli J., Bond V.C. Effects of HIV-1 Nef, a cytotoxic viral protein, on the growth of primary colorectal cancer // *Cancer Biol. Ther.* 2005. Vol. 4. P. 65–69. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.1.1377>.
86. Chow W.A., Jiang C., Guan M. Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: back to the future? // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 61–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70334-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70334-6).
87. Albuquerque-González B., Bernabé-García Á., Bernabé-García M., Ruiz-Sanz J., López-Calderón F.F., Gonnelli L., Banci L., Peña-García J., Luque I., Nicolás F.J., Cayuela-Fuentes M.L., Luchinat E., Pérez-Sánchez H., Montoro-García S., Conesa-Zamora P. The FDA-Approved Antiviral Raltegravir Inhibits Fascin1-Dependent Invasion of Colorectal Tumor Cells In Vitro and In Vivo // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 861. <https://doi.org/10.3390/cancers13040861>.
88. Falcone A., Danesi R., Dargenio F., Pfanner E., Brunetti I., Del Tacca M., Nethersell A.B., Conte P.F. Intravenous azidothymidine with fluorouracil and leucovorin: a phase I-II study in previously untreated metastatic colorectal cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 729–736. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.729>.
89. Sherif D.A., Makled M.N., Sudek G.M. The HIV reverse transcriptase Inhibitor Tenofovir suppressed DMH/HFD-induced colorectal cancer in Wistar rats // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 35. P. 940–954. <https://doi.org/10.1111/icip.12679>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.06.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин. Вклад в сбор данных — П. А. Ведяпин, А. С. Бучака, Н. К. Шахпазян, Е. О. Зенцова, А. Ю. Вахонин, Е. В. Цыганова, Н. К. Садыхов. Вклад в анализ данных и выводы — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин. Вклад в подготовку рукописи — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин, Е. В. Цыганова.

Сведения об авторах:

Мидибер Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: midiber@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1426-968X; SPIN 6891-6636;

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2052-914X; SPIN 2086-7513;

Ведяпин Павел Александрович — врач-патологоанатом ГБУЗ Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, старший научный сотрудник группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: wediarpin@mail.ru; ORCID 0000-0002-4194-0272; SPIN 3318-0482;

Бучака Антон Сергеевич — и.о. руководителя референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: abrao62@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3580-1492; SPIN 2416-2075;

Шахпазян Николай Константинович — кандидат медицинских наук, заведующий группой — врач клинической лабораторной диагностики, группа молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии и биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: nshakhpazyan@gmail.com; ORCID 0000-0003-3386-7746; SPIN 2498-7806;

Зенцова Елизавета Олеговна — врач-патологоанатом группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: liza-zentsova@mail.ru; ORCID 0009-0004-5961-8355;

Вахонин Алексей Юрьевич — заведующий отделением врач-эндоскопист государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: VakhoninAY@zdrav.mos.ru; ORCID 0009-0009-2470-6730;

Цыганова Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, заведующая научно-клиническим отделом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: TsyganovaElena@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3410-2510;

Садыхов Николай Кязимович — научный сотрудник группы молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: drawnpman@mail.ru; ORCID 0000-0002-3800-1506; SPIN 5237-2756.