

УДК 578.825.13:616-036.22

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-1-24-36>

ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР И СВЯЗАННЫЕ С НИМ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ. ЧАСТЬ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

^{1,4}Д. Д. Круглова*, ³А. М. Клементьев, ^{1,2}Е. В. Загальская, ²С. С. Бурдаева, ^{1,2}В. В. Рассохин

¹Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

⁴Городская поликлиника № 17, Санкт-Петербург, Россия

Аналитический обзор состоит из двух взаимно связанных частей, посвященных вирусу герпеса человека 4 типа, или вирусу Эпштейна–Барр (ВГЧ-4, ВЭБ). В первой части рассмотрены особенности эпидемического процесса и распространения ВЭБ-инфекции, цитоморфологические характеристики вирусной частицы, аспекты этиопатогенеза ВЭБ-ассоциированных заболеваний у человека. Особое внимание уделено уникальности молекулярно-генетических стадий и форм существования ВЭБ, факторам риска, повышающих восприимчивость к патогену, а также состояниям, способствующим реактивации вируса. Представленные сведения свидетельствуют о сложном взаимодействии патогена с иммунной системой человека, включая механизмы, способствующие пожизненной персистенции вируса в организме.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4), эпидемический процесс, факторы риска, инфекционный мононуклеоз, строение вируса, патогенез, иммунная система

* Контакт: Круглова Дарья Дмитриевна, dasha-ddb@mail.ru

EPSTEIN–BARR VIRUS AND RELATED PATHOLOGICAL PROCESSES. PART 1. EPIDEMIOLOGICAL AND ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF EPSTEIN–BARR VIRUS-ASSOCIATED INFECTION

^{1,4}D. D. Kruglova*, ³A. M. Klementyev, ^{1,2}E. V. Zagalskaya, ²S. S. Burdaeva, ^{1,2}V. V. Rassokhin

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³AIDS Center of the Leningrad region, St. Petersburg, Russia

⁴City Polyclinic No. 17, St. Petersburg, Russia

This analytical review consists of two interconnected parts devoted to human herpesvirus type 4, or Epstein–Barr virus (HHV-4, EBV). The first part examines the characteristics of the epidemic process and spread of EBV infection, the cytomorphological characteristics of the viral particle, and aspects of the etiopathogenesis of EBV-associated diseases in humans. Particular attention is paid to the unique molecular genetic stages and forms of EBV, risk factors that increase susceptibility to the pathogen, and conditions that promote viral reactivation. The presented data demonstrate a complex interaction between the pathogen and the human immune system, including mechanisms that facilitate lifelong persistence of the virus in the body.

Keywords: Epstein–Barr virus, human herpesvirus type 4 (HHV-4), epidemic process, risk factors, infectious mononucleosis, viral structure, pathogenesis, immune system

* Contact: Kruglova Darya Dmitrievna, dasha-ddb@mail.ru

© Круглова Д.Д. и соавт., 2026 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Круглова Д.Д., Клементьев А.М., Загальская Е.В., Бурдаева С.С., Рассохин В.В. Вирус Эпштейна–Барр и связанные с ним патологические процессы. Часть 1. Эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты инфекции, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2026. Т. 18, № 1. С. 24–36, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-1-24-36>.

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

For citation: Kruglova D.D., Klementyev A.M., Zagalskaya E.V., Burdaeva S.S., Rassokhin V.V. Epstein–Barr virus and related pathological processes. Part 1. Epidemiological and etiopathogenetic aspects of Epstein–Barr virus-associated infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2026. Vol. 18, No. 1. P. 24–36, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-1-24-36>.

Введение. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, или вирус герпеса человека 4 типа — ВГЧ-4) является представителем семейства герпесвирусов, а также первым идентифицированным онкогенным вирусом человека, способным к бессимптомной пожизненной персистенции в организме. По оценкам, более 250 000 случаев рака и 2% всех смертей ежегодно связаны с онкогенным потенциалом ВЭБ [1]. Наряду с этим вирус ассоциируется с широким спектром доброкачественных патологических состояний — инфекционным мононуклеозом (ИМ), заболеваниями полости рта, функциональными нарушениями иммунитета, рассеянным склерозом (РС) и аутоиммунными заболеваниями (АИЗ).

Хотя молекулярная биология ВЭБ и связанные с ним заболевания непрерывно исследуются на протяжении почти 60 лет, механизм вирус-опосредованной трансформации, а также точная роль ВЭБ в развитии этих заболеваний остаются серьезной проблемой, требующей полного изучения. До сих пор отсутствует точное понимание, почему лишь небольшая часть людей страдает клиническими проявлениями, связанными с вирусом заболеваниями и злокачественными новообразованиями.

В настоящем аналитическом обзоре предпринята попытка целевого обобщения материала, посвященного эпидемиологическим особенностям ВЭБ-инфекции в мире и Российской Федерации (РФ), рассмотрены предрасполагающие факторы развития заболевания, а также иммунопатологический механизм взаимодействия вируса и организма человека.

Цель: провести анализ открытых данных, посвященных морфологической структуре вируса Эпштейна–Барр, выявить эпидемиологические особенности, факторы риска инфицирования и вирусной реактивации с представлением современных данных об иммунопатогенезе заболевания.

История открытия и исследования ВЭБ. Вирус Эпштейна–Барр был обнаружен с помощью элек-

тронной микроскопии клеток, культивированных из свежей биопсии африканской лимфомы Беркитта (ЛБ), в лаборатории докторами Энтони Эпштейном и Ивонной Барр в 1964 г. Почти сразу же возникли предположения о том, что вирус может быть вовлечен в онкогенез некоторых заболеваний.

В 1966 г. исследования антител к ВЭБ показали их высокий уровень у пациентов с ЛБ и назофарингеальной карциномой (НФК), а также у здоровых доноров. В 1968 г. было показано, что ВЭБ является возбудителем инфекционного мононуклеоза (ИМ) [2, 3]. В 1970 г. подтверждено присутствие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВЭБ в клетках ЛБ, а также в экстрактах из образцов анапластической НФК, полученных из биопсий пациентов. Позднее специфичные для ВЭБ нуклеиновые кислоты были идентифицированы в нейронных клетках-предшественниках (НПК).

В 1980-х гг. было обнаружено, что ВЭБ тесно связан с неходжкинской лимфомой (НХЛ) и волосатой лейкоплакией полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов. С тех пор ДНК ВЭБ обнаруживали в тканях, полученных от пациентов с различными онкологическими патологиями: посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями (ПТЛЗ); лимфомой Ходжкина; Т-клеточной лимфомой; лейкоемией НК-клеток и другими Т-клеточными, НКТ-клеточными и НК-клеточными лимфо-пролиферативными заболеваниями, а также некоторыми эпителиальными злокачественными новообразованиями (ЗНО), включая лимфоэпителиомоподобную карциному (ЛЭПК), аденокарциному желудка, рак молочной железы и печени. В 1997 г. накопленные данные позволили Всемирной организации здравоохранения классифицировать ВЭБ как онкогенный патоген 1 группы.

В исследованиях последних лет было показано, что частота развития РС и АИЗ коррелирует с реактивацией ВЭБ-инфекции и нарушением функционального иммунного контроля над вирусом [4].

Эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции. Вирус Эпштейна–Барр поражает почти 90% населения мира, однако первичные показатели инфицирования ВЭБ различаются в зависимости от географического региона, возраста и социально-экономического статуса, при этом более высокие показатели инфицирования наблюдаются в развивающихся странах. Чаше ВЭБ инфицируются в детском возрасте, у 35–50% подростков развивается инфекционный мононуклеоз примерно через месяц после первичного контакта с вирусом. Было высказано предположение, что почти все дети в развивающихся странах серопозитивны по вирусу Эпштейна–Барр к 6 годам, в отличие от развитых стран, где серопозитивность достигает пика в возрасте 2–4 и 14–18 лет, а затем увеличивается с возрастом [5–7].

Эпидемическая ситуация в мире и Российской Федерации (РФ) по вирусной инфекции Эпштейна–Барр (ВЭБ-инфекции) относится к наиболее важным проблемам медицинской популяционной экологии, требует серьезного изучения [6]. Отечественные исследования указывают не только на широкое распространение вируса в популяции человека, но и на высокую интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции на современном этапе, которая может быть оценена, в том числе, при помощи показателя заболеваемости. Однако практически во всех государствах имеются трудности в организации регистрации и достоверного учета случаев первичной острой ВЭБ-инфекции. В ряде стран, в том числе в РФ, учету подлежит только острое состояние — инфекционный мононуклеоз, основным возбудителем которого является ВЭБ [7].

Тем не менее немногочисленные данные литературы свидетельствуют о росте частоты регистрации ИМ на протяжении последних лет. Так, в Великобритании число лиц, госпитализированных в стационары по поводу ИМ в 2002–2013 гг., существенно увеличилось. В публикациях отечественных авторов приводятся данные, характеризующие заболеваемость как в отдельных субъектах, так и в стране в целом. Рост показателей в 2006–2015 гг. отмечен в Пермском крае, в 2006–2017 гг. — в Иркутской области, в 2000–2006, 2010–2016 гг. — в Набережных Челнах, в 2009–2013 гг. — в Архангельской области, в 2000–2016 гг. — в РФ в целом [8].

Выводы, представленные в исследовании [9], показали значительные различия в региональной

структуре распространения ВЭБ. Жители северных регионов России менее подвержены раннему инфицированию, в сравнении с жителями юга и центральной полосы. Выяснилось, что районы Сибири и Дальнего Востока отличаются меньшей частотой инфицирования, возможно, благодаря холодному климату и изолированности населенных пунктов [9].

Сообщается и о географических различиях в частоте и распространенности различных клинических форм ВЭБ-инфекции [10]. Распространенность ВЭБ варьирует по географическим регионам: наиболее высокая — в Северной Африке (Алжир, Тунис) и Китае, наиболее низкая — в Северной Европе (Дания, Голландия).

ВЭБ в зависимости от различий в ассоциированных с ВЭБ генах *EBNA-2* и *EBNA-3* состоит из двух различных генотипов, типа 1 и 2, или А и В соответственно, на 70–85% гомологичных между собой. Было показано, что ВЭБ типа 1 имеет всемирное распространение, тогда как ВЭБ типа 2 особенно распространен в странах Африки к югу от Сахары. Эти штаммы различаются по своей способности вызывать трансформацию роста: тип 1 более эффективно трансформирует В-клетки в лимфобластоидные клеточные линии, чем тип 2 [11].

Пути передачи ВЭБ-инфекции. Вирус Эпштейна–Барр относится к высоко контагиозным вирусам и передается различными путями (в том числе прямой контакт между людьми, обмен биологическими жидкостями и взаимодействие с загрязненными поверхностями). Ведущим механизмом остается воздушно-капельный через слюну, респираторные выделения, при кашле и чихании в непосредственной близости от других людей. Также передача ВЭБ-инфекция реализуется контактным механизмом: при поцелуях, использовании общей посуды. Помимо прямого контакта, вирус может передаваться через обмен биологическими жидкостями во время половых контактов, а также совместном использовании игл или другого контаминированного оборудования. Известны случаи передачи ВЭБ при гемотрансфузиях или трансплантации органов от инфицированных доноров [5, 13].

В своей работе М. Avgil (2006) сообщил о случаях трансплацентарной передачи ВЭБ, что привело к поражению сердца, глаз, печени плода [14]. Предполагают возможность интранатального инфицирования вирусом при прохождении ребенка по родовым путям. Грудное молоко кормящих матерей может также содержать ВЭБ, но данный путь вертикальной передачи остается малоизученным (рис. 1).

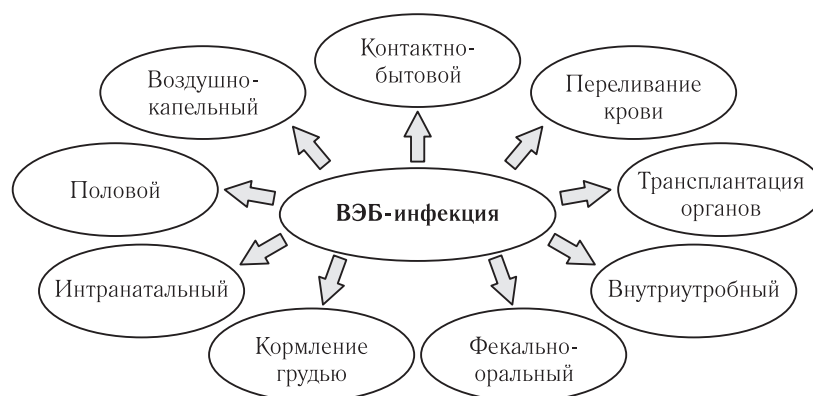


Рис. 1. Механизмы и пути передачи вируса Эпштейна–Барр [12]

Fig. 1. Mechanisms and routes of transmission of the Epstein–Barr virus [12]

ВЭБ обладает низкой устойчивостью в окружающей среде, однако передача через прикосновение к поверхностям или предметам, загрязненным инфицированными биологическими жидкостями, может быть реализована в организованных коллективах и местах скопления людей (школы, детские сады), а также медицинские учреждения, вследствие чего медицинские работники могут быть подвержены более высокому риску инфицирования ВЭБ при контакте с биологическими жидкостями пациентов или загрязненным оборудованием.

Несмотря на то, что первичная инфекция ВЭБ в большинстве случаев протекает бессимптомно, она может привести к инфекционному мононуклеозу (самоограничивающемуся заболеванию, характеризующемуся воспалением лимфатических узлов в области шеи), у некоторых детей в возрасте от 10 до 48 месяцев могут наблюдаться такие симптомы, как лихорадка, тонзиллярный фарингит, выраженная шейная лимфаденопатия и респираторные симптомы, при этом наблюдается большая разница в реакции гетерофильных антител между младенцами младше 2 лет (27,3%), детьми в возрасте от 25 до 48 месяцев (76,2%) и молодыми взрослыми (96%).

Длительное инфицирование ВЭБ непосредственно связано с несколькими злокачественными новообразованиями, такими как лимфома Беркитта (ЛБ), лимфома Ходжкина (ЛХ), Т-клеточные лимфомы, рак носоглотки, рак желудка и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, особенно у людей с иммунодефицитными состояниями (пациенты с ВИЧ-инфекцией, реципиенты трансплантатов, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу ЗНО или АИЗ). У этих пациентов инфицированные вирусом Эпштейна–Барр клетки способны избегать иммунной системы хозяина, обеспечивать

метаболическое перепрограммирование, модулировать апоптоз и способствовать метастазированию и пролиферации ЗНО [7].

В странах Африки к югу от Сахары особенно актуальны для лечения коинфекции вирусом Эпштейна–Барр с ВИЧ, *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium* spp. и другими вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши). Симптомы патологических состояний, связанных с ВЭБ, часто маскируются этими распространенными заболеваниями и остаются недиагностированными, потенциально усугубляя течение вирусной инфекции у человека.

На ЗНО, связанные с вирусом Эпштейна–Барр, приходится приблизительно 1,5% всех случаев онкологических заболеваний у человека в мире, и он является причиной 137 900–208 700 смертей от рака ежегодно [7]. Тот факт, что ВЭБ был первоначально обнаружен в культурах клеток лимфомы Беркитта в Африке, свидетельствует о высоком уровне распространения заболевания в этом регионе (до 80% всех педиатрических пациентов с гематологическими ЗНО), особенно в условиях отсутствия эффективной инфраструктуры здравоохранения и стратегий борьбы с вирусом.

Строение вируса Эпштейна–Барр. Вирус герпеса человека 4 типа относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*. Он обладает сложной и высокоорганизованной структурой, характерной для герпесвирусов, что облегчает его способность инфицировать, реплицироваться и устанавливать латентную инфекцию в клетках человека — в основном в В-лимфоцитах и эпителиальных клетках.

ВЭБ покрыт липидной оболочкой, которая образуется из мембраны клетки-хозяина во время его высвобождения. В структуре оболочки находятся

несколько гликопротеинов (gp), которые играют решающую роль в способности вируса связываться с клетками-хозяевами и проникать в них. Среди них именно *gp350/220* является наиболее распространенным и в основном отвечает за прикрепление к рецептору CD21 В-клеток. В слиянии мембран и проникновении в клетки хозяина также участвуют *gp42*, *gH/gL* и *gB*. При этом *gp42* облегчает проникновение ВЭБ в В-лимфоциты путем связывания с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II, ГКГС II) [15].

Под оболочкой вируса находится тегумент — богатый белками слой, расположенный между оболочкой и капсидом. Тегумент содержит различные вирусные белки, которые помогают на ранних стадиях инфекции, модулируя процессы в клетке-хозяине, и, иницируя транскрипцию вирусных генов. Этот слой играет ключевую роль в формировании внутриклеточной среды, способствующей репликации вируса [16].

Геном вируса Эпштейна–Барр представляет собой линейную двухцепочечную ДНК, молекулу размером приблизительно 172 кб. Он разделен на два сегмента: уникальный длинный (UL) и уникальный короткий (US) регионы, каждый из которых окружен концевыми повторами. Геном ВЭБ кодирует около 80 генов, включая как структурные, так и неструктурные белки. Одной из ключевых особенностей генома ВЭБ является его способность устанавливать пожизненную латентную инфекцию в человеческих В-лимфоцитах. Во время латентности вирус существует внутри клетки-хозяина, не производя активно инфекционные частицы, что позволяет ему избегать иммунной системы и сохраняться в этом состоянии длительно. В этом процессе играют важную роль гены латентности, которые можно классифицировать по различным программам латентности, основываясь на степени экспрессии вирусных генов и белков [17]:

- латентность I — состояние минимальной вирусной активности, обеспечивающее длительную персистенцию с ограниченным обнаружением иммунной системой;

- латентность II — состояние с умеренной вирусной активностью; обычно связана с эпителиальными и некоторыми лимфоидными опухолями;

- латентность III — высокоактивное состояние с выраженной стимуляцией иммунной системы хозяина.

Структурные белки ВЭБ в основном отвечают за сборку вирусной частицы и ее проникновение

в клетки хозяина. К основным структурным белкам вируса Эпштейна–Барр относятся капсидный белок (VP26), белки тегумента (pUL36 и pUL48) и гликопротеины (gp350 и gB). Капсидный белок VP26 имеет решающее значение для образования капсида, в то время как белки тегумента — в сборке вируса и его транспорте внутри клетки-хозяина. Гликопротеины участвуют в прикреплении вируса и его проникновении в клетки-хозяина [15].

Вспомогательные белки, кодируемые геном ВЭБ, необходимы для обеспечения жизненного цикла вируса и его стратегий уклонения от иммунного ответа. К числу таких вспомогательных белков относятся EBNA-1 (ядерный антиген вируса Эпштейна–Барр-1), LMP-1 (латентный мембранный белок-1) и LMP-2A (латентный мембранный белок-2A). Считается, что вирус недавно эволюционировал и приобрел уникальные особенности, зависящие от набора латентных вирусных генов, кодирующих латентные мембранные сигнальные белки 1 и 2 (LMP-1 и -2), ядерные регуляторные белки (EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C и LP) и функциональные рибонуклеиновые кислоты (РНК). В В-лимфоцитах экспрессия этих вирусных продуктов приводит к сильной и потенциально неограниченной пролиферации с возможной трансформацией пролиферирующих клеток в онкологические [16].

EBNA-1 необходим для поддержания вирусной эписомы в делящихся клетках и играет роль в регуляции вирусной транскрипции. LMP-1, LMP-2A — два основных вирусных белка, участвующих в иммортализации В-клеток, имитируют конститутивную активацию рецептора В-клеток и костимулирующей молекулы В-клеток CD40, захватывая сигнальный механизм хозяина.

Геном вируса Эпштейна–Барр сложен и многогранен, при этом как вспомогательные, так и структурные белки кроме участия в репликации вируса, обеспечивают установление латентной инфекции и уклонение от иммунного ответа (рис. 2).

Иммунопатогенез ВЭБ-инфекции. Ввиду наличия тропизма вируса к эпителиальным клеткам носоглотки/ротоглотки и В-лимфоцитам, ВЭБ может проникать в ткани несколькими путями [18]. Достоверно не было установлено по какому сценарию ВЭБ инфицирует клетки, предполагается, что сначала поражаются эпителиальные клетки ротоглотки, где происходит репликация и высвобождение вирионов, вновь образованные вирионы инфицируют В-клетки в лимфоэпителиальных структурах кольца Вальдейера [20].

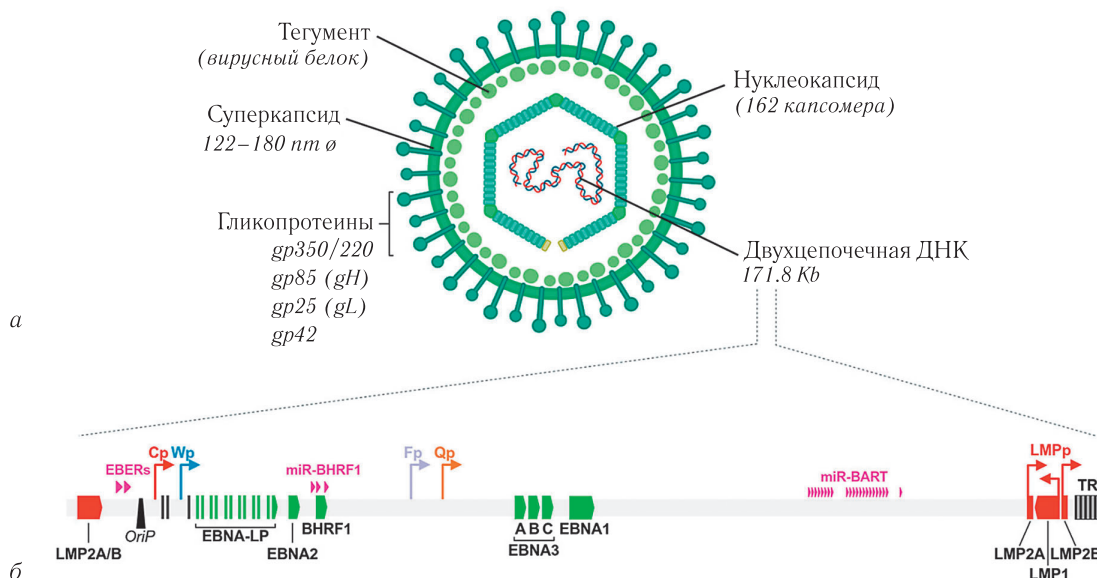


Рис. 2. Структура и геном вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ): *а* — схема, изображающая наиболее важные особенности структуры ВЭБ; *б* — схематическое представление линейаризованного генома EBV. Зеленые и красные прямоугольники представляют латентные гены *EBNA* и *LMP* соответственно. Фиолетовые стрелки обозначают некодирующие РНК (ncRNA). Четыре альтернативных промотора, с которых транскрибируются гены *EBNA*, обозначены цветными стрелками (Cp, Wp, Fp, Qp). OriP — точка начала репликации; TR — терминальные повторы [16]

Fig. 2. Epstein–Barr virus (EBV) structure and genome: *a* — scheme depicting the most relevant features of the EBV structure; *b* — schematic representation of the EBV linearized genome. Green and red boxes represent the *EBNAs* and *LMPs* latent genes, respectively. Violet arrows represent ncRNAs. The four alternative promoters from which *EBNA* genes are transcribed are represented by colored arrows (Cp, Wp, Fp, Qp). OriP — replication origin; TR — terminal repeats [16]

Также существует противоположная точка зрения, предполагающая, что ВЭБ проникает в крипты миндалин, пересекает тонкий слой эпителия и инфицирует наивные В-клетки, находящиеся в слизистом слое [20]. Все эти процессы приводят к активации цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Активация Т-лимфоцитов вызывает активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа, уничтожая инфицированные клетки и вызывая клинические проявления. В результате гибели инфицированных клеток вирус попадает в слюну [21, 22].

При попадании на поверхность клетки-мишени ВЭБ использует один из двух механизмов проникновения — эндоцитоз или слияние с эндоплазматической мембраной. После проникновения вирусного генома в ядро ВЭБ может перейти в *латентное состояние* или в *литическую репликацию*, в зависимости от типа клетки и факторов окружающей среды (рис. 3) [23].

Обе фазы жизненного цикла вируса играют важную роль в вирусном патогенезе и развитии ВЭБ-ассоциированных заболеваний. Однако латентно инфицированные В-клетки преимущественно связаны с ВЭБ-ассоциированными ЗНО из-за нарушения роста клеток, механизмов передачи сигналов и контроля транскрипции ограничен-

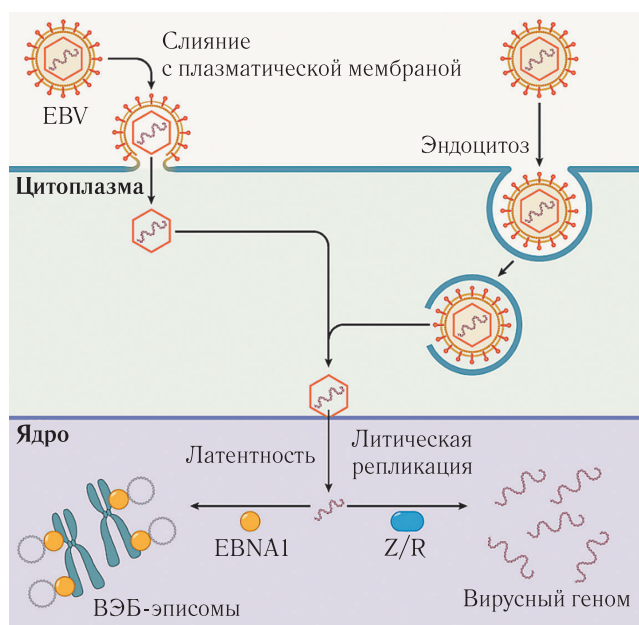


Рис. 3. Механизм проникновения вируса Эпштейна–Барр в клетку [23]

Fig. 3. The mechanism of Epstein–Barr virus penetration into the cell [23]

ным набором продуцируемых латентных генов. Важно, что во время *латентной фазы* вирус присутствует в ядре в виде кольцевых эписом, связанных с хроматином генома хозяина с помощью вирусного белка EBNA-1.

Как правило, после первоначального инфицирования ВЭБ в В-клетках переходит в латентную фазу, характеризующуюся минимальной экспрессией вирусных генов, что позволяет поддерживать персистентную инфекцию.

Трансформация наивных В-лимфоцитов в В-лимфоциты памяти, инфицированных ВЭБ, для установления латентности подразделяется на различные стадии/программы латентности (0–III) в зависимости от экспрессии набора генов и некодирующих РНК, включая шесть *EBNA* (*EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-3A*, *EBNA-3B*, *EBNA-3C* и *EBNA-LP*), три латентных мембранных белков (*LMP-1*, *LMP-2A* и *LMP-2B*) и две некодирующих РНК (*EBER* и микроРНК (*miRNA*)) [24]. Несколько некодирующих РНК ВЭБ (*EBER-1* и *EBER-2*) постоянно и обильно экспрессируются на всех трех типах латентности (I, II и III), что делает их специфическими маркерами для идентификации латентной инфекции. Однако при определенных обстоятельствах вирус может переходить из латентной фазы в *литическую* в В-лимфоцитах и эпителиальных клетках, что приводит к его активной репликации. Во время литической фазы экспрессируется широкий спектр генов ВЭБ для облегчения репликации генома и производства новых вирусных частиц [25].

Многочисленные исследования показали, что именно литическая фаза, приводящая к высокой вирусной нагрузке, является определяющим фактором риска развития ЗНО, вызванных ВЭБ [26]. Инфицированные клетки могут высвобождать факторы роста и иммуносупрессивные цитокины, способные передавать сигналы по различным сигнальным путям, что приводит к усилению опухолевого роста [27].

Способность поддерживать латентную инфекцию дополнительно зависит от эпигенетических механизмов — процесса метилирования ДНК с подавлением транскрипции ранних генов, *BZLF1* (*ZEBRA/Zta*) и *BRLF1* (*Rta*). Супрессивная модификация гистона H3K27me3, а также наличие комплексов деацетилирования гистонов типа II (HDAC) в области промотора дополнительно способствуют подавлению транскрипции *BZLF1* (*Zta*). Белки литической фазы играют важную роль в развитии онкогенеза, два ранних транскрипционных активатора ВЭБ (*BZLF1* и *BRLF1*), совместно стимулируют экспрессию множества генов литической фазы, участвующих в амплификации вирусной ДНК [20]. Белок *BZLF1* является маркером начала литической фазы инфекции, влияя на выживаемость и рост клеток, благода-

ря способности активировать экспрессию *IL-8* и *IL-10*, а также нарушая накопление белков реагирующих на повреждение ДНК клетки-хозяина. Два других белка ранней стадии, *BHRF1* и *BALF1*, имеют другое название — *vBcl-2*, в силу того, что они гомологичны клеточному антиапоптотическому гену (*Bcl2*) и играют критически важную роль в обеспечении выживания клетки-хозяина на ранних стадиях трансформации, способствуя изменению покоящихся наивных В-лимфоцитов, при этом генетическая инактивация *vBcl-2* приводит к немедленному апоптозу инфицированных клеток. *BILF1* кодирует рецепторы, сопряженные с G-белком, способен модулировать различные внутриклеточные сигнальные пути, включая сигнальный путь, опосредованный ядерным фактором каппа-В (*NF-κB*), *BGLF4* индуцирует ответ на повреждение ДНК и ремоделирование хроматина через комплекс *TIP60*, *BGLF5* опосредует повреждение ДНК и замедляет ее репарацию, что впоследствии увеличивает микросателлитную нестабильность (*MSI*) и приводит к генетическим мутациям. *BNRF1* индуцирует амплификацию центросом, *BPLF1* вмешивается в репарацию ДНК посредством воздействия на ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*) и ДНК-полимеразу (*Pol η*), *BKRF4* связывается с гистонами и препятствует репарации двуцепочечных разрывов ДНК [20].

В патогенезе ВЭБ-инфекции участвует как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Фундаментальные сенсоры врожденного иммунитета, экспрессируемые на макрофагах, дендритных клетках и др. (рецепторы распознавания паттернов *PRR*), *Toll*-подобные рецепторы (*TLR*), *NOD*-подобные рецепторы (*NLR*), *RIG-I*-подобных рецепторов (*RLR*), *C*-типовые лектиновые рецепторы (*CLR*) и ряд внутриклеточных сенсоров ДНК специфически активно распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*PAMP*) вируса [24]. После активации *PRR* запускается ряд сигнальных каскадов, приводящих к выработке различных цитокинов, хемокинов и интерферона первого типа (*ИФН-I*), которые ингибируют трансляцию белков, рост инфицированных клеток, способствуют апоптозу и ограничивают распространение вируса [28]. Реакции адаптивного иммунитета включают активацию В- и Т-клеток. В-клетки участвуют в адаптивном иммунном ответе и продуцируют специфические антитела, в том числе к *gp350*, *gp42* и *gHgL*, препятствуя связыванию В-лимфоцитов с вирусом, ограничивая его распространение и предотвращая рецидив инфек-

ции. Цитотоксические CD8-клетки распознают вирусные белковые пептиды, представленные молекулами главного комплекса гистосовместимости первого класса (МНС-I), и поражают инфицированные клетки. CD4-лимфоциты способствуют выработке антител и нейтрализации антигенов, индуцируют и поддерживают цитотоксическую активность CD8-клеток [22].

Одним из способов позволяющих ВЭБ-инфекции уходить от иммунного ответа является отключение апоптоза, который происходит по следующим сценариям:

- белки, отвечающие за латентность LMP-1 и LMP-2 стимулируют различные молекулы и транскрипционные пути, подавляя апоптоз клеток хозяина и способствуя персистенции латентной инфекции;

- инфекция в эпителиальных клетках носоглотки вызывает накопление LMP-1 и фосфорилирование p53, ингибируя апоптоз [29].

Другим способом ускользания является стимуляция пролиферации клеток, направленное на создание среды, благоприятной для репликации и персистенции вируса. Для стимуляции пролиферации ВЭБ использует вирусный белок EBNA-1, который связывается с элементом семейства повторов (FR) в вирусном геноме. Связывание EBNA-1 с элементом семейства повторов представляет собой высокоспецифическое взаимодействие, благодаря которому происходит репликация вируса. Это запускает каскад событий, кульминацией которого является экспрессия LMP-1, белка, также способствующего росту клеток (рис. 4). Любое нарушение этого связывания может привести к ингибированию репликации вируса. Также косвенно влияет на стимуляцию пролиферации, вирусный белок (EBER-1), усиливающий митохондриальную активность и приток кальция в клетке-мишени [30].

Инициирование пролиферации клеток и ингибирование апоптоза создают благоприятную среду для онкогенеза, в основном потенциал к образованию опухолей связан с LMP-1. Данный белок активирует сигнальные пути NF-карра В, JNK и p38 MAPK, которые стимулируют механизмы роста и выживания клеток, что заметно увеличивает шанс онкогенеза.

Другой механизм уклонения от иммунного ответа реализуется через подавление провоспалительных цитокинов благодаря способности ВЭБ кодировать вирусный интерлейкин-10 (vIL-10), кото-

рый является белком литической фазы и гомологичен человеческому IL-10 [31].

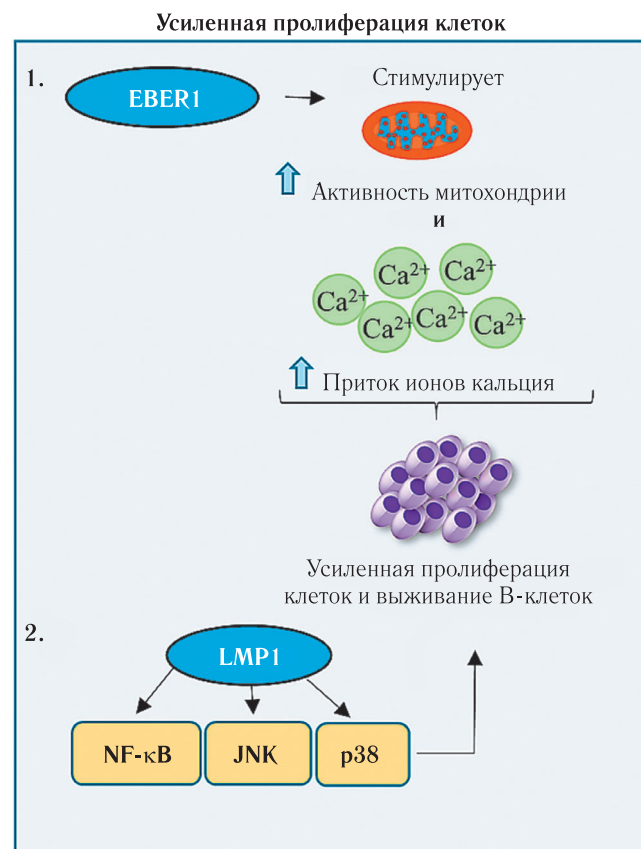


Рис. 4. Пролiferация клеток и выживание В-клеток индуцируются: (1) EBER1 усиливает митохондриальную активность и приток кальция; (2) LMP-1 индуцирует различные транскрипционные факторы, связанные с усилением пролиферации клеток и выживанием В-клеток [30]

Fig 4. Cell proliferation and B cell survival are predominantly induced by (1): EBER1 enhances mitochondrial activity and calcium influx; and (2) LMP-1 induces different transcription factors associated with promoting cell proliferation and B cell survival [30]

С помощью белка BNLF2a вирус ингибирует транспортер, связанный с обработкой антигена (TAP), из-за чего снижается эффективность распознавания CD8-клетками вирусных частиц, а совместное действие vIL-10 и BNLF2 снижает эффективность как врожденного, так и адаптивного иммунитета [32]. Также на способность CD8-клеток к распознаванию ВЭБ влияет подавление возбудителем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) первого и второго класса при помощи белка BGLF5, что, вероятнее всего, провоцирует деградацию мРНК [33].

Факторы риска инфицирования человека и реактивации ВЭБ. На любой из стадий латентности В-лимфоциты памяти могут дифференцироваться в плазматические клетки и вызывать реактивацию инфекции ВЭБ с образованием новых

вирусных частиц, которые могут выделяться в слюну. Литическая реактивация ВЭБ может быть вызвана многими различными факторами, включая генотипические и фенотипические особенности человека-хозяина, влияние экологии и климата, биологические и химические компоненты среды обитания, психологический стресс, иммуносупрессию, наличие чужеродных антигенов из-за новых инфекций, и др., что может привести к неконтролируемой репликации ВЭБ, потенциально вызывая ВЭБ-ассоциированные заболевания (таблица).

Генетический анализ показал, что соматические драйверные мутации, в том числе *DDX3X* и других генах, связанных с онкологическими заболеваниями, часто обнаруживаются в Т- и НК-клетках, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, у пациентов в хронически активной фазе заболевания [36].

Биологические факторы. К биологическим факторам, имеющим потенциал реактивации ВЭБ относятся: пародонтогенные бактерии (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*), *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pyogenes* и *Treponema pallidum*,

Факторы риска инфицирования человека и реактивации вируса Эпштейна–Барр

Таблица

Table

Risk factors for human infection and reactivation of the Epstein–Barr virus

Факторы	Характеристика, комментарии
Генетические	Варианты гена <i>LMP-1</i> , соматические драйверные мутации в генах (в том числе в <i>DDX3X</i>) в клетках иммунной системы
Биологические	Пародонтогенные бактерии (<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>), <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> и <i>Treponema pallidum</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , а также некоторые виды <i>Enterococcus</i> spp. и <i>Acinetobacter</i> spp. ассоциированные с сепсисом; простейшие (<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Leishmania infantum</i> ; грибы (<i>Aspergillus flavus</i>); вирусы: простого герпеса 1-го и 6-го типов, цитомегаловирус, папилломавирус человека, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита А, Е и С; неоднократные случаи инфицирования SARS-CoV-2
Химические	Лекарственные препараты: иммуносупрессанты, цитостатики, глюкокортикостероиды; курение; контакт с фосфорорганическими веществами и др.
Психосоциальные	Стрессы; депрессия; профессиональные факторы; выгорание; плохое питание, недостаток нутриентов и др.
Климатические и экологические	Влияние загрязненности; температуры, влажности окружающей среды
Иммунодефициты	Возраст ≥65 лет; наследственные иммунодефициты; реципиенты трансплантатов; ВИЧ-инфекция

Генетические факторы. Ряд исследований, подтвердил существование генетических факторов, определяющих повышенную чувствительность отдельных индивидов к инфицированию и увеличению степени тяжести последующего заболевания [34].

Здоровые люди могут быть носителями высокорисковых вариантов гена *LMP-1*, которые могут способствовать развитию рака. Однако большинство опубликованных исследований изучали генетическую изменчивость онкогена *LMP-1* среди онкологических больных, а не среди здоровых носителей. По этой причине можно предположить, что понимание молекулярной эпидемиологии ВЭБ в различных популяциях и выявление циркулирующих штаммов может иметь решающее значение в рамках глобального профилактического подхода ко всем патологическим состояниям, связанным с этим вирусом [35].

Stenotrophomonas maltophilia, а также некоторые виды *Enterococcus* spp. и *Acinetobacter* spp., ассоциированные с сепсисом; простейшие (*Plasmodium falciparum*, *Leishmania infantum*); грибы (*Aspergillus flavus*). Свой вклад в патогенез перехода ВЭБ в литическую фазу вносят и вирусы: простого герпеса 1-го и 6-го типов, цитомегаловирус, папилломавирус человека, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита А, Е и С [37]. Одним из наиболее важных триггеров являются неоднократные случаи перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), которое может быть связано с развитием транзитных иммунодефицитных состояний [37, 38]. Не исключен и тот факт, что реактивация ВЭБ может быть причиной или осложняющим фактором в развитии постковидного синдрома [39].

Химические факторы. Некоторые лекарственные препараты, применяемые в качестве противо-

опухолевых средств [40] или назначение системных глюкокортикоидов [41] могут приводить к угнетению систем иммунного надзора организма человека и реактивации инфекционного процесса. Курение [42] и контакт с фосфорорганическими пестицидами [43] рассматриваются как потенциальные провоцирующие факторы инфицирования ВЭБ.

Психосоциальные факторы. Психосоциальный фон человека также является важным аспектом в изучении процесса реактивации ВЭБ. У женщин с депрессией на последних неделях беременности отмечалось заметно увеличивалась частота реактивированной ВЭБ-инфекции [44]. Развитие депрессии рассматривается не только как причина инициирования инфекционного процесса, его реактивации, но и следствием нейротропного воздействия ВЭБ [45].

Профессиональные факторы. Взрослое население входит в группу риска, особенно те категории, чья профессиональная деятельность связана с постоянным контактом с детьми или иммунокомпрометированными пациентами [46]. Отмечается повышенная склонность к реактивации хронической инфекции среди пожилых лиц, имеющих сопутствующие соматические патологии [47].

К профессиональным группам риска целесообразно отнести медицинских работников. Медицинский персонал подвергается риску первичного заражения и реактивации инфекции ввиду наличия контакта с больными как с установленной, так и с еще не выявленной ВЭБ-инфекцией. Особое внимание следует уделить персоналу стоматологического профиля, поскольку именно он имеет максимально длительный профессиональный контакт со слюной — основным фактором передачи ВЭБ [48].

Климатические и экологические факторы. ВЭБ чувствителен к условиям внешней среды, включая температуру воздуха и влажность, что влияет на динамику сезонных всплесков заболеваемости [49].

Влияние иммунного статуса на вероятность инфицирования. Иммунный статус влияет на течение ВЭБ-инфекции: у людей с относительно нормальными клеточными показателями

иммунитета вирусное заболевание чаще протекает бессимптомно или малосимптомно, тогда как при его ослаблении — наблюдается развитие симптомов, требующих дифференциальной диагностики и междисциплинарного подхода [50–53].

Известно, что люди с функциональными нарушениями Т-клеток подвержены повышенному риску развития лимфопролиферативного синдрома, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, в том числе пожилые люди, пациенты с наследственными иммунодефицитами, а также пациенты с ятрогенным или связанным с заболеванием иммунодефицитом, например реципиенты трансплантатов и люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ). У ВИЧ-положительных пациентов с ВЭБ-ассоциированной лимфомой чаще наблюдались более выраженные иммунные нарушения. Кроме того, выделение ДНК ВЭБ из мононуклеарных клеток периферической крови ЛЖВ было связано с повышенным риском развития лимфомы в течение трех лет, а более высокий уровень ДНК вируса Эпштейна–Барр предсказывал последующее развитие В-клеточной лимфомы, если его определяли за год до постановки диагноза. С другой стороны, вирусная нагрузка ВЭБ в крови и плазме ВИЧ-ассоциированной гемофагоцитарной Т-клеточной лимфомы до начала лечения не влияла на клинические исходы у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию [54, 55].

Заключение. Наряду с длительной историей статистической регистрации заболеваний в РФ существует проблема отсутствия учета многих клинических состояний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Требуется проведение системных эпидемиологических и клинических исследований в регионах страны для изучения особенностей ВЭБ-инфекции на современном этапе. Дальнейшее исследование клинко-эпидемиологических особенностей заболевания, факторов реактивации инфекции и клеточной трансформации, вызванных воздействием ВЭБ, предоставит возможность углубленного понимания патогенеза, что подтолкнет к разработке стратегий для оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *The Lancet. Oncology*. 2012. Vol. 13, No. 6. P. 607–615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7).
2. Yu H., Robertson E.S. Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 714. <https://doi.org/10.3390/v15030714>.
3. Morawiec N., Adamczyk B., Spyra A. et al. The Role of Epstein–Barr Virus in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Medicina*. 2025. Vol. 61, No. 7. P. 1148. <https://doi.org/10.3390/medicina61071148>.

4. Houen G., Trier N.H. Epstein–Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases // *Frontiers in immunology*. 2012. Vol. 11. P. 587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>.
5. Филатова Г.А., Хланта Д.А., Гришина Т.И. и др. Клиническая лабораторная диагностика патологии, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр: современное состояние и перспективы (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023. Т. 68, № 5. С. 280–284. [Filatova G.A., Khlanta D.A., Grishina T.I. et al. Clinical laboratory diagnosis of pathology associated with the Epstein–Barr virus: current status and prospects (review of literature). *Clinical laboratory diagnosis*, 2023, Vol. 68, No. 5, pp. 280–284 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-280-284>.
6. Сизова Е.Н., Федоровская Н.С. Оценка распространенности Эпштейна–Барр вирусной инфекции на современном этапе (обзор литературы) // *Гигиена и санитария*. 2024. Т. 103, № 3. С. 242–245. [Sizova E.N., Fedorovskaya N.S. Evaluation of the Epstein–Barr virus occurrence at the present stage (literature review). *Hygiene and Sanitation*, 2024, Vol. 103, No. 3, pp. 242–245 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-242-245>. EDN: ldlpwd.
7. Соломай Т.В., Воронин Е.М., Семененко Т.А. и др. Экономическое бремя инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, в Российской Федерации // *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2024. Т. 32, № 3. С. 7–14. [Solomay T.V., Voronin E.M., Semenenko T.A. et al. The Economic Burden of Epstein–Barr Virus Infection in the Russian Federation. *Public Health and Life Environment — PH&LE*, 2024, Vol. 32, No. 3, pp. 7–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-3-7-14>.
8. Chinna P., Bratl K., Lambarey H. et al. The Impact of Co-Infections for Human Gammaherpesvirus Infection and Associated Pathologies // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Aug 22; Vol. 24, No. 17. P. 13066. doi: 10.3390/ijms241713066.
9. Shilovsky B.V. et al. Regional differences in Epstein–Barr virus infection rates across Russia // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2023. Vol. 34, No. 1. P. 1–10.
10. Никольский М.А., Лиюзов Д.А., Малявин А.Г. Хроническая ВЭБ-инфекция в клинической практике: что необходимо учитывать при постановке диагноза // *Терапия*. 2023. Т. 9, № 2 (64). С. 56–61. [Nikolskiy M.A., Lioznov D.A., Malyavin A.G. Chronic EBV infection in clinical practice: what should be considered when diagnosing. *Therapy*, 2023, Vol. 2, pp. 56–61 (In Russ.)]. doi 10.18565/therapy.2023.2.56-61. EDN TCKAKZ.
11. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр солидные злокачественные новообразования // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 5. С. 80–89. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Epstein–Barr virus-associated solid malignancies. *P. A. Herzen Journal of Oncology*, 2018, Vol. 7, No. 5, pp. 80–89 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705180>.
12. Iheukwumere I.H., Iheukwumere C.M., Unaeze B.C. et al. Epstein–Barr Virus: Structure, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Associated Diseases // *IPS Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2023. Vol. 2, No. 4. P. 133–142. <https://doi.org/10.54117/ijbcm.v2i4.23>.
13. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nature reviews // Cancer*. 2004. Vol. 4, No. 10. P. 757–768. <https://doi.org/10.1038/nrc1452>.
14. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein–Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection // *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. 2006. Vol. 21, No. 4. P. 436–445. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.014>.
15. Sathiyamoorthy K., Jiang J., Hu Y.X. et al. Assembly and architecture of the EBV B cell entry triggering complex // *PLoS pathogens*. 2014. Vol. 10, No. 8. e1004309. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004309>.
16. Solares S., León J., García-Gutiérrez L. The Functional Interaction Between Epstein–Barr Virus and MYC in the Pathogenesis of Burkitt Lymphoma // *Cancers*. 2024. Vol. 16, No. 24. P. 4212. <https://doi.org/10.3390/cancers16244212>.
17. Попкова М.И., Уткин О.В. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр: современный взгляд на проблему // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99, № 1. С. 93–108. [Popkova M.I., Utkin O.V. Genetic diversity of the Epstein–Barr virus: a modern view of the problem. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2022, Vol. 99, No. 1, pp. 93–108 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-228.
18. Bu G.L., Xie C., Kang Y.F. et al. How EBV Infects: The Tropism and Underlying Molecular Mechanism for Viral Infection // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 11. P. 2372. <https://doi.org/10.3390/v14112372>.
19. Crawford D.H. Biology and disease associations of Epstein–Barr virus // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2001. Vol. 356, No. 1408. P. 461–473. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0783>.
20. Yu H., Robertson E.S. Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 714. <https://doi.org/10.3390/v15030714>.
21. Назаров Э.У., Ходжаева А.Ш., Хегай Т.Р. Эпштейн–Барр вирус: результаты полувека исследований, а вопросов больше, чем ответов // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2018. № 2. С. 118–124. [Nazarov E.U., Khodjaeva A.Sh., Kheday T.R. Epstein Barr virus: the results of half a century of research, but more questions than answers. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*, 2018, No. 2, pp. 118–124 (In Russ.)]. EDN HLQVMF.
22. Fugl A., Andersen C.L. Epstein–Barr virus and its association with disease — a review of relevance to general practice // *BMC family practice*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>.
23. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein–Barr virus: Biology and clinical disease // *Cell*. 2022. Vol. 185, No. 20. P. 3652–3670. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>.

24. Huang W., Bai L., Tang H. Epstein–Barr virus infection: the micro and macro worlds // *Virology journal*. 2023. Vol. 20, No. 1. P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02187-9>.
25. Sun Y., Ling S., Tang D. et al. Advances in Epstein–Barr Virus Detection: From Traditional Methods to Modern Technologies // *Viruses*. 2025. Vol. 17, No. 8. P. 1026. <https://doi.org/10.3390/v17081026>.
26. Frappier L. Epstein–Barr virus: Current questions and challenges // *Tumour virus research*. 2021. Vol. 12. P. 200218. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200218>.
27. Ma S.D., Hegde S., Young K.H. et al. A new model of Epstein–Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas // *Journal of virology*. 2011. Vol. 85, No. 1. P. 165–177. <https://doi.org/10.1128/JVI.01512-10>.
28. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING Defense Pathway and Its Counteraction by Viruses // *Cell host microbe*. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.010>
29. Wyżewski Z., Mielcarska M.B., Gregorczyk-Zboroch K.P., Myska A. Virus-Mediated Inhibition of Apoptosis in the Context of EBV-Associated Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives // *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, No. 13. P. 7265. <https://doi.org/10.3390/ijms23137265>.
30. Silva J.M., Alves C.E.C., Pontes G.S. Epstein–Barr virus: the mastermind of immune chaos // *Frontiers in immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1297994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1297994>.
31. Jog N.R., Chakravarty E.F., Guthridge J.M., James J.A. Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes // *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02198>.
32. Jochum S., Moosmann A., Lang S., Hammerschmidt W., Zeidler R. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination // *PLoS pathogens*. 2012. Vol. 8, No. 5. e1002704. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002704>.
33. Rowe M., Glaunsinger B., van Leeuwen D. et al. Host shutoff during productive Epstein–Barr virus infection is mediated by BGLF5 and may contribute to immune evasion // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104, No. 9. P. 3366–3371. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611128104>.
34. Kuznetsov S.A., Alekseeva E.V. Genetic predisposition to severe forms of Epstein–Barr virus disease // *Genetics and Molecular Biology*. 2025. Vol. 48, No. 2. P. 234–242.
35. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H. et al. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update // *Front. Oncol*. 2018. Jun 13; Vol. 8. P. 211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211. PMID: 29951372; PMCID: PMC6008310.
36. Kawada J.I., Ito Y., Oshima K. et al.; Committee for the Development of Recommendations for the Treatment of Chronic Active Epstein–Barr virus Disease, and related diseases (research group of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan). Updated recommendations for the treatment of the chronic active form of the disease caused by the Epstein–Barr virus // *Int. J. Hematol*. 2023 Nov; Vol. 118, No. 5. P. 568–576. doi: 10.1007/s12185-023-03660-5. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37728704; PMCID: PMC10615970.
37. Indari O., Ghosh S., Bal A.S. et al. Awakening the sleeping giant: Epstein–Barr virus reactivation by biological agents // *Pathogens and disease*. 2024. Vol. 82, ftac002. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac002>.
38. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021. Т. 98, № 6. С. 685–696. [Solomay T.V., Semenenko T.A., Tutelyan A.V., Bobrova M.V. Epidemiological characteristics of Epstein–Barr virus infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2021, Vol. 98, No. 6, pp. 685–696 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-139.
39. Боева Е.В., Рассохин В.В., Норка А.О. и др. Роль реактивации вирусов герпеса человека в патогенезе последствий коронавирусной инфекции COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 2. С. 7–23. [Boeva E.V., Rassokhin V.V., Norka A.O., Knizhnikova A.A., Korobova Z.R., Arsent'yeva N.A., Ivanova A.R., Klementev A.M., Belyakov N.A. Editorial article based on the results of the study human herpes virus reactivation in the pathogenesis of long COVID. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 2, pp. 7–23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-7-23>.
40. Anderson A.G., Gaffy C.B., Weseli J.R., Gorres K.L. Inhibition of Epstein–Barr Virus Lytic Reactivation by the Atypical Antipsychotic Drug Clozapine // *Viruses*. 2019. Vol. 11, No. 5. P. 450. <https://doi.org/10.3390/v11050450>.
41. Tohyama M., Hashimoto K., Oda F. et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms // *J. Dermatol*. 2020. Vol. 47. P. 476–482. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15294>
42. Chen Y., Chang E.T., Liu Q. et al. Environmental Factors for Epstein–Barr Virus Reactivation in a High-Risk Area of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Study // *Open forum infectious diseases*. 2022. Vol. 9, No. 5. P. ofac128. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac128>.
43. Zhao L., Xie F., Wang T.T. et al. Chlorpyrifos Induces the Expression of the Epstein–Barr Virus Lytic Cycle Activator BZLF-1 via Reactive Oxygen Species // *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015. Vol. 309125. <https://doi.org/10.1155/2015/309125>.
44. Zhu P., Chen Y.J., Hao J.H. et al. Maternal depressive symptoms related to Epstein–Barr virus reactivation in late pregnancy // *Sci Rep*. 2013. Vol. 3. P. 3096. <https://doi.org/10.1038/srep03096>.

45. Shafiee A., Nakhaee Z., Amini M.J. et al. Bidirectional relationship between human herpes virus reactivation and depression: a systematic review and meta-analysis // *Journal of neurovirology*. 2025. Vol. 31, No. 2. P. 145–153. <https://doi.org/10.1007/s13365-025-01246-x>.
46. Romanenko Y.F. et al. Occupational risks associated with Epstein–Barr virus exposure // *Occupational Health Quarterly*. 2024. Vol. 39, No. 2. P. 56–62.
47. Sergeev A.A. et al. Chronic complications following Epstein–Barr virus infection in elderly individuals // *Gerontology Research*. 2022. Vol. 34, No. 6. P. 432–439.
48. Каира А.Н., Соломай Т.В., Семенов Т.А. Эпидемиология и профилактика Эпштейна–Барр вирусной инфекции. М.: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. 81 с. [Kaira A.N., Solomai T.V., Semenenko T.A. Epidemiology and prevention of Epstein–Barr virus infection. Moscow: Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022. 81 p. (In Russ.).] ISBN 978-5-7249-3249-3. EDN YZNWEG.
49. Kim H.J. et al. Environmental influences on Epstein–Barr virus activity // *Global Change Biology*. 2021. Vol. 27, No. 12. P. 4567–4578.
50. Zhao Y., Zhang Q., Zhang B. et al. Epstein–Barr Viruses: Their Immune Evasion Strategies and Implications for Autoimmune Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Jul 26; Vol. 25, No. 15. P. 8160. doi: 10.3390/ijms25158160. PMID: 39125729; PMCID: PMC11311853.
51. Albanese M., Tagawa T., Hammerschmidt W. Strategies of Epstein–Barr virus to evade innate antiviral immunity of its human host // *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 955603. doi: 10.3389/fmicb.2022.955603.
52. Мазус А.И., Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С. Эпштейна–Барр вирусная инфекция: от инфекционного мононуклеоза до лимфопролиферативного заболевания // *Терапия*. 2021. № 2. С. 112–122. [Mazus A.I., Tsyganova E.V., Glukhoedova N.V., Zhilenkova A.S. Epstein–Barr virus infection: from infectious mononucleosis to lymphoproliferative disorder. *Therapy*, 2021, No. 2, pp. 112–122 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.112-122>.
53. Chijioke O., Landtwing V., Münz C. NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein–Barr Virus Infection // *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. P. 323. doi: 10.3389/fimmu.2016.00323.
54. Shindiapina P., Ahmed E.H., Mozhenkova A. et al. Immunology of EBV-Related Lymphoproliferative Disease in HIV-Positive Individuals // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 1723. doi: 10.3389/fonc.2020.01723.
55. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 6. С. 108–116 [Puzyreva L.V., Safonov A.D. Infections caused by Epstein–Barr virus in HIV-infected patients. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, No. 6, pp. 108–116 (In Russ.).]

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.02.2026 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Е. В. Загальская, В. В. Рассохин. Вклад в сбор данных — Д. Д. Круглова, А. М. Клементьев, Е. В. Загальская. Вклад в анализ данных и выводы — Д. Д. Круглова, А. М. Клементьев, Е. В. Загальская, С. С. Бурдаева, В. В. Рассохин. Вклад в подготовку рукописи — Д. Д. Круглова, А. М. Клементьев, Е. В. Загальская, С. С. Бурдаева, В. В. Рассохин.

Сведения об авторах:

Круглова Дарья Дмитриевна — аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; врач-инфекционист кабинета инфекционных заболеваний поликлинического отделения № 132 государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Санкт-Петербурга «Городская поликлиника № 17»; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: dasha-ddb@mail.ru; ORCID 0009–0000–5646–6203;

Клементьев Александр Максимович — врач-инфекционист поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 191124, Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика, д. 10–12, стр. 11; e-mail: aklementev96@mail.ru; ORCID 0009–0001–0457–0102;

Загальская Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000–0003–0452–747;

Бурдаева Софья Сергеевна — клинический ординатор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: sonia.burdaewa2014@yandex.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101; SPIN 419–014.