 © Авторы статьи / Authors of the article

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.167.6 EDN: OWZASL

РОЛЬ КОИНФЕКЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР И ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ШЕЙКИ МАТКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Обзор

Хархачаева С.М.[1,] *, Сулейманова Н.Д.[2]
[1] ORCID : 0000-0002-4938-2535;
[2] ORCID : 0000-0002-0265-998X;
[1] ООО Медицинский центр «Фэмили», Махачкала, Российская Федерация
[2] Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mcsaida[at]mail.ru)

Предложена: 25.02.2026; Принята: 22.04.2026; Опубликована: 18.05.2026

Аннотация

Статья посвящена изучению роли коинфекции вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса папилломы человека (ВПЧ) в процессах канцерогенеза шейки матки. Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний женской репродуктивной системы во всём мире и представляет собой серьёзную медико-социальную проблему. В последние годы во многих странах отмечается рост заболеваемости, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что ключевую роль в развитии РШМ играет персистирующая инфекция, вызванная онкогенными типами вируса папилломы человека. В то же время всё большее внимание уделяется вирусу Эпштейна–Барр, который способен влиять на иммунный ответ и усиливать опухолевую трансформацию клеток. Совместное присутствие ВПЧ и ВЭБ может способствовать более агрессивному течению заболевания и ускорению прогрессирования опухолевого процесса. Понимание механизмов взаимодействия данных вирусов и их вклада в риск развития РШМ имеет решающее значение для совершенствования методов профилактики, ранней диагностики и разработки новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека, коинфекция, рак шейки матки.

THE ROLE OF CO-INFECTION WITH EPSTEIN–BARR VIRUS AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN CERVICAL CARCINOGENESIS: EPIDEMIOLOGY, MOLECULAR MECHANISMS AND PREVENTION STRATEGIES

Review article

Kharkhachaeva S.M.[1,] *, Suleimanova N.D.[2]
[1] ORCID : 0000-0002-4938-2535;
[2] ORCID : 0000-0002-0265-998X;
[1] Family Medical Center LLC, Makhachkala, Russian Federation
[2] Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

* Corresponding author (mcsaida[at]mail.ru)

Suggested: 25.02.2026; Accepted: 22.04.2026; Published: 18.05.2026

Abstract

The article examines the role of co-infection with Epstein–Barr virus (EBV) and human papillomavirus (HPV) in the carcinogenesis of cervical cancer. Cervical cancer is one of the most common cancers of the female reproductive system worldwide and represents a serious medical and social problem. In recent years, an increase in incidence has been observed in many countries, including among women of reproductive age. Accumulated scientific data indicate that a persistent infection caused by oncogenic types of human papillomavirus plays a key role in the development of cervical cancer. At the same time, increasing attention is being paid to the Epstein–Barr virus, which is capable of influencing the immune response and enhancing the tumour transformation of cells. The co-presence of HPV and EBV may contribute to a more aggressive course of the disease and accelerate the progression of the tumour process. Understanding the mechanisms of interaction between these viruses and their contribution to the risk of developing CC is crucial for improving methods of prevention, early diagnosis and the development of new therapeutic strategies.

Keywords: Epstein–Barr virus, human papillomavirus, co-infection, cervical cancer.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — четвертый по распространенности вид рака у женщин и основная причина онкологической смертности среди них. В 2020 г. в мире зафиксировано 604 000 новых случаев заболевания и 342 000 смертей от этого заболевания. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, РШМ лидирует по числу диагнозов в 23 странах и является главной причиной смерти от рака в 36 странах, преимущественно с низким и средним уровнем дохода [32]. Более 95% случаев заболевания развиваются из эпителиальных клеток и представлены плоскоклеточным раком, аденокарциномой и аденосквамозной карциномой [35].

 © Авторы статьи / Authors of the article

Для разработки улучшенных стратегий профилактики, раннего выявления и лечения РШМ крайне важно всестороннее понимание этиологических факторов, лежащих в основе его развития. Хотя были проведены обширные исследования этиологии и патогенеза РШМ, точные механизмы его развития до конца не изучены. Тем не менее, установлено участие в его развитии таких факторов, как возраст, ожирение, гормональные нарушения, генетическая предрасположенность и воздействия окружающей среды [6], [35]. Основной этиологический фактор риска предрака и рака шейки матки — инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ). Практически все случаи РШМ (99,7%) связаны с онкогенными типами ВПЧ, такими как ВПЧ16 и ВПЧ18. Несмотря на наличие вакцин против онкогенных типов ВПЧ, их высокая стоимость ограничивает доступность во многих странах [1], [2].

Однако инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ (HR-HPV) недостаточна для развития РШМ. Почти 90% этих инфекций являются транзиторными и могут естественным образом излечиться в течение 1–2 лет [11]. Персистирующая инфекция встречается примерно у 10% женщин, среди них 1–4% могут в конечном итоге прогрессировать до плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (CIN) или рака, как правило, в течение от пяти лет до 20 лет [13]. Кроме того, такие факторы, как репродуктивный анамнез, использование оральных контрацептивов, курение, ожирение, сексуально-трансмиссивные инфекции, в частности Chlamydia trachomatis, также влияют на персистенцию и прогрессирование инфекций ВПЧ [20].

Цель настоящего исследования — анализ публикаций, посвященных роли коинфекции вируса Эпштейна-Барра и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки за последние годы (2014–2024 гг.).

В ходе исследования был использован аналитический метод изучения литературы, посвященной роли коинфекции вируса Эпштейна-Барра и вируса папилломы человека в онкогенезе шейки матки за последние годы (2014–2024 гг.) по базам: MedLine, PubMed и Medscape.

Результаты и обсуждение

Вирус Эпштейна-Барр — онкогенный вирус человека

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), или человеческий герпесвирус-4, — первый открытый онкогенный вирус человека. Этот гамма-герпесвирус, передающийся со слюной, распространен среди взрослого населения. После инфицирования ВЭБ обычно персистирует в В-лимфоцитах в латентной форме, но может обнаруживаться также в эпителиальных клетках ротоглотки, Т- и NK-клетках. ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз и ряд лимфоидных и эпителиальных злокачественных опухолей, таких как В-клеточные лимфомы (лимфома Беркитта, Ходжкина, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство), T/NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания, а также рак носоглотки и желудка. Геном ВЭБ представлен двуцепочечной ДНК размером около 172 т.п.н. Вирус кодирует ряд онкогенов, включая ядерные антигены EBNA и латентные мембранные белки LMP. Взаимодействие поверхностного белка gp350 с рецептором CD21 и HLA класса II на В-лимфоцитах — основной механизм проникновения вируса в эти клетки. После первичного инфицирования и репликации большинство вирусных генов инактивируются, и вирус переходит в латентное состояние [15].

Роль ВЭБ в развитии рака, особенно лимфомы Ходжкина (ЛХ) и недифференцированной назофарингеальной карциномы (НФК), хорошо изучена на молекулярном уровне. Около половины случаев ЛХ ассоциированы с ВЭБ. Характерные для ЛХ клетки Рида-Штернберга (РШ-клетки), представляющие собой трансформированные В-лимфоциты, инфицированы этим вирусом. Активация и выживание РШ-клеток во многом зависят от повышенной активности NF-κB, стимулируемой взаимодействием рецептора CD40 и онкопротеина LMP1 ВЭБ. Это взаимодействие может активировать и другие сигнальные пути [25].

Помимо LMP1, важную роль играет вирусный белок EBNA1, необходимый для репликации и поддержания генома ВЭБ. В развитии недифференцированной назофарингеальной карциномы вирусные белки LMP1, LMP2 и EBNA1 способствуют клеточному росту и подавляют апоптоз в опухолевых клетках, в то время как LMP2A препятствует эпителиальной дифференцировке. Эти белки также участвуют в прогрессировании опухоли, инвазии, метастазировании и уклонении от иммунного надзора, что обуславливает высокую агрессивность назофарингеальной карциномы [26].

Последние исследования выявляют новые механизмы сложного взаимодействия между вирусами (включая ВЭБ и ВПЧ), иммунной системой и канцерогенезом. Ферменты семейства APOBEC, участвующие в редактировании ДНК/РНК, играют важную роль во врожденном иммунитете, защищая от вирусов и ретроэлементов. Kalchschmidt и др. показали, что ВЭБ (через белок EBNA3C) может повышать экспрессию одного из ферментов APOBEC, называемого AID (активируемая цитидиндезаминаза), в инфицированных В-лимфоцитах. Это может приводить к соматическим гипермутациям в локусе IgH В-лимфоцитов и, следовательно, к их трансформации в опухолевые клетки (лимфомы). Chen и др. продемонстрировали роль ферментов APOBEC во взаимодействии между ВПЧ-инфекцией, иммунной системой и клетками шейки матки в процессе развития рака шейки матки. Экспрессия ВЭБ также обнаружена в некоторых других солидных опухолях, включая рак молочной железы, простаты, полости рта и слюнных желез [8].

Разработаны, но пока не одобрены, вакцины против ВЭБ, направленные как на профилактику первичной инфекции, так и на лечение связанных с вирусом опухолей. Профилактические вакцины нацелены на белок gp350 — основную мишень нейтрализующих антител, а терапевтические — на LMP2 и ядерный антиген-1 ВЭБ. Одно из проведенных клинических исследований показало, что вакцина против ВЭБ снижала частоту инфекционного мононуклеоза, но не самой инфекции ВЭБ. Исследования также показали эффективность инфузии ВЭБ-специфических Т-клеток в лечении ВЭБ-ассоциированных опухолей, таких как ЛХ и назофарингеальная карцинома. Учитывая распространенность ВЭБ-ассоциированного рака, разработка эффективных вакцин против ВЭБ является крайне важной задачей [11], [12], [13].

Вирус папилломы человека и развитие рака шейки матки

 © Авторы статьи / Authors of the article

Вирус папилломы человека — это безоболочечный и исключительно внутриэпителиальный вирус, геном которого представляет собой двухцепочечную кольцевую ДНК размером около 8 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов), содержащую восемь генов, кодирующих белки. Эти гены разделены на три основные области: раннюю, позднюю и некодирующую область, известную как длинная контрольная область (ДКО). Ранние гены (E1–E7) кодируют неструктурные белки, участвующие в репликации, транскрипции и трансформации вируса, тогда как поздно транскрибируемые гены кодируют структурные белки L1 и L2 [29]. С помощью секвенирования L1 было идентифицировано более 210 типов ВПЧ, которые классифицируются на типы высокого риска (ВР-ВПЧ), например, 16, 18 и 31, и типы низкого риска (НР-ВПЧ), например, 6, 7 и 11, в зависимости от их онкогенного потенциала [4]. Инфекция ВПЧ-ВКР этиологически связана с РШМ, аногенитальными карциномами и подгруппой плоскоклеточных карцином головы и шеи. Интеграция ВПЧ является ключевым молекулярным драйвером цервикального канцерогенеза. В то время как транзиторная ДНК ВПЧ остается эписомальной, постоянная ДНК ВПЧ часто интегрируется в геном хозяина, увеличивая риск тяжелых поражений шейки матки и потенциально приводя к злокачественной трансформации [4]. Показатели интеграции увеличиваются с 53,8% у пациентов с CIN до 91,6% у пациентов с РШМ, варьируясь в зависимости от подтипа ВПЧ и патологических подтипов. Интеграция ВПЧ в первую очередь нарушает ген E2, что приводит к повышению регуляции онкогенов E6/E7 [28]. ВПЧ E1, еще одна распространенная точка разрыва, инициирует репликацию вирусной ДНК вместе с E2. Потеря контроля над экспрессией E6 и E7 инактивирует p53 и членов семейства pRb, что приводит к неконтролируемому апоптозу клеток, бесконечной пролиферации клеток и злокачественной трансформации. Сайты интеграции часто располагаются в микрогомологичных областях (1-10 п.н.) между вирусными и генами хозяина, особенно в областях микроРНК (miRNA), причем 54% событий интеграции происходят в функциональных генах. Нестабильность генома хозяина в хромосомах и изменения генов, в частности нарушение регуляции генов-супрессоров рака/онкогенов, реорганизация хроматина и хромосомные перестройки, связаны с интеграцией ВПЧ. Гены-супрессоры опухолей часто страдают от прямого нарушения интеграции ВПЧ, что приводит к потере функции [19].

Интеграция ВПЧ часто происходит в неслучайных, хрупких участках генома хозяина и склонна к переломам и перестройкам, что приводит к геномной нестабильности и хромосомным аберрациям, таким как делеции и амплификации. Множественные клональные интеграционные события могут включать межхромосомные транслокации и образование внехромосомных вирусно-человеческих гибридных структур, тем самым способствуя злокачественному прогрессированию [22]. Более того, интеграция ВПЧ облегчает иммунное уклонение за счет снижения экспрессии вирусного антигена или вмешательства в иммунные реакции хозяина, позволяя инфицированным ВПЧ клеткам избегать обнаружения и очистки. Онкогены E6/E7 мешают врожденным противовирусным реакциям хозяина [7]. Было показано, что воздействие на медиаторы взаимодействия ВПЧ-хозяин, такие как специфический белок 1 (Sp1), усиливает презентацию иммунных антигенов и иммунные пути [7], что дает новое представление о влиянии интеграции ВПЧ на уклонение от иммунного ответа хозяина.

Эпигенетические механизмы обеспечивают точную и длительную регуляцию генов. Эпигенетические изменения способствуют возникновению и развитию поражений шейки матки и влияют на такие процессы, как возникновение рака, прогрессирование, инвазия и метастазирование. Некоторые эпигенетические изменения происходят до гистологических изменений, что предполагает их потенциальное использование в качестве стратегий ранней диагностики и оценки риска. В изучении РШМ исследователи в первую очередь сосредоточились на гиперметилировании островков промотора CpG и генов-супрессоров опухолей. Островки CpG — это участки ДНК длиной более 200 по с содержанием G+C более 50% и с содержанием CpG динуклеотидов более 60%. Высокое метилирование островков CpG в области промотора SOX17 тесно связано с цервикальным канцерогенезом и служит критическим биомаркером процесса злокачественной трансформации [21]. Гены-супрессоры опухолей, такие как PAX1, ASCL1, LHX8 и ST6GALNAC5, демонстрируют повышенное метилирование ДНК при РШМ, причем более высокие уровни метилирования коррелируют с прогрессированием заболевания. Метилирование ДНК обычно происходит на предраковой стадии и достигает пика после канцерогенеза, вызванного ВПЧ-ВКР. Как раннее событие в онкогенезе, аномальное метилирование ДНК как хозяина, так и геномов ВПЧ во время персистирующей инфекции может способствовать интеграции ДНК ВПЧ, что приводит к дисфункции генов-супрессоров опухолей и прогрессированию РШМ. Интеграция ВПЧ изменяет паттерны метилирования хозяина, при этом наблюдаются значительные различия между интегрированными и неинтегрированными образцами в таких генах, как супрессоры опухолей BARX2 и IRX4, а также онкогены SIM2 и CTSE. Необходимы дальнейшие исследования для понимания взаимосвязи между интеграцией ВПЧ и метилированием генов хозяина с целью разработки новых стратегий скрининга [27].

Понимание молекулярной биологии инфекции ВПЧ и развития РШМ сыграло решающую роль в разработке стратегий профилактики и скрининга, таких как вакцины против ВПЧ и скрининговые тесты на РШМ на основе ВПЧ, для снижения заболеваемости и смертности от РШМ во всем мире. Вакцины против ВПЧ [30] защищают от наиболее распространенных типов ВПЧ высокого риска (особенно ВПЧ 16 и 18). Предотвращая заражение этими типами, вакцины могут эффективно снизить вероятность развития предраковых поражений шейки матки и, в конечном итоге, РШМ. Широкое распространение вакцинации может существенно снизить общую заболеваемость РШМ. Исследования уже показали снижение распространенности инфекций ВПЧ высокого риска и предраковых поражений шейки матки среди вакцинированного населения. Коллективный иммунитет, также известный как общественный иммунитет, возникает, когда значительная часть населения иммунизирована против инфекционного заболевания, что впоследствии снижает общую циркуляцию возбудителя и косвенно защищает невакцинированных лиц. Влияние коллективного иммунитета на профилактику РШМ особенно актуально, учитывая этиологическую роль ВПЧ в развитии этого злокачественного новообразования. Персистирующая инфекция ВПЧ высокого риска ответственна практически за все случаи РШМ [14]. Поэтому достижение коллективного иммунитета посредством широкого

 © Авторы статьи / Authors of the article

распространения вакцинации против ВПЧ может значительно снизить заболеваемость РШМ. Несколько факторов способствуют развитию коллективного иммунитета в контексте вакцинации против ВПЧ. Во-первых, широкое распространение вакцинации среди подростков, как мужчин, так и женщин, может значительно снизить распространенность штаммов ВПЧ высокого риска среди населения [23]. Во-вторых, коллективный иммунитет особенно важен для групп населения с повышенным риском ВПЧ-инфекции и РШМ, но с низким охватом вакцинацией. Drolet и др. показали, что в странах с высоким охватом вакцинацией распространенность целевых типов ВПЧ снизилась на 83% среди девушек 13–19 лет и на 66% среди женщин 20–24 лет, что свидетельствует о существенном уменьшении циркуляции онкогенных штаммов ВПЧ. Также наблюдалось снижение распространенности ВПЧ среди невакцинированных женщин, подтверждая эффект коллективного иммунитета [10]. Важно помнить, что вакцины против ВПЧ не защищают от всех типов вируса, вызывающих РШМ, и не устраняют риск полностью. Снижение распространенности ВПЧ-инфекции и РШМ может уменьшить необходимость в частом скрининге (например, мазках Папаниколау или тестах на ВПЧ) и связанных с ним лечебных процедур, что приведет к экономии средств здравоохранения и улучшению качества жизни женщин.

Роль вируса Эпштейна–Барр в развитии рака шейки матки: возможные онкогенные эффекты взаимодействия ВПЧ и ВЭБ

Более 20 лет назад исследования показали наличие ДНК ВЭБ как в предраковых поражениях шейки матки (CIN), так и в инвазивном раке, предполагая возможную роль вируса в развитии заболевания. Метаанализ 25 исследований выявил, что общая распространенность ВЭБ при РШМ составила 43,63%, что значительно выше, чем в контрольной группе (19%). Кроме того, экспрессия ВЭБ возрастала с 27% при легкой дисплазии до 35% при средней и тяжелой дисплазии. Коинфекция ВЭБ и ВПЧ увеличивала риск РШМ в четыре раза, а предраковые поражения встречались вдвое чаще у ВЭБ-положительных женщин. Эти данные указывают на ВЭБ как на потенциальный активный кофактор, а не просто случайный фактор в развитии и прогрессировании РШМ [3].

Инфекция ВЭБ была связана с эпигенетическими модификациями в клетках хозяина, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию некодирующей РНК [18]. ВЭБ использует различные механизмы для уклонения от иммунной системы организма хозяина, что позволяет ему персистировать в инфицированных клетках. Это может вызывать хроническое воспаление, создавая благоприятные условия для развития и прогрессирования РШМ. Были проведены некоторые исследования, предполагающие, что коинфекция ВЭБ и ВПЧ может увеличить риск развития РШМ. Гипотеза заключается в том, что эти два вируса могут действовать синергетически, причем ВЭБ потенциально способствует развитию цервикального канцерогенеза, вызванного ВПЧ [5]. Один из возможных механизмов — трансформация клеток шейки матки через комплементарный рецептор C3d, широко экспрессируемый в этом органе, что повышает чувствительность клеток к онкогенным стимулам. Присутствие ВЭБ может ускорять интеграцию ВПЧ в геном клеток шейки матки, усиливая геномную нестабильность. Хронический цервицит, распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста, также может способствовать ВЭБ-инфекции и ее онкогенному действию. Предполагается, что вирусы, по отдельности или совместно, могут активировать онкогены и стимулировать эпителиально-мезенхимальный переход — ключевой этап в развитии рака и метастазировании. Как показал метаанализ de Lima и др., ВЭБ обнаруживается в цервикальных выделениях и шейке матки даже у здоровых молодых женщин. Частота обнаружения ВЭБ в цервикальных выделениях у здоровых женщин составляет 10–30%, что клинически значимо, учитывая способность вирусов, таких как ЦМВ, ВПГ и вирус ветряной оспы, вызывать врожденные, перинатальные или неонатальные инфекции. Роль вертикальной передачи ВЭБ остается неясной, хотя описаны редкие случаи врожденной ВЭБ-инфекции [9].

Различия в диагностических методах, типах образцов и других технических аспектах (например, автоматизированное или ручное определение) могут объяснять противоречивые данные о частоте обнаружения ВЭБ в эпителии шейки матки. ПЦР — высокочувствительный метод, но он не позволяет различить опухолевые (эпителиальные) и стромальные/воспалительные клетки (например, B-лимфоциты), что может приводить к ложноположительным результатам. Гибридизация in situ и иммуногистохимия (например, ISH РНК и антитела к антигенам ВЭБ) более точно определяют вирусную нагрузку в конкретных клетках. В большинстве исследований, посвященных ВЭБ при РШМ, использовалась только ПЦР. В одном из исследований с помощью ПЦР ВЭБ был выявлен в 15% случаев CIN3 и 5,8% случаев РШМ, в то время как ISH РНК (EBER) не показала присутствия ВЭБ ни в одном образце. Авторы сделали вывод о незначительной роли ВЭБ в развитии РШМ в исследуемой популяции [31]. В другом исследовании ПЦР выявила ВЭБ в 69% (40 из 58) образцов РШМ, тогда как иммуногистохимия (белок LMP1) — только в 26% образцов (n = 23). Szkaradkiewicz и др. обнаружили значительно более высокую частоту ВЭБ при CIN3 с помощью ISH (70%), чем с помощью ПЦР (30%), однако размер выборки был мал (n = 10). Стоит отметить, что во многих исследованиях использовалось небольшое число образцов (например, McCormick — 18 образцов инвазивной карциномы, Aromseree и др. — всего 4 образца для ISH). Кроме того, на результаты коммерчески доступных иммуногистохимических анализов (например, с антителами к EBNA1 или LMP1) могут влиять специфичность и чувствительность антител, а также условия подготовки образцов. Различия в подготовке образцов (цитология: клеточный блок или цитоспин, биопсия: малая или хирургическая; замороженная или фиксированная формалином ткань) и методе взятия образцов (мазок, шпатель или цитощетка) также могут существенно влиять на результаты и объяснять расхождения в полученных различными исследователями данных [17], [33]. Сочетание ВПЧ и ВЭБ может усложнить клиническую картину, что важно учитывать врачам. Коинфекция этими вирусами способна стимулировать ангиогенез (образование новых сосудов) за счет повышения уровня проангиогенных факторов (например, VEGF и IL-8), что может способствовать росту опухоли и метастазированию. Онкобелки ВЭБ и ВПЧ при коинфекции совместно активируют важные сигнальные пути, такие как PI3K/AKT, MAPK/ERK, JAK/STAT, β-катенин и p53, которые регулируют процессы выживания, пролиферации, дифференцировки и миграции клеток, часто

 © Авторы статьи / Authors of the article

нарушаемые при раке. Одновременная активация этих путей онкобелками обоих вирусов может ускорять развитие и прогрессирование РШМ [16], [34].

Несмотря на имеющиеся данные, прямая связь между ВЭБ и риском РШМ остается неясной. Необходимы дополнительные исследования для изучения потенциальной связи между ВЭБ и этим видом рака, а также механизмов развития РШМ под воздействием ВЭБ.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что вирус папилломы человека и вирус Эпштейна-Барр могут способствовать развитию и прогрессированию РШМ. Признание значения вирусных онкогенов в этиологии и патогенезе РШМ жизненно важно для решения проблемы растущего бремени РШМ. Разработка инновационных профилактических и терапевтических вмешательств требует глубокого понимания сложной взаимосвязи между вирусными инфекциями и риском РШМ.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Соломай Т.В. Вирус Эпштейна-Барр: разработка вакцин / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.Н. Филатов [и др.] // Иммунология. — 2020. — Т. 41. — № 4. — С. 381–390. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390.

2. Тихомиров А.Л. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Г.А. Филатова // Гинекология. — 2018. — Т. 20. — № 3. — С. 5–11. — DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11.

3. Хланта Д.А. Взаимодействие вируса Эпштейна – Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики / Д.А. Хланта, Г.П. Генс // Доктор.Ру. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 59–64. — DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64.

4. Balasubramaniam S.D. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development / S.D. Balasubramaniam, V. Balakrishnan, C.E. Oon [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2019. — Vol. 55. — № 7. — DOI: 10.3390/medicina55070384.

5. Blanco R. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Coinfection in Cervical Cancer: Epidemiology, Mechanisms and Perspectives / R. Blanco, D. Carrillo-Beltrán, J.C. Osorio [et al.] // Pathogens. — 2020. — Vol. 9. — № 9. — DOI: 10.3390/pathogens9090685.

6. Bohn J.A. Does Obesity Influence the Preferred Treatment Approach for Early-Stage Cervical Cancer? A Cost-Effectiveness Analysis / J.A. Bohn, M.L. Hernandez-Zepeda, A.R. Hersh [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. — 2022. — Vol. 32. — № 2. — P. 133–140. — DOI: 10.1136/ijgc-2021-003004.

7. Cao C. Three-Dimensional Chromatin Analysis Reveals Sp1 as a Mediator to Program and Reprogram HPV-Host Epigenetic Architecture in Cervical Cancer / C. Cao, Q. Xu, Z. Zhu [et al.] // Cancer Letters. — 2024. — Vol. 588. — DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216809.

8. Chang C.L. DNA Methylation Marker for the Triage of HrHPV Positive Women in Cervical Cancer Screening: Real-World Evidence in Taiwan / C.L. Chang, S.C. Ho, Y.F. Su [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2021. — Vol. 161. — № 2. — P. 429–435. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.02.011.

9. de Lima M.A.P. Association between Epstein-Barr Virus (EBV) and Cervical Carcinoma: A Meta-Analysis / M.A.P. de Lima, P.J.N. Neto, L.P.M. Lima [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2018. — Vol. 148. — № 2. — P. 317–328. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.005.

10. Drolet M. Population-Level Impact and Herd Effects Following the Introduction of Human Papillomavirus Vaccination Programmes: Updated Systematic Review and Meta-Analysis / M. Drolet, É. Bénard, N. Pérez [et al.] // The Lancet. — 2019. — Vol. 394. — № 10197. — P. 497–509. — DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.

11. Eckert L.O. Human Papillomavirus Vaccination / L.O. Eckert, A.B. Moscicki // Obstetrics and Gynecology. — 2017. — Vol. 129. — P. 1155–1156. — DOI: 10.1097/AOG.0000000000002111.

12. Geris J.M. Epstein-Barr Virus Vaccines / J.M. Geris, H.H. Balfour // Plotkin's Vaccines. — 8th edition. — Elsevier, 2023. — P. 341–347.

13. Fontham E.T.H. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society / E.T.H. Fontham, A.M.D. Wolf, T.R. Church [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2020. — Vol. 70. — № 5. — P. 321–346. — DOI: 10.3322/caac.21628.

14. Hao Y. HPViewer: Sensitive and Specific Genotyping of Human Papillomavirus in Metagenomic DNA / Y. Hao, L. Yang, A. Galvao Neto [et al.] // Bioinformatics. — 2018. — Vol. 34. — № 12. — P. 1986–1995. — DOI: 10.1093/bioinformatics/bty037.

15. Hatano T. Pathogenic Role of Immune Evasion and Integration of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer / T. Hatano, D. Sano, H. Takahashi [et al.] // Microorganisms. — 2021. — Vol. 9. — № 5. — DOI: 10.3390/microorganisms9050891.

 © Авторы статьи / Authors of the article

16. Hemmat N. Association of Human Papillomavirus Infection and Inflammation in Cervical Cancer / N. Hemmat, H. Bannazadeh Baghi // Pathogens and Disease. — 2019. — Vol. 77. — № 5. — DOI: 10.1093/femspd/ftz048.

17. Khenchouche A. Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus Co-Infection in Cervical Carcinoma in Algerian Women / A. Khenchouche, N. Sadouki, A. Boudriche [et al.] // Virology Journal. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — DOI: 10.1186/1743-422X-10-340.

18. Koleśnik M. The Role of MicroRNA (miRNA) as a Biomarker in HPV and EBV-Related Cancers / M. Koleśnik, E. Stępień, M. Polz-Dacewicz // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. — 2021. — Vol. 15. — № 2. — P. 104–110. — DOI: 10.26444/jpccr/138306.

19. Koneva L.A. HPV Integration in HNSCC Correlates with Survival Outcomes, Immune Response Signatures, and Candidate Drivers / L.A. Koneva, Y. Zhang, S. Virani [et al.] // Molecular Cancer Research. — 2018. — Vol. 16. — № 1. — P. 90–102. — DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0153.

20. Li X.Y. Non-Genetic Factors and Risk of Cervical Cancer: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies / X.Y. Li, G. Li, T.T. Gong [et al.] // International Journal of Public Health. — 2023. — Vol. 68. — DOI: 10.3389/ijph.2023.1605198.

21. Liu H. Advances in Epigenetic Modifications and Cervical Cancer Research / H. Liu, H. Ma, Y. Li [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta — Reviews on Cancer. — 2023. — Vol. 1878. — № 3. — DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188894.

22. Mallick S. Human Papillomavirus-Induced Chromosomal Instability and Aneuploidy in Squamous Cell Cancers / S. Mallick, Y. Choi, A.M. Taylor [et al.] // Viruses. — 2024. — Vol. 16. — № 4. — DOI: 10.3390/v16040501.

23. Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccine Introduction – the First Five Years / L.E. Markowitz, V. Tsu, S.L. Deeks [et al.] // Vaccine. — 2012. — Vol. 30. — Suppl. 5. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.039.

24. Molina M.A. HPV Integration and Cervical Cancer: A Failed Evolutionary Viral Trait / M.A. Molina, R.D.M. Steenbergen, A. Pumpe [et al.] // Trends in Molecular Medicine. — 2024. — Vol. 30. — № 9. — P. 890–902. — DOI: 10.1016/j.molmed.2024.05.009.

25. Mui U.N. Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis / U.N. Mui, C.T. Haley, S.K. Tyring // Journal of Clinical Medicine. — 2017. — Vol. 6. — № 12. — DOI: 10.3390/jcm6120111.

26. Nakanishi Y. Progression of Understanding for the Role of Epstein-Barr Virus and Management of Nasopharyngeal Carcinoma / Y. Nakanishi, N. Wakisaka, S. Kondo [et al.] // Cancer and Metastasis Reviews. — 2017. — Vol. 36. — № 3. — P. 435–447. — DOI: 10.1007/s10555-017-9693-x.

27. Parfenov M. Characterization of HPV and Host Genome Interactions in Primary Head and Neck Cancers / M. Parfenov, C.S. Pedamallu, N. Gehlenborg [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2014. — Vol. 111. — № 43. — P. 15544–15549. — DOI: 10.1073/pnas.1416074111.

28. Peng Q. HPV E6/E7: Insights into Their Regulatory Role and Mechanism in Signaling Pathways in HPV-Associated Tumor / Q. Peng, L. Wang, L. Zuo [et al.] // Cancer Gene Therapy. — 2024. — Vol. 31. — № 1. — P. 9–17. — DOI: 10.1038/s41417-023-00682-3.

29. Petros P. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis / P. Petros, T. Panagiotis, I. Georgios [et al.] // Maedica (Bucharest). — 2016. — Vol. 11. — № 1. — P. 48–54.

30. Roy V. Differences in HPV-Specific Antibody Fc-Effector Functions Following Gardasil® and Cervarix® Vaccination / V. Roy, W. Jung, C. Linde [et al.] // npj Vaccines. — 2023. — Vol. 8. — № 1. — DOI: 10.1038/s41541-023-00628-8.

31. Shi Y. Co-infection of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus in Human Tumorigenesis / Y. Shi, S.L. Peng, L.F. Yang [et al.] // Chinese Journal of Cancer. — 2016. — Vol. 35. — № 3. — P. 1–9. — DOI: 10.1186/s40880-016-0079-1.

32. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2021. — Vol. 71. — № 3. — P. 209–249. — DOI: 10.3322/caac.21660.

33. Szkaradkiewicz A. Human Papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr Virus (EBV) Cervical Infections in Women with Normal and Abnormal Cytology / A. Szkaradkiewicz, M. Wal, A. Kuch [et al.] // Polish Journal of Microbiology. — 2004. — Vol. 53. — № 2. — P. 95–99.

34. Vranic S. The Role of Epstein-Barr Virus in Cervical Cancer: A Brief Update / S. Vranic, F.S. Cyprian, S. Akhtar [et al.] // Frontiers in Oncology. — 2018. — Vol. 8. — DOI: 10.3389/fonc.2018.00113.

35. Walboomers J.M.M. Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide / J.M.M. Walboomers, M.V. Jacobs, M.M. Manos [et al.] // The Journal of Pathology. — 1999. — Vol. 189. — № 1. — P. 12–19.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Solomay T.V. Virus Ehshtejna-Barr: razrabotka vakcin [Epstein-Barr Virus: Vaccine Development] / T.V. Solomay, T.A. Semenenko, N.N. Filatov [et al.] // Immunologiya [Immunology]. — 2020. — Vol. 41. — № 4. — P. 381–390. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390. [in Russian]

2. Tikhomirov A.L. Virus papillomy cheloveka: ot ponimaniya immunopatogeneza k racional'noj taktike vedeniya [Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management] / A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsaniya, G.A. Filatova // Ginekologiya [Gynecology]. — 2018. — Vol. 20. — № 3. — P. 5–11. — DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11. [in Russian]

3. Khlanta D.A. Vzaimodejstvie virusa Ehshtejna – Barr i virusa papillomy cheloveka v kancerogeneze shejki matki. Vozmozhnosti profilaktiki [Interaction Between Epstein–Barr Virus and Human Papilloma Virus in Cervical Cancer. Possible Prevention] / D.A. Khlanta, G.P. Gens // Doktor.Ru. — 2022. — Vol. 21. — № 1. — P. 59–64. — DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64. [in Russian]

 © Авторы статьи / Authors of the article

4. Balasubramaniam S.D. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development / S.D. Balasubramaniam, V. Balakrishnan, C.E. Oon [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2019. — Vol. 55. — № 7. — DOI: 10.3390/medicina55070384.

5. Blanco R. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Coinfection in Cervical Cancer: Epidemiology, Mechanisms and Perspectives / R. Blanco, D. Carrillo-Beltrán, J.C. Osorio [et al.] // Pathogens. — 2020. — Vol. 9. — № 9. — DOI: 10.3390/pathogens9090685.

6. Bohn J.A. Does Obesity Influence the Preferred Treatment Approach for Early-Stage Cervical Cancer? A Cost-Effectiveness Analysis / J.A. Bohn, M.L. Hernandez-Zepeda, A.R. Hersh [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. — 2022. — Vol. 32. — № 2. — P. 133–140. — DOI: 10.1136/ijgc-2021-003004.

7. Cao C. Three-Dimensional Chromatin Analysis Reveals Sp1 as a Mediator to Program and Reprogram HPV-Host Epigenetic Architecture in Cervical Cancer / C. Cao, Q. Xu, Z. Zhu [et al.] // Cancer Letters. — 2024. — Vol. 588. — DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216809.

8. Chang C.L. DNA Methylation Marker for the Triage of HrHPV Positive Women in Cervical Cancer Screening: Real-World Evidence in Taiwan / C.L. Chang, S.C. Ho, Y.F. Su [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2021. — Vol. 161. — № 2. — P. 429–435. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.02.011.

9. de Lima M.A.P. Association between Epstein-Barr Virus (EBV) and Cervical Carcinoma: A Meta-Analysis / M.A.P. de Lima, P.J.N. Neto, L.P.M. Lima [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2018. — Vol. 148. — № 2. — P. 317–328. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.005.

10. Drolet M. Population-Level Impact and Herd Effects Following the Introduction of Human Papillomavirus Vaccination Programmes: Updated Systematic Review and Meta-Analysis / M. Drolet, É. Bénard, N. Pérez [et al.] // The Lancet. — 2019. — Vol. 394. — № 10197. — P. 497–509. — DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.

11. Eckert L.O. Human Papillomavirus Vaccination / L.O. Eckert, A.B. Moscicki // Obstetrics and Gynecology. — 2017. — Vol. 129. — P. 1155–1156. — DOI: 10.1097/AOG.0000000000002111.

12. Geris J.M. Epstein-Barr Virus Vaccines / J.M. Geris, H.H. Balfour // Plotkin's Vaccines. — 8th edition. — Elsevier, 2023. — P. 341–347.

13. Fontham E.T.H. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society / E.T.H. Fontham, A.M.D. Wolf, T.R. Church [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2020. — Vol. 70. — № 5. — P. 321–346. — DOI: 10.3322/caac.21628.

14. Hao Y. HPViewer: Sensitive and Specific Genotyping of Human Papillomavirus in Metagenomic DNA / Y. Hao, L. Yang, A. Galvao Neto [et al.] // Bioinformatics. — 2018. — Vol. 34. — № 12. — P. 1986–1995. — DOI: 10.1093/bioinformatics/bty037.

15. Hatano T. Pathogenic Role of Immune Evasion and Integration of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer / T. Hatano, D. Sano, H. Takahashi [et al.] // Microorganisms. — 2021. — Vol. 9. — № 5. — DOI: 10.3390/microorganisms9050891.

16. Hemmat N. Association of Human Papillomavirus Infection and Inflammation in Cervical Cancer / N. Hemmat, H. Bannazadeh Baghi // Pathogens and Disease. — 2019. — Vol. 77. — № 5. — DOI: 10.1093/femspd/ftz048.

17. Khenchouche A. Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus Co-Infection in Cervical Carcinoma in Algerian Women / A. Khenchouche, N. Sadouki, A. Boudriche [et al.] // Virology Journal. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — DOI: 10.1186/1743-422X-10-340.

18. Koleśnik M. The Role of MicroRNA (miRNA) as a Biomarker in HPV and EBV-Related Cancers / M. Koleśnik, E. Stępień, M. Polz-Dacewicz // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. — 2021. — Vol. 15. — № 2. — P. 104–110. — DOI: 10.26444/jpccr/138306.

19. Koneva L.A. HPV Integration in HNSCC Correlates with Survival Outcomes, Immune Response Signatures, and Candidate Drivers / L.A. Koneva, Y. Zhang, S. Virani [et al.] // Molecular Cancer Research. — 2018. — Vol. 16. — № 1. — P. 90–102. — DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0153.

20. Li X.Y. Non-Genetic Factors and Risk of Cervical Cancer: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies / X.Y. Li, G. Li, T.T. Gong [et al.] // International Journal of Public Health. — 2023. — Vol. 68. — DOI: 10.3389/ijph.2023.1605198.

21. Liu H. Advances in Epigenetic Modifications and Cervical Cancer Research / H. Liu, H. Ma, Y. Li [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta — Reviews on Cancer. — 2023. — Vol. 1878. — № 3. — DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188894.

22. Mallick S. Human Papillomavirus-Induced Chromosomal Instability and Aneuploidy in Squamous Cell Cancers / S. Mallick, Y. Choi, A.M. Taylor [et al.] // Viruses. — 2024. — Vol. 16. — № 4. — DOI: 10.3390/v16040501.

23. Markowitz L.E. Human Papillomavirus Vaccine Introduction – the First Five Years / L.E. Markowitz, V. Tsu, S.L. Deeks [et al.] // Vaccine. — 2012. — Vol. 30. — Suppl. 5. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.039.

24. Molina M.A. HPV Integration and Cervical Cancer: A Failed Evolutionary Viral Trait / M.A. Molina, R.D.M. Steenbergen, A. Pumpe [et al.] // Trends in Molecular Medicine. — 2024. — Vol. 30. — № 9. — P. 890–902. — DOI: 10.1016/j.molmed.2024.05.009.

25. Mui U.N. Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis / U.N. Mui, C.T. Haley, S.K. Tyring // Journal of Clinical Medicine. — 2017. — Vol. 6. — № 12. — DOI: 10.3390/jcm6120111.

26. Nakanishi Y. Progression of Understanding for the Role of Epstein-Barr Virus and Management of Nasopharyngeal Carcinoma / Y. Nakanishi, N. Wakisaka, S. Kondo [et al.] // Cancer and Metastasis Reviews. — 2017. — Vol. 36. — № 3. — P. 435–447. — DOI: 10.1007/s10555-017-9693-x.

27. Parfenov M. Characterization of HPV and Host Genome Interactions in Primary Head and Neck Cancers / M. Parfenov, C.S. Pedamallu, N. Gehlenborg [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2014. — Vol. 111. — № 43. — P. 15544–15549. — DOI: 10.1073/pnas.1416074111.

 © Авторы статьи / Authors of the article

28. Peng Q. HPV E6/E7: Insights into Their Regulatory Role and Mechanism in Signaling Pathways in HPV-Associated Tumor / Q. Peng, L. Wang, L. Zuo [et al.] // Cancer Gene Therapy. — 2024. — Vol. 31. — № 1. — P. 9–17. — DOI: 10.1038/s41417-023-00682-3.

29. Petros P. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis / P. Petros, T. Panagiotis, I. Georgios [et al.] // Maedica (Bucharest). — 2016. — Vol. 11. — № 1. — P. 48–54.

30. Roy V. Differences in HPV-Specific Antibody Fc-Effector Functions Following Gardasil® and Cervarix® Vaccination / V. Roy, W. Jung, C. Linde [et al.] // npj Vaccines. — 2023. — Vol. 8. — № 1. — DOI: 10.1038/s41541-023-00628-8.

31. Shi Y. Co-infection of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus in Human Tumorigenesis / Y. Shi, S.L. Peng, L.F. Yang [et al.] // Chinese Journal of Cancer. — 2016. — Vol. 35. — № 3. — P. 1–9. — DOI: 10.1186/s40880-016-0079-1.

32. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2021. — Vol. 71. — № 3. — P. 209–249. — DOI: 10.3322/caac.21660.

33. Szkaradkiewicz A. Human Papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr Virus (EBV) Cervical Infections in Women with Normal and Abnormal Cytology / A. Szkaradkiewicz, M. Wal, A. Kuch [et al.] // Polish Journal of Microbiology. — 2004. — Vol. 53. — № 2. — P. 95–99.

34. Vranic S. The Role of Epstein-Barr Virus in Cervical Cancer: A Brief Update / S. Vranic, F.S. Cyprian, S. Akhtar [et al.] // Frontiers in Oncology. — 2018. — Vol. 8. — DOI: 10.3389/fonc.2018.00113.

35. Walboomers J.M.M. Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide / J.M.M. Walboomers, M.V. Jacobs, M.M. Manos [et al.] // The Journal of Pathology. — 1999. — Vol. 189. — № 1. — P. 12–19.