

## Оценка роли вирусов папилломы человека и Эпштейна–Барр в развитии эпителиальных опухолей молочной железы

А.В. Лагурева<sup>1,2</sup>, Н.Г. Плехова<sup>2</sup>, В.И. Апанасевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия

**Резюме.** Рак молочной железы (РМЖ) – ведущая причина онкологической заболеваемости женщин всего мира, однако его этиология окончательно не выяснена. Рассматривалась гипотеза о возможной связи между РМЖ и инфицированием вирусами – результаты одних исследований подтверждают это предположение, другие указывают на ее неубедительность. Цель обзора – изучить вопрос об инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) опухолевых тканей молочной железы (МЖ). Проанализированы данные более 100 публикаций, показывающих результаты исследования связи между присутствием ВПЧ и ВЭБ и опухолями МЖ различного генеза. Информация о наличии вирусных частиц была получена разными методами – иммуногистохимическим, ПЦР в режиме реального времени и *in situ* гибридизации, где в качестве объектов использовали фиксированные формалином ткани. Выявлялась ДНК ВПЧ и ВЭБ, изучалась экспрессия онкобелков ВПЧ (Е6, L1), латентных антигенов ВЭБ (*EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-3*, *LMP-1*). Анализ более 4000 случаев доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ указывает на широкий диапазон распространенности ВПЧ до 86% и ВЭБ до 56% в тканях МЖ. Несмотря на выявленную связь между наличием вирусных частиц в тканях и последующим развитием опухолевого процесса, этиологическая роль ВПЧ и ВЭБ в возникновении и прогрессировании опухолей МЖ остается дискуссионной.

**Ключевые слова:** опухоль молочной железы, рак молочной железы, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), онковирусы

**Для корреспонденции:** Александра Викторовна Лагурева. E-mail: sandy767@mail.ru

**Для цитирования:** Лагурева А.В., Плехова Н.Г., Апанасевич В.И. Оценка роли вирусов папилломы человека и Эпштейна–Барр в развитии эпителиальных опухолей молочной железы. Клини. эксп. морфология. 2023;12(1):5–14. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.5-14.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.03.2022. Получена после рецензирования 12.04.2022. Принята в печать 25.04.2022.

## Role of HPV and Epstein–Barr virus in the development of epithelial breast tumors

A.V. Lagureva<sup>1,2</sup>, N.G. Plekhova<sup>2</sup>, V.I. Apanasevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Primorsky Regional Oncological Center, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia

**Abstract.** Breast cancer is the leading cause of oncological morbidity in women worldwide, but its causes are still being investigated. The researchers hypothesized a possible association between breast cancer and viral infection. Some studies support this assumption, while others point out their inconclusiveness. The aim of the review was to study the association of human papillomavirus (HPV) and Epstein–Barr (EBV) infection in breast tumors. We analyzed the results of more than 100 publications demonstrating the relation between HPV and EBV infections and breast tumors of different origin. Data on the presence of viral particles were obtained by various methods: IHC, real-time PCR, and *in situ* hybridization, where formalin-fixed tissues were studied. We detected HPV and EBV DNA and studied the expression of HPV oncoproteins (E6, L1) and EBV latent antigens (*EBNA-1*, *EBNA-2*, *EBNA-3*, *LMP-1*). The analysis of more than 4,000 cases of benign and malignant breast tumors indicates a wide range of HPV and EBV prevalence in breast tissue (up to 86% and 56%, respectively). Despite the revealed relations between the presence of viral particles in tissues and the subsequent tumor development, the etiological role of HPV and EBV in the occurrence and progression of breast tumors remains debatable.

**Keywords:** breast tumor, breast cancer, human papillomavirus (HPV), Epstein–Barr virus (EBV), oncoviruses

**Corresponding author:** Alexandra V. Lagureva. E-mail: sandy767@mail.ru

**For citation:** Lagureva A.V., Plekhova N.G., Apanasevich V.I. Role of human papilloma virus and Epstein–Barr virus in the development of epithelial breast tumors. Clin. exp. morphology. 2023;12(1):5–14 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.5-14.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 23.04.2022. **Received in revised form** 12.04.2022. **Accepted** 25.04.2022.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак молочной железы (РМЖ) в 2020 году назван ведущей причиной глобальной онкологической заболеваемости женщин, РМЖ находится на 1-м месте по распространенности в большинстве стран (11,7% – 1 261 419 новых случаев заболевания) и является пятой причиной смертности (6,9% – 684 996 случаев) [1]. Высокий уровень заболеваемости в экономически развитых странах отражает повышенную распространенность репродуктивных и гормональных факторов риска, к которым относятся ранний возраст менархе, более поздний возраст менопаузы, поздний возраст первых родов, меньшее число детей, короткий срок грудного вскармливания, менопаузальная гормональная терапия, пероральные контрацептивы, а также факторов риска, связанных с образом жизни (потребление алкоголя, избыточная масса тела, отсутствие физической активности) [2]. По данным 2019 года, в России РМЖ также занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности среди женского населения (21,2% – 73 918 новых случаев заболевания и 15,9% – 21 720 летальных исходов) [3]. Наследственные и генетические факторы риска развития этого заболевания, в том числе личный или семейный анамнез и наследственные мутации (гены *BRCA1*, *BRCA2* и другие), составляют от 5 до 10% случаев [4, 5]. Исходя из таких данных, очевидно, что основными причинами возникновения РМЖ являются ненаследственные факторы, к которым относятся возраст, индекс массы тела, гормональный статус и сниженная физическая активность. В последнее время появились данные, демонстрирующие индуцирующую роль в процессе малигнизации клеток эпителия протоков молочной железы вирусов семейства *Papillomaviridae* и *Herpesviridae*: вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) [6]. Кроме того, ведутся исследования по изучению онкогенного потенциала вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV) и вируса лейкемии крупного рогатого скота (BLV) [7, 8]. Для каждого из этих вирусов подтвержден онкогенный потенциал в развитии опухолей различной локализации. Для ВПЧ доказана этиологическая роль в возникновении рака шейки матки, вульвы, полового члена, анального канала, мочевого пузыря, ободочной кишки и плоскоклеточного рака пищевода. ВЭБ, называемый официально вирусом герпеса человека 4 (HHV-4), связан с инфекционным мононуклеозом,

который является его наиболее частым клиническим проявлением. Кроме того, ВЭБ-позитивный рак желудка выделяют в особый подтип опухолей данной локализации. С ВЭБ ассоциированы и другие варианты карцином: назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиоподобные карциномы пищевода, миндалин, слюнных желез, тимуса и легких. Несмотря на сложность патогенеза, вирусассоциированные опухоли не являются редкостью, в совокупности на их долю приходится не менее 10% от общей годовой заболеваемости раком в мире [9]. При этом вопрос об инфицированности указанными вирусами и связи между их присутствием и наличием злокачественного процесса в молочной железе до настоящего времени остается открытым. Тем не менее, являясь одной из предполагаемых этиологических причин эпителиальных опухолей различных локализаций, вирусы оправданно могут рассматриваться как этиологический фактор развития РМЖ.

## Вирусы папилломы человека

Вирусы папилломы эпителиотропные, гетерогенные, относятся к семейству *Papillomaviridae*. Таксономически вирусы папилломы подразделяют на роды, обозначаемые греческими буквами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и так далее) и на типы (6, 11, 16, 18 и так далее). Идентифицировано более 200 типов вирусов папилломы, из них 120 относятся к вирусам папилломы человека (ВПЧ, human papillomaviruses, HPV) [10]. ВПЧ, относящиеся к  $\beta$ -роду и  $\gamma$ -роду, поражают кожный покров, вирусы  $\alpha$ -рода инфицируют слизистые оболочки половых органов, аногенитальной области и ротоглотки. Некоторые типы  $\alpha$ , такие как ВПЧ-6 и ВПЧ-11, вызывают образование доброкачественных кондилом. По степени риска развития онкологических заболеваний ВПЧ делят на две основные группы – высокого (high-risk human papillomaviruses, HR-HPV) и низкого (low-risk human papillomaviruses, LR-HPV) канцерогенного риска. Наибольшее клиническое значение имеют генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, которые обнаруживают у пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями шейки матки. ВПЧ высокого риска ассоциированы с 99,7% случаев рака шейки матки, а также рака влагалища и вульвы, полового члена и анальной области [11]. К группе низкого риска относят 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 типы ВПЧ. Остальные типы относят к категории неустановленного риска [11, 12].

Исследования этиологической роли ВПЧ в развитии злокачественных опухолей молочной железы показывают противоречивые результаты. Впервые предположение о роли ВПЧ в канцерогенезе РМЖ высказал А. DiLorenzo в 1992 году, обнаружив наличие ДНК ВПЧ-16 в 29,4% биопсий [13]. По данным сервера PubMed, в период с 1990 по 2022 год отмечено 69 публикаций, представляющих результаты исследования связи между присутствием ВПЧ и наличием опухолей в молочной железе различного генеза. На предмет наличия ДНК и вирусных белков ВПЧ изучались ткани доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез (фиброаденомы, внутрипротоковые папилломы, филоидные, фиброзно-кистозные опухоли). Показана высокая распространенность ДНК ВПЧ в опухолевой ткани при раке в сравнении с доброкачественными опухолями и нормальными тканями. Так, в исследовании распространенности ДНК ВПЧ у мексиканок из 51 случая РМЖ обнаружено 15 положительных образцов вирусной ДНК (29,4%) и 36 (70,5%) отрицательных, а из 43 доброкачественных новообразований (филоидные опухоли, фиброаденомы и фиброзно-кистозные заболевания) не выявлено ни одного положительного образца [14]. Преимущественно были отмечены ВПЧ-16 (66,6%) и ВПЧ-18 (20%), а также их совместное присутствие в 13,3% случаев. Ряд похожих исследований провели иранские ученые в период 2014–2018 годов, в которых изучили суммарно 302 образца РМЖ и 270 образцов тканей доброкачественных опухолей молочных желез, приготовленных из парафиновых блоков [15–18]. В группе РМЖ в среднем 13,7% образцов (от 2,6 до 25,9%) было положительными на ВПЧ, выявленный методом ПЦР в режиме реального времени. Типирование показало, что наиболее распространенными (40%) были ВПЧ-1 и ВПЧ-18. Другими встречающимися типами ВПЧ были 6, 11, 31, 43, 124. При этом в группе доброкачественных опухолей два исследования показали наличие ВПЧ-положительных образцов – ВПЧ-31 и ВПЧ-43, еще в двух исследованиях не было выявлено ни одного положительного результата.

В систематическом обзоре по эпидемиологии инфекции, вызванной ВПЧ (1990–2011 годы, 29 исследований, включающие суммарно 2211 образцов), выявлено, что 26% биопсий было позитивными в отношении ДНК ВПЧ. Для Европы этот показатель составил 13,4%, для Северной Америки и Австралии – 42,9% [19]. Примерно такие же данные (42%) были получены у женщин в Великобритании [20], а среди иранок распространенность ВПЧ в опухолевых тканях молочной железы составила 23,6% [21]. Распространенность ВПЧ у женщин с наличием доброкачественных опухолей молочных желез составила в среднем 12,9%.

Приведенные исследования демонстрируют, что демографические особенности или этнические факторы могут оказывать влияние на распространенность ВПЧ-инфекции при РМЖ. Данный вывод подтверж-

дают исследования в Китае, где вирусная ДНК выявлена в 17,3% биопсий (14 случаев карциномы молочной железы из 81). Из 14 положительных случаев в 12 диагностирована инвазивная карцинома, а в двух образцах – карцинома *in situ* [22]. Необходимо отметить, что все перечисленные исследования по выявлению вирусной ДНК были проведены на фиксированных формалином тканях методом ПЦР в режиме реального времени. Более совершенная технология двойной гибридной ловушки использована в работе W. Liang et al. для поиска ДНК в нефиксированном и незамороженном материале [23]. Исследованы 224 образца биопсий РМЖ и 37 фиброаденом, где ВПЧ был выявлен в 21,4 и 16,2% образцах, соответственно.

Особый интерес представляют одномоментные исследования с применением генетических методов для определения уровня экспрессии ДНК вируса и маркеров пролиферации клеток. В 2014 году группа исследователей из Китая изучила уровень экспрессии ДНК ВПЧ типа 16/18 и белка p53 у пациенток с инвазивными карциномами молочной железы и фиброаденомами. В группе контроля использовали образцы ткани молочной железы здоровых женщин. Показано, что уровень экспрессии в образцах с инвазивной протоковой карциномой молочной железы у китайских женщин составил 51,1% для ДНК ВПЧ типа 16/18 и 46,7% для p53, с фиброаденомой – 15,0 и 10,0%, а в нормальных тканях эти показатели были 5,0 и 0%, соответственно. Подобное отличие в данных может указывать на участие ВПЧ в преобразовании белка p53 в мутантный при прогрессировании доброкачественной опухоли в РМЖ, что позволило авторам рекомендовать эти молекулярные маркеры для диагностики и контроля лечения заболевания [24].

Вирусные белки E6 и E7 ВПЧ обладают онкогенным потенциалом, который при их совместной экспрессии существенно возрастает. Так, австралийские ученые С.Т. Ngan и J.S. Lawson оценили экспрессию белка E7 ВПЧ в 32 наборах образцов биопсий доброкачественных опухолей молочных желез, полученных в течение 1–11 лет до развившегося впоследствии рака молочной железы у одних и тех же пациенток [25]. Онкобелок E7 ВПЧ четко экспрессировался в ядрах 23 из 32 доброкачественных новообразований (72%) и в 20 из 32 развившегося впоследствии рака молочной железы (62,5%). Это исследование показывает, что онкогенные влияния онкобелков E7 ВПЧ происходят на ранних этапах постепенного онкогенного прогрессирования РМЖ. Известно, что гены ВПЧ интегрируются в хромосому опухолевых клеток, где иницируют преимущественно синтез ранних вирусных белков, тогда как другие гены, в том числе ген капсульного белка L1, не экспрессируются [26], поэтому в исследованиях, где идентификация ВПЧ основана на обнаружении гена L1, существует вероятность получения ложноотрицательных результатов. Механизмы трансформации клеток под влиянием ВПЧ при РМЖ, вероятно, отличаются от

таковых при раке шейки матки, где онкобелки E6 и E7 ВПЧ функционально кооперируют, ингибируя апоптоз и стимулируя развитие клеточного цикла путем связывания и ингибирования генов-супрессоров опухолей *p53* и *p110RB* клеток-мишеней [27]. В большинстве случаев для цервикального онкогенеза необходимо наличие стойкой инфекции и постоянного присутствия ВПЧ, тогда как в отношении РМЖ вывод о том, что ВПЧ действует только на ранней стадии онкогенеза, отвечает на вопрос, почему не наблюдается увеличения распространенности ВПЧ-ассоциированного рака молочной железы у пациенток с ослабленным иммунитетом [28].

Представляет интерес исследование связи между ВПЧ-ассоциированной неоплазией шейки матки и возможностью последующего развития ВПЧ-положительного РМЖ. На примере 28 австралийских пациенток, у которых была обнаружена ВПЧ-инфекция шейки матки или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) разной степени тяжести за 1–11 лет до развития РМЖ, показано, что такая инфекция является наиболее вероятным источником более поздней ВПЧ-положительной карциномы молочной железы [29]. Были исследованы биопсийные образцы ткани шейки матки и образцы РМЖ у одних и тех же пациенток. В группе сравнения изучали 18 образцов тканей молочной железы от пациенток с косметической операцией. Идентификация ДНК ВПЧ в тканях осуществлялась методом стандартной и ПЦР в режиме реального времени, оценку степени экспрессии генов проводили иммуногистохимическим методом выявления онкобелка E7 ВПЧ и обнаружением койлоцитов, связанных с ВПЧ-инфекцией. В результате одни и те же типы ВПЧ высокого риска были выявлены в образцах шейки матки и молочной железы у 13 из 28 пациенток (46%). Обнаружены онкогенные типы ВПЧ высокого риска 16, 18, 33 и 58, причем наиболее часто обнаруживался тип 18 (62%). Как было показано ранее G. Clifford и S. Franceschi, ВПЧ типа 18 тропен к железистым эпителиальным клеткам шейки матки [30], и высокая доля ВПЧ типа 18, идентифицированная количественной ПЦР в режиме реального времени в образцах рака шейки матки и последующего рака молочной железы у этих же пациенток [29], очень похожа на долю ВПЧ типа 18 (37,9%), выявляемую при аденокарциноме шейки матки. Вирусный белок E7 отмечался в 64% биопсий РМЖ и в 22% образцах нормальной ткани молочной железы контрольной группы, причем мог отсутствовать в образцах, позитивных на наличие ДНК ВПЧ. Структурно измененные при воздействии вирусной инфекции клетки эпителия, морфологически сходные с койлоцитами, идентифицированы в плоском эпителии всех образцов (100%) ткани шейки матки и в железистом эпителии девяти из 28 образцов биопсий РМЖ (32%), которые позже развились у тех же пациенток. Койлоциты свидетельствуют о наличии ВПЧ-инфекции, так как появляются вследствие деятельности белков E5 и E6,

поэтому их обнаружение в биопсиях РМЖ может быть индикатором вирусной предраковой биологической активности. Однако гистологический диагноз «койлоцитоз» субъективен, поскольку эти клетки трудно отличить от апоптозных эпителиальных, а значит, для диагностики наличия ВПЧ в тканях РМЖ необходимы дополнительные методы [31].

Возникает логичный вопрос: присутствуют ли биологически активные онкогенные ВПЧ в тканях молочной железы в норме и при доброкачественных заболеваниях до развития РМЖ? С этих позиций интересно ретроспективное исследование 2015 года, основанное на идентификации ВПЧ в фиксированных формальном образцах 41 австралийки с доброкачественными новообразованиями молочной железы, у которых через 1–11 лет развился РМЖ [32]. В группу контроля вошла 21 пациентка, перенесшая косметическую операцию на молочной железе, и у которой впоследствии не развился рак. Биологическую и онкогенную активность ВПЧ оценивали генетическим методом определения экспрессии мРНК и иммуногистохимическим с выявлением белков p16, p53 и ER, а также вирусного E7. Один и тот же тип ВПЧ был выявлен как при доброкачественных опухолях, так и при последующем РМЖ у 15 пациенток (65%). Это свидетельствует о том, что одна и та же инфекция ВПЧ присутствовала в обоих образцах тканей молочной железы от одних и тех же женщин. Наиболее распространенным определен тип 18 (55% из 40 образцов РМЖ), менее распространенным – тип 16 (13%). ВПЧ не был идентифицирован в семи образцах (17,5%). В большинстве случаев выявлены чрезвычайно низкие уровни вирусной мРНК (фрагменты от 50 до 100 нуклеотидов), и только в четырех образцах обнаружены более длинные непрерывные последовательности (от 300 и более) нуклеотидов. Белки E7 ВПЧ были идентифицированы в 72% доброкачественных опухолей и 59% РМЖ. Не обнаружена корреляция между высокой экспрессией белков p16, p53, ER в тканях доброкачественных новообразований и последующим ВПЧ-положительным РМЖ. Авторы работы также провели исследование ВПЧ методом секвенирования следующего поколения NGS (Next Generation Sequencing). Данные массивного параллельного секвенирования биопсий РМЖ были проанализированы с помощью программ для сравнения полного генома образцов с контрольными последовательностями всех известных типов ВПЧ из базы данных PaVE (<http://pave.niaid.nih.gov/>). В 855 биопсийных образцах РМЖ обнаружена ДНК, соответствующая последовательностям из атласа генома рака TCGA (The Cancer Genome Atlas) низкого LR-ВПЧ (3,5%) и высокого онкогенного HR-ВПЧ (2,3%) типа. Идентифицированы следующие типы онкогенных HR-ВПЧ: 18 (50%), 113 (20%), 16 (10%) и 52 (10%). Представляет значительный интерес тот факт, что ВПЧ типа 18 сегодня является наиболее распространенным, идентифицированным NGS в раке молочной железы TCGA, поскольку

ку, как сказано выше, ВПЧ типа 18 тропен железистому эпителию [30]. Таким образом, авторы исследования демонстрируют, что ВПЧ высокого канцерогенного риска присутствуют примерно в 2% образцов РМЖ и при очень низкой вирусной нагрузке. Трудно согласовать данные, полученные NGS секвенированием и количественным методом ПЦР в режиме реального времени и *in situ* гибридизации. В первом случае указывается на 2% распространенность ВПЧ-позитивного РМЖ, тогда как применение второго метода демонстрирует 70%. Вероятная причина расхождения приведенных данных – использование праймеров, большинство из которых разработано для ВПЧ слизистой оболочки [33]. Другим вероятным объяснением является применение различающихся по точности методов идентификации вирусов, поскольку NGS секвенирование – относительно новая технология, где выявление ВПЧ зависит от рекомбинации фрагментированных последовательностей генов. Это может объяснить различие результатов NGS и ПЦР, однако ясно, что вирусная нагрузка ВПЧ при РМЖ чрезвычайно низка по сравнению с таковой при раке шейки матки.

Таким образом, в исследованиях, проведенных в 17 странах и на четырех континентах, показано большое количество ВПЧ-ассоциированных доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы. Данные были получены с применением различных методов, в том числе ПЦР в режиме реального времени и *in situ* гибридизации, где в качестве объектов использовали фиксированные формалином ткани. Наиболее распространены типы ВПЧ 16 и 18, указано, что вирусная инфекция может быть важным фактором, способствующим мутации белка p53, причем экспрессия вирусных белков E6 и E7 является показателем биологической активности и онкогенного влияния ВПЧ на патогенез опухолей, и приведены доказательства, что их деятельность может сопровождать все этапы патогенеза РМЖ. Интересны результаты, демонстрирующие отрицательную экспрессию вирусных частиц в биопсиях, а также отсутствие связи между наличием белков E6, E7 в опухоли и ее морфологическим и молекулярным подтипом, гормональным статусом или стадией заболевания [34–38]. Также продемонстрировано, что ВПЧ-инфекция при цервикальной неоплазии сопровождается развитием ассоциированного с этим вирусом РМЖ.

Несмотря на установленные перечисленные выше данные, этиологическая роль ВПЧ в патогенезе РМЖ остается спорной. В разных исследованиях представлен широкий диапазон – от 0 до 86% показателей распространенности ВПЧ при РМЖ [33]. Возможно, такое различие в распространенности ВПЧ связано с неоднородностью методов определения. Применение ПЦР в реальном времени для обнаружения ДНК ВПЧ в сравнении с другими технологиями позволяет получить данные, показывающие более высокую распространенность ВПЧ, но при этом результаты разных

исследователей существенно различаются. Кроме того, на выявление вирусной ДНК влияет способ подготовки образцов, показано, что в необработанных или замороженных образцах получен более высокий уровень выявления ВПЧ по сравнению с образцами, фиксированными формалином. Метаанализ показывает, что заражение ВПЧ высокого онкогенного риска ассоциировано с повышенным риском заболевания РМЖ с общим отношением шансов 5,43 (95% доверительный интервал, от 3,24 до 9,12), однако распространенность типов ВПЧ и связанный с ними риск развития РМЖ различаются между странами и регионами внутри стран [39]. Сложность решаемой задачи также состоит в определении ключевой роли в патогенезе РМЖ вирусной инфекции, вызванной ВПЧ [31]. Для лучшего понимания его роли в развитии опухолей необходимы дальнейшие исследования с применением стандартизированных методов определения наличия ВПЧ, его процесса интеграции и персистенции в канцерогенезе РМЖ.

### Вирус Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, EBV) является одним из восьми известных вирусов герпеса человека и относится к семейству *Herpesviridae*, группе  $\gamma$ -герпесвирусов, 4-му типу (HHV-4). Вирионы ВЭБ имеют двухцепочечный линейный ДНК-геном размером от 120 000 до 180 000 пар нуклеотидов, который кодирует ядерные антигены EBNA (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C) и латентные мембранные белки LMP (LMP-1, -2A, -2B). В оболочке ВЭБ имеется четыре значимых гликопротеина, один из них известен как gp350, который взаимодействует с рецептором CD21 В-лимфоцитов, а остальные гликопротеины необходимы для процесса его проникновения в клетки [40]. Первичное инфицирование ВЭБ происходит в активной литической (репликативной) форме с образованием новых вирионов, после чего он находится под контролем иммунных реакций. Латентная форма инфекции сохраняется в субпопуляции В-лимфоцитов всю жизнь. Определено, что здоровые люди несут до 50 геномов ВЭБ на 1 000 000 В-лимфоцитов и периодическая литическая инфекция слизистой оболочки полости рта приводит к выделению вирионов в слюне [41]. Показано, что ВЭБ способен инфицировать эпителиальные и кроветворные клетки (Т-лимфоциты, гранулоциты и естественные киллеры) [42]. Эпителиальные клетки молочной железы, экспрессирующие рецептор CD21, также являются клетками-мишенями для ВЭБ.

Канцерогенность ВЭБ доказана при изучении «эндемической» лимфомы Беркитта, болезни Ходжкина, Т- и В-клеточной лимфом [43–45]. На данный момент ВЭБ рассматривается в качестве причины возникновения рака желудка [46], саркомы Капоши, лейомиосаркомы [47], рака носоглотки [48] и, возможно, колоректального рака [49]. Глобальная смертность при злокачественных новообразованиях, связанных с ВЭБ, в 2010 году составила 1,8% всех смертей от рака, и эта

цифра ежегодно растет, увеличиваясь примерно на 2% в год. Этиология этих злокачественных новообразований сложна, включает множество факторов, таких как расовые, экологические, генетические и диетические [50]. К общему фактору риска индуцированного ВЭБ злокачественного новообразования относится снижение иммунного контроля над инфекцией, причем такой рак чаще встречается у мужчин [51]. Одни виды ВЭБ-ассоциированного рака имеют семейный анамнез, что указывает на генетическую предрасположенность, другие связаны с полиморфизмом антигенного комплекса лейкоцитов человека, ассоциированной иммуносупрессией сопутствующими инфекциями (ВИЧ, малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*) или хронической антигенной стимуляцией. Например, при раке желудка *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит считается одним из главных факторов риска. Эпидемиологические исследования предполагают, что ВЭБ действует как канцероген или стимулирует пролиферацию клеток, предрасполагая к генетическим дефектам, но в любом случае работает в сочетании с генетическими и экологическими кофакторами [40].

Латентные антигены ВЭБ (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3 и LMP-1) важны для малигнизации ВЭБ-инфицированных клеток. 1-й ядерный антиген (EBNA-1) экспрессируется как при латентной, так и при литической инфекции и принимает участие в репликации и митотической сегрегации вирусного генома. Этот белок необходим для персистенции вирусного генома, его деятельность затрагивает регуляцию экспрессии вирусных и клеточных генов и может способствовать ангиогенезу и метастазированию опухоли [52]. 2-й ядерный антиген вируса (EBNA-2) – один из исходных латентных вирусных генов, экспрессируемых во время инфицирования ВЭБ. EBNA-2 инициирует транскрипцию каскада первичных и вторичных генов-мишеней посредством активации нескольких вирусных и клеточных генов. 3-й ядерный антиген вируса (EBNA-3) представлен семейством трех латентноассоциированных белков, которое включает EBNA-3A, EBNA-3B и EBNA-3C и, по-видимому, имеет решающее значение для В-клеточного лимфоцитогенеза при персистенции ВЭБ. Структура латентного мембранного белка 1 (LMP-1) имитирует CD40, его сверхэкспрессия способствует клеточной пролиферации. Этот белок активирует Bcl-2 с блокировкой апоптоза и участвует в клеточном цикле, фосфорилируя Rb/cyclinD/CDK2, что ингибирует синтез p16 и p27 [53].

Обнаружена экспрессия ДНК ВЭБ в карциномах при РМЖ и предстательной железы, но причинно-следственная связь пока не установлена. Также в разных исследованиях сообщается от 0 до 50% ВЭБ-ассоциированного РМЖ [54]. Причиной такого разброса данных указывается различие в методологиях или методах, используемых для обнаружения ВЭБ в биопсиях молочной железы, определяемое чувствительностью и стандартами. Наиболее часто для выявления ВЭБ

используются ПЦР, ИГХ и *in situ* гибридизация (ISH). Кроме того, на результаты обнаружения ВЭБ в тканях молочной железы оказывают влияние этническая принадлежность пациенток и морфологический тип опухоли. Так, в метаанализе, включившем 1535 случаев РМЖ в 24 исследования в период 1990–2010 годов, приводятся данные выявления ДНК ВЭБ методом ПЦР для Европы (55,7%) и Америки (20,33%) [54]. В среднем распространенность ВЭБ в биопсиях пациенток с диагнозом «рак молочной железы» составила 29,32%, в фиксированных образцах – 19,51%, а в нефиксированных или замороженных – 34,46%. У пациенток с дольковой карциномой молочной железы выявлена более высокая распространенность ВЭБ (34,78%), чем у пациенток с протоковой (28,62%) и другими типами карцином (17,33%). Иранские ученые провели ряд работ по изучению распространенности ВЭБ в тканях РМЖ. Исследование 2019 года включало 59 образцов РМЖ и 11 контрольных неопухолевых образцов [55]. Методом ПЦР определяли наличие гена *EBNA-1* в образцах. В четырех случаях из 59 (6,7%) выявлен ВЭБ, тогда как в контрольных образцах положительные результаты не зафиксированы. Ген *EBNA-3C* определялся в 27,02% протоковых карцином молочной железы. Исследование 2021 года показало, что ген малых РНК вируса *EBER* присутствовал в 11,2% образцов РМЖ (девять из 80) и ни в одном из 80 доброкачественных новообразований молочной железы [56]. Китайские исследователи изучили 671 образец РМЖ и 859 контрольных образцов на наличие ДНК ВЭБ с помощью ПЦР [57]. Оказалось, что среди них 164 РМЖ (24,4%) и 206 контрольных образцов (24,0%) были ВЭБ-положительными, и статистически значимая корреляция между наличием ДНК ВЭБ и РМЖ не выявлена. По данным другого метаанализа (44 исследования), распространенность ВЭБ в среднем составила 26,37%, связь между наличием ВЭБ и риском развития РМЖ определили как значимую, и отношение шансов составило 4,74 [58]. Касательно механизма действия указывалось, что при инфицировании ВЭБ эпителиальные клетки молочной железы подвергаются злокачественной трансформации посредством активации сигнальных каскадов с участием рецепторов к HER2/HER3, которые, как известно, являются двумя клеточными онкогенами, участвующими в развитии рака молочной железы у человека, и связаны с относительно плохим прогнозом [39]. Таким образом, несмотря на выявленную статистическую корреляцию между наличием ДНК ВЭБ в биопсиях и повышенным риском развития РМЖ, значение этого вируса в возникновении и прогрессировании заболевания остается дискуссионным.

### Коинфекция вирусов

Учитывая многофакторность этиологии и возможность коинфицирования различными классами вирусов тканей молочной железы, актуально одновременное обследование пациенток на наличие нескольких вирусов

в опухоли. ВПЧ и ВЭБ воздействуют на эпителиальные клетки сходным образом, трансформируя нормальные клетки в злокачественные. Показано, что ВПЧ высокого канцерогенного риска может взаимодействовать с вирусом Эпштейна–Барр, способствуя возникновению и/или прогрессированию разных видов рака, включая рак шейки матки, головы и шеи, а также молочной железы. Например, в исследовании 74 образцов тканей РМЖ у катарских женщин обнаружено, что HR-ВПЧ и ВЭБ присутствуют в 48 (65%) и 36 (49%) образцах, соответственно [59]. Выявляли онкогенные HR-ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 и 58 типов для области E6/E7 и для генов ВЭБ (*EBNA1* и *LMP1*). Показано наличие ВПЧ преимущественно при тройном негативном РМЖ, а выявление ВЭБ не коррелирует с каким-либо морфологическим типом РМЖ. Одновременное инфицирование ВПЧ высокого риска и ВЭБ определено в 35 биопсиях РМЖ (47%), которое коррелировало со степенью и стадией опухоли.

J.S. Lawson и W.K. Glenn показали высокую распространенность наличия ВПЧ и ВЭБ при РМЖ в группе австралийских пациенток [60]. В исследование вошла 41 женщина, у которой имелись первоначальные (архивные) образцы доброкачественной опухоли молочной железы и более поздние образцы РМЖ, развившегося у них через 1–11 лет. HR-ВПЧ были выявлены в 13 из 17 образцов доброкачественной ткани молочной железы (72%) и в 13 из 17 последующих случаев РМЖ у тех же пациенток (76%). ВЭБ был идентифицирован в трех из 12 образцов РМЖ (25%), но не обнаружен ни в одном доброкачественном новообразовании тех же пациенток. Совместное присутствие ВЭБ и ВПЧ высокого канцерогенного риска зарегистрировано методом ПЦР в одних и тех же образцах РМЖ. Помимо ВПЧ и ВЭБ в образцах тканей молочной железы были обнаружены онкогенные вирусы MMTV и BLV как в тканях РМЖ, так и в доброкачественных тканях тех же пациенток.

Подобные исследования были проведены для ливанских женщин. Исследовали 102 образца РМЖ и 14 образцов нормальных тканей молочной железы, фиксированных формалином и залитых в парафин [61]. В этом исследовании использовались методы ПЦР и иммуногистохимии для обнаружения онкобелков E6 ВПЧ и LMP-1 ВЭБ. Присутствие ВПЧ отмечено в 66 образцах (65%), в то время как ВЭБ в 41 (40%). Наиболее часто отмечены типы 52, 35, 58, 45, 16 и 51 HR-ВПЧ. Одновременное присутствие HR-ВПЧ и ВЭБ обнаружено в 30 образцах (29%) и связано со стадией опухоли. Тем не менее авторы считают, что необходимы дополнительные исследования для подтверждения совместного присутствия ВПЧ и ВЭБ, а также их связи с фенотипом РМЖ.

## Заключение

Таким образом, установлена значимая корреляция между наличием вируса папилломы человека и вируса Эпштейна–Барр в тканях молочной железы и по-

вышенным риском развития рака молочной железы, но их значение в возникновении и прогрессировании опухоли остается дискуссионным. На данный момент отсутствуют прямые доказательства причинно-следственной связи между вирусами и процессом малигнизации клеток молочной железы. До конца не определен молекулярный механизм действия указанных вирусов на патогенез опухолей, для чего необходимы дальнейшие исследования с применением стандартизированных методов определения вирусных частиц с учетом объема и типа материала. Также интерес представляет изучение клеточных и молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования рака молочной железы при двойном вирусном инфицировании.

## Литература/References

1. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. *Brinton LA, Gaudet MM, Gierach GL.* Breast cancer. In: M Thun, MS Linet, JR Cerhan, CA Haiman, D Schottenfeld (eds.). *Cancer epidemiology and prevention.* 4th ed. Oxford University Press, 2017. P. 861–88. DOI: 10.1093/oso/9780190238667.003.0045.
3. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность).* Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2020. 252 с.  
AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality).* Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 252 p. (In Russ.).
4. *Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воронников И.К., Портной С.М., Крохина О.В., Соболевский В.А. и др.* Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии.* 2014;1(2):16–25. DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.  
*Lyubchenko LN, Bateneva YI, Voronnikov IK, Portnoy SM, Krokhina OV, Sobolevskiy VA et al.* Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery. *Advances in Molecular Oncology.* 2014;1(2):16–25 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
5. *Гулян И.С., Чернышева Н.Ю., Стенкова А.М., Невозжай В.И., Исаева М.П.* Рак молочной железы: риск-ассоциированные мутации гена BRCA 1 для скрининга жителей Приморья. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;1(71):44–47. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47.  
*Gulyan IS, Chernysheva NYu, Stenkova AM, Nevozhay VI, Isaeva MP.* Breast cancer: risk-associated mutations of the BRCA 1 gene for screening Primorye residents. *Pacific Medical*

- Journal. 2018;1(71):44–47 (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47.
6. *Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Тарабановская Н.А., Таширева Л.А., Дерюшева И.В., Перельмутер В.М. и др.* Клиническое наблюдение ВПЧ-позитивной опухоли молочной железы. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(1):232–238. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-232-238.  
*Ibragimova MK, Tsyganov MM, Tarabanovskaya NA, Tashireva LA, Deryusheva IV, Perelmuter VM et al.* The clinical observation of human papillomavirus positive breast tumor. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(1):232–238 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-232-238.
  7. *Lehrer S, Rheinsteinst PH.* The virology of breast cancer: Viruses as the potential causative agents of breast tumorigenesis. Discov Med. 2019;27(148):163–6. PMID: 31095925.
  8. *Durkin K, Rosewick N, Artesi M, Hahaut V, Griebel P, Arsic N et al.* Characterization of novel Bovine Leukemia Virus (BLV) antisense transcripts by deep sequencing reveals constitutive expression in tumors and transcriptional interaction with viral microRNAs. Retrovirology. 2016;13(1):33. DOI: 10.1186/s12977-016-0267-8.
  9. *Shannon-Lowe C, Rickinson A.* The global landscape of EBV-associated tumors. Front Oncol. 2019;9:713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713.
  10. *Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J.* Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. Viruses. 2015;7(7):3863–90. DOI: 10.3390/v7072802.
  11. *Нарвская О.В.* Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2011;1(1):15–22. DOI: 10.15789/2220-7619-2011-1-15-22.  
*Narvskaya OV.* Virus of human papilloma. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of papilloma viral infection. Russian Journal of Infection and Immunity. 2011;1(1):15–22 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2011-1-15-22.
  12. *Schiffman M, Saraiya M.* Control of HPV-associated cancers with HPV vaccination. Lancet Infect Dis. 2017;17(1):6–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30146-3.
  13. *Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML.* Human papillomavirus in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1992;21(2):95–100. DOI: 10.1007/BF01836955.
  14. *de León DC, Montiel DP, Nencova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V et al.* Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: Prevalence in a group of Mexican patients. BMC Cancer. 2009;9:26. DOI: 10.1186/1471-2407-9-26.
  15. *Malekpour Afshar R, Balar N, Mollaei HR, Arabzadeh SA, Iranpour M.* Low prevalence of human papilloma virus in patients with breast cancer, Kerman; Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(11):3039–44. DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3039.
  16. *Karimi M, Khodabandehloo M, Nikkhoo B, Ghaderi E.* No Significant association between human papillomavirus and breast cancer, Sanandaj, Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(10):4741–5. DOI: 10.22034/apjcp.2016.17.10.4741.
  17. *Manzouri L, Salehi R, Shariatpanahi S, Rezaie P.* Prevalence of human papilloma virus among women with breast cancer since 2005–2009 in Isfahan. Adv Biomed Res. 2014;3:75. DOI: 10.4103/2277-9175.125873.
  18. *Sigaroodi A, Nadji SA, Naghshvar F, Nategh R, Emami H, Velayati AA.* Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. ScientificWorldJournal. 2012;2012:837191. DOI: 10.1100/2012/837191.
  19. *Simões PW, Medeiros LR, Simões Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR et al.* Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: A systematic review. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(3):343–7. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31823c712e.
  20. *Salman NA, Davies G, Majidy F, Shakir F, Akinrinade H, Perumal D et al.* Association of high risk human papillomavirus and breast cancer: A UK based study. Sci Rep. 2017;7:43591. DOI: 10.1038/srep43591.
  21. *Haghshenas MR, Mousavi T, Moosazadeh M, Afshari M.* Human papillomavirus and breast cancer in Iran: A meta-analysis. Iranian J Basic Med Sci. 2016;19(3):231–7. PMID: 27114791.
  22. *Wang YW, Zhang K, Zhao S, Lv Y, Zhu J, Liu H et al.* HPV status and its correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and survivin expression in breast cancer in a Chinese population. Biomed Res Int. 2017;2017:6315392. DOI: 10.1155/2017/6315392.
  23. *Liang W, Wang J, Wang C, Lv Y, Gao H, Zhang K et al.* Detection of high-risk human papillomaviruses in fresh breast cancer samples using the hybrid capture 2 assay. J Med Virol. 2013;85(12):2087–92. DOI: 10.1002/jmv.23703.
  24. *Hong L, Tang S.* Does HPV 16/18 infection affect p53 expression in invasive ductal carcinoma? An experimental study. Pak J Med Sci. 2014;30(4):789–92. DOI: 10.12669/pjms.304.4534.
  25. *Ngan C, Lawson JS, Clay R, Delprado W, Whitaker NJ, Glenn WK.* Early human papilloma virus (HPV) oncogenic influences in breast cancer. Breast Cancer (Auckl). 2015;9:93–7. DOI: 10.4137/BCBCR.S35692.
  26. *Khodabandehloo N, Mostafaei S, Etemadi A, Ghasemi A, Payandeh M, Hadifar S et al.* Human papilloma virus and breast cancer: The role of inflammation and viral expressed proteins. BMC Cancer. 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0.
  27. *Kim G, Taye J, Yu K, Park S, Kim J, Kim S et al.* HPV E6/E7, hTERT, and Ki67 mRNA RT-qPCR assay for detecting high-grade cervical lesion with microscope slides. Anal Cell Pathol (Amst). 2019;2019:9365654. DOI: 10.1155/2019/9365654.
  28. *Grulich AE, Vajdic CM.* The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. Semin Oncol. 2015;42(2):247–57. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.029.
  29. *Lawson JS, Glenn WK, Salyakina D, Clay R, Delprado W, Cheerla B et al.* Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. Front Oncol. 2016;5:298. DOI: 10.3389/fonc.2015.00298.
  30. *Clifford G, Franceschi S.* Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adeno-carcinoma of the cervix. Int J Cancer. 2008;122(7):1684–5. DOI: 10.1002/ijc.23282.
  31. *Lawson JS, Glenn WK, Heng B, Ye Y, Tran B, Lutze-Mann L et al.* Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. Br J Cancer. 2009;101(8):1351–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605328.
  32. *Lawson JS, Glenn WK, Salyakina D, Delprado W, Clay R, Antonsson A et al.* Human papilloma viruses and breast cancer. Front Oncol. 2015;5:277. DOI: 10.3389/fonc.2015.00277.



33. Zhou Y, Li J, Ji Y, Ren M, Pang B, Chu M et al. Inconclusive role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:36. DOI: 10.1186/s13027-015-0029-6.
34. Vernet-Tomas M, Mena M, Alemany L, Bravo I, De Sanjosé S, Nicolau P et al. Human papillomavirus and breast cancer: No evidence of association in a Spanish set of cases. *Anticancer Res*. 2015;35(2):851–6. PMID: 25667466.
35. Chang P, Wang T, Yao Q, Lv Y, Zhang J, Guo W et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. *Med Oncol*. 2012;29:521–5. DOI: 10.1007/s12032-011-9945-5.
36. Herrera-Romano L, Fernández-Tamayo N, Gómez-Conde E, Reyes-Cardoso JM, Ortiz-Gutierrez F, Ceballos G et al. Absence of human papillomavirus sequences in epithelial breast cancer in a Mexican female population. *Med Oncol*. 2012;29(3):1515–7. DOI: 10.1007/s12032-011-0059-x.
37. Yavuzer D, Salepci T, Karadayi N, Baloglu H, Kucukodaci Z. Human papillomavirus is not associated with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;122(3):899–900. DOI: 10.1007/s10549-010-0963-3.
38. Islam MS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: Future management. *Ann Transl Med*. 2020;8(10):650. DOI: 10.21037/atm-19-2756.
39. Lawson JS, Salmons B, Glenn WK. Oncogenic viruses and breast cancer: Mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV), and Epstein–Barr virus (EBV). *Front Oncol*. 2018;8:1. DOI: 10.3389/fonc.2018.00001.
40. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein–Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013;207(1):80–8. DOI: 10.1093/infdis/jis646.
41. Glaser SL, Hsu JL, Gully ML. Epstein–Barr virus and breast cancer: State of the evidence for viral carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(5):688–97. PMID: 15159298.
42. Coleman CB, Lang J, Sweet LA, Smith NA, Freed BM, Pan Z et al. Epstein–Barr virus type 2 infects T Cells and induces B Cell lymphomagenesis in humanized mice. *J Virol*. 2018;92(21):e00813–18. DOI:10.1128/JVI.00813-18.
43. Epstein MA, Henle G, Achong BG, Barr YM. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Exp Med*. 1965;121(5):761–70. DOI: 10.1084/jem.121.5.761.
44. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H et al. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226436. DOI: 10.1371/journal.pone.0226436.
45. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160271. DOI: 10.1098/rstb.2016.0271.
46. Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, Puccini A, Berger MD, Tokunaga R et al. Outlooks on Epstein–Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:15–22. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
47. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global landscape of EBV-associated tumors. *Front Oncol*. 2019;9:713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713.
48. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160270. DOI: 10.1098/rstb.2016.0270.
49. Bedri S, Sultan AA, Alkhalaf M, Al Moustafa AE, Vranic S. Epstein–Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: A mini review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):603–10. DOI: 10.1080/21645515.2018.1543525.
50. Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein–Barr virus attributable malignancies 1990–2010. *Infect Agent Cancer*. 2014;9(1):38. DOI: 10.1186/1750-9378-9-38.
51. Hsu JL, Glaser SL. Epstein–Barr virus-associated malignancies: Epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34(1):27–53. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00046-9.
52. Jha HC, Pei Y, Robertson ES. Epstein–Barr virus: Diseases linked to infection and transformation. *Front Microbiol*. 2016;7:1602. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01602.
53. Sharifpour C, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Talei-Zadeh A, Ranjbari N, Nisi N et al. Frequency of Epstein–Barr virus DNA in formalin-fixed paraffin-embedded tissue of patients with ductal breast carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):687–92. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.3.687.
54. Huo Q, Zhang N, Yang Q. Epstein–Barr virus infection and sporadic breast cancer risk: A meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31656. DOI: 10.1371/journal.pone.0031656.
55. Golrokh Mofrad M, Kazeminezhad B, Faghiloo E. Prevalence of Epstein–Barr virus (EBV) in Iranian breast carcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(1):133–7. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.1.133.
56. Alinezhad F, Ahangar Oskouee M, Bannazadeh Baghi H, Tamiri Oskouee S, Esmaeili HA. Evidence of Epstein–Barr virus in female breast cancer. *Iran J Public Health*. 2021;50(2):425–7. DOI: 10.18502/ijph.v50i2.5368.
57. Zhang W, Wang MY, Wei XL, Lin Y, Su FX, Xie XM et al. Associations of Epstein–Barr virus DNA in PBMCs and the subtypes with breast cancer Risk. *J Cancer*. 2017;8(15):2944–9. DOI:10.7150/jca.20330.
58. Farahmand M, Monavari SH, Shoja Z, Ghaffari H, Tavakoli M, Tavakoli A. Epstein–Barr virus and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2019;15(24):2873–85. DOI: 10.2217/fon-2019-0232.
59. Gupta I, Jabeen A, Al-Sarraf R, Farghaly H, Vranic S, Sultan AA et al. The co-presence of high-risk human papillomaviruses and Epstein–Barr virus is linked with tumor grade and stage in Qatari women with breast cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):982–9. DOI: 10.1080/21645515.2020.1802977.
60. Lawson JS, Glenn WK. Multiple oncogenic viruses are present in human breast tissues before development of virus associated breast cancer. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:55. DOI: 10.1186/s13027-017-0165-2.
61. Nagi K, Gupta I, Jurdi N, Jabeen A, Yasmeen A, Batist G et al. High-risk human papillomaviruses and Epstein–Barr virus in breast cancer in Lebanese women and their association with tumor grade: A molecular and tissue microarray study. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):308. DOI: 10.1186/s12935-021-02009-4.

**Информация об авторах**

Александра Викторовна Лагурева – врач клинко-диагностической лаборатории Приморского краевого онкологического диспансера, аспирантка Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Наталья Геннадьевна Плехова – доктор биологических наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Владимир Иосифович Апанасевич – доктор медицинских наук, профессор института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета.

**Authors information**

Alexandra V. Lagureva – Clinical Pathologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Primorsky Regional Oncological Center; Postgraduate student, Central Scientific Research Laboratory, Pacific State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4195-9184>

Natalia G. Plekhova – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Central Scientific Research Laboratory, Pacific State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

Vladimir I. Apanasevich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Surgery, Pacific State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>