

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина

ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России,  
Санкт-Петербург

**Резюме.** Обзор посвящен современным представлениям о структурно-функциональной организации и этапах репродукции вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Представлены данные об иммунопатогенезе и особенностях клинических проявлений инфекции, вызванной ВЭБ (ИВЭБ), и ВЭБ-ассоциированных заболеваний.

*Ключевые слова:* вирус Эпштейна–Барр.

## THE MODERN CONCEPTIONS ABOUT IMMUNOPATHOGENESIS OF INFECTION CAUSED BY THE EPSTEIN–BARR VIRUS

Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B.

**Abstract.** The current review summarizes modern data about structural and functional organization of the Epstein–Barr virus (EBV) and stages of its reproduction. The information concerning immune pathogenesis and clinical features of infection caused by EBV and EBV-associated diseases is presented in the article. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 2, p. 121–130)

*Key words:* Epstein–Barr virus.

## Этиология и патогенез инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

ВЭБ впервые был обнаружен в биопсийном материале больного лимфомой Беркитта английским вирусологом и патоморфологом Майклом Энтони Эпштейном, совместно с вирусологами Ивонной Барр и Бертом Ачонгом, в 1964 г. и назван в честь первооткрывателей. Позднее, в результате интенсивных исследований, была доказана роль данного вируса в развитии преимущественно инфекционного мононуклеоза (ИМ) [62]. К настоящему времени известно, что ВЭБ имеет глобальное распространение, чаще в виде бессимптомных и стертых форм инфекции [21]. В литературе описана ассоциация ВЭБ с целым рядом разнообразных злокачественных новообразований, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, посттрансплан-

тантный лимфопролиферативный синдром, носоглоточную карциному, карциному желудка, а также с аутоиммунными заболеваниями, среди которых — классические ревматические болезни, васкулиты, неспецифический язвенный колит и аутоиммунный панкреатит [7, 23, 47]. В последние годы все чаще клинические проявления ИВЭБ наблюдаются у пациентов без тяжелой иммунной патологии [2]. Единой классификации клинических форм ИВЭБ на данный момент не существует [21]. В зависимости от длительности, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований авторы условно выделяют несколько различных форм ИВЭБ. В настоящее время установлено, что при первичном попадании ВЭБ в организм человека инфекционный процесс может протекать либо в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных

поступила в редакцию 11.03.2011  
принята к печати 14.03.2011

© Горейко Т.В., Калинина Н.М.,  
Дрыгина Л.Б., 2011

### Адрес для переписки:

Горейко Татьяна Владимировна,  
врач КДЛ ФГУЗ «Всероссийский центр  
экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова» МЧС России

194044, Санкт-Петербург,  
ул. Акад. Лебедева, 4/2,  
ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова  
МЧС России  
Тел.: +7 931 307-07-10 (моб.)  
E-mail: tatiana\_goreiko.mail.ru

симптомов ИМ), либо в иннаппарантной, так называемой бессимптомной или стертой форме. Тяжесть клинических проявлений ИВЭБ зависит от количества инфекционного агента и состояния иммунной системы на момент инфицирования. Исход первичной ИВЭБ является интегративным показателем взаимодействия различных факторов и представляется несколькими вариантами: выздоровление [15]; латентная — бессимптомная персистенция возбудителя или вирусоносительство, при котором происходит периодическое выделение ВЭБ в окружающую среду, представляющее риск для заражения; хроническая рецидивирующая форма, когда персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени [14, 23, 57]. Выделяют также медленную (прогредиентную) ИВЭБ [10, 11]. Существует особая форма ИВЭБ, которая относится к первичным иммунодефицитам — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана) [28].

По современным представлениям хроническая инфекция ВЭБ (ХИВЭБ) — это системное лимфопролиферативное расстройство, для которого являются характерными персистирующий или рецидивирующий инфекционный моноклеозоподобный, интоксикационный и астеноневротический симптомокомплексы [19, 46]. На фоне ХИВЭБ могут развиваться самые разнообразные болезни, поэтому возникает необходимость в определенных клинико-лабораторных критериях, подтверждающих этиологию ВЭБ в возникновении симптомов заболевания, что важно для дальнейшего выбора тактики ведения пациентов.

Рассматривая особенности возникновения инфекционного процесса, необходимо отметить пути и факторы передачи ВЭБ, которые обуславливают клинические проявления и выбор биологического материала для лабораторного исследования. Так, по мнению большинства исследователей, основной путь передачи вируса — воздушно-капельный от человека к человеку [1, 8, 19]. Воротами инфекции при данном пути передачи служит ротоглотка. Для реализации воздушно-капельного пути необходим непосредственный близкий контакт со слюной, контаминированной ВЭБ. Данные литературы о появлении ВЭБ в слюне здоровых носителей противоречивы, источниками могут являться как В-лимфоциты слизистой оболочки, так и плазматические клетки или клетки плоского эпителия. В литературе присутствуют сведения о возможном заражении человека через пищевые продукты, содержащие ВЭБ [25]. Считают возможным трансмиссивный путь передачи ВЭБ на основании территориального совпадения районов распространения лимфомы Беркитта с зоной распространения комаров рода *Anopheles*

и *Mansonia*. Однако существует иная трактовка этого совпадения: частая встречаемость лимфомы Беркитта в зоне распространения комаров объясняется ослаблением иммунологического контроля вследствие малярийной инфекции за пораженными ВЭБ клетками, что приводит в дальнейшем к их пролиферации и повышает вероятность возникновения мутаций лимфоцитов. Последние исследования подтверждают возможность гемотрансфузионного пути передачи ВЭБ [43]. В литературе присутствуют данные о выделении ВЭБ из секрета цервикального канала и спермы и возможности полового пути передачи [1, 49]. М. Avgil (2006) в своей работе сообщил о редких случаях трансплацентарной передачи ВЭБ, что привело к поражению сердца, глаз, печени плода. Предполагают интранатальную передачу ВЭБ при прохождении ребенка по родовым путям [1]. Грудное молоко кормящих матерей может содержать ВЭБ, но данный путь вертикальной передачи остается малоизученным [41, 55]. Такое множество различных путей и факторов передачи ВЭБ объясняет его широкое распространение.

Известно, что возбудитель определяет не только возникновение инфекционного процесса, но и его специфичность. Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (2005) ВЭБ относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*, является вирусом герпеса человека IV типа. Имеются сведения о существовании двух основных штаммов ВЭБ — 1 (А) и 2 (В), а так же множества редко встречаемых штаммов, которые могут отличаться друг от друга последовательностью экспрессии вирусных генов во время латентного периода, способностью трансформировать В-лимфоциты, устойчивостью к лекарственным препаратам, онкогенезом, географическим распространением [29]. Например, по данным W. Lucchesi et al. (2008) штамм А ВЭБ обладает большей иммортализирующей способностью, чем штамм В и более распространен в странах Западной Европы.

Вирион имеет форму сферы с диаметром 120–150 нм. Геном его представлен линейной ДНК длиной 172 тысячи пар нуклеотидов и кодирует около 90 открытых рамок считывания. Изменчивость вируса зависит от числа tandemных повторов (повтор двух или более непосредственно примыкающих друг к другу пар нуклеотидов в последовательности ДНК). В геноме ВЭБ исследователями найдено до 20 таких повторов [38]. Вирус продуцирует короткие цепи нетранслируемых мРНК, в литературе называемых EBERs (Epstein–Barr virus Encoded RNAs) — EBER-1 и EBER-2, роль которых по настоящее время остается неясной. Однако данные нуклеотидные последовательности используют как диагностические маркеры латентной инфекции [7].

Геном ВЭБ заключен в капсид с икосаэдрическим типом симметрии и окружен внешней оболочкой (наружной мембраной), состоящей из протеинов и липидов клетки хозяина, и поэтому не являющихся вирусспецифичными, и вирусных гликопротеинов, являющимися рецепторами. К вирусным гликопротеинам при развитии иммунного ответа вырабатываются нейтрализующие антитела, на обнаружении которых основана серодиагностика ИВЭБ. Благодаря современным лабораторным технологиям в настоящее время возможно изучение функций различных белков ВЭБ, что позволяет определить их роль в патогенезе ИВЭБ.

Изучен белок наружной мембраны gp350(340)/220, который по структуре аминокислотных последовательностей имеет сходство с продуктом деградации третьего компонента системы комплемента — молекулой C3dg, и также комплементарен рецептору CD21 (или CR2) В-лимфоцитов, что определяет тропность вируса к данным клеткам [19, 26, 30, 38]. С помощью gp350 происходит адгезия ВЭБ к поверхности клетки, имеющей рецептор CD21, и начало эндоцитоза. Было показано, что клеточный тропизм ВЭБ не ограничивается наличием рецептора CD21. С помощью вирусных gp85 и gp110 возможно формирование В-клеточно-эпителиального комплекса с последующей передачей ВЭБ [30, 56]. Гликопротеин gp42, являющийся частью тримолекулярного комплекса с gp85 и gp25, обеспечивает независимый от рецептора CD21 путь проникновения ВЭБ в клетки. При участии gp110, gp85 и gp25 происходит прямое связывание gp42 с  $\beta$ -цепью молекулы HLA II класса, благодаря чему реализуется проникновение ВЭБ внутрь клетки [51]. Вирусные капсидные антигены (VCA) и ранние антигены (EA) являются структурными белками ВЭБ, на которые при первичной ИВЭБ и при активации ХИВЭБ вырабатываются антитела, определение которых широко используется в настоящее время. Обнаружено, что пораженные клетки могут экспрессировать различные ядерные белки ВЭБ: EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-5, EBNA-LP (leader protein). EBNA-1 — это толерантный белок, который функционирует во время наследственной передачи генома при клеточном делении, он не способен вызвать эффективный цитотоксический иммунный ответ. В литературе указано, что этот белок содержит домен с последовательностью аминокислот Gly—Gly—Ala различной длины, которая мешает процессингу этого белка и презентации его через антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса соответственно CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам [19]. Однако при этом ВЭБ не блокирует экспрессию МНС I в инфицированных клетках, что является защитой от лизиса

натуральными киллерными (НК) клетками. Таким образом, EBNA-1 с низкой активностью поддерживает репликацию генома ВЭБ в виде эписомы и защищает инфицированную клетку от цитотоксических лимфоцитов (CTL). EBNA-2 является основным регулятором транскрипционных вирусных и клеточных генов, которые участвуют в иммортализации В-лимфоцитов. Кроме того, этот белок способен ослаблять действие IFN I типа на инфицированные ВЭБ клетки посредством блокады индуцированной интерфероном сигнальной трансдукции [33]. В работе В. Abdulkarim et al. (2003) упоминается о кооперации белков EBNA-2 и EBNA-LP для инициации перехода инфицированной клетки из фазы G0 в G1. Белки семейства EBNA-3 (-3A, -3B, -3C) являются главной мишенью для CTL [16]. Предполагают, что белки семейства EBNA способны связываться с геномом вируса и защищать эписому от деградации в клетке [17]. Для ВЭБ-индуцированной В-клеточной трансформации большое значение имеет белок LMP-1. В ходе экспериментальных исследований N. Ahsan и соавт. (2005) доказали биологическую значимость LMP-1 в повышении выживаемости ВЭБ и пролиферации В-лимфоцитов и других инфицированных клеток. LMP-1 регулируется EBNA-2, действует как активатор клеточных трансмембранных рецепторов семейства TNFR (tumor necrosis factor receptors — рецепторы для цитокинов семейства фактора некроза опухолей), таких как TNF-R2, CD30, CD40 [13]. Таким образом, запускается сигнальный каскад, приводящий к активации клеточных факторов транскрипции: ядерного фактора  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B — NF- $\kappa$ B) и AP-1, что приводит к повышенной выживаемости и пролиферации пораженных ВЭБ В-лимфоцитов (и/или других инфицированных клеток). Выживаемость инфицированных клеток повышается из-за стимуляции LMP-1 антиапоптотических генов *bcl-2* и *a20*, продукты которых блокируют сигнальные пути апоптоза. В литературе описывают способность LMP-1 индуцировать транскрипцию молекул адгезии и антигенов активации клеток хозяина, увеличение размеров клетки [19, 32]. Данный белок повышает экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста, индуцирует синтез матриксной металлопротеиназы 9 (коллагеназы), что влияет на инвазивную активность и метастазирование опухолей. LMP-1 индуцирует экспрессию гена ВЭБ — *bcrf-1* (bamHI C fragment rightward reading frame 1), который кодирует интерлейкин-10-подобный белок, или вирусный интерлейкин-10 (IL-10) [58]. Гомология открытой рамки считывания гена *bcrf-1* с ингибитором синтеза цитокинов человека была показана уже в 1991 г. Экспрессируемый ВЭБ белок BCRF-1, по аминокислотной последовательности совпадает на 70% с цитокином

IL-10 и из-за совпадения в структуре подавляет синтез IFN $\gamma$  периферическими мононуклеарами [17, 30]. Biegging K.T. et al. (2009) в экспериментальных работах установили, что LMP-2A ВЭБ играет важную роль в лимфогенезе. Другой экспрессируемый ВЭБ белок BARF-1 (VamHI A Right Frame 1) функционирует как растворимый рецептор к IL-1. Учитывая, что IL-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакцией и острофазового ответа на уровне организма, его связывание с белком BARF-1 обеспечивает ускользание ВЭБ от иммунного надзора при острой инфекции и при ее реактивации [13]. BZLF-1 (VamHI Z Left Frame 1), или ZEBRA (Z Epstein-Barr virus Replication Activator), — это белок, который является активатором ранних вирусных генов и в конечном итоге вирусной репликации. В своих экспериментальных исследованиях M. Kalla et al. (2010) показали, что под управлением вирусных белков BZLF-1 и BRLF-1 (VamHI R Left Frame 1) происходит реактивация вируса и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки. Некоторые авторы отмечают наличие ВЭБ-суперантигенов, которые в настоящее время находятся на стадии изучения. В литературе сообщается об их определенном механизме действия на иммунную систему: индукция поликлональной неспецифической активации Т-лимфоцитов, дендритных клеток. При этом возможно развитие «цитокинового взрыва» из-за выброса продукции цитокинов множеством активированных клеток. При этом активированные Т-лимфоциты быстро погибают путем апоптоза. Если большое количество клеток памяти подвергаются апоптозу, то иммунная система вынуждена заново распознавать определенные антигены. Этот механизм, по мнению авторов, является одним из возможных путей формирования иммунодефицита на фоне ИВЭБ. Есть сообщения о способности суперантигенов ВЭБ инициировать развитие аутоиммунных заболеваний [19].

Таким образом, возможность длительной персистенции в клетках и уклонения от иммунного надзора обусловлена биологическими свойствами ВЭБ, в частности его белками, которые участвуют в установлении клеточно-вирусного равновесия. На основании выше перечисленного можно выделить основные стратегии, позволяющие ВЭБ уклоняться от иммунной атаки: уменьшение взаимодействия с иммунной системой человека посредством ограничения экспрессии и презентации вирусных белков; молекулярная мимикрия белков ВЭБ; поликлональная активация В-лимфоцитов.

Известно, что ВЭБ поражает в основном В-лимфоциты. Имеются сведения, подтверждающие важность В-лимфоцитов в жизненном цикле ВЭБ. Так при исследовании детей с врож-

денным генетическим заболеванием — агаммаглобулинемии Брутона, характеризующейся отсутствием В-лимфоцитов, установлено, что развитие ИВЭБ невозможно [41, 55].

После проникновения в В-лимфоцит линейный вирусный геном преобразуется в эписому — самомультиплицирующуюся, экстрахромосомную нуклеиновую кислоту, способную к самостоятельному размножению (репликации). Репликация ВЭБ происходит в ядре клетки человека. По данным литературы интеграция ДНК ВЭБ в геном В-лимфоцита не характерна. Эписома ВЭБ производит 1–50 копий генома, которые наследуют клетки-потомки.

Имеется ряд публикаций, описывающих способность ВЭБ поражать не только В-лимфоциты, но и клетки плоского и железистого эпителия, гладкомышечные клетки, Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, макрофаги, плазматические клетки, дендритные клетки лимфоидных фолликулов. Например, H. Kimura et al. (2009) в своих исследованиях по идентификации не только самого вируса, но и инфицированных им клеток, установили, что 1,7–25,9% периферических лимфоцитов, маркированных CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> гамма-дельта ( $\gamma\delta$ ), были заражены ВЭБ. Репликация ВЭБ может происходить и в клетках эпителия, о чем свидетельствуют волосатоклеточная лейкоплакия языка у пациентов, инфицированных ВИЧ. Вирус выявляется также в неповрежденных клетках эпителия [41, 55]. Имеются данные о персистенции ВЭБ в клетках костного мозга [40], эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка [25], гортани [31], уретры, цервикального канала и влагалища [20].

Механизмы взаимодействия вируса с эпителиальными и другими клетками в настоящее время изучены недостаточно. Предполагается, что В-лимфоциты, которые являются основным резервуаром ВЭБ, транспортируют вирус к другим клеткам. S. Tugizov et al. (2007) описывают передачу ВЭБ от В-лимфоцитов сначала к CD14<sup>+</sup> моноцитам подслизистой оболочки или периферической крови, которые затем дифференцируются в макрофаги — клетки Лангерганса, мигрируют в эпителий слизистой оболочки ротовой полости и способствуют распространению и репликации вируса в пределах эпителиального слоя. Миграция моноцитов от собственной пластинки слизистой оболочки в эпителий слизистой оболочки обусловлена хемотаксической функцией белка MCP-1 (macrophage chemotactic protein-1), который секретируется эпителиальными клетками слизистой оболочки и связывается с хемокиновым рецептором CCR2 моноцитов [39]. Ф.С. Харламова и соавт. (2007) указывают на особенности инфицирования эпителиоцитов, которые выражаются в прохождении полной репликации

ВЭБ с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток. По мнению некоторых авторов, широкий спектр восприимчивых к инфицированию ВЭБ типов клеток обусловлен их патологическим состоянием, тогда как в здоровых тканях локализация вируса ограничена только В-лимфоцитами [41, 55].

Благодаря современным методам молекулярной биологии возможно изучение механизмов репродукции ВЭБ в клетках. На основании изученных данных условно можно выделить два типа репродукции ВЭБ: литическая и «латентная». Это два взаимоисключающих явления имеют свои клинико-лабораторные маркеры. Эффективность противовирусной терапии зависит от типа репродукции ВЭБ.

Литическая репродукция ВЭБ неизбежно связана с гибелью клеток, которая обусловлена не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь CTL [19]. Литическая репродукция ВЭБ начинается с экспрессии 2 вирусных генов, BZLF-1 и BRLF-1, которые активируют ранние вирусные гены.

В литературе существуют сведения о репликации эписомы ВЭБ и одновременной пролиферации инфицированной клетки, так называемая «латентная» репродукция вируса. При этом возможна экспрессия вирусных генов, которая строго контролируется, обеспечивая выживание и персистенцию ВЭБ в клетке хозяина [19]. Латентность ВЭБ в зависимости от экспрессии «ключевых» вирусных белков бывает трех типов, каждый из которых имеет свои особенности клинических проявлений.

После перенесенной первичной инфекции при участии «наивного» тонзиллярного В-лимфоцита возможен переход с литической репродукции ВЭБ на «латентную» репродукцию III типа с экспрессией 9 латентных генов: ядерные антигены — nuclear antigens (EBNAs) 1, 2, 3A, 3B, 3C; латентные протеины (LPs); латентные мембранные протеины (LMPs) 1, 2A, 2B. Такой профиль экспрессии генов ВЭБ позволяет пораженной клетке выживать и делиться без дальнейшей дифференцировки (лимфобластоидная клеточная линия). А продукты экспрессии генов ВЭБ необходимы для прохождения S-фазы митотического цикла [1]. При II типе «латентной» репликации ВЭБ возможно созревание В-лимфоцитов, основанном на снижении экспрессии EBNA-2 и продолжением экспрессии EBNA-1, LMP1 и LMP2. LMP являются сигнальными белками для дифференцировки В-лимфоцитов в долгоживущие клетки памяти. Данный тип «латентной» репликации вируса характерен для эпителиальных опухолей и лимфомы Ходжкина. В инфицированных В-клетках памяти возможен I тип «латент-

ной» репликации, при которой периодически экспрессируется EBNA-1, поддерживающий репликацию эписомы ВЭБ и защищающий пораженную клетку от CTL, а также EBNA-1 и EBNA-2. Кроме того, иногда синтезируется и LMP-2A. Этот вариант «латентной» репликации ассоциирован с лимфомой Беркитта [19]. Не вызывает сомнения, что возможность «латентной» репродукции вируса является основным способом уклонения ВЭБ от эффективно-го иммунного ответа.

## Развитие иммунного ответа при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

Анализ данных современной литературы позволяет представить динамику развития противовирусной защиты. На первом этапе иммунного ответа на ВЭБ оказывает влияние секреторный IgA, а также активность NK-клеток. Секреторный IgA непосредственно связывается с вирусом и нарушает начальный этап вирусной адсорбции на поверхности клетки и проникновение внутрь клетки, а также участвует в элиминации вируса из межклеточного пространства [24]. Цитокиновая регуляция, лежащая в основе естественного иммунитета, имеет огромное значение при ИВЭБ. Механизм, связанный с синтезом IFN I типа, сразу после инфицирования клетки, обеспечивает реализацию противовирусной защиты. Известно, что IFN I типа являются основным противовирусными медиаторами врожденного иммунитета и необходимы для дифференцировки Т-лимфоцитов. Они индуцируют экспрессию костимуляторных молекул на дендритных клетках, которые необходимы для их оптимального взаимодействия с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами [17]. IFN I типа обладают прямым внутриклеточным противовирусным действием за счет блокирования транскрипции. Также данное семейство цитокинов подавляет пролиферацию клеток, предотвращая распространение вируса, активирует NK-клетки, усиливает экспрессию молекул MHC I класса, что приводит к активации специфического распознавания Т-лимфоцитами инфицированных вирусом клеток.

По мнению большинства исследователей, основное значение в течении ИВЭБ имеет Т-клеточный иммунный ответ (CD4<sup>+</sup> Th и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-киллеры), являющийся предметом пристального внимания в последние годы. Так, по данным О.А. Павленко (2009) в первую неделю заболевания возрастает количество Т-лимфоцитов именно за счет увеличения доли CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-киллеров. В литературе указывается на активную роль CD4<sup>+</sup> клеток в элиминации ВЭБ. В работе Кудина А.П. (2006) описывается один из механизмов этого процесса:

пораженные ВЭБ клетки экспрессируют на наружной мембране Fas-рецептор CD95, активация которого запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих клетку к апоптозу, а специфические Т-лимфоциты (и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) способны экспрессировать активатор этого рецептора — Fas-лиганд (FasL). Вместе с тем практически отсутствуют данные по изменению параметров иммунной системы при латентной ВЭБИ, реактивации ВЭБ и при хронической ИВЭБ.

По данным Lee С.К. et al. (2009), Nguyen К.В. et al. (2002) в присутствии IFN $\alpha$  наблюдается блокирование продукции IFN $\gamma$  НК-клетками при ИВЭБ, хотя цитотоксичность данных клеток усиливается. С.А. Кетлинский и соавт. (2008) объясняют негативное взаимоотношение между IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  изменением в цитоплазме уровней молекул, которые участвуют в передаче сигналов. При низком уровне продукции IFN $\gamma$  НК-клетками не происходит выраженной индукции Th1-ответа, но преимущественно индуцируется ответ CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и продолжается стимуляция НК-клеточной цитотоксичности, что эффективно при защите от вирусов. В результате уже на первом этапе инфицирования ВЭБ индуцируется выраженный местный противовирусный иммунный ответ. Однако, при значительном количестве инфекционного агента с одной стороны, недостаточностью факторов местной иммунной защиты с другой, в комплексе с другими неблагоприятными факторами происходит дальнейшее развитие инфекции.

На следующем этапе пролиферацию инфицированных ВЭБ В-лимфоцитов контролируют регуляторные Т-лимфоциты (Treg), НК-клетки, неспецифические CTL и IFN $\gamma$ . Затем появляются CTL, рестриктированные по HLA [25]. CTL распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины, которые обуславливают клинические проявления. Присоединение ВЭБ вызывает экспрессию на мембране В-лимфоцитов специального антигена (лимфоцитдетерминированного мембранного антигена), распознающегося Т-лимфоцитами как чужеродный. При всех формах инфекции ВЭБ определяется специфичная продукция Т-лимфоцитами IFN $\gamma$ . Другим характерным признаком вирусной инфекции является синтез  $\alpha/\beta$ -IFN [37].

Гуморальный иммунитет играет менее важную роль в эффективной защите при ИВЭБ. По данным Давидович Г.М. и соавт. (2004), в острую фазу заболевания у взрослых больных происходит повышение уровня иммуноглобулинов классов М, G и А, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что отражает поли-

клональную активацию В-лимфоцитов. В период реконвалесценции у пациентов сохранялось увеличенное содержание IgM и ЦИК, что вероятно является фактором, прогнозирующим персистенцию ВЭБ. Появление IgM при ХИВЭБ свидетельствует о вирусной реактивации.

По данным одних авторов, после перенесенной первичной инфекции происходит формирование напряженного противовирусного иммунитета, на фоне которого отсутствуют клинические проявления ИВЭБ, а состояние человека расценивается как носительство ВЭБ. У носителей ВЭБ небольшое количество клеток (примерно от 1 до 50 на 1 млн) несут в себе вирусную эписому, в основном В-лимфоциты [19]. Другие авторы считают ИВЭБ заболеванием иммунной системы с нарушением интерферонообразования, изменениями содержания и функционального состояния Т-лимфоцитов, НК. Согласно современным литературным данным, формирование ХИВЭБ начинается со стадии презентации вирусного антигена макрофагам. Низкий уровень Th не приводит к полному включению клеточных реакций, направленных на элиминацию вируса. В литературе представлены данные о выраженном подавлении продукции интерферонов при ХИВЭБ [30].

## ВЭБ-ассоциированные заболевания

ИВЭБ ассоциируется с патологией различных органов и систем организма человека. В настоящее время обсуждается способность ВЭБ вызывать различные неопластические процессы. В литературе представлены неоднозначные данные о роли ВЭБ в развитии неходжкинской лимфомы, включая лимфому Беркитта, первичной церебральной лимфомы, болезни Ходжкина (лимфогранулематоза), пострасплантационных лимфопролиферативных расстройств, рака носоглотки, волосатоклеточной лейкоплакии [10, 12, 14, 32, 33, 47]. Известно, что одним из условий, необходимых для развития злокачественных опухолей, в том числе обусловленных ВЭБ, является снижение иммунологического надзора за однородностью клеточных популяций. Следствием этого является более частая реактивация и клиническая манифестация ИВЭБ у онкологических больных [31].

В настоящее время установлено, что хроническое носительство ВЭБ является существенным фактором риска возникновения рака. Причиной пролиферации В-лимфоцитов при литической репродукции ВЭБ является вирусный транскрипционный фактор, вызывающий индукцию генов, которые стимулируют клеточную пролиферацию. При действии определенных кофакторов, появляются хромосомные транслокации, которые способствуют развитию

лимфомы Беркитта при инфицировании ВЭБ. При действии других кофакторов ВЭБ вызывает два других заболевания — рак носоглотки и болезнь Ходжкина [1, 5].

Эпителий верхних отделов дыхательной системы, чаще носоглотки, может подвергаться злокачественной трансформации под воздействием ВЭБ и кофакторов с развитием карциномы носоглотки. Карцинома носоглотки обнаруживается преимущественно в южных районах Китая и в Африке, благодаря генетическим факторам и факторам окружающей среды. Распространенность этого варианта опухоли может объясняться и особенностями традиционной китайской диеты, насыщенной копченой рыбой. Копченая рыба содержит известные канцерогены — нитрозоамины [21].

По данным эпидемиологических исследований лица, имеющие в анамнезе инфекционный мононуклеоз, обусловленный ВЭБ, в несколько раз чаще заболевают болезнью Ходжкина, чем носители ВЭБ [42]. Зеленова О.В. и соавт. (2006) рассматривали роль ВЭБ в патогенезе болезни Ходжкина (лимфогранулематоза). С помощью современных молекулярно-биологических методик исследовали геном клетки, полученной с помощью микроманипулятора — ПЦР на одной клетке (single cell PCR). Частое выделение ДНК ВЭБ в ядрах клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга (атипичные клетки при лимфогранулематозе, имеющие В-клеточную природу) пока не получило объяснения. Согласно современным исследованиям, ИВЭБ предшествует клональному росту опухолевых клеток. В 40–60% случаев выявляются антигены LMP и EBNA-1. Имеются данные о том, что во всех ВЭБ-положительных случаях болезни Ходжкина независимо от ее гистологического варианта повышается экспрессия белка, кодируемого онкогеном *bcl2*, который тормозит апоптоз клеток [22].

В зависимости от экспрессии мембранных белков, ядерных антигенов и вирусной малой РНК (EBER) различают три типа поражения клеток ВЭБ, которые соответствуют типам латентной репродукции вируса, описанным выше: I тип (лимфома Беркитта); II тип (назофарингеальный рак, лимфома Ходжкина); III тип (лимфобластоидный тип поражения) [12, 32, 45].

В 2003 г. М.Р. Pender опубликовал гипотезу о развитии аутоиммунных заболеваний: инфицированные ВЭБ аутореактивные В-лимфоциты у генетически предрасположенных лиц «засевают» орган-мишень, вызывая активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, а IL-6 и IL-10, выработка которых повышается при ИВЭБ, стимулируют превращение В-лимфоцита в плазматическую клетку, продуцирующую аутоантитела, и в условиях дефицита Трег-лимфоцитов развивается аутоиммунное заболевание [1, 53].

Имеется ряд публикаций об участии ВЭБ в развитии системной красной волчанки (systemic lupus erythematosus, СКВ) [54, 59].

Калоева З.В. с соавт. (2008) отметили роль ВЭБ в развитии антифосфолипидного синдрома и, как следствия, невынашивания беременности. При определении уровня антител к фосфолипидам установили, что у пациенток с наличием острой или хронической инфекции, вызванной ВЭБ, уровень антител к фосфолипидам класса М и G выше, чем у пациентов без подтвержденного ВЭБ.

Белявский Е.А. и соавт. (2010) сообщают об этиологической роли ВЭБ в развитии миокардита.

Исследуя патологию желудочно-кишечного тракта, также необходимо учитывать возможное участие в патологическом процессе ВЭБ. Ряд авторов указывают на возможную этиологическую роль ВЭБ в развитии хронического гастрита [1]. Имеются публикации, указывающие на важную роль ВЭБ в патогенезе аутоиммунного гастрита у детей. Являясь триггером иммунопатологического процесса в слизистой оболочке желудка, ВЭБ способствует образованию аутоантител к париетальным клеткам, снижению количества обкладочных клеток в слизистой оболочке фундального отдела желудка [25]. Установлено, что ВЭБ обладает также гепатотропностью, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике вирусных гепатитов и последующем назначении терапии. При определении серологических маркеров вирусных инфекции (HBsAg, анти-HCV, IgM-антитела и титр IgG-антител к ЦМВ, IgM-VCA, IgG-EA, IgG-EBNA к ВЭБ) у больных циррозом печени Гаранжа Т.А. с соавт. (2007) установили, что в 20 случаях из 64 имела место активная форма хронической инфекции, вызванной ВЭБ. Ни у одного из обследованных больных не были обнаружены HBsAg и анти-HCV, а также РНК вируса гепатита С (ВГС) в плазме крови.

Ершов Ф.И. и соавт. (2008) описывает предрасположенность инфицированных клеток к суперинфекции, в том числе и ВЭБ-положительных клеток к эффективному инфицированию вирусом герпеса человека 6 типа. В последние годы появились сообщения о возможности EBNA-1 усиливать репликацию ВГС. Однако, кликопатогенетические особенности повреждения печени при микстинфекции — хроническом гепатите С, сочетанном с хронической активной ИВЭБ, в настоящее время не изучены [9].

Высокий уровень инфицированности, значительный рост атипичных форм ИВЭБ среди взрослого населения, разнонаправленность мнений о причинах их возникновения указывают на актуальность изучения биологических свойств ВЭБ и индивидуальных особенностях иммунного ответа человека при ИВЭБ.

## Список литературы

1. Азова М.М., Гигани О.Б. Роль вируса Эпштейна–Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний // *Естествознание и гуманизм*. — 2006. — Т. 3, № 3. — С. 3.
2. Алексеев А.В. Полиморфизм проявлений Эпштейна–Барр вирусной инфекции в практике врача дерматовенеролога // *Дніпровський медичний часопис*. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 15–19.
3. Белявский Е.А., Зыков К.А., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Терещенко С.Н. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы // *Терапевт. арх.* — 2010. — № 8. — С. 62–71.
4. Бошняк Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 42 с.
5. Бутенко З.А., Фильченков А.А. Современные представления о вирусном онкогенезе: фундаментальные и прикладные аспекты // *Эксперим. онкол.* — 2000. — № 2. — С. 239–245.
6. Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Сомова А.В., Игнатова Е.Н., Грумбкова Л.О., Филатов Ф.П. Маркеры герпесвирусных инфекций при циррозах // *Мир вирусных гепатитов*. — 2007. — № 4. — С. 22.
7. Гурцевич В., Сенюта Н., Павлиш О., Степина В., Яковлева Л., Кадырова Е., Клейман А., Гончарова Е., Щербак Л., Карташева М., Грассер Ф., Неред С., Молочков В., Тюляндин С., Мюллер-Ланч Н. Онкогенные вирусы и их маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных образований человека // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. проблемы*. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 22–32.
8. Долгих Т.И. Стратегия и методическое обеспечение диагностики инфекционных заболеваний: Пособие для врачей. — Омск, 2007. — 62 с.
9. Дубинская Г.М., Изюмская Е.М., Боднар В.А., Литвиненко Ю.В., Минак Е.Н. Прогностическое значение маркеров хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции у больных хроническим гепатитом С // *Мир вирусных гепатитов*. — 2007. — № 4. — С. 23.
10. Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П., Серебряков М.Ю., Сологуб Т.В., Серебряная Н.Б., Тищенко М.С., Черныш С.И. Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций: Рук. для врачей. — М.—СПб., 2008. — 115 с.
11. Зайкова Э.Ф., Редькин Ю.В., Долгих Т.И., Сафонов А.Д., Кудря О.А., Томилова Л.А. Опорные клинические критерии первичной диагностики оппортунистической инфекции // *Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы: под общ. ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова*. — Омск: Омская медицинская академия, 2002. — С. 10–13.
12. Зеленова О.В., Терентьева Н.А., Зеленова Е.Г. Некоторые иммунологические аспекты предлагаемые причины болезни Ходжкина / *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2006. — Т. 17, № 1. — С. 22–25.
13. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // *Педиатрия*. — 2005. — № 4. — С. 61–65.
14. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. — СПб, 2006. — С. 95.
15. Калинина Н.М., Тимченко В.Н., Баннова С.Л. Особенности параметров клеточного звена иммунитета у детей дошкольного и школьного возраста, больных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии, в разгар болезни // *Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. — 2010. — № 3. — С. 54–57.
16. Калоева З.В., Мелехова Н.Ю., Иванян А.Н., Воробьев Ю.О. Эпштейн–Барр вирусная инфекция в этиологии фосфолипидного синдрома // *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России*; глав. ред. Г.Т. Сухих. — М., 2008. — С. 105.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
18. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М. Хронический гастрит и герпес-вирусные инфекции // *Санкт-Петербург — Гастро-2009: материалы 11-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума*; глав. ред. С.И. Ситкин. — СПб., 2009. — С. 43–44.
19. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // *Мед. новости*. — 2006. — № 7. — С. 14–22.
20. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Иммунологические различия у пациентов с клинически выраженной и субклинической формами течения генитальной герпесвирусной инфекции // *Соврем. наукоемкие технол.* — 2004. — № 3. — С. 16–21.
21. Лобзин Ю.В. Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека / Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Феникс, 2008. — 932 с.
22. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 121–128.
23. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щепеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Першина О.В. Клинические формы хронической Эпштейн–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач*. — 2009. — № 9. — С. 50–59.
24. Мирошникова М.И., Казмирчук В.Е. Выявление осложнений Эпштейн–Барр вирусной инфекции // *Перинатология та педіатрія*. — 2002. — № 4. — С. 51–58.



25. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна–Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточ. мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 53–55.
26. Рабсон А., Ройт А., Делвейз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 2006. — 320 с.
27. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Инфекционные заболевания: особенности взаимоотношений в системе «инфект-хозяин» // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2005. — № 2. — С. 73–79.
28. Самарин Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 2. — С. 15–18.
29. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. — СПб.: СпецЛит, 2001. — 597 с.
30. Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Гриненко Н.А., Чернова Е.В., Чувиров Г.Н., Учайкин В.Ф. Иммунокорректирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующими крупом и обструктивным бронхитом // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 73–78.
31. Шилова О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна–Барр // Сибир. онкол. журн. — 2007. — Прил. № 2 — С. 126–127.
32. Abdulkarim B., Sabri S., Zelenika D., Deutsch E., Frascogna V., Kljanienco J., Vainchenker W., Joab I., Bourhis J. Antiviral agent Cidofovir decreases Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies // Oncogene. — 2003 — Vol. 22. — P. 2260–2271.
33. Adler B., Schaadt E., Kempkes B., Zimmer-Strobl U., Baier B., Bornkamm G.W. Control of Epstein–Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1 // PNAS. — 2002. — Vol. 99, N 1. — P. 437–442.
34. Ahsan N., Kanda T., Nagashima K., Takada K. Epstein–Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production // J. Virol. — 2005. — Vol. 79, N 7. — P. 4415–4424.
35. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein–Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection // Reprod. Toxicol. — 2006. — Vol. 21, N 24. — P. 436–445.
36. Biegling K.T., Amick A.C., Longnecker R. Epstein–Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC model of lymphomagenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 7. — P. 17945–17950.
37. Biron C.A., Segal P.B., Levy D.E., Hirano T., Salomon R., Durbin J.E. Stats in immune responses to viral infections / Signal transducers and activators of transcription (STATs). — Kluwer Academic Publishers, 2003. — P. 381–397.
38. Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses // Comp. Med. — 2008. — Vol. 58, N 1. — P. 57–67.
39. Ehlin-Henriksson B., Mowafi F., Klein G., Nilsson A. Epstein–Barr virus infection negatively impacts the CXCR4-dependent migration of tonsillar B cells // Immunology. — 2006. — Vol. 117, N 3. — P. 379–385.
40. Guerreiro M., Na I.K., Letsch A., Haase D., Bauer S., Meisel C., Roemhild A., Reinke P., Volk H.D., Scheibenbogen C. Human peripheral blood and bone marrow Epstein–Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets // Eur. J. Immunol. — 2010. — Vol. 40, N 6. — P. 1566–1576.
41. Gulley M.L., Tang W. Laboratory assays for Epstein–Barr virus-related disease // J. Mol. Diagn. — 2008. — Vol. 10, N 4. — P. 279–292.
42. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P., Madsen M., Rosdahl N., Storm H.H., Hamilton-Dutoit S., Eriksen L.S., Frisch M., Ekbohm A., Melbye M. Risk of Hodgkin disease and other cancers after infectious mononucleosis // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92, N 18. — P. 1522–1528.
43. Hudnall S.D., Chen T., Allison P., Tyring S.K., Heath A. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real-time polymerase chain reaction // Transfusion. — 2008. — Vol. 48, N 6. — P. 1180–1187.
44. Kalla M., Schmeink A., Bergbauer M., Pich D., Hamerschmidt W. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein–Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome // PNAS. — 2010. — Vol. 107. — P. 850–855.
45. Kanavaros H., Sefanaki K., Georgoulas V. Expression of p53, p21/waf1, bcl2, Rb and ki67 protein in Hodgkin lymphomas // Histopathology. — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 445–453.
46. Kimura H., Miyake K., Yamauchi Y., Nishiyama K., Iwata S., Iwatsuki K., Gotoh K., Kojima S., Ito Y., Nishiyama Y. Identification of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases // J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 200, N 7. — P. 1078–1087.
47. Koukourgianni F., Harambat J., Ranchin B., Euvrard S., Bouvier R., Liutkus A., Cochat P. Malignancy incidence after renal transplantation in children: a 20-year single centre experience // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25, N 2. — P. 611–616.
48. Lee S.H., Kim K.S., Fodil-Cornu N., Vidal S.M., Biron C.A. Activating receptors promote NK cell expansion for maintenance, IL-10 production, and CD8 T cell regulation during viral infection // J. Exp. Med. — 2009. — Vol. 206. — P. 2235–2251.
49. Leigh R., Nyirjesy P. Genitourinary manifestations of Epstein–Barr virus infections // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2009. — Vol. 11, N 6. — P. 449–456.
50. Lucchesi W., Brady G., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Russ R., Farrell P.J. Differential gene regulation by Epstein–Barr virus type 1 and type 2 EBNA2 // J. Virol. — 2008. — Vol. 82, N 15. — P. 7456–7466.

51. Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein–Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells // *J. Gen. Virol.* — 2001. — Vol. 82. — P. 2373–2383.
52. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A., Gadina M., O’Shea J.J., Biron C.A. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection // *Science.* — 2002. — Vol. 297. — P. 2063–2066.
53. Pender M.P. Preventing and curing multiple sclerosis by controlling Epstein–Barr virus infection // *Autoimmun. Rev.* — 2009. — Vol. 8, N 7. — P. 563–568.
54. Poole B.D., Scofield H., Harley J.B., James J.A. Epstein–Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus // *Autoimmunity.* — 2006. — Vol. 39, N 1. — P. 63–70.
55. Ryan J.L., Fan H., Glasser S.L., Schichman S.A., Raab-Traub N., Gulley M.L. Epstein–Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma // *J. Mol. Diagn.* — Vol. 6, N 4. — P. 378–385.
56. Shannon-Lowe C.D., Neuhierl B., Baldwin G., Rickinson A.B., Delecluse H.J. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells // *Microbiology.* — 2006. — Vol. 103, N 19. — P. 7201–7202.
57. Straus S.E., Cohen J.I., Tosato G., Meier J. Epstein–Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118, N 1. — P. 45–58.
58. Sung N.S., Pagano J.S. Epstein–Barr virus / *Encyclopedia of life sciences.* — Nature Publishing Group, 2001. — Режим доступа: [www.els.net](http://www.els.net). — Загл. с экрана.
59. Tazi I., Fehri S., Elghrari K., Ouazzani T., Benchemsi N. Systemic lupus erythematosus and Epstein–Barr virus // *East Mediterr. Health J.* — 2009. — Vol. 15, N 3. — P. 701–708.
60. Tugizov S., Herrera R., Velupillai P., Greenspan J., Greenspan D., Palefsky J.M. Epstein–Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81, N 11. — P. 5484–5496.
61. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein–Barr virus: 40 years on // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4, N 10. — P. 757–768.