

МАРКЕРЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.Н. Уразова, Т.Н. Кузнецова, Н.В. Севостьянова, Л.А. Коломиец,
Н.В. Чердынцева

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Для подавляющего большинства спонтанных опухолей молекулярные механизмы запуска "онкогенной" программы клетки остаются неизвестными. Этот пробел может быть в значительной степени восполнен при изучении опухолей, индуцированных вирусами. При этом можно с достаточно высокой долей вероятности идентифицировать вирусный ген, стимулирующий процесс бесконтрольной пролиферации, и проследить путь передачи этого сигнала в клетке. Поэтому вопрос о роли вирусов в канцерогенезе представляется одним из наиболее актуальных не только для онкологии, но и для биоло-1 гаи в целом.

Согласно современным данным, этиологическими агентами около 15% новообразований человека являются вирусы [29]. Среди РНК-содержащих это вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы (HTLV-1, human T-leukemia/lymphoma virus), являющийся этиологическим фактором Т-клеточного лейкоза взрослых, и вирус иммунодефицита человека I типа, создающий в инфицированном организме условия, необходимые для развития лимфом, саркомы Капоши и других патологических состояний. Среди ДНК-содержащих этиопатогенетическая роль в онкогенезе установлена для вирусов гепатита В и С, ассоциированных с гепатоцеллюлярной карциномой, а вируса Эпштейна - Барр (ВЭБ), принимающего участие в возникновении целого спектра злокачественных опухолей (таблица), таких как лимфома Беркитта, некоторые Т-клеточные лимфомы, недифференцированный рак носоглотки, рак желудка, околоушных и молочных желез [1, 2, 26]. Важно отметить, что некоторые вирусы ассоциированы с опухолями только одной локализации, тогда как другие — с разными злокачественными новообразованиями, что,

вероятно, обусловлено тропизмом вирусов к клеточным системам определенного типа. Так, ВЭБ, который является несомненным "лидером", способен инфицировать как Т- и В-лимфоциты, так и эпителиальные клетки и даже гладкомышечную ткань [1]. Имеются литературные данные о повышении уровня антител к антигенам ВЭБ у больных такими злокачественными новообразованиями, как рак слюнных желез, небных миндалин, легких [Н, 15]. Появились также сообщения об аналогичной реакции у больных с низкодифференцированной аденокарциномой желудка [12, 16, 21, 30].

Примечателен тот факт, что в развивающихся странах показатели заболеваемости вирус-ассоциированными неоплазиями примерно в три раза превышают таковые в странах с развитой экономикой, что свидетельствует о важной роли других факторов (возраст, социальные условия, этническая принадлежность, влияние окружающей среды и т.д.), принимающих участие в развитии этих заболеваний [23, 29].

Значение ВЭБ в формировании злокачественного фенотипа клеток лимфомы Беркитта и устойчивости их к апоптозу было недавно убедительно продемонстрировано J. Komano et al. [19]. Клоны клеток ВЭБ-позитивной линии лимфомы Беркитта, не содержащие вирус, были повторно инфицированы. Как оказалось, эти клоны (в отличие от неинфицированных) были способны к росту в среде полужидкого агара и образованию опухолей *in vivo*, а также проявляли значительно большую резистентность к апоптозу, чем ВЭБ-негативные. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что для развития злокачественного фенотипа и устойчивости к апоптозу в клетках лимфомы Беркитта необходимо постоянное присутствие ВЭБ.

Заболевания человека, ассоциированные с вирусом Эпштейна – Барр [2]

Заболевания	ВЭБ-ассоциированные случаи, %
Доброкачественная реактивная инфекция:	
• Инфекционный мононуклеоз	> 99,0
• Волосатоклеточная лейкоплакия полости рта	> 99,0
Лимфогранулематоз (ЛГМ):	
• ЛГМ, смешанно-клеточный	70,0
• ЛГМ, лимфоидного истощения	50,0
• ЛГМ, ассоциированный со СПИД	> 95,0
Неходжскинские лимфомы и новообразования, связанные с иммунодефицитом	
• Неходжскинская лимфома, СПИД-ассоциированная	40,0
• Лимфома мозга, СПИД-ассоциированная	
• Посттрансплантационные лимфопролиферации	95,0
• Лимфома Беркитта Африканская	
• Лимфома Беркитта, Североамериканская	95,0
• Лимфома Беркитта, СПИД-ассоциированная	> 95,0
• Лимфома, первичный иммунодефицит	20,0
• Назальная Т/НК-клеточная лимфома	30,0
• Лимфоидный гранулематоз (В-клетки)	Большинство
	>95,0
Раки:	Большинство
• Рак носоглотки, Азия	
• Рак носоглотки, США	>95,0
• Лимфоэпителиомо-подобный рак органов, развивающийся из передней кишки	75,0
• Рак желудка, Россия	Большинство
	10,0

Впервые нами в восточном регионе страны было изучено распространение вируса Эпштейна - Барр в различных популяциях уникального по численности и этническому разнообразию контингента малочисленных народов, населяющих данную территорию [9]. В итоге была не только выявлена циркуляция опухолерогных вирусов в популяциях Сибири и Дальнего Востока, но и установлены некоторые, важные для онкоэпидемиологии, закономерности, а именно:

1) титры антител к ВЭБ у жителей Заполярья повсеместно выше, чем у жителей Средней и Южной Сибири. Данное соотношение отслеживается и у коренных жителей Севера, принадлежащих к популяции малочисленных народов, и у проживающих на севере европейцев, что свидетельствует об относительной инвариантности его по отношению к генотипическим факторам;

2) тенденция к нарастанию титров антител имеет направление с востока на запад - по направлению от Чукотки к устью Оби, с максимумом в Ханты-Мансийском национальном

округе (долготный эффект), и с юга на север (широтный эффект);

3) онкологическая заболеваемость у коренного населения в национальных округах выше, чем у пришлого; при этом, несмотря на высокие титры антител к ВЭБ, какие-либо признаки учащения заболеваемости опухолями назофарингеальной локализации на Севере отсутствуют;

4) высокие титры антител к вирусу ВЭБ, повышенная, по сравнению с русским населением, онкологическая заболеваемость и снижение числа Т-лимфоцитов у коренных жителей Севера позволяют видеть в этих признаках "северную триаду", настораживающую в отношении возможности риска возникновения онкологической ситуации.

При обследовании больных, находившихся на лечении в клиниках НИИ онкологии ТШ СО РАМН, установлено повышение уровня антител к комплексу ранних антигенов вируса Эпштейна — Барр, связанному со способностью вируса вступать в литическую фазу инфекцион-

ного процесса и вирусному капсидному антигену (ВКА), позднему продукту функции генома ВЭБ, при ряде локализаций опухолевого процесса [9]. Так, в группе больных раком легкого уровни антител к вирусному капсидному антигену ВЭБ составили 219,4 против 38,7 у здоровых лиц; IgG-антител к комплексу ранних антигенов - 4,1 против 1,1 ($p < 0,001$). У больных раком легкого более чем в половине случаев зарегистрированы аномально высокие ($> 1:320$) титры IgG-антител к вирусному капсидному антигену ВЭБ, тогда как лишь у 2,8% здоровых лиц были отмечены соответствующие значения данного показателя ($p = 0,0001$). Максимальное значение уровня IgG-антител к ВКА ВЭБ (332,6) показано при недифференцированном раке легкого, что в 1,3 раза превысило аналогичный показатель при аденокарциноме и в 1,9 раза — при плоскоклеточном раке. При этом уровни IgG-антител к комплексу ранних антигенов, более чем в 1,5 раза превышающие аналогичные показатели при плоскоклеточном и недифференцированном раке, отмечены у больных аденокарциномой. Так как имеются многочисленные наблюдения, свидетельствующие о высокой степени вероятности перехода хронических заболеваний верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта в злокачественные, мы сочли целесообразным провести вирусологическое обследование больных хроническими бронхитами с I диспластическими изменениями бронхиального эпителия и без них. При этом было установлено, что уровень ВЭБ-специфических антител у этой группы пациентов близок к таковому у больных раком легкого, превышая более чем в 5 раз аналогичные показатели у здоровых лиц. Нами были разработаны критерии, на основе которых сформирована группа динамического наблюдения. В нее вошли 37,9% обследованных больных хроническими бронхитами. В течение 3-летнего срока наблюдения у 9,3% из них был диагностирован рак легкого, в то время как у больных, не попавших в группу риска, неоплазий не выявлено. Эти данные свидетельствуют о целесообразности применения ВЭБ-специфических серологических маркеров в качестве одного из критериев формирования групп повышенного риска по раку легкого.

Заключение об этиотропной роли вируса в том или ином злокачественном процессе требует, кроме выявления эпидемиологической ситуации, доказательств присутствия генетической информации вируса непосредственно в опухолевых клетках, выяснения механизмов, лежащих в основе злокачественной трансформации клеток, возможности их экспериментальной вирус-ассоциированной малигнизации и способности вызывать развитие экспериментальных опухолей.

Методом полимеразной цепной реакции мы выявили генетическую информацию вируса Эпштейна—Барр в клетках опухолевой ткани 63% обследованных больных раком легкого ($\chi^2 = 18,3$; $p = 0,0001$). Геном вируса присутствовал также у 62% больных хроническим бронхитом (ХБ) с диспластическими изменениями бронхиального эпителия ($\chi^2 = 17,48$; $p = 0,0001$), 45% больных ХБ без дисплазии и лишь у 28% здоровых лиц.

Анализ генетических последовательностей ДНК ВЭБ у больных разными гистологическими формами опухоли показал присутствие генома вируса у 50% больных мелкоклеточным раком легкого и у 65,3% больных немелкоклеточным РЛ. При этом не выявлено существенных различий изученного показателя для больных с низко- и умереннодифференцированным плоскоклеточным раком легкого.

Определение вирусного материала методом ПЦР проводилось в ДНК, выделенной из образцов, состоящих не только из опухолевых клеток, но и из инфильтрирующих опухоль клеток хозяина (лимфоцитов, макрофагов). Таким образом, мы не можем однозначно утверждать о наличии ВЭБ только в опухолевых клетках. В этой связи на гистологических препаратах опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии ядерного антигена ВЭБ (EBNA, Epstein — Barr nuclear antigen) в ядрах эпителиальных клеток. У 34,73 % обследованных больных РЛ отмечена экспрессия ядерного антигена вируса Эпштейна — Барр, причем в среднем она была одинакова у больных с высокой и низкой степенью дифференцировки опухоли, а при умереннодифференцированной форме плоскоклеточного рака отмечалось снижение изученного показателя. Формирование метастазов достоверно

увеличивало процент EBNA-позитивных больных (44,2% против 23,3 %, $p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал также высокую корреляционную зависимость между активностью гуморального ответа на литические белки (ВКА, РА) вируса Эпштейна — Барр и детекцией генетического материала вируса в опухолевых клетках больных раком легкого, что указывает на реактивацию ВЭБ у этих больных. Полученные данные делают актуальным исследование роли ВЭБ в этиопатогенезе рака легкого.

Вирус Эпштейна - Барр и рак желудка

По статистическим данным, рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре новообразований в России, поэтому поиск ВЭБ-ассоциированных форм РЖ, изучение их клинико-морфологических особенностей и поиск маркеров, имеющих диагностическую, а возможно, прогностическую значимость, представляется весьма актуальной задачей.

Нами показано [20], что уровни антител к антигенам ВЭБ у больных раком желудка статистически значимо ($p < 0,001$) превышают аналогичные показатели у здоровых лиц. При изучении гуморального ответа на белки литической инфекции ВЭБ у больных хроническими заболеваниями желудка (язвенная болезнь, гастрит) отмечено, что уровень антител класса G к ВКА ВЭБ в 3,8 превышал таковой у здоровых лиц. При этом аномально высокие значения этого показателя ($> 1:320$) были выявлены у 59,4% больных раком, 51,8% лиц с хроническими заболеваниями желудка, против 2,9% — у здоровых лиц ($p < 0,001$). Средние титры IgA-антител к ВКА и IgG — к комплексу ранних антигенов (РА) ВЭБ у больных хроническими заболеваниями желудка также более чем в 4 раза превышали аналогичный показатель у здоровых лиц. Уровни антител класса G к раннему антигенному комплексу ВЭБ $> 1:40$ выявлены у 10% больных РЖ и 3,6% больных хроническими заболеваниями желудка. У здоровых лиц титры антител к ВЭБ не превышали 1:10, что, в принципе, является пороговой чувствительностью применяемого метода непрямой иммунофлюорес-

ценции. В группу риска, сформированную согласно разработанным нами критериям, вошло 17,3% всех обследованных. В течение 3-летнего срока наблюдения у 6,8% пациентов этой группы был диагностирован рак желудка [6].

По данным В.Э. Гурцевича с соавт. (2002) [2, 3], высокая активность гуморального ответа на литические белки ВЭБ практически в 70% случаев коррелировала с присутствием генетического материала вируса в опухолевых клетках больных РЖ. Полученные результаты в совокупности с доказанной моноклональностью клеток, несущих геном ВЭБ, являются серьезной заявкой на этиологическую роль ВЭБ в генезе отдельных случаев РЖ. Тем не менее, с учетом убиквитарности вируса, механизм возникновения ассоциированных с ним заболеваний остается неясным. Можно предположить, что в организме больных и здоровых лиц, в опухолевых и нормальных клетках персистируют разные генетические варианты ВЭБ.

Известно, что только некоторые гены латентной инфекции ВЭБ, в частности LMP—1 (latent membrane protein), связаны с трансформацией В-лимфоцитов [18]. От больных РНГ, ассоциированной с ВЭБ, в Юго-Восточной Азии был выделен вариант этого гена, названный "Сао", который обладает повышенным трансформирующим потенциалом, обусловленным, очевидно, мутационными перестройками, обнаруженными при сиквенировании [10]. В этой связи российскими исследователями был поднят вопрос о возможности вовлечения в генез ВЭБ-ассоциированных форм рака желудка модифицированных подобным образом генов LMP-1. Проведенный анализ показал, что в сравнении с LMP-1 ВЭБ-продуцирующего штамма B95.8 изоляты этого гена из тканей больных РЖ имеют существенные мутационные изменения. Отмечено, что они отличаются не только от соответствующих шотландских лимфоцитов периферической крови доноров, но и от LMP-1, полученных из опухолевой ткани больных РНГ из России [13]. В то же время последовательности LMP-1, амплифицированные из опухолевой и морфологически нормальной ткани больных РЖ, оказались практически идентичными. Неожиданным было то, что некоторые из этих изолятов оказались неспособными к экспрессии белка в опытах по трансфекции *in vitro*, а также к стимуляции активности

транскрипционных факторов. Следовательно, проведенные исследования показали, что "Сао"-подобные изменения, обнаруженные для вариантов гена LMP-1, полученных из опухолевой ткани больных РЖ, не абсолютны для вариантов этого гена из опухолей больных РНГ в Юго-Восточной Азии. Таким образом, вопрос о значении обнаруженных мутационных перестроек открыт и требует дальнейшего изучения [2].

Онкогенные вирусы и рак шейки матки

Вопрос о вероятных взаимосвязях между инфицированностью вирусом Эпштейна — Барр и риском малигнизации эпителия шейки матки изучается уже более 10 лет, при этом БЭБ обнаруживается у значительного числа (18-38%) пациентов соответствующего профиля [4, 8].

Следует отметить, что роль ВЭБ как фактора развития цервикальной патологии должна рассматриваться, прежде всего, в аспекте вирусного канцерогенеза. Не исключено, например, что инфицирование лимфоцитов вирусом Эпштейна — Барр ведет к нарушениям локального противоопухолевого иммунного ответа, что на фоне папилломатозной инфекции облегчает вирусиндуцированный процесс малигнизации цервикального эпителия [7]. Тем не менее вопрос об этиологической роли ВЭБ в развитии цервикальной дисплазии подлежит дальнейшему изучению.

После того как в середине 70-х гг. прошлого века было высказано предположение, что вирусы папиллом человека (HPV, human papilloma virus) являются этиологическим агентом рака шейки матки, эта область онкологии и вирусологии получила стремительное развитие. Были получены бесспорные доказательства этиологической роли HPV при данной форме рака, что окончательно подтверждено пресс-релизом ВОЗ от 3 июля 1996 г. Действительно, к настоящему моменту роль HPV в патогенезе рака шейки матки не вызывает сомнений [25]. Многочисленные исследования последних лет доказали, что не менее 95% неоплазий шейки матки содержат разновидности HPV, принадлежащие к так называемым типам "высокого риска" (HPV16, 18, 31, 33, 45 и т.д.). Более того, многие

специалисты склонны относить редкие случаи HPV-негативных РШМ скорее к диагностическим артефактам, чем к биологической разновидности заболевания. Папилломавирусы человека — семейство эпителиотропных ДНК-содержащих вирусов, включающее в себя более 75 типов и 120 изолятов. Среди них максимальной онкогенной активностью обладают HPV 16/18, ассоциированные с развитием у человека таких опухолей, как рак шейки матки, верхней части глотки, области головы и шеи, кожи и, возможно, пищевода [14, 29]. Несмотря на высокую потенциальную опасность, папилломавирусы являются условно патогенными агентами. Действительно, HPV достаточно часто (примерно в 10-30%) выявляются у абсолютно здоровых женщин. Таким образом, носительство этих вирусов свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске его возникновения. Факторы, модифицирующие патогенность HPV и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, неизвестны [27].

Диагностика HPV-инфекции обладает очень высокой клинической значимостью. Она позволяет выявить тех пациенток, для которых жизненно необходимы активные, комплексные меры, направленные на профилактику и раннюю диагностику РШМ. Большинство существующих в настоящее время технических подходов для выявления HPV основаны на высокоразрешающем методе — полимеразной цепной реакции [24].

Сотрудниками НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН впервые проведено изучения инфицированности онкогенными типами (HPV 16/18) вируса папилломы человека женского населения Томска и Томской области. Всего было обследовано более 1000 женщин. Частота папилломавирусной инфекции онкогенных типов (HPV-16/18) составила около 15%. Наиболее часто среди онкогенных вирусов наблюдался HPV1,8, который обнаружен в 72,2%, гораздо реже отмечалось наличие как HPV 16 (16,5%), так и смешанного инфицирования (11,3%). Комбинация ПЦР-метода с цитологическим и кольпоскопическим обследованием значительно повышает эффективность выявления патологических изменений шейки матки. На

основе полученных нами данных разработан алгоритм ранней диагностики вирус-позитивного рака шейки матки у вирусоносителей онкогенных типов HPV-инфекции [5].

Папилломавирусы "высокого риска" (16, 18, 31, 33 и 45-й типы) часто ассоциированы с инвазивной карциномой ротовой полости, орофарингеальной области, глотки и носовой полости. Так, ДНК HPV16 обнаруживают в 31—68% случаев плоскоклеточной карциномы [28], 19% - карциномы гипофарингса, 38% - орофарингса, 10% — назофарингса и в 8 — 47,6% при раке глотки [17, 22]. Типирование вируса в клетках карциномы гортани показало присутствие генетической информации HPV 6/11,16/18 31/33 в 8, 40 и 30% случаев, соответственно. Авторы сходятся во мнении, что вирус папилломы является этиологическим фактором малигнизации слизистой гортани.

В перспективе вопрос о механизмах вирусного канцерогенеза сконцентрируется, вероятно, на изучении онкогенных потенций уже известных и вновь открываемых вирусов и их генов, ключевых белков систем передачи сигналов в инфицированных вирусом клетках, выявлении ко-факторов, необходимых для реализации онкогенных свойств вируса, идентификации трансформирующих вирусных белков, на анализе взаимоотношений вируса с иммунной системой хозяина, поиске удобных и чувствительных моделей *in vivo* и *in vitro* и др. В то же время уже сейчас можно с уверенностью сказать, что серологические и молекулярно-биологические маркеры ряда известных онкогенных вирусов очень важны как для диагностики определенных новообразований человека, так и для оценки эффективности проведенной терапии и прогнозирования клинического течения заболевания.

Литература

1. Афанасьева Т.А., Турцевт Б.Э. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна - Барр // Мол.биол. 1998. Т. 32. С. 940-947.
2. Турцевич В.Э., Сеньота Н.Б., Паеилии О.К. и др. Онкогенные вирусы и их маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных новообразований человека // Русск. журнал "БИЧ, СПИД и родст пробл.". 2002- Т. 6, № 1. С. 22-32.
3. Турцевич В.Э., Щербак Л.Н., Новикова Е.Б. и др. Структурные и функциональные особенности гена LMP-1 вируса Эпштейна — Барр у больных недифференцированным раком носоглотки в России // Вестник РАМН. 2002. № 1. С. 53-59.
4. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и опухоли папилломы // Биохимия. 2000. Т. 65. Вып. 1. С. 79-91.
5. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 100 с.
6. Кузнецова Т.И., Уразова Л.Н., Каламиц С.А., Карасева В.В. Некоторые перспективы использования маркеров вируса Эпштейна — Барр в ранней диагностике неоплазий // Онкология. 2001. Т. 3, № 4. С. 264-267.
7. Сафронникова Н.Р., Зарайский М.М., Чрствин А.Б. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 4. С. 450-454.
8. Цвелёв Ю.В. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии: Пособие для врачей. СПб., 1999. 99 с.
9. Уразова Л.Н., Иодоплекин В.Д., Писарева Л.Ф. и др. Распространение Вируса Эпштейна-Барр среди населения Сибири и Дальнего Востока // Атлас онкологической заболеваемости населения Сибири и дальнего Востока, 1995. Т. 1. С. 165-171.
10. Chen M., Tsai C., Liang C. et al. Cloning and characterization of the latent membrane protein (LMP) of a specific Epstein-Barr virus variant derived from nasopharyngeal carcinoma in the Taiwanese population // Oncogene. 1992. Vol. 7. P. 2131-2140.
11. Faggioni A., Corradini C., Barite G. Epstein-Barr virus aetiology in nasopharyngeal carcinomas and other head and neck neoplasms in Italy // J. Cancer Res. and Clin. Oncol. 1985. Vol. 2. P. 157-160.
12. Galelskiy S., Tsvetnov V., Nereei S. et al. Clinicomorphological findings in patients with EBV-associated gastric cancer // Rus. J. HTV/ATDS and Related Probl. 1997. Vol. 1. P. 153.
13. Uahn P., Novikova B., Scherback I. et al. The LMP1 gene isolated from Russian nasopharyngeal carcinoma has no 30 bp deletion. Int // J. Cancer. 2001. Vol. 91. P. 815-821.
14. Herrero R., Mimm N. Human papillomavirus and cancer // Cancer Serv. 1999. Vol. 33- P. 75-98.
15. Higashiyama M., Doi O., Kodawa K. et al. Lymphocytic epithelioma-like carcinoma of the lung: analysis of two cases for Epstein-Barr virus infection // Hum. Pathol. 1995. Vol. 26, №11. P. 1278-1282.
16. Itoh T., Tokunaga M. CHnicopathology of Epstein-Barr virus-related gastric carcinoma // Neppon Rinsho. 1997. Vol. 55, № 2. P. 363-367.
17. Kayati., Kotiloglu E., Inanli S. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in larynx and lung carcinomas // Pathologica. 2001. Vol. 93, № 5. P. 531-534.
18. Kaye K., Irumi K., Kieff E. Epstein - Barr virus latent membrane protein is essential for B-lymphocyte growth transformation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. P. 9150-9154.
19. Komano J., Stigiura M., Takada K. Epstein-Barr virus contributes to the malignant phenotype and to apoptosis resistance in Burkitts lymphoma cell line Akata // J. Virol. 1998. Vol. 72. P. 9150-9156.
20. Kariyeva T., Urazova L., Kozomets S., Karasyeva V. Feasibility of using the markers of Epstein - Barr virus for early cancer detection // Exp. oncol. 1996. Vol. 18, P. 162-165.

20. Lo D., Chan IF., NgEnders K., Chan L. et al. Circulating Epstein - Barr Virus DNA in the Serum of Patients with Gastric Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7. P. 1856-1859.
21. Minela H, Qgwro T., Amano H. et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma // Anticancer Res. 1998. Vol.18. № 6B. P. 4765-4768.
22. Parkin D. The global health of infection associated cancer // Cancer Surv. 1999. Vol. 33. P. 5-33.
23. Schiffman M. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1994. Vol. 186. P. 55-81.
24. Southern S., Herrington C. Molecular events in uterine cervical cancer // Sex. Transm. Infect. 1998. Vol. 74. P. 101-109.
25. Takada K. Epstein - Barr virus and gastric carcinoma. MoL Pathol. 2000. Vol. 53. P. 255-261.
26. Villa L. Human papulomaviruses and cervical cancer // Adv. Cancer Res. 1997. Vol. 71. P. 321-341.
27. Wang L, Zhang T, Zhang E Study on the association between squamous cell carcinoma of larynx and HPV subgene by PCR // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke ZaZhi 1999. Vol. 34. № 2. P 106-107.
28. Zarhausen H. Viruses in human cancer // Eur, J. Cancer. 1999. Vol. 35. E 1878-1885.
29. Zur Hau^en A., Brink A., Craanen M. et al Unique Transcription Pattern of Epstein-Barr Virus (EBV) in EBV-carrying Gastric Adenocarcinomas: Expression of the Transforming BARF1 Gene // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 2745-2748.

Поступила 15.04.04