

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.022.6-085:578.76

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34>

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ПАТОГЕНЕЗА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СТРАТЕГИЯМ

Екатерина Башировна Касимова, Ольга Александровна Башкина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Вирус Эпштейна-Барр, инфицирующий более 95 % населения мира, представляет значительную угрозу для здоровья детей, являясь триггером широкого спектра патологий: от инфекционного мононуклеоза до онкологических и аутоиммунных заболеваний. В данном обзоре проанализированы современные эпидемиологические тенденции, демонстрирующие выраженную социоэкономическую зависимость динамики сероконверсии, которая проявляется феноменом «отсроченного инфицирования» в развитых странах, ассоциированным с повышенным риском манифестных форм. Детально освещены молекулярные механизмы персистенции и патогенеза вируса Эпштейна-Барр, включая стратегии иммунного ускользания и манипуляции сигнальными путями клетки-хозяина (NF-κB, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR), а также роль генетической предрасположенности в определении исходов инфекции. Особое внимание уделено современным и перспективным подходам к диагностике и терапии: количественному определению вирусной нагрузки, иммунофенотипированию, применению моноклональных антител (ритуксимаб, брентуксимаб ведотин), адоптивному трансферу вирус-специфических Т-лимфоцитов и ингибиторам сигнальных киназ (Syk, BTK, JAK, mTOR). Подчеркнута необходимость разработки профилактических вакцин на основе современных платформ (мРНК, наночастицы). Обоснован интегративный персонализированный подход к ведению пациентов, сочетающий вирусологический, иммунологический и генетический мониторинг для стратификации риска и выбора оптимальной стратегии вмешательства.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, дети, эпидемиология, иммунопатогенез, персонализированная терапия, инфекционный мононуклеоз, онкогенные вирусы, вирус-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания, иммунотерапия, вакцинация, биомаркеры, предиктивная медицина

Для цитирования: Касимова Е. Б., Башкина О. А. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: от молекулярных основ патогенеза к персонализированным терапевтическим стратегиям // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 26–34. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: FROM MOLECULAR BASES OF PATHOGENESIS TO PERSONALIZED THERAPEUTIC STRATEGIES

Ekaterina B. Kasymova, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Epstein-Barr virus, which infects more than 95 % of the world's population, poses a significant threat to the health of children, being a trigger for a wide range of pathologies - from infectious mononucleosis to cancer and autoimmune diseases. This review analyzes modern epidemiological trends that demonstrate a pronounced socioeconomic dependence of the dynamics of seroconversion, which is manifested by the phenomenon of “delayed infection” in developed countries, associated with an increased risk of manifest forms. The molecular mechanisms of Epstein-Barr virus persistence and pathogenesis are covered in detail, including immune evasion strategies and manipulation of host cell signaling pathways (NF-κB, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR), as well as the role of genetic predisposition in determining the outcome of infection. Particular attention is paid to modern and promising approaches to diagnostics and therapy: quantitative determination of viral load, immunophenotyping, the use of monoclonal

antibodies (rituximab, brentuximab vedotin), adoptive transfer of virus-specific T-lymphocytes and inhibitors of signaling kinases (Syk, BTK, JAK, mTOR). The need to develop preventive vaccines based on modern platforms (mRNA, nanoparticles) is emphasized. An integrative personalized approach to patient care is substantiated, combining virological, immunological and genetic monitoring for risk stratification and selection of the optimal intervention strategy.

Key words: Epstein-Barr virus, children, epidemiology, immunopathogenesis, personalized therapy, infectious mononucleosis, oncogenic viruses, virus-associated lymphoproliferative diseases, immunotherapy, vaccination, biomarkers, predictive medicine

For citation: Kasymova E. B., Bashkina O. A. Epstein-Barr virus infection: from molecular basis of pathogenesis to personalized therapeutic strategies. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 26–34. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34> (In Russ.).

Введение. Глобальная распространенность вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) достигает поразительных показателей, охватывая более 95 % взрослого населения мира [1–6], при этом первичное инфицирование в детском возрасте представляет собой сложную иммунологическую и диагностическую проблему [7–10], требующую междисциплинарного подхода, поскольку традиционное представление о ВЭБ как о возбудителе инфекционного мононуклеоза значительно уступает по своей актуальности современному пониманию его роли в канцерогенезе, аутоиммунных процессах и формировании хронической иммунной дисфункции, что особенно ярко проявляется в педиатрической практике, где незрелость иммунной системы и генетические предрасположенности создают уникальные условия для персистенции вируса и развития жизнеугрожающих осложнений [11–14].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия демонстрируют парадоксальную динамику сероконверсии в различных популяциях: в развивающихся странах инфицирование происходит практически повсеместно уже к трехлетнему возрасту, протекая преимущественно бессимптомно, тогда как в развитых странах наблюдается выраженный феномен «отсроченного инфицирования», при котором до 30–50 % подростков остаются серонегативными, что при первичном заражении в этой возрастной группе приводит к манифестации инфекционного мононуклеоза в 70–75 % случаев, причем течение заболевания часто характеризуется более тяжелыми формами [15, 16], создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения [15, 17].

Молекулярные механизмы вирусного патогенеза раскрывают «изохренную» стратегию персистенции, основанную на сложной манипуляции клеточными сигнальными путями [18–20]. Ключевую роль в этом играют латентные мембранные белки LMP1 и LMP2A, которые функционально имитируют активированный рецептор CD40 и В-клеточный рецептор соответственно [19–22]. Это приводит к постоянной активации канонического и неканонического путей NF-κB, JAK/STAT и PI3K/Akt/mTOR, что индуцирует пролиферацию, блокирует программируемую клеточную смерть через регуляцию семейства белков Bcl-2 и изменяет метаболический профиль инфицированной клетки в сторону аэробного гликолиза, создавая таким образом фенотип, устойчивый к иммунному надзору и предрасположенный к злокачественной трансформации при накоплении дополнительных генетических повреждений [23, 24].

Вирусные онкопротеины EBNA3A, EBNA3C и EBNA1 осуществляют тонкую эпигенетическую регуляцию, модулируя гистоновые модификации и ДНК-метилирование промоторных областей ключевых опухолевых супрессоров (таких как p16INK4A и B1M) и клеточных онкогенов [25, 26]. В то же время вирусные микроРНК кластера BART участвуют в посттранскрипционном подавлении иммунных медиаторов и проапоптотических факторов, создавая многоуровневую систему иммунного ускользания [27–30].

Иммунный ответ при первичной инфекции характеризуется экстенсивной экспансией вирус-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, составляющих до 40–50 % периферического лимфоцитарного пула при остром инфекционном мононуклеозе, однако вирус выработал эффективные механизмы противодействия, включая подавление экспрессии молекул HLA класса I через действие белка BNLF2a, ингибирующего TAP комплекс, экспрессию вирусного интерлейкина-10 (vIL-10), подавляющего функцию дендритных клеток и макрофагов, и селективную экспрессию латентных антигенов с ограниченным иммуногенным потенциалом, что в совокупности обеспечивает формирование пожизненной персистенции в памяти В-лимфоцитов [31, 32].

Генетическая архитектура хозяина играет определяющую роль в исходах инфекции, где полиморфизмы в локусах главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02) ассоциированы с повышенным риском развития рассеянного склероза [33–36], в то время как аллельные варианты генов иммунного ответа (IL10RA, TNFα) модулируют тяжесть острой инфекции, и моногенные дефекты в генах, кодирующих перфорин (PRF1), регуляторы апоптоза (XIAP/BIRC4) или

компоненты дегрануляции (UNC13D, STX11) предрасполагают к развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и семейных лимфопролиферативных синдромов, требующих ранней диагностики и проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии [37, 38].

Диагностический алгоритм при подозрении на ВЭБ-ассоциированную патологию должен включать комплексное серологическое тестирование с определением авидности IgG к вирусному капсидному антигену, количественное определение вирусной нагрузки в крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, расширенное иммунофенотипирование лимфоцитов с оценкой активационных маркеров (CD38, HLA-DR) и субпопуляций В-клеток, а при наличии показаний – молекулярно-генетическое тестирование для исключения первичных иммунодефицитов, поскольку своевременная идентификация пациентов с наследственными дефектами иммунитета позволяет коренным образом изменить тактику ведения и улучшить прогноз [2, 39–41].

Современные терапевтические стратегии эволюционируют от симптоматической терапии к целенаправленным вмешательствам, среди которых моноклональные антитела, нацеленные на CD20 (ри-туксимаб), демонстрируют высокую эффективность при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, уменьшая вирусную нагрузку на 2–3 log10, однако их применение сопряжено с риском длительной В-лимфопении, в то время как блокада CD30 рецептора конъюгированными антителами (брентуксимаб ведотин) показала многообещающие результаты при ВЭБ-ассоциированных лимфомах [42–44].

Высокая эффективность адоптивного трансфера вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, манифестирующаяся общей частотой ответа 80–90 % и развитием длительных ремиссий, обуславливает его переход в категорию терапевтических вмешательств первой линии для лечения рефрактерной хронической активной ВЭБ-инфекции и посттрансплантационных лимфопролиферативных осложнений, при том что генерация данных клеточных продуктов *ex vivo*, направленных против широкого спектра латентных антигенов, остается прерогативой высокоспециализированных центров, что ограничивает его широкое клиническое применение [45].

Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей открывают новые перспективы для таргетной терапии: ингибиторы киназ Syk (селезеночной тирозинкиназы; фостаматиниб) и ВТК (тирозинкиназы Брутона; ибрутиниб) эффективно блокируют пролиферацию инфицированных В-клеток в доклинических моделях [46, 47], ингибиторы JAK (Янус-киназа; руксолитиниб) демонстрируют клиническую пользу при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, модулируя цитокиновый шторм [48], а ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих; сиролимус) показали способность подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз в ВЭБ-трансформированных клетках [49].

Разработка профилактической вакцины остается приоритетным направлением, при этом современные платформы, включая вакцины на основе матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующие gp350 и gB гликопротеины, наночастицы, несущие мультимерные антигены, и рекомбинантные вирусные векторы, экспрессирующие Т-клеточные эпитопы латентности, индуцируют мощный гуморальный и клеточный иммунный ответ в доклинических исследованиях, хотя их эффективность в предотвращении инфицирования или развития заболевания еще предстоит оценить в масштабных клинических исследованиях [50–52].

Персонализированный подход к ведению пациентов требует разработки интегрированных диагностических алгоритмов, сочетающих определение вирусной нагрузки, иммунологического статуса и генетического профиля, что позволит стратифицировать пациентов по риску развития осложнений и выбрать оптимальную стратегию вмешательства – от тактики активного наблюдения при низком риске до аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при идентификации летальных генетических дефектов.

Заключение. Современное понимание инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в педиатрии представляет собой динамично развивающуюся область, где интеграция вирусологии, иммунологии, генетики и трансляционной медицины создает беспрецедентные возможности для перехода от симптоматического лечения к предиктивно-превентивной модели (основанной на прогнозировании и предупреждении) управления этим многоликим патогеном, способной коренным образом изменить долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection // *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 343, no. 7. P. 481–492. doi: 10.1056/NEJM200008173430707
2. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr Virus // *Microbiology Spectrum*. 2016. Vol. 4, no. 3. P. 11–28. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015
3. Jenson H. B. Epstein-Barr virus // *Pediatrics in Review*. 2011. Vol. 32, no. 9. P. 375–384. doi: 10.1542/pir.32-9-375
4. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Зулькарнеев Р. Ш. Динамика герпесвирусных инфекций у детей Астраханской области по данным ПЦР-диагностики // *Астраханский медицинский журнал*. 2012. Т. 7, № 2. С. 116–119.
5. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Енгибарян К. Ж., Кантемирова Б. И. Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т/ 12, № 3. С. 6–12.
6. Соломай Т. В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019. Т. 63, № 4. С 186–192. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
7. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М. Ключевые вопросы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза // *Астраханский медицинский журнал*. 2016. Т. 11, № 3. С. 38–44.
8. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Неталиева С. Ж. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов // *Инфекционные болезни*. Москва, 2012. Т. 10, № 2. С. 44–47.
9. Тянь Н. С., Бабаченко И. В., Голева О. В., Орлова Е. Д., Безверхая Н. С., Калинин Р. С., Цай В. В., Пинковская Е. В., Крылов А. В., Кусакина А. В., Эйсмонт Ю. А., Мукомолова А. Л., Базиян Е. В. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6 – этиологии у детей // *Детские инфекции*. 2023. Т. 22, № 4. С. 34–38.
10. Суздальцева Н. А. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Уфа, 2022. 24 с.
11. Borghol A. H., Bitar E. R., Hanna A., Naim G., Rahal E. A. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases // *Critical Reviews in Microbiology*. 2025. Vol. 51, no. 2. P. 296–316. doi: 10.1080/1040841X.2024.2344114
12. Morawiec N., Adamczyk B., Spyra A., Herba M., Boczek S., Korbel N., Polechoński P., Adamczyk-Sowa M. The Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Medicina (Kaunas)*. 2025. Vol. 61, no. 7. P. 1148. doi: 10.3390/medicina61071148.
13. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer // *Cancer Science*. 2019. Vol. 110, no. 4. P. 1132–1139. doi: 10.1111/cas.13954.
14. Li H., Lee C. Y., Delecluse H. J. Epstein-Barr virus lytic replication and cancer // *Current Opinion in Virology*. 2025. Vol. 70. P. 101438. doi: 10.1016/j.coviro.2024.101438.
15. Куликова М. М., Соломай Т. В. Оценка эпидемической ситуации при диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у лиц 15 лет и старше с описанием клинического случая // *Санитарный врач*. 2020. № 2. С. 20–27.
16. Ding B., Zhang Y., Wu Y., Li Y. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection // *Journal of Medical Virology*. 2024. Vol. 96, no. 10. P. 29960. doi: 10.1002/jmv.29960.
17. Bencina G., Oliver E., Meiwald A., Hughes R., Morais E., Weston G., Sundström K. Global burden and economic impact of vaccine-preventable cancer mortality // *Journal of Medical Economics*. 2024. Vol. 27. P. 9–19. doi: 10.1080/13696998.2024.2350877.
18. Young L. S., Yap L. F., Murray P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises // *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16, no. 12. P. 789–802. doi: 10.1038/nrc.2016.92.

19. Huang J., Zhang X., Nie X., Zhang X., Wang Y., Huang L., Geng X., Li D., Zhang L., Gao G., Gao Pu Assembly and activation of EBV latent membrane protein 1 // *Cell*. 2024. Vol. 187, no. 18. P. 4996–5009. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.021
20. Yao Y., Kong W., Yang L., Ding Y., Cui H. Immunity and Immune Evasion Mechanisms of Epstein-Barr Virus // *Viral Immunology*. 2023. Vol. 36, no. 5. P. 303–317. doi: 10.1089/vim.2022.0200.
21. Rensing M. E., van Gent M., Gram A. M., Hooykaas M. J., Piersma S. J., Wiertz E. J. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015. Vol. 391. P. 355–381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_12.
22. Kalla M., Hammerschmidt W. Human B cells on their route to latent infection--early but transient expression of lytic genes of Epstein-Barr virus // *European Journal of Cell Biology*. 2012. Vol. 91, no. 1. P. 65–69. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.01.014.
23. Brune M. M., Juskevicius D., Haslbauer J., Dirnhofer S., Tzankov A. Genomic Landscape of Hodgkin Lymphoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, no. 4. P. 682. doi: 10.3390/cancers13040682.
24. Alabiad M. A., Said W. M. M., Saad R. H. F., Balata R., Mahmoud A. A., Metwally E. A., Shalaby A. M., Samy W., Yehia A. M., Yahia A. I. O., Alorini M., Abdelrahman D. I. Epstein-Barr Virus Promotes Tumorigenicity and Worsens Hodgkin Lymphoma Prognosis by Activating JAK/STAT and NF- κ B Signaling Pathways // *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2024. Vol. 49, no. 2. P. 88–100. doi: 10.30476/IJMS.2023.97287.2896.
25. Kang M. S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes // *Experimental and Molecular Medicine*. 2015. Vol. 47, no. 1. P. 131. doi: 10.1038/emm.2014.84.
26. McGeoch D. J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains // *Virology*. 2007. Vol. 359, no. 1. P. 1–5. doi: 10.1016/j.virol.2006.10.009.
27. De Re V., Caggiari L., De Z. M., Fanotto V., Miolo G., Puglisi F., Cannizzaro R., Canzonieri V., Steffan A., Farruggia P., Lopci E., d'Amore S. G. E., Burnelli R., Mussolin L., Mascarini M. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV-associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer // *Infectious Agents and Cancer*. 2020. Vol. 15. P. 42. doi: 10.1186/s13027-020-00307-6.
28. Verhoeven R. J., Tong S., Zhang G., Zong J., Chen Y., Jin D. Y., Chen M. R., Pan J., Chen H. NF- κ B Signaling Regulates Expression of Epstein-Barr Virus BART MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Nasopharyngeal Carcinoma // *Journal of Virology*. 2016. Vol. 90, no. 14. P. 6475–6488. doi: 10.1128/JVI.00613-16.
29. Iizasa H., Kim H., Kartika A. V., Kanehiro Y., Yoshiyama H. Role of Viral and Host microRNAs in Immune Regulation of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 367. doi: 10.3389/fimmu.2020.00367.
30. Hui K. F., Leung Y. Y., Yeung P. L., Middeldorp J. M., Chiang A. K. Combination of SAHA and bortezomib up-regulates CDKN2A and CDKN1A and induces apoptosis of Epstein-Barr virus-positive Wp-restricted Burkitt lymphoma and lymphoblastoid cell lines // *British Journal of Haematology*. 2014. Vol. 167, no. 5. P. 639–650. doi: 10.1111/bjh.13089.
31. Liu S., Wang X., Shu J., Zhao Z., Sun Z., Luo B. Sequence analysis of EBV immune evasion gene BNLF2a in EBV associated tumors and healthy individuals from nasopharyngeal carcinoma endemic and non-endemic regions of China // *Journal of Medical Virology*. 2015. Vol. 87, no. 11. P. 1946–1952. doi: 10.1002/jmv.24254.
32. Horst D., Favalaro V., Vilardi F., Leeuwen H. C., Garstka M. A., Hislop A. D., Rabu C., Kremmer E., Rickinson A. B., High S., Dobberstein B., Rensing M. E., Wiertz E. J. H. EBV protein BNLF2a exploits host tail-anchored protein integration machinery to inhibit TAP // *Journal of Immunology*. 2011. Vol. 186, no. 6. P. 3594–3605. doi: 10.4049/jimmunol.1002656.
33. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F. A., Ruprecht K. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis // *European Journal of Immunology*. 2021. Vol. 51, no. 9. P. 2348–2350. doi: 10.1002/eji.202149179.
34. Vietzen H., Berger S. M., Kühner L. M., Furlano P. L., Bsteh G., Berger T., Rommer P., Puchhammer-Stöckl E. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis // *Cell*. 2023. Vol. 186, no. 26. P. 5705–5718. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.015.
35. Hernández-Salomón L. F. Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos [Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms] // *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2025, Vol. 63, no. 2. P. 6391. doi: 10.5281/zenodo.14617124.
36. Сениута Н. Б., Болдырева М. Н., Гончарова Е. В., Максимович Д. М., Щербак Л. Н., Душенькина Т. Е., Гурцевич В. Э. Распределение генов HLA II у больных раком носоглотки, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр, и другими опухолями ротовой полости в России // *Успехи молекулярной онкологии*. 2018. Т. 5, № 1. С. 43–52.
37. Zhizhuo H., Junmei X., Yuelin S. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatric Blood and Cancer*. 2012. Vol. 58, no. 3. P. 410–414. doi: 10.1002/pbc.23216.
38. Yang X., Miyawaki T., Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatrics International*. 2012. Vol. 54, no. 4. P. 447–454. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03683.x.

39. Hue S. S., Oon M. L., Wang S., Tan S. Y., Ng S. B. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach // *Pathology*. 2020. Vol. 52, no. 1. P. 111–127. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011.
40. Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B. B., Sınırtas M., Göral G. Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi [Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein-Barr virus infections] // *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2012. Vol. 46, no. 4. P. 594–606.
41. Janols H., Bredberg A., Thuvesson I., Janciauskiene S., Grip O., Wullt M. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders // *BMC Infectious Diseases*. 2010. Vol. 10. P. 205. doi: 10.1186/1471-2334-10-205.
42. Smith M. R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance // *Oncogene*. 2003. Vol. 22, no. 47. P. 7359–7368. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
43. Jazirehi A. R., Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, no. 13. P. 2121–2143. doi: 10.1038/sj.onc.1208349.
44. Fanale M. A., Horwitz S. M., Forero-Torres A., Bartlett N. L., Advani R. H., Pro B., Chen R. W., Davies A., Illidge T., Huebner D., Kennedy D. A., Shustov A. R. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, no. 28. P. 3137–3143. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2456.
45. Beers S. A., Chan C. H., French R. R., Cragg M. S., Glennie M. J. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies // *Semin Hematology*. 2010. Vol. 47, no. 2. P. 107–114. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.001.
46. Hatton O., Phillips L. K., Vaysberg M., Hurwich J., Krams S. M., Martinez O. M. Syk activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt prevents HtrA2-dependent loss of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) to promote survival of Epstein-Barr virus+ (EBV+) B cell lymphomas // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286, no. 43. P. 37368–37378. doi: 10.1074/jbc.M111.255125.
47. Kim J. H., Kim W. S., Hong J. Y., Ryu K. J., Kim S. J., Park C. Epstein-Barr virus EBNA2 directs doxorubicin resistance of B cell lymphoma through CCL3 and CCL4-mediated activation of NF- κ B and Btk // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, no. 3. P. 5361–5370. doi: 10.18632/oncotarget.14243.
48. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 614704. doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
49. Dancsey J. E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2005. Vol. 14, no. 3. P. 13–328. doi: 10.1517/13543784.14.3.313.
50. Cui X., Snapper C. M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471.
51. Chakravorty S., Afzali B., Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 1059133. doi: 10.3389/fimmu.2022.1059133.
52. Barbier A. J., Jiang A. Y., Zhang P., Wooster R., Anderson D. G. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies // *Nature Biotechnology*. 2022. Vol. 40, no. 6. P. 840–854. doi: 10.1038/s41587-022-01294-2.

References

1. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343 (7): 481–492. doi: 10.1056/NEJM200008173430707.
2. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4 (3): 11–28. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
3. Jenson H. B. Epstein-Barr virus. *Pediatrics in Review*. 2011; 32 (9): 375–384. doi: 10.1542/pir.32-9-375.
4. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Zulkarneev R. Sh. Dynamics of herpesvirus infections in children of the Astrakhan region according to PCR diagnostics. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 116–119 (In Russ.).
5. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Engibaryan K. Zh., Kanterimova B. I. Clinical and epidemiological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (3): 6–12 (In Russ.).
6. Solomay T. V. Long-term dynamics of morbidity and territorial distribution of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation*. 2019; 63 (4): 186–192. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192 (In Russ.).
7. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Key issues of diagnosis and treatment of infectious mononucleosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (3): 38–44 (In Russ.).
8. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Netalieva S. Zh. Infectious mononucleosis in children associated with herpes viruses type 4 and 5. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2012; 10 (2): 44–47 (In Russ.).
9. Tian N. S., Babachenko I. V., Goleva O. V., Orlova E. D., Bezverkhaia N. S., Kalinin R. S., Tsai V. V., Pinkovskaya E. V., Krylov A. V., Kusakina A. V., Eismont Yu. A., Mukomolova A. L., Baziyan E. V. Clinical, laboratory

- and virological features of infectious mononucleosis of EBV and HHV-6 etiology in children. *Detskii infektsii = Children's Infections*. 2023; 22 (4): 34–38 (In Russ.).
10. Suzdaltseva N. A. Chronic Epstein-Barr virus infection: pathogenetic features in respiratory pathology associated with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ufa, 2022. 24 p. (In Russ.).
 11. Borghol A. H., Bitar E. R., Hanna A., Naim G., Rahal E. A. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases. *Critical Reviews in Microbiology*. 2025; 51 (2): 296–316. doi: 10.1080/1040841X.2024.2344114.
 12. Morawiec N., Adamczyk B., Spyra A., Herba M., Boczek S., Korbel N., Polechoński P., Adamczyk-Sowa M. The Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61 (7): 1148. doi: 10.3390/medicina61071148.
 13. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Science*. 2019; 110 (4): 1132–1139. doi: 10.1111/cas.13954.
 14. Li H., Lee C. Y., Delecluse H. J. Epstein-Barr virus lytic replication and cancer. *Current Opinion in Virology*. 2025; 70: 101438. doi: 10.1016/j.coviro.2024.101438.
 15. Kulikova M. M., Solomay T. V. Assessment of the epidemic situation in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection in persons aged 15 years and older with a description of a clinical case. *Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor*. 2020; (2): 20–27 (In Russ.).
 16. Ding B., Zhang Y., Wu Y., Li Y. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2024; 96 (10): 29960. doi: 10.1002/jmv.29960.
 17. Bencina G., Oliver E., Meiwald A., Hughes R., Morais E., Weston G., Sundström K. Global burden and economic impact of vaccine-preventable cancer mortality. *Journal of Medical Economics*. 2024; 27: 9–19. doi: 10.1080/13696998.2024.2350877.
 18. Young L. S., Yap L. F., Murray P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer*. 2016; 16 (12): 789–802. doi: 10.1038/nrc.2016.92.
 19. Huang J., Zhang X., Nie X., Zhang X., Wang Y., Huang L., Geng X., Li D., Zhang L., Gao G., Gao P. Assembly and activation of EBV latent membrane protein 1. *Cell*. 2024; 187 (18): 4996–5009. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.021.
 20. Yao Y., Kong W., Yang L., Ding Y., Cui H. Immunity and Immune Evasion Mechanisms of Epstein-Barr Virus. *Viral Immunology*. 2023; 36 (5): 303–317. doi: 10.1089/vim.2022.0200.
 21. Rensing M. E., van Gent M., Gram A. M., Hooykaas M. J., Piersma S. J., Wiertz E. J. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015; 391: 355–381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_12.
 22. Kalla M., Hammerschmidt W. Human B cells on their route to latent infection--early but transient expression of lytic genes of Epstein-Barr virus. *European Journal of Cell Biology*. 2012; 91 (1): 65–69. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.01.014.
 23. Brune M. M., Juskevicius D., Haslbauer J., Dirnhofer S., Tzankov A. Genomic Landscape of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 682. doi: 10.3390/cancers13040682.
 24. Alabiad M. A., Said W. M. M., Saad R. H. F., Balata R., Mahmoud A. A., Metwally E. A., Shalaby A. M., Samy W., Yehia A. M., Yahia A. I. O., Alorini M., Abdelrahman D. I. Epstein-Barr Virus Promotes Tumorigenicity and Worsens Hodgkin Lymphoma Prognosis by Activating JAK/STAT and NF-κB Signaling Pathways. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2024; 49 (2): 88–100. doi: 10.30476/IJMS.2023.97287.2896.
 25. Kang M. S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Experimental and Molecular Medicine*. 2015; 47 (1): 131. doi: 10.1038/emm.2014.84.
 26. McGeoch D. J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains. *Virology*. 2007; 359 (1): 1–5. doi: 10.1016/j.virol.2006.10.009.
 27. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Fanotto V., Miolo G., Puglisi F., Cannizzaro R., Canzonieri V., Steffan A., Farruggia P., Lopci E., d'Amore S. G. E., Burnelli R., Mussolin L., Mascarin M. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV- associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer. *Infectious Agents and Cancer*. 2020; 15: 42. doi: 10.1186/s13027-020-00307-6.
 28. Verhoeven R. J., Tong S., Zhang G., Zong J., Chen Y., Jin D. Y., Chen M. R., Pan J., Chen H. NF-κB Signaling Regulates Expression of Epstein-Barr Virus BART MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Virology*. 2016; 90 (14): 6475–6488. doi: 10.1128/JVI.00613-16.
 29. Iizasa H., Kim H., Kartika A. V., Kanehiro Y., Yoshiyama H. Role of Viral and Host microRNAs in Immune Regulation of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 367. doi: 10.3389/fimmu.2020.00367.
 30. Hui K. F., Leung Y. Y., Yeung P. L., Middeldorp J. M., Chiang A. K. Combination of SAHA and bortezomib up-regulates CDKN2A and CDKN1A and induces apoptosis of Epstein-Barr virus-positive Wp-restricted Burkitt lymphoma and lymphoblastoid cell lines. *British Journal of Haematology*. 2014; 167 (5): 639–650. doi: 10.1111/bjh.13089.
 31. Liu S., Wang X., Shu J., Zhao Z., Sun Z., Luo B. Sequence analysis of EBV immune evasion gene BNLF2a in EBV associated tumors and healthy individuals from nasopharyngeal carcinoma endemic and non-endemic regions of China. *Journal of Medical Virology*. 2015; 87 (11): 1946–1952. doi: 10.1002/jmv.24254.

32. Horst D., Favaloro V., Vilardi F., Leeuwen H. C., Garstka M. A., Hislop A. D., Rabu C., Kremmer E., Rickinson A. B., High S., Dobberstein B., Rensing M. E., Wiertz E. J. H. EBV protein BNLF2a exploits host tail-anchored protein integration machinery to inhibit TAP. *Journal of Immunology*. 2011; 186 (6): 3594–3605. doi: 10.4049/jimmunol.1002656.
33. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F. A., Ruprecht K. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*. 2021; 51 (9): 2348–2350. doi: 10.1002/eji.202149179.
34. Vietzen H., Berger S. M., Kühner L. M., Furlano P. L., Bsteh G., Berger T., Rommer P., Puchhammer-Stöckl E. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*. 2023; 186 (26): 5705–5718. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.015.
35. Hernández-Salomón L. F. Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms [Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2025; 63 (2): 6391. doi: 10.5281/zenodo.14617124.
36. Senyuta N. B., Boldyreva M. N., Goncharova E. V., Maksimovich D. M., Shcherbak L. N., Dushenkina T. E., Gurtsevich V. E. Distribution of HLA class II genes in patients with nasopharyngeal cancer associated with Epstein-Barr virus and other oral tumors in Russia. *Uspekhi molekulyanoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5 (1): 43–52 (In Russ.).
37. Zhizhuo H., Junmei X., Yuelin S. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012; 58 (3): 410–414. doi: 10.1002/pbc.23216.
38. Yang X., Miyawaki T., Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics International*. 2012; 54 (4): 447–454. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03683.x.
39. Hue S. S., Oon M. L., Wang S., Tan S. Y., Ng S. B. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020; 52 (1): 111–127. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011.
40. Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B. B., Sınırtaş M., Göral G. Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein-Barr virus infections [Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi]. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2012; 46 (4): 594–606.
41. Janols H., Bredberg A., Thuveson I., Janciauskiene S., Grip O., Wullt M. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 205. doi: 10.1186/1471-2334-10-205.
42. Smith M. R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7359–7368. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
43. Jazirehi A. R., Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene*. 2005; 24 (13): 2121–2143. doi: 10.1038/sj.onc.1208349.
44. Fanale M. A., Horwitz S. M., Forero-Torres A., Bartlett N. L., Advani R. H., Pro B., Chen R. W., Davies A., Illidge T., Huebner D., Kennedy D. A., Shustov A. R. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (28): 3137–3143. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2456.
45. Beers S. A., Chan C. H., French R. R., Cragg M. S., Glennie M. J. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematology*. 2010; 47 (2): 107–114. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.001.
46. Hatton O., Phillips L. K., Vaysberg M., Hurwich J., Krams S. M., Martinez O. M. Syk activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt prevents HtrA2-dependent loss of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) to promote survival of Epstein-Barr virus+ (EBV+) B cell lymphomas. *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286 (43): 37368–37378. doi: 10.1074/jbc.M111.255125.
47. Kim J. H., Kim W. S., Hong J. Y., Ryu K. J., Kim S. J., Park C. Epstein-Barr virus EBNA2 directs doxorubicin resistance of B cell lymphoma through CCL3 and CCL4-mediated activation of NF-κB and Btk. *Oncotarget*. 2017; 8 (3): 5361–5370. doi: 10.18632/oncotarget.14243.
48. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 614704. doi:10.3389/fimmu.2021.614704
49. Dancey J. E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2005; 14 (3): 313–328. doi: 10.1517/13543784.14.3.313.
50. Cui X., Snapper C. M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471.
51. Chakravorty S., Afzali B., Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 1059133. doi: 10.3389/fimmu.2022.1059133.
52. Barbier A. J., Jiang A. Y., Zhang P., Wooster R., Anderson D. G. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nature Biotechnology*. 2022; 40 (6): 840–854. doi: 10.1038/s41587-022-01294-2.

Информация об авторах

Е. Б. Касимова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Information about the authors

E. B. Kasymova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

O. A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 19.09.2025; одобрена после рецензирования 13.04.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 19.09.2025; approved after reviewing 13.04.2026; accepted for publication 01.06.2026.