

С. В. Дидук, К. В. Смирнова, В. Э. Гурцевич

СОХ-2 как ранний маркер в диагностике вирусассоциированных злокачественных новообразований человека

Учреждение РАМН Российской онкологической научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, НИИ канцерогенеза, Москва

В настоящем обзоре проанализированы новейшие данные и современные представления о ферменте циклооксигеназа-2 (СОХ-2) как возможном биомаркере вирусассоциированных злокачественных патологий человека. Подробно рассмотрены возможные механизмы активации СОХ-2 в клетках, инфицированных онкогенными вирусами человека, такими как вирус гепатита В, вирус Эпштейна–Барр, папилломавирус человека.

Ключевые слова: *онкомаркер, вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатита В, вирус папилломы человека, циклооксигеназа 2, белок LMP1, канцерогенез, вакцинация*

COX-2 as an early diagnostic marker of virus-associated human malignant neoplasms

S. V. Diduk, K. V. Smirnova, V. E. Gurtsevich

Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review analyzes recent data and current ideas on the enzyme cyclooxygenase 2 (COX-2) as a possible biomarker of virus-associated human malignant neoplasm. Possible mechanisms of COX-2 activation in the cells infected with oncogenic human viruses, such as hepatitis B virus, Epstein-Barr virus, and human papillomavirus are considered in detail.

Key words: *oncomarker, Epstein-Barr virus, hepatitis B virus, human papillomavirus, cyclooxygenase 2, LMP1 protein, carcinogenesis, vaccination*

Ранняя диагностика онкологических заболеваний, выявление прогностических маркеров, позволяющих достоверно оценить эффективность терапевтического воздействия, и своевременное обнаружение рецидивов болезни имеют приоритетное значение в клинической практике. Хорошо известно, что для многих злокачественных новообразований характерны бессимптомное развитие болезни и стертость картины ее клинических проявлений, но, как известно, даже самые незначительные изменения в организме запускают каскады событий, зачастую выявляемые на молекулярном уровне. Поиск универсального индикатора, способного выявить опухоль на ранних этапах ее развития, указывая при этом точную локализацию злокачественного новообразования, привел исследователей к открытию ряда сложных биохимических соединений, многим из которых суждено было стать современными онкомаркерами. Несмотря на выявленные ограничения в использовании ряда таких маркеров, связанные с не всегда удовлетворительными уровнями чувствительности и специфичности, отдельные маркеры получили широкое применение в клинике [14]. К таким онкомаркерам, давно уже вошедшим в международные медицинские протоколы, можно смело отнести альфа-фетопротеин, простато-

специфический антиген, хорионический гонадотропин, успешное применение которых в клинической практике лишь подтверждает перспективность данного направления исследований (табл. 1).

В свете вышесказанного особый интерес представляет проблема диагностики опухолей человека вирусного происхождения, актуальность которой за последнее время не снизилась. Напротив, внимание к этому вирусу только усиливается, что легко объяснить высокой степенью социально-экономической значимости заболеваний, этиологическими агентами которых являются онкогенные вирусы человека. Основными представителями этой группы принято считать вирус Эпштейна–Барр (EBV, Epstein–Barr virus), вирус гепатита В (HBV, human hepatitis B virus) и папилломавирус человека (HPV, human papilloma virus), характеризующиеся высоким онкогенным потенциалом и широким распространением в человеческой популяции, о чем свидетельствуют эпидемиологические данные Всемирной организации здравоохранения. В этом трио у каждого вируса своя неповторимая “партия”, и зачастую “качество ее исполнения” зависит от множества дополнительных факторов (табл. 2).

При EBV-инфекции такими кофакторами являются паразитарные инфекции, в том числе малярийный

Контактная информация:

Дидук Сергей Васильевич, канд. биол. наук, науч. сотр.; e-mail: diduksv@rambler.ru

Основные онкомаркеры, используемые в диагностике онкологических заболеваний

Онкомаркер	Норма	Применение
Раково-эмбриональный антиген (РЭА)	3 нг/мл	Диагностика колоректальной карциномы, карциномы шейки матки
Альфа-фетопротеин (АФП)	≤ 15 нг/мл	Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы, мониторинг эффективности терапии злокачественных опухолей яичек, трофобластических опухолей, хорионэпителиомы и др.
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	0–5 МЕ/мл (для мужчин)	Мониторинг гермином яичка и яичника
Простатоспецифический антиген (ПСА)	≤ 4,0 нг/мл	Мониторинг течения и эффективности терапии карциномы простаты
β-2-микроглобулин	1,2–2,5 мг/л	Прогностический показатель при множественной миеломе
СА 15-3	≤ 28 ед/мл	Мониторинг течения заболевания и эффективности терапии при карциноме молочной железы
СА 125	≤ 35 ед/мл	Мониторинг течения заболевания и эффективности терапии при серозной карциноме яичника
SCC	≤ 2,5 нг/мл	Мониторинг течения заболевания и эффективность терапии при плоскоклеточной карциноме шейки матки
HCE	≤ 12,5 нг/мл	Диагностика и мониторинг эффективности терапии при мелкоклеточной карциноме легких
CYFRA 21-1	≤ 3,3 нг/мл	Диагностика плоскоклеточной карциномы легких

Таблица 2

Дополнительные факторы, необходимые для возникновения вирусиндуцированных опухолей

Онкогенные вирусы	Коканцерогены	Факторы хозяина	Злокачественные новообразования
Вирус папилломы человека (HPV-16, HPV-18 и др.)	Деготьсодержащие средства для гигиены женщин Табакокурение HSV-2-инфекция	Ослабленный иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию Ослабленный локальный иммунный ответ	Рак шейки матки и другие новообразования аногенитальной области Рак полости рта
Вирусы гепатита человека (HBV, HCV)	Гепатотоксины Афлотоксины Хронические воспаления Паразитарные инфекции	Генетическая HLA-предрасположенность Наследственная чувствительность Эпигенетические механизмы: метилирование генов опухолевых супрессоров и других генов	Рак печени
Вирус Эпштейна–Барр (EBV)	Малярия Нитрозамины Форболовые эфиры Полихлорированные бифенилы Пестициды	Оксидативный стресс, вызванный хроническим инфицированием HBV/HCV, HIV	Лимфома Беркитта Рак носоглотки Неходжкинские лимфомы

плазмодий, которые наряду с факторами, ослабляющими иммунную систему организма (хроническое недоедание), способствуют возникновению лимфомы Беркитта, особенно в тропических и экваториальных областях Африки, а также проканцерогены (нитрозамины в соленой рыбе и форболовые эфиры в китайских мазях), которые стимулируют развитие рака носоглотки (РНГ) в Юго-Восточной Азии [23]. Другим ярким примером кофакторов являются плесневые грибы *Aspergillus flavus*, высокая степень распространения которых в зерновых и других продуктах питания приводит к образованию в них афлатоксинов. Афлатоксин наряду с широко распространенной инфекцией HBV представляет серьезную проблему для целого ряда развивающихся стран, особенно расположенных на низких широтах с влажным климатом, поскольку приводит к резкому росту числа пораженных гепатоцеллюлярным раком – одной из форм рака печени [5]. В качестве кофакторов, способствующих развитию рака шейки матки, безусловно можно считать деготьсодержащие средства, используемые для гигиены, а также HSV-2-инфекцию. Существуют и другие факторы, в большей степени связанные с социально-

экономической и культурной составляющей жизни разных народов в отдельно взятых государствах. Национальные особенности питания, потребления алкоголя, сопутствующие вирусные и бактериальные инфекции, приводящие к хроническим воспалительным процессам, наконец индивидуальная чувствительность к канцерогенным воздействиям, обусловленная наследственными особенностями организма, оказывают влияние как на уровень распространения онкогенных вирусов, так и на риски возникновения связанных с ними различных злокачественных заболеваний [2].

В настоящее время, по разным оценкам, число хронически инфицированных EBV достигает 85–90% всего населения мира, HBV – 2–8%, HPV – до 30% [3, 16, 30, 32]. Учитывая большую длительность инкубационного периода всех вирусассоциированных злокачественных патологий, достигающую 20–30 лет и более, а также увеличивающийся рост числа инфицированных онкогенными вирусами, можно полагать, что опухоли, вызванные этими вирусами, будут представлять серьезную проблему для здравоохранения большинства стран еще многие десятилетия. В связи с этим потребность в ранней диагностике различных вирусас-

соцированных онкологических заболеваний диктует необходимость дальнейшего поиска специфических онкомаркеров. Такой поиск с использованием современных методов экспериментальной онкологии не только позволяет выявлять новые, ранее неизвестные соединения, но и глубже изучать свойства уже открытых, которые в будущем смогут занять свое достойное место среди онкомаркеров. Таким маркером, требующим пристального внимания и тщательного изучения, безусловно является фермент циклооксигеназа-2.

Циклооксигеназа (Cyclooxygenase, COX) представляет собой ферментный комплекс с молекулярной массой до 72–74 кДа, синтезирующийся в различных тканях и типах клеток организма [8]. Существует две изоформы этого фермента – COX-1 и COX-2, которые весьма схожи между собой с точки зрения структуры и ферментативной активности. В то же время обе изоформы кодируются различными генами, локализованными на разных хромосомах человека и отличающимися друг от друга по уровню активности и экспрессии. Ген *COX-1* относится к “генам домашнего хозяйства”, т. е. он активен на базовом постоянном уровне в большинстве тканей, что требуется для нормальной работы организма [24]. Ген *COX-2*, напротив, является индуцибельным. Белок, кодируемый этим геном (COX-2), не выявляется в большинстве нормальных тканей. Он появляется в клетках в ответ на широкий спектр стимулов – воспалительных процессов, действия канцерогенов, онкогенов, цитокинов, а также на клеточную трансформацию под воздействием онкогенных вирусов [9]. В результате фермент COX-2 превращает арахидоновую кислоту в простагландины, представляющие собой группу физиологически активных веществ. Простагландины в свою очередь, действуя через ряд сигнальных молекул – аутокринных или паракринных медиаторов – указывают на изменения в ближайшем окружении клетки. Таким образом, через синтез простагландинов COX-2 влияет на регуляцию важнейших физиологических процессов – иммунный статус, апоптоз, клеточную пролиферацию, поддержание целостности и тонуса сосудистых стенок, рост и развитие нервных клеток [8]. Учитывая все это, фермент COX-2 можно рассматривать в качестве одного из ключевых участников развития злокачественных новообразований.

Как известно, одной из важнейших особенностей EBV является его хорошо выраженная способность к инфицированию различных типов клеток организма, что во многом объясняет его связь с целым спектром онкологических заболеваний человека как эпителиального, так и лимфоидного происхождения (недифференцированный рак носоглотки, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и т. д.) [33]. Проблема ранней диагностики этих злокачественных патологий давно интересовала исследователей. В качестве факторов, играющих принципиальную роль в развитии EBV-ассоциированных неоплазий, предполагалось использовать различные вирусные белки, в частности онкоген латентного мембранного белка (LMP1) с различными мутациями [1, 17]. Однако такой подход не дал ожидаемых результатов. В частности не удалось получить четкую корреляцию между выявлением персистенции различных типов EBV и соответственно определенных вариантов LMP1 и конкретной злокачественной патологией, возникающей у пациента. В последнее вре-

мя все большее внимание стали привлекать работы, в которых в качестве маркера EBV-ассоциированных злокачественных заболеваний предлагается использовать COX-2. Ученым удалось убедительно доказать факт гиперэкспрессии этого фермента у больных недифференцированным раком носоглотки и, что особенно важно, выявить четкую корреляцию между повышением уровня COX-2 и прогрессией этой злокачественной опухоли, что имеет принципиальное значение для мониторинга данного заболевания [28]. С другой стороны, детальные исследования показали, что синтез COX-2 в трансформированных эпителиальных клетках вызывается вирусным онкогеном EBV-белком LMP1 [7, 22].

Обнаружено, что в клетках рака печени, этиологическим агентом которого является вирус гепатита В, наблюдается значительное повышение уровня COX-2, вызванное подавлением нормальной работы ряда сигнальных путей клетки [12]. Важно также, что в отличие от клеток печени эмбриона (эмбриональных гепатоцитов), в которых COX-2 экспрессируется в ответ на провоспалительные стимулы, зрелые гепатоциты взрослого человека теряют способность экспрессировать COX-2 в нормальном состоянии. В данном случае легко прослеживается определенное сходство этого фермента с уже известным и широко используемым онкомаркером – альфа-фетопротеином, экспрессия которого в норме также наблюдается лишь в эмбриональных тканях, а возобновление его синтеза во взрослом организме практически всегда становится ответом на происходящие в нем патологические изменения [10]. Более того, корреляция экспрессии COX-2 с наблюдаемой дедифференцировкой зрелых гепатоцитов при злокачественном перерождении клеток печени, вызванном инфекцией HBV, свидетельствует в пользу рассмотрения циклооксигеназы 2-го типа в качестве потенциального онкомаркера при гепатоцеллюлярном раке.

COX-2 все чаще предлагается использовать и в качестве маркера предраковых изменений в шейке матки (CIN I, CIN II и CIN III), вызванных HPV 16-го и 18-го типов [20]. Это также связано со стабильным определением гиперэкспрессии этого белка у больных при данной патологии. При этом обнаружено, что, как и в случае EBV-ассоциированных неоплазий, экспрессия COX-2 в клетках, инфицированных различными типами HPV, является результатом активности ключевых вирусных онкобелков этого вируса – E6 и E7 [11, 29]. В настоящее время в ведущих зарубежных лабораториях активно и успешно проводятся пилотные исследования по использованию гиперэкспрессии COX-2 в качестве биомаркера предзлокачественных изменений в шейке матки [25]. Опубликованные на сегодняшний день результаты исследований подтверждают целесообразность применения этого маркера в диагностических целях.

При рассмотрении трех онкогенных вирусов человека можно отметить сходную закономерность в их способности активировать синтез фермента COX-2, а также корреляцию этой индукции с ранними этапами развития вызываемых ими злокачественных неоплазий. Вероятно, объяснение этого феномена можно найти при изучении молекулярных механизмов происходящих процессов. Ведущиеся исследования особенностей функционирования гена COX-2 указывают на до-

вольно сложные его взаимоотношения с клеточными и вирусными генами. Так, после внедрения ДНК вируса гепатита В в геном человека один из его вирусных белков (НВх) вызывает активацию экспрессии СОХ-2, используя для этого определенные сигнальные пути и транскрипционные факторы клетки (NF-AT, NF-kB и р38 МАРК) [15]. В исследованиях онкогена LMP1 вируса Эпштейна–Барр выявлено участие определенных доменов этого белка в процессе активации СОХ-2, которая, как и в случае с экспрессией онкогенов HPV и HBV (Е5, Е6, Е7 и НВх соответственно) осуществляется через индукцию сходных транскрипционных факторов [22]. Однако также показано, что онкогены Е6 и Е7 вовлекают в процесс активации СОХ-2 клеточные рецепторы эпидермального фактора роста, которые активируют протоонкоген Ras и митогенактивируемый протеинкиназный путь клетки [29]. Кроме того, обнаружено влияние специфических ингибиторов СОХ-2 на снижение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в клетках, экспрессирующих LMP1 [21, 22]. Это наблюдение позволяет в свою очередь предположить, что индукция синтеза СОХ-2, обусловленная экспрессией вирусного онкогена LMP1, необходима для ангиогенеза и прогрессии злокачественных новообразований, ассоциированных с EBV.

В настоящее время также активно ведутся исследования механизмов индукции СОХ-2 другими онкогенными вирусами человека, такими как KSHV (вирус саркомы Капоши), HTLV-1 (вирус Т-клеточного лейкоза человека), а также вирусом иммунодефицита человека HIV-1. Возможно, исследования в данном направлении позволят выявить мишени подавления трансформирующей активности вирусных онкогенов. В частности влияние СОХ-2 на экспрессию латентных генов KSHV, которые в свою очередь приводят к индукции цитокинов, антиапоптатических сигналов и выживаемости инфицированной клетки, можно предотвращать, используя ингибиторы СОХ-2 при комплексной терапии заболеваний, вызванных KSHV [26, 27].

Несмотря на значительный прогресс в раскрытии механизмов индукции синтеза СОХ-2 в клетках, инфицированных рядом онкогенных вирусов человека, наши знания этого процесса остаются фрагментарными, что требует дальнейших еще более масштабных исследований.

Говоря об активном поиске онкомаркеров и развитии методов ранней диагностики вирусассоциированных злокачественных патологий человека, необходимо упомянуть и о профилактических программах, создающихся параллельно. Так, благодаря разработке квадριвалентной (“Gardasil”, фирма “MERCCK”) и бивалентной (“Cervarix”, фирма “GlaxoSmithKline”) вакцин против наиболее распространенных типов HPV высокого (HPV-16, HPV-18) и низкого (HPV-6, HPV-11) онкогенного риска набирает обороты профилактика патологий, вызываемых этим вирусом за счет активного вакцинирования соответствующих групп населения во многих странах [18, 19]. Широко применяется в настоящее время и вакцина против вируса гепатита В (“Recombivax”, фирма “MERCCK”) [13, 31]. Что касается вакцинации против EBV, то экспериментальный вариант вакцины создан, и следующим этапом являются его испытания в Юго-Восточной Азии, где регистрируется высокий уровень РНГ [4]. В целом же следует констатировать, что инфицирование онкогенными вирусами

и заболеваемость вирусассоциированными патологиями в мире растет. Ежегодная инфицированность HPV, например, только в США достигает 4 млн человек, а число хронически инфицированных этим вирусом в мире достигает 350 млн, при этом рак шейки матки среди населения планеты выявляется более чем у 1 млн женщин в год. С учетом большого числа хронически инфицированных, количество которых только в США превышает 20 млн человек, крайнейю важностью приобретает ранняя диагностика HPV-ассоциированных злокачественных неоплазий [6]. Аналогичная ситуация касается и проблемы инфицированности вирусом гепатита В. Если говорить о EBV-ассоциированных неоплазиях, то с увеличением числа лиц с иммунодефицитными состояниями (органные трансплантации, медикаментозные, стрессовые факторы и т. д.), рост их частоты также зарегистрирован. Все это указывает на необходимость комплексного развития и активного внедрения в практику как чувствительных методов ранней диагностики возникших патологий, так и профилактических методов вакцинации населения против онкогенных вирусов. Только такой многосторонний подход, вероятно, позволит добиться строгого контроля над распространением онкогенных вирусов в человеческой популяции, а также значительно снизить высокую смертность от вирусассоциированных злокачественных неоплазий, во многом связанную с их выявлением в поздних стадиях развития.

В заключение следует отметить, что уже в I в. до н. э. существовало глубокое осознание важности раннего выявления различных заболеваний. Сегодня, когда наука шагнула далеко вперед, можно с надеждой заглянуть в будущее – в то самое будущее, когда на страже человечества будут находиться надежные часовые, способные своевременно оповестить о надвигающейся угрозе и не позволить, таким образом, недугу захватить инициативу в борьбе за жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлиш О. А., Дидук С. В., Смирнова К. В. и др. Сиквенсные мутации вариантов гена LMP1 вируса Эпштейна–Барр у российских больных лимфоидной патологией и здоровых лиц // *Вопр. вирусол.* – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 10–16.
2. Castle P. E., Rodriguez A. C., Burk R. D. et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study // *Br. Med. J.* – 2009. – Vol. 339. – P. 1–13.
3. Chang M. H. Hepatitis B virus and cancer prevention // *Recent Results Cancer Res.* – 2011. – Vol. 188. – P. 75–84.
4. Chia W. K., Wang W. W., Teo M. et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus- $\{\Delta\text{Delta}\}$ LMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2011. – Aug. 4. – Epub ahead of print
5. Cullen J. M., Brown D. L., Kissling G. E. et al. Aflatoxin and/or hepatitis B virus induced tumor spectrum in a genetically engineered hepatitis B virus expression and Trp53 haploinsufficient mouse model system for hepatocarcinogenesis // *Toxicol. Pathol.* – 2009. – Vol. 37. – P. 333–342.
6. Dunne E. F., Unger E. R., Sternberg M. et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States // *J. A. M. A.* – 2007. – Vol. 297 – P. 813–819.
7. Fendri A., Khabir A., Hadhri-Guiga B. et al. Overexpression of COX-2 and LMP1 are correlated with lymph node in Tunisian NPC patients // *Oral Oncol.* – 2008. – Vol. 44. – P. 710–715.
8. Greenhough A., Smartt H. J., Moore A. E. et al. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30. – P. 377–386.
9. Harris R. E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer // *Subcell. Biochem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 93–126.

10. *Jingting J., Changping W., Ning X.* et al. Clinical evaluation of serum alpha-fetoprotein-IgM immune complexes on the diagnosis of primamry hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2009. – Vol. 23. – P. 213–218.
11. *Kim S. H., Oh J. M., No J. H.* et al. Involvement of NF-kappaB and AP-1 in COX-2 upregulation by human papillomavirus 16 E5 oncoprotein // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30. – P. 753–757.
12. *Koga H., Sakisaka S., Ohishi M.* et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29. – P. 688–696.
13. *Kose S., Turken M., Cavdar G.* et al. Evaluation of vaccination results in high-risk patients included in hepatitis B vaccination program // *Hum. Vaccin.* – 2010. – Vol. 6. – P. 903–905.
14. *Lai L. C., Cheong S. K., Goh K. L.* et al. Clinical usefulness of tumour markers // *Malaysia J. Pathol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 83–105.
15. *Lara-Pezzi E., Gomez-Cavero M. V., Calvez B. G.* et al. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1831–1838.
16. *Liaw Y. F., Brunetto M. R., Hadziyannis S.* The natural history of chronic HBV infection and geographical differences // *Antiviral Ther.* – 2010. – Vol. 15. – P. 25–33.
17. *Mainou B. A., Raab-Traub N. J.* LMP1 strain variants: biological and molecular properties // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 6458–6468.
18. *McCormack P. L., Joura E. A.* Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70. – P. 2449–2474.
19. *McKeage K., Romanowski B.* AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71. – P. 465–488.
20. *Mitchell A., Newton J. M., Brite K.* et al. Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer // *J. Low Genit. Tract Dis.* – 2007. – Vol. 11. – P. 80–85.
21. *Mohan S., Epstein J. B.* Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer // *Oral Oncol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 537–546.
22. *Muroso S., Inoue H., Tanabe T.* et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 6905–6910.
23. *Piriou E., Kimmel R., Chelimo K.* et al. Serological evidence for long-term Epstein–Barr virus reactivation in children living in a holoendemic malaria region of Kenya // *J. Med. Virol.* 2009. – Vol. 81. – P. 1088–1093.
24. *Qin N., Zhang S. P., Reitz T. L.* et al. Cloning, expression, and functional characterization of human cyclooxygenase-1 splicing variants: evidence for intron 1 retention // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315. – P. 1298–1305.
25. *Saldívar J. S., Lopez D., Feldman R. A.* et al. COX-2 overexpression as a biomarker of early cervical carcinogenesis: a pilot study // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 155–162.
26. *Sharma-Walia N., George P. A., Patel K.* et al. NFAT and CREB regulate Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cyclooxygenase 2 (COX-2) // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 12733–12753.
27. *Sharma-Walia N., Raghu H., Sadagopan S.* et al. Cyclooxygenase 2 induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus early during in vitro infection of target cells plays a role in the maintenance of latent viral gene expression // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 6534–6552.
28. *Soo R., Putti T., Tao Q.* et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma and association with epidermal growth factor receptor expression // *Arch. Otolaryngol.* – 2005. – Vol. 131. – P. 147–152.
29. *Subbaramaiah K., Dannenberg A. J.* Cyclooxygenase-2 transcription is regulated by human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoproteins: evidence of a corepressor/coactivator exchange // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 3976–3985.
30. *Trottier H., Franco E. L.* The epidemiology of genital human papillomavirus infection // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P. S1–S15.
31. *Venters C., Graham W., Cassidy W.* Recombivax-HB: perspectives past, present and future // *Expert Rev. Vaccines.* – 2004. – Vol. 3. – P. 119–129.
32. *Villegas E., Santiago O., Sorlozano A., Gutierrez J.* New strategies and patent therapeutics in EBV-associated diseases // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10. – P. 914–927.
33. *Young L. S., Rickinson A. B.* Epstein–Barr virus: 40 years on // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 757–768.

Поступила 29.09.11