

32. **Kolesnyk T. V.** Kompleksna profilaktyka zapal'nyh zahvorjuvan' parodontu u students'koi' molodi [Comprehensive prevention of inflammatory periodontal diseases in students]: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Odesa; 2015:20.

33. **Morgunskaja V. A., Ljudchik T. B.** The state of the temporomandibular joint in persons of military age. *Stomatologija*. 2011;2:29-31.

34. **Ugljar I. M.** Diagnostyka okljuzij nyh porushen' u pacijentiv z chastkovymy defektamy zubnyh rjadiv [Diagnosis of occlusive disorders in patients with partial dentition defects]. *Zabezpechennja zdorov'ja nacji' ta zdorov'ja osobystogo, jak priorityetna funkcija derzhavy. Materialy naukovo-praktychnoi' konferencii' 5-6 kvitnja*. Odesa; 2013.

35. **Krjachko A. G., Kosenko K. N., Makarenko O. A.** The effect of preventive measures on the oral cavity in the Ukrainian Navy. *Visnyk stomatologii'*. 2007;2:28-32.

36. **Kosenko K. N., Den'ga O. V. i soavt.** Monitoring of dental morbidity in children of Ukraine. In the book. *Epidemiology of dental diseases. Materialy konferencii' (Ivano-Frankovsk, 15-17 aprelja 2004 g.)*. 2004:18-19.

37. *Medyko-social'ne obg'runtuvannja obov'jazkovogo rann'ogo ortopedychnogo likuvannja malyh defektiv zubnyh rjadiv osib 15-29 rokiv* [Medical and social substantiation of obligatory early orthopedic treatment of small defects of dentition of persons 15-29 years]. *Metodychni rekomendacii'*. Odesa; 2007:22.

Поступила 16.11.19



DOI 10.35220/2078-8916-2019-34-4-61-67

УДК 616-006-02:578](048.8)

I. С. Бродецкий, к.мед.н.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

ВПЛИВ РІЗНИХ ВИДІВ ВІРУСІВ НА ПУХЛИНОГЕНЕЗ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вступ. На сьогоднішній день відомо багато видів різноманітних вірусних агентів, які впливають на пухлиногенез – ВПЛ, ЕБВ, ВГБ, ВГС, Саркоми Капоши вірус, екзогенний ретровірус, та інші. Серед діагностичних методів визначення вірусних агентів виділяють ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та імуногістохімічне дослідження. Втім, не дивлячись на значну кількість наукових досліджень з приводу впливу вірусної інфекції на пухлиногенез, робіт присвячених системному огляду цієї проблематики – незначна кількість.

Мета дослідження. Вивчення впливу різних груп вірусів на пухлиногенез на основі огляду літератури.

Результати дослідження. Проведений аналіз більшості літературних джерел показав наявність вираженого синергізму між окремими видами вірусу. При цьому розвиток пухлин слинних залоз є типовим прикладом пухлиногенезу за участю вірусної інфекції, зокрема ВПЛ та ЕБВ.

Висновок. Описані види вірусів мають 3 види впливу на пухлиногенез – індукція генетичної нестабільності, відтворення мікрооточення пухлини, зміни в клітинному фенотипі.

Ключові слова: онковіруси, пухлини слинних залоз, ВПЛ, ЕБВ, синергізм вірусної інфекції.

I. С. Бродецкий

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВИРУСОВ НА ОПУХОЛЕГЕНЕЗ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вступление. На сегодняшний день известно много видов различных вирусных агентов, которые влияют на опухолегенез – ВПЛ, ЕБВ, ВГБ, ВГС, Саркомы Капоши вирус, экзогенный ретровирус, и другие. Среди диагностических методов определения вирусных агентов выделяют ПЦР (полимеразная цепная реакция) и иммуногистохимическое исследования. Впрочем, несмотря на значительное количество научных исследований по поводу влияния вирусной инфекции на опухолегенез, работ посвященных системному обзору этой проблематики – незначительное количество.

Цель исследования. Изучение влияния различных групп вирусов на опухолегенез на основе обзора литературы.

Результаты исследования. Проведенный анализ большинства литературных источников показал наличие выраженного синергизма между отдельными видами вирусов. При этом развитии опухолей слюнных желез является типичным примером опухолегенеза с участием вирусной инфекции, в частности ВПЧ и ЕБВ. Выводы. Описанные виды вирусов имеют 3 вида воздействия на опухолегенез – индукция генетической нестабильности, воспроизведение микроокружения опухоли, изменения в клеточном фенотипе.

Ключевые слова: онковирусы, опухоли слюнных желез, ВПЧ, ЭБВ, синергизм вирусной инфекции.

I. S. Brodetskyi

National medical University named
after O. O. Bogomolets

INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF VIRUSES ON TUMORGENESIS. LITERATURE REVIEW.

ABSTRACT

Introduction. Many types of viral agents that influence tumorigenesis are known today - HPV, EBV, HBV, HCV, Kaposi's Sarcoma virus, exogenous retrovirus, and others. Among the diagnostic methods for determining viral agents are PCR (polymerase chain reaction) and immunohistochemical study. The first determines the titer of the virus in the patient's blood (by the presence of antigen or the number of antibodies), the second the presence

of the virus in the tissue biopsy. However, despite the considerable amount of scientific research on the impact of viral infection on tumor genesis, there are a small number of works devoted to systematic review of this issue.

The aim of the research. To study the influence of different groups of viruses on tumorigenesis based on a literature review.

Research result. The analysis of the majority of literature sources showed the presence of expressed synergism between different types of virus. The development of salivary gland tumors is a typical example of tumorigenesis involving viral infection, in particular HPV and EBV.

Conclusion. So, among the most common oncoviruses are HPV, EBV, HBV, HCV, Kaposi's sarcoma virus. The types of viruses described have 3 types of effect on tumorigenesis – induction of genetic instability that promotes cellular transformation and the appearance of clones more aggressive and prone to metastasis, the reproduction of tumor microenvironment that is more suitable for cellular invasion and spread, changes in the cellular phenotype common to all oncoviruses.

Key words: oncoviruses, tumors of salivary glands, HPV, EBV, synergism of viral infection.

Вступ. На сьогоднішній день відомо багато видів різноманітних вірусних агентів, які викликають інфекційні захворювання і поруч з тим, здатні до розвитку багаточисельної групи пухлин, тобто приймають безпосередню роль у пухлиногенезі. Так, зокрема серед найбільш відомих онкогенних вірусів виділяють – ВПЛ (вірус папіломи людини), ЕБВ (Епштейн-Бар вірус), ВГБ (вірус гепатиту В), ВГС (вірус гепатиту С), ВСК (вірус Саркоми Капоши), ЕРВ (екзогенний ретровірус), БВЛ (Бокавірус людини) [1].

Вірус гепатиту В, С, папіломи людини, Епштейн-Бара, Капоші саркоми людини – найбільш відомі онковіруси, що спричиняють трансформацію здорових клітин у злоякісні. За даними американських дослідників, 50 % типів раку можливо попередити, з них 5 % спричинюється інфекційними агентами, а в країнах з середнім та низьким рівнем життя – відсоток раку, що спричинений інфекцією складає – 30 %. На сьогоднішній день 4-ри типи вірусу (Вірус гепатиту В, С, папіломи людини та бактерія Хелікобактер Пилори) складають 90 % інфекцій-асоційованих видів раку. Разом ці інфекційні агенти беруть участь у 18% глобального ракового навантаження [2].

Серед діагностичних методів визначення вірусних агентів виділяють ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та імуногістохімічне дослідження. Перше визначає титр вірусу в крові пацієнта (за наявністю антигену або кількістю антитіл), друге присутність вірусу в біоптаті тканин [2].

Втім, не дивлячись на значну кількість нау-

кових досліджень з приводу впливу вірусної інфекції на пухлиногенез, робіт присвячених системному огляду цієї проблематики – опису детальних механізмів впливу вірусів на розвиток пухлин, синергізму між окремими видами, а також розповсюдженості серед різних груп населення незначна кількість.

Мета дослідження. Вивчення впливу різних груп вірусів на пухлиногенез на основі огляду літератури.

Результати дослідження. ВПЛ – вірус папіломи людини був відкритий у 1966 році. ВПЛ – асоційовані злоякісні новоутворення кожен рік складають не менше 630000 нових випадків раку в усьому світі, що складає 5,2 % від глобального ракового навантаження [3]. ВПЛ – асоційовані злоякісні новоутворення вражають шийку матки, анус, піхву, пеніс, ротоглотку, порожнину рота, і гортань. Шляхи передачі цього вірусу – через шкіру, слизові оболонки, статевий та ін. Деякі автори вказують, що поширеність папіломовірусу людини пов'язана з підвищеним половим життям або значною кількістю статевих контактів, при цьому у 90 % населення відбувається очищення від інфекції в перші два роки життя, а у 10 % населення вона є персистуючою та може прогресувати в злоякісні новоутворення [4]. ВПЛ – інфекція є лідером в розвитку раку шийки матки. У 70 % хворих 16 та 18 тип ВПЛ інфекції є причиною розвитку (ЦІН – цервікальної інтраепітеліальної неоплазії – передракового захворювання шийки матки), а потім і раку шийки матки. Він має специфічний тропізм до клітин кератиноцитів та розмножується (реплікується) у ядрі інфекційних клітин. На сьогоднішній день відомо близько 200 видів (фенотипів) цього вірусу, що поділяються на шкірні та слизові (мукозні) штами, а також з низьким та високим ризиком малігнізації [5]. Фенотипи ВПЛ 16, 18, 31, 33, 45 мають високий ризик малігнізації серед мукозних штамів, а 5 і 8 – високий ризик малігнізації серед шкірних фенотипів. Вакцинація у 45-85 % випадків зменшує ризик виникнення раку шийки матки у хворих з наявністю фенотипів ВПЛ високого рівня малігнізації. В геномі ВПЛ є 6 регуляторних білків, що відіграють значну роль в канцерогенезі (Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, та Е7). Білки Е6 і Е7 підтримують стабільні вірусні епізоми при підриві критичних контрольних точок клітинного господаря. У генотипах ВПЛ високого ризику ці вірусні білки є ключовими для канцерогенезу за рахунок численних механізмів, особливо погіршує діяльність білків, кодованих генами TP53 і RB1-супресорів (Е6 і Е7 відповідно). Отже, ко-експресія протеїнів Е6 і Е7 у ВПЛ високого ризику має як комплементарні, так і синергічні ефекти, які безпосередньо мають здатність втру-

чатися в проліферацію і диференціацію клітин і тим самим стимулювати трансформацію пердракових захворювань в злоякісні новоутворення - сприяючи злоякісній трансформації [5].

Є докази про вплив цього вірусу на розвиток карциноми молочної залози. Втім, він рідше зустрічається при карциномі молочної залози, і це пов'язано перш за все зі складністю його виявлення традиційними ПЦР – реакціями, лише при проведенні імуногістохімічного або генетичного дослідження. Безпосередній вплив вірус здійснює на епітеліальні клітини молочної залози. Основним за небезпекою серед (ВПЛ) є 16 тип з онкопротейнами E6 та E7, який сприяє трансформації неінвазивного раку молочної залози без метастазів в інвазивну форму з метастазуванням [6].

Поширеність раку (карциноми) молочної залози не збільшується у хворих з імунокомпрометацією із СНІДом або трансплантацією органів. Це на відміну від п'ятикратного збільшення ВПЛ-асоційованого раку шийки матки у цих пацієнтів. Наслідком є те, що будь-який онкогенний вплив ВПЛ при раку молочної залози є опосередкованим, або існує вірусне вплив, коли вірус ініціює рак або грає роль у розвитку раку, але потім зникає з пухлинних клітин (можливо, за допомогою імуного нагляду) до моменту клінічного виявлення раку. Здається, ВПЛ впливають на фермент контролю клітинного циклу АРОВЕС, що призводить до геномної нестабільності і, в кінцевому рахунку, до раку молочної залози. Існує висока експресія онкопротейну ВПЛ E7 у доброякісних тканинах молочної залози та низька експресія ВПЛ E7 при наступному раку молочної залози, який розвинувся у тих же пацієнтів. Ці спостереження сумісні з вірусною гіпотезою «ударив і біжи». Віруси папіломи людини можуть співпрацювати з іншими онкогенними вірусами, такими як ЕБВ та ВПМЗМ, щоб викликати рак молочної залози. Докази співпраці між ВПЛ та ВПМЗМ обмежені і в основному складається як асоціація [7].

На сьогоднішній день багато науковців розглядають той факт, що хронічний запальний процес та окислювальний стрес є двома основними ко-факторами (попереджувальними факторами), що ініціюють злоякісну трансформацію [8]. Особливо це пов'язано, з тим що деякі видів інфекційних агентів, зокрема і ВПЛ мають здатність до спонтанної регресії. Також є думка, що запальний процес не є основним в патогенезі ВПЛ - інфекції, позаяк вірусні агенти інфікують базальні клітини, тобто тільки поверхневі, які не мають прямого зв'язку з пулом імуних клітин. Персистуюча інфекція сприяє хронічному запаленню, викликаючи появу дисбалансу між прооксидантами та антиоксидантами. Запальний процес

веде до викиду значної кількості прозапальних цитокінів Іл. 1, Іл. 6, фактору некрозу альфа, гама-інтерферону, що активує білково кіназно-асоційований сигнальний шлях, в результаті якого формуються активні форми кисню (АФК). Kemp et al. показав, що у 50 % жінок з персистуючою інфекцією ВПЛ спостерігався високий рівень прозапальних цитокінів [9]. У підсумку, запальний процес спричиняє зниження рівня антиоксидантів, основної зброї клітин проти окислювального пошкодження. Більшість дослідників вказують на різке зниження показників антиоксидантів у хворих на рак шийки матки.

Вірусні онкогени E5, E6 і E7 беруть участь у розвитку хронічного запалення, пов'язаного із раком шийки матки. Ці онкогени призводять до збільшення експресії циклооксигенази – (ЦОГ-) 2 і, отже, до збільшення кількості простагландинів, що мають несприятливий ефект на тканини шийки матки. Вивільнення простагландинів може сприяти процесу стимуляції проліферації клітин, ангиогенезу, і пригніченню апоптозу, які є вирішальними механізмами в канцерогенезі. Залучені запальні клітини вивільняють (АФК) – активні форми кисню, що призводить до пошкодження ДНК, що лежить в основі злоякісної трансформації. Дослідження Kulkarni et al. виявили підвищену експресію ЦОГ-2 у зразках пацієнтів з діагнозом ЦІН (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія) або неопластичних уражень шийки матки. Онкопротейни ВПЛ беруть участь у активації AP-1 – фактору транскрипції, який стимулює вироблення значної кількості ЦОГ-2 [10]. Крім того, дія вірусних онкопротейнів E6 і E7 на сигнальний шлях NF-kB відіграє важливу роль у здатності ВПЛ змінювати запальну відповідь господаря (організму). Пригнічення NF-kB призводить до того, що ВПЛ виходить з імуного нагляду. Hiraku et al. визначив, що одним з маркерів, який є достовірно вказує на роль запалення в канцерогенезі ВПЛ є 8 нітрогуанін, що більш ніж у 60 % хворих був виявлений шляхом імуногістохімічних реакцій з діагнозом ЦІН (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія). Хронічне запалення пов'язано з підвищенням рівня NO (окис азоту) і індукованої NO – синтази. Дослідження на ВПЛ-інфікованих клітинах показало, що NO може індукувати пошкодження ДНК і зниження регуляції p53 і pRB (протейн ретибластоми), під дію онкопротейнів E6 і E7, що свідчить про роль NO в канцерогенезі [11].

Також було доведено, що злоякісні клітини мають більш високу стійкість до окислювального стресу, ніж звичайні клітини. ВПЛ має здатність протистояти окислювальному стресу за рахунок регуляції антиоксидантної системи та гальмуванню асоційованого з ОС (окислювальний

стрес) апоптозу. Цей процес захисту у ВПЛ регулюється онкогенами – E7 (11).

Таким чином, враховуючи роль окислювального стресу та хронічного запального процесу в патогенезі канцерогенеза ВПЛ інфекції, можна стверджувати, що додаткова терапія із використанням не стероїдних протизапальних препаратів та антиоксидантів може розглядатись, як допоміжна та профілактична в лікуванні карцином пов'язаних з HPV. Основна ж роль в лікуванні залишається за хіміотерапією та опроміненням після проведеного хірургічного втручання.

Епштейн-Бар вірус (ЕБВ) належить до групи гаммагерпесвірусів 4 типу. Він був першим онковірусом, що був відкритий у 1964 році з лімфоми Беркіта. Біля 90-95 % населення має латентну інфікованість вірусом ЕБВ, та відома його канцерогенна роль у розвитку лімфоїдних злоякісних новоутворень - лімфоми Беркітта та епітеліального походження – назофарингіальної карциноми та раку шлунка (12). ЕБВ – асоційовані карциноми складають 1,8 % летальності серед усіх видів раку та біля 200000 нових випадків кожен рік. Цей вірус передається через слину та інфікує епітеліальні та В – клітини через CD21 рецептори в ротовій порожнині. Він також інфікує Т- натуральні кіллери (НК) в меншій своїй кількості та асоціюється з Т – або НК-клітинними злоякісними новоутвореннями, такими, як екстраузлова клітинна лімфома та агресивна клітинна лейкемія. Як тільки вірус досягне циркулюючої В – клітини, вона встановлює латентну інфекцію в В-лімфоцитах пам'яті. Після повторної активації ЕБВ переходить в літичний цикл і виробляє вірусні частинки, які заражають нові клітини і проявляється в слині для зараження інших господарів. Геном ЕБВ довжиною 172 кб кодує більше 85 генів і зберігається як епісома в ядрі всіх латентно інфікованих клітин, причому експресія більшості вірусних генів пригнічується. В залежності від набору експресованих вірусних продуктів відомі три основні програми експресії канонічних вірусних генів: латентність типу I (найбільш обмежена і менш імуногенна програма), II і III (більш розслаблені і імуногенні). За винятком ЕБВ-кодованих малих РНК, ЕБВ ядерний антиген 1, вірусні мікроРНК, вірусні продукти, виражені під час латентності, обмежені тільки одним або двома програмами затримки. Це стосується найбільш важливого вірусного онкопротеїну, латентного мембранного білка 1 (LMP1), який виражається в латентностях типів II або III. Перехід між латентними і літичними циклами жорстко контролюється, і є важливим для EBV-керованого канцерогенезу [13].

Ще однією з патологій, яка напряму залежить від ЕБВ – посттрансплантаційні лімфопро-

ліферативні порушення (ПЛП), що виникають після проведення аллотрансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин. Однією з 4-ох причин виникнення ПЛП – є наявність онкогенного ЕБВ у 80 % клітин лімфоцитів, які приймають участь у онкогенній трансформації лімфоцитів та впливі на імунну відповідь. Частота ПЛП складає від 2 до 20 % [14]. Деякі автори описують роль ЕБВ в розвитку раку щитоподібної залози. Було виявлено, що з 57 зразків злоякісних пухлин щитоподібної залози у 71,9 % випадків виявили наявність вірусу ЕБВ [15]. Також, на відміну від ВПЛ, ЕБВ – вірус частіше виявляють при раку грудей від 24-100 %. Вірусна інфекція Епштейна-Барра схильна до локалізації в епітеліальних клітинах молочної залози і може призводити до злоякісної трансформації шляхом активації HER2 / HER3 сигнальних каскадів. HER2 і HER3 – два стільникових онкогени, як відомо, беруть участь у раку молочної залози людини [16].

Вірус Саркоми Капоші був виділений у хворих з саркомою Капоші, що мали СНІД. Він належить до родини гаммагерпесвірусів 8 типу. Пізніше цей вірус був також виявлений та виділений у хворих з мультицентричною формою хвороби Каслмана та неходжинскою первинною лімфомою. Цей вірус має високий рівень неоваскуляризації, тропність до ендотеліальних клітин та високі запальні властивості. Він вміщує близько 85 онкопротеїнів, а також здатний приєднуватись до ядерного хроматину інфікованих клітин за рахунок високоактивного латентно-асоційованого ядерного антигену. ВСК є унікальним через високу кількість вірусних білків, що гарно імітують велику кількість клітинних білків, таких як Іл.6, bcl – 2, cyclin D, FLIP, та інші [17].

ВГБ – вірус гепатиту В людини є причиною (ГЦК) – гепатоцелюлярної карциноми і займає 5 місце за поширеністю серед онкологічних захворювань у світі та 2 місце за смертністю. Цей вірус має 4 фракції в геномі (С, Р, S, and X), що експресують 7 онкопротеїнів. З них ВГБ Х protein є мультифункціональним фактором, що відіграє основну роль в канцерогенезі [18].

ЕРЛ – екзогенний ретровірус людини відноситься до підгрупи ретровірусів людини, що є частиною нормального геному людини, та складає від 8-9 % його геному. Відноситься до групи вірусів, які активуються під впливом інших вірусів [19].

Таким чином вплив онковірусів на канцерогенез можна розділити на 3 категорії. На першу категорію покладається індукція генетичної нестабільності, яка не тільки сприяє розвитку клітинної трансформації, але також сприяє прогресуванню раку внаслідок появи клонів більш аг-

ресивних і схильних до метастазування. Як обговорювалося раніше, ця категорія особливо важливо для ВПЛ. Друга категорія стосується онковірусів, які безпосередньо відтворюють мікроочинення пухлини, що більш підходить для клітинної інвазії та поширення. ВСК є важливим прикладом тут, але ця категорія також охоплює механізми, що стосуються ВГС, ВГБ і ЕБВ. Третя категорія включає механізми, що призводять до змін в клітинному фенотипі, викликаному онковірусами. В цю категорію підходять усі названі типи онковірусів [17].

Досить важливим відкриттям є встановлення взаємозв'язку між різними групами вірусів. Дослідники описують наявність зв'язку між різними групами вірусів та ВІЛ, ЦМВЛ, ЕБВ, та аденоасоційований вірус ААВ та ВПЛ та їх роль як кофактору в канцерогенезі пухлин. Наявність багатого різноманіття вірусів, які були частково пов'язані з раками, пов'язаними з ВПЛ, а також коінфекція з будь-яким одним або декількома вірусами може створити середовище, яке посилює ініціацію пухлини і прогресування. Ці вірусні кофактори здатні до встановлення довготривалих інфекцій, які можуть збільшити ризик несприятливих онкогенних дій після початкової інфекції. Зрозуміло, що у вірусів розвивалися механізми уникнення імунного нагляду, які можуть вплинути на очищення і персистування ВПЛ. Коінфекція, через експресію додаткової вірусного онкогена або епігенетичного перепрограмування, здатна замінити шкідливі мутації, необхідні для пухлинної прогресії. Як епігенетичні модифікації призводять до спадкових змін експресії генів, так і епігенетичні зміни мають довгостроковий вплив на прогресування пухлини у відсутності експресії вірусного гена або інфекції. Показано, що інфекція ЦМВЛ епігенетично перепрограмує клітини НК (натуральні кіллери), тоді як інфекція ЕБВ має епігенетично перепрограмовані епітеліальні клітини з недиференційованим, інвазивним фенотипом. Такі епігенетичні зміни забезпечать механістичні рамки для онкогенезу віруса «попадання та запуску». Подальше вивчення способу коінфекції ВПЛ з іншими патогенними вірусами в контексті мікробіому буде розкрито їх внесок в етіологію ВПЛ-пов'язаних пухлин і спрямовані майбутні зусилля у розробці ефективного терапевтичного засобу лікування і вакцини. Іншим прикладом вірусного синергізму є асоціація ВПЛ та Бокавірусу людини, яка була виявлена у 60 % пацієнтів при орофарингеальній карциномі. Було доведено, що для обох видів вірусу характерно депонування або тропність до клітин кератиноцитів, що є ще одним доказом синергізму між вірусними агентами [20]. Китайські науковці встановили, що під впливом вірусів

ВІЛ, ВГБ, ЛТЛВ-1, вірус, що викликає Т-клітинну лейкемію, герпесвіруси та інших, виникає трансактивація ЕРВ вірусу і він стає онковірусом з усіма можливими механізмами канцерогенезу. Серед основних механізмів трансактивації виділяють: 1) через вірус-асоційовані транскрипційні фактори; 2) вірусні продукти, що прямо регулюють трансактивацію ЕРВ; 3) вірусні інфекційно-індуковані епігенетичні модифікації; 4) модифікація імунної системи господаря вірусною інфекцією [21].

Найбільш цікавим є роль різних груп вірусів в розвитку пухлин слинних залоз. Так, деякі з вірусів – ВПЛ та різноманітні герпесвіруси, такі як ЕБВ, ЦМВЛ, герпесвірус 8 типу [22] – здатні провокувати розвиток пухлин слинних залоз. Syyjänen et al. 1983 [23] вперше виявив наявність та роль ВПЛ в розвитку злоякісних новоутворень голови та шиї. Пізніше була доведена роль цього вірусу і у розвитку доброякісних новоутворень голови та шиї. Більшість дослідників вказує на виявлення онкогенного ВПЛ у 22- 46,5 % хворих із злоякісними новоутвореннями голови та шиї [24]. В 2007 році, Vageli вперше виявив ВПЛ 16 типу в пухлинах слинних залоз (доброякісні та злоякісні), шляхом ПЛР у (6 – онкогенний) 66,7 % хворих та у 3 хворих (з низьким ризиком) – 11,1 % [25]. В інших дослідженнях з пухлиною Уортона у всіх хворих з ВПЛ 16 та 18 типу – реакції були негативні [26]. За іншими даними більшість позитивних реакцій на ВПЛ були у хворих із злоякісними пухлинами, такими як – аденокарцинома, аденоцисткарцинома [27].

Імуногістохімічні дослідження вчених з Шотландії при аналізі зразків пухлин слинних залоз, що були відібрані в період з 1997-2012 роки (61 зразок) показали дуже низький відсоток наявності ВПЛ 16 типу у пухлинах. Так, лише 4,9 % зразків мали позитивну реакцію і це були лише різновиди злоякісних пухлин – мілкоклітинна карцинома, сквамозна карцинома, та низько диференційована карцинома. Skálová et al визначила експресію цього вірусу у 81.8 % серед змішаної групи пухлин слинних залоз (доброякісні та злоякісні) (n =55), але лише у 9 % була виражена ядерна та цитоплазматична реакція, а шляхом ПЛР цей вірус не визначався в жодному з випадків обстеження [26]. Descamps et al. вказує лише на 7,6 % хворих з слабо позитивною реакцією на цей вірус [28]. Brunner et al [29] вказує на експресію в 71 % цього вірусу при злоякісних пухлинах слинних залоз (карциноми малих слинних залоз), при цьому лише в 5,3 % випадків була виражена ядерна або цитоплазматична реакція. Hafeed et al. (досліджував Єгипетську популяцію населення) при обстеженні 34 пацієнтів з пухлинами слинних залоз (19 злоякісних і 15 доброякі-

сних) та 7 контрольна група (хронічні сіалоденіти) виявив, що у 1 (5,3 %) хворих із злоякісними новоутвореннями слинних залоз та у 7 (46,7 %) із доброякісними новоутвореннями слинних залоз ВПЛ був позитивним, а у контрольній групі результат був негативний [30]. Anderson et al. досліджував (Шотландську популяцію населення) і показав, що з 100 хворих з НСЗ (новоутворення слинних залоз), лише у 10 % визначали позитивну експресію до вірусу ВПЛ [31].

Наявність в аденолімфомах ЕБВ, за даними деяких дослідників, складає не більше 20 %. В деяких дослідженнях роль ЕБВ на розвиток аденолімфоми не була достовірною, так як результат імуногістохімічних реакцій був негативний. Таким чином, за однією з думок ЕБВ не має суттєвого впливу на розвиток пухлин слинних залоз. В свою чергу, японські дослідники (Takezawa, Ogawa) встановили, що ЕБВ присутній у 62,5-95 % хворих з аденолімфомами. А серед ПА (плеоморфні аденоми) ЕБВ відмічали в 1 з 19 випадків, тобто роль ЕБВ в розвитку ПА є маловірогідною. А в інтактній тканині слинної залози, що прилягає до пухлини вірус ЕБВ зустрічається в 17-61 % [32].

Деякі науковці стверджують, що (ГГВ) гаммагерпесвірус – 8 типу має тропізм до епітелію слинних залоз у імунокомпетентних пацієнтів. З приводу знаходження цього вірусу у слинних залозах думки більшості авторів розходяться. Так, деякі автори визначили ГГВ-8 вірус у пацієнтів з двохстороннім ураженням привушних залоз МАЛТ-лімфоною, що має серопозитивні реакції на синдром Шегрена. Інші повідомлення з'ясували, що ГГВ-8 рідко зустрічається у слині здорових осіб, але був виявлений у хворих із Саркомою Капоші. Klusmann et al. прийшов до висновку, що латентна інфекція слинних залоз у людей з районів із низькою поширеністю саркоми Капоші зустрічається рідко [33]. У контрасті, в дослідженні грецьких науковців ГГВ-8 було виявлено у 44 % пацієнтів з Пухлиною Уортіна (аденолімфома). Інші науковці виявили відсутність вірусу ГГВ-8 в 46 досліджених пухлинах Уортіна, і лише в одній аденокарциномі був виявлений цей вірус [22].

Таким чином, серед основних вірусів, що впливають на розвиток слинних залоз є ВПЛ 16 та 18 типу, та ЕБВ. При цьому ВПЛ зустрічається з різним відсотком як серед аденокарцином, так і серед ПА (плеоморфних аденом). В свою ж чергу ЕБВ більш притаманний для пухлин Уортіна (аденолімфома). Потрібно зауважити, що визначення вірусів методом ПЛР показало низькі відсотки присутності вірусів в крові (менше 5 %), або взагалі його відсутність, а імуногістохімічні дослідження виявляли вірус ВПЛ у різній

кількості від до 20 – 46 %, (максимально – 81 % для хворих із змішаною групою пухлин слинних залоз), вірус ЕБВ – від 20-95 %, а в деяких випадках взагалі їх відсутність. Цей факт, ще раз підкреслює неоднорідність виявлення вірусу ВПЛ та ЕБВ типу при пухлинах слинних залоз серед різних географічних популяцій населення, а отже вказує на різну його поширеність.

Висновок. Отже, серед найбільш розповсюджених онковірусів виділяють ВПЛ, ЕБВ, ВГБ, ВГС, Саркоми Капоші вірус. Більшість з них характеризується вираженим синергізмом, посилюючи вплив один одного. Описані види вірусів мають 3 види впливу на пухлиногенез – індукція генетичної нестабільності, відтворення мікроочередності пухлини, зміни в клітинному фенотипі. Розвиток пухлини слинних залоз є типовим прикладом пухлиногенезу за участю вірусної інфекції, зокрема ВПЛ та ЕБВ.

REFERENCES

1. **Morris MA, Young LS, Dawson CW.** DNA tumour viruses promote tumour cell invasion and metastasis by deregulating the normal processes of cell adhesion and motility. *Eur. J. Cell Biol.* 2008; 87: 677–697.
2. **Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J.** The cancer burden attributable to biologic agents. *Ann. Epidemiol.* 2015; 25: 183–187.
3. **Oh JK, Weiderpass E.** Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann. Glob. Health.* 2014; 80: 384–392.
4. **Moerman-Herzog A, Nakagawa M.** Early defensive mechanisms against human papillomavirus infection. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2015; 22(8):850–857.
5. **Boda D, Neagu M, Constantin C et al.** HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncology Letters.* 2016;12(3):1779–1782.
6. **Yasmeen A, Bismar TA, Kandouz M et al.** E6/E7 of HPV type 16 promotes cell invasion and metastasis of human breast cancer cells. *Cell Cycle.* 2007; 6:2038–42.
7. **Al Moustafa AE, Al-Antary N, Aboukassim T et al.** Co-prevalence of Epstein-Barr virus and high-risk human papillomaviruses in Syrian women with breast cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1936–9.
8. **De Marco F.** Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses.* 2013;5(2): 708–731.
9. **Kemp TJ, Hildesheim A, Garcia-Pineros A et al.** Elevated systemic levels of inflammatory cytokines in older women with persistent cervical human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2010;19(8):1954–1959.
10. **Kulkarni S, Rader JS, Zhang F et al.** Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clinical Cancer Research.* 2001; 7(2):429–434.
11. **Hiraku Y, Tabata T, Ma N et al.** Nitrate and oxidative DNA damage in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus infection. *Cancer Science.* 2007; 98(7):964–972.
12. **Okuno Y, Murata T, Sato Y.** Publisher Correction: Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol.* 2019;4(3):544.
13. **Niller HH, Szenthe K, Minarovits J.** Epstein-Barr virus-host cell interactions: an epigenetic dialog? *Front. Genet.* 2014; 5: 367.
14. **Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T.** Molecular

pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? Clin Dev Immunol. 2013; 2013:150835.

15. **Moghoofei M, Mostafaei S, Nesaei A.** Epstein-Barr virus and thyroid cancer: The role of viral expressed proteins. J Cell Physiol. 2019; 234(4):3790-3799.

16. **Lawson JS, Salmons B, Glenn WK.** Oncogenic Viruses and Breast Cancer: Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV), Bovine Leukemia Virus (BLV), Human Papilloma Virus (HPV), and Epstein-Barr Virus (EBV). Front. Oncol. 2018; 8:1.

17. **Müller-Coan BG, Caetano BFR, Pagano JS.** Cancer Progression Goes Viral: The Role of Oncoviruses in Aggressiveness of Malignancies. Trends in Cancer. 2018; 4(7):485-498.

18. **Neuveut C, Wei Y, Buendia M A.** Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. J Hepatol. 2010; 52: 594-604.

19. **Vincendeau M, Göttesdorfer I, Schreml JM et al.** Modulation of human endogenous retrovirus (HERV) transcription during persistent and de novo HIV-1 infection. Retrovirology. 2015; 12: 27.

20. **Höpken M, Förster I, Maune S et al.** Association of the Human Bocavirus With Tonsil Squamous Cell Carcinomas. Front. Microbiol. 2018; 9:2450.

21. **Chen J, Foroozesh M, Qin Z.** Transactivation of human endogenous retroviruses by tumor viruses and their functions in virus-associated malignancies. Oncogenesis. 2019; 8:6.

22. **Dalpa E, Gourvas V, Baritaki S et al.** High prevalence of human herpes virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland. Journal of Clinical Virology. 2008;42(2):182-185.

23. **Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M et al.** Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. Int J Oral Maxillofac Surg. 1983;12:418-24.

24. **Mehanna H, Beech T, Nicholson T et al.** Prevalence of Human Papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013;35:747-55.

25. **Vageli D, Sourvinos G, Ioannou M et al.** High-risk human papillomavirus (HPV) in parotid lesions. Int J Biol Markers 2007;22:239-44.

26. **Skalova A, Kapirkova J, Andrlé P et al.** Human papillomaviruses are not involved in the etiopathogenesis of salivary gland tumors. Czecho-Slovak Pathology. 2013; 49(2):72-75.

27. **Isayeva T, Said-Al-Naief N, Ren Z et al.** Salivary mucocoepermoid carcinoma: demonstration of transcriptionally active human papillomavirus 16/18. Head and Neck Pathology. 2013; 7(2):135-148.

28. **Descamps G, Duray A, Rodriguez A et al.** Detection and quantification of human papillomavirus in benign and malignant parotid lesions. Anticancer Res 2012;32:3929-32.

29. **Brunner M, Koperek O, Wrba F et al.** HPV infection and p16 expression in carcinomas of the minor salivary glands. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269:2265-9.

30. **Hafed L, Farag H, Shaker O et al.** Is human papilloma virus associated with salivary gland neoplasms? An in situ hybridization study. Arch Oral Biol 2012;57:1194-9.

31. **Anderson CE, McLaren KM, Rae F et al.** Human papilloma virus in squamous carcinoma of the head and neck: a study of cases in south east Scotland. J Clin Pathol 2007;60:439-41.

32. **Santucci M, Gallo O, Calzolari A.** Detection of Epstein-Barr viral genome in tumor cells of Warthin's tumor of parotid glands. AJCP 1993; 100: 662-665.

33. **Klussmann JP, Muller A, Wagner M et al.** Human herpesvirus type 8 in salivary gland tumors. Journal of Clinical Virology. 2000;16(3):239-246.

Перелік умовних позначень

ВПЛ - (вірус папіломи людини),
 ЕБВ - Епштейн-Бар вірус
 ВГБ - вірус гепатиту Б
 ВГС - вірус гепатиту С
 ВСК - вірус Саркоми Капоши
 ЕРВ – екзогенний ретровірус
 БВЛ – Бокавірус людини
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
 ЦІН – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
 Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, та Е7 – регуляторні білки
 TP53 і RB1- кодовані гени супресори
 АРОВОС - фермент контролю клітинного циклу
 ВПМЗМ – вірус пухлини молочної залози миші
 АФК - активні форми кисню
 Іл. – інтерлейкіни
 ЦОГ- циклооксигеназа
 NO - окис азоту
 рРБ - протеїн ретибластоми
 LMP1 - латентний мембранний білок1 (LMP1)
 HER2 і HER3 - стільникові онкогени
 ЦМВЛ – цитомегаловірус людини
 ААВ – адено - асоційований вірус
 ЛТЛВ-1 – людський Т-лімфотропний вірус 1
 ПА - плеоморфні аденоми
 ГГВ - гаммагерпесвірус

Надійшла 18.11.19



DOI 10.35220/2078-8916-2019-34-4-67-71

УДК 616.316+591.147

^{1,2}*Сукманский О.И., д. мед. н.,*

²*Гороховский В.Н., д. мед. н.*

³*Шухтина И.Н., к. мед. н.,* ³*Е. Л. Кордонец,*

³*О. В. Суслова, к. мед. н.,*

³*Аль-Серарате Мохаммед Карим,*

³*Н. А. Желизняк*

¹Одесский государственный аграрный университет
²Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

³Одесский национальный медицинский университет

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЛЮННЫХ И ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Между слюнными и половыми железами имеется тесное взаимодействие. Патология слюнных желез у людей нередко сопровождается поражением половых желез. Орхит является наиболее частым осложнением эпидемического паротита. Экстирпация слюнных желез у животных обоих полов ведет к нарушениям репродукции. Тестостерон и эстрогены обладают отчетливым влиянием на структуру и функцию

© Сукманский О.И., Гороховский В.Н., Шухтина И.Н., Кордонец Е. Л., Суслова О. В., Мохаммед Карим Аль-Серарате, Желизняк Н. А., 2019.