

Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта

М. Ю. ЧУПРЫНОВА, Е. А. ПОТРОХОВА

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Вирус Эпштейна-Барр — человеческий лимфотропный убиквитарный вирус, доказана роль данного вируса в патогенезе ряда заболеваний, в том числе верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время ведется поиск механизмов, с помощью которых данный вирус участвует в развитии патологических изменений в органах и тканях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, желудок, аденокарцинома желудка, аутоиммунный гастрит, герпес-вирусы, атрофический гастрит

The Role of Epstein-Barr Virus in The Pathology of the Gastrointestinal Tract

M. Yu. Chuprynova, E. A. Potrokhova

Omsk State Medical Academy

Epstein-Barr virus is ubiquitous human lymphotropic virus. It is responsible for the pathogenesis of several diseases, including diseases of upper gastrointestinal tract. Currently, the search of mechanisms by which the virus is involved in the development of pathological changes in tissues and organs of the gastrointestinal tract is conducted.

Key words: Epstein-Barr virus, stomach, gastric adenocarcinoma of stomach, autoimmune gastritis, herpes viruses, atrophic gastritis

Контактная информация: Чупрынова Мария Юрьевна — аспирант каф. педиатрии ОГМА; 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12; т. 23-01-84; manunya@rambler.ru

УДК 616.9:578.825.11

Общепризнано, что в структуре гастроэнтерологической патологии детского возраста преобладают заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, которые, несмотря на все достижения в их диагностике и лечении, имеют неуклонный рост. Если в 70-е годы двадцатого века заболеваемость гастродуоденальной патологией составляла 70—80 случаев на 1 000 детского населения, то в 1980-е годы она увеличилась до 120%, а в конце прошлого столетия выросла до 160—180%. В настоящее время этот показатель в зависимости от региона России колеблется в пределах 150—480% [1, 2].

Открытие и изучение *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) коренным образом изменило представление ученых и врачей о заболеваниях гастродуоденальной зоны. К настоящему времени имеется достаточное количество сведений о природе *H. pylori*, расшифрован геном бактерии, изучен патогенез заболеваний, связанных с персистенцией *H. pylori* в организме человека. Разработанный алгоритм диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, у детей способствовал изменению профиля и характера течения воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, что, в первую очередь, связано с широким внедрением в повседневную практику антихеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов.

Доказана роль данного микроорганизма в развитии таких заболеваний как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома, MALT — лимфома [3].

Однако *Helicobacter pylori* не единственный микроорганизм, чье патологическое действие может приводить к значительным изменениям в органах и тканях желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени остается открытым вопрос, почему при успешной эрадикации инфекта в некоторых случаях, в том числе и у детей, отмечается персистенция воспалительного инфильтрата, а также сохране-

ние клинической симптоматики [4—6]. Для данного состояния в литературе предложен термин «эксхеликобактерный гастрит» [7].

На сегодняшний день важными претендентами на роль альтернативного возбудителя гастрита являются представители семейства герпес-вирусов (ВПГ, ЦМВ, герпес 6-го, 7-го, 8-го типов) [8]. Наибольший интерес среди них представляет вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), проявляя особую тропность к эпителию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в связи с развитой в ней лимфоидной системой [9—12].

Вирус Эпштейна-Барр — это человеческий лимфотропный γ -герпесвирус, являющийся по сути убиквитарным, обладает способностью, как и другие вирусы этой группы, пожизненно персистировать в организме человека. Благодаря тому, что ВЭБ, проникая в В-лимфоциты организма-хозяина, вызывает их неконтролируемую пролиферацию, данный микроорганизм является онкогенным. Международное агентство по изучению рака (IARC) относит ВЭБ к 1-й группе канцерогенов с доказанной канцерогенностью для человека. Установлена его роль в возникновении таких заболеваний как лимфома Беркитта, назофаренгиальная карцинома, В-клеточная лимфома у иммунодефицитных лиц [13]. Кроме того, рассматривается его значение при болезни Ходжкина, Т-клеточной лимфоме, рассеянном склерозе. Интересно, что ВЭБ — первый вирус, выделенный из человеческой опухолевой клетки. Уже после него была установлена канцерогенность вируса гепатита В и С, человеческого лимфотропного вируса-1, человеческого герпес-вируса-8 [14].

Большинство людей инфицируются вирусом в детском и подростковом возрасте, и тогда инфекция чаще протекает асимптомно. В развивающихся странах большинство детей инфицируются в течение первых трех лет жизни, и в данных регионах серопозитивность достигает 100% в течение первой декады жизни. В этих случаях первичная инфекция по-

что всегда протекает асимптомно. В то же время в развитых странах более половины детей остаются неинфицированными вирусом вплоть до конца первого десятилетия жизни, а заражение происходит в более позднем возрасте [15]. В этом случае у 50% лиц развивается инфекционный мононуклеоз — самолимитирующееся доброкачественное лимфопролиферативное заболевание [16].

По разным данным, ВЭБ инфицировано около 95–100% населения планеты. После инфицирования организм-хозяин пожизненно становится носителем вируса [17]. Передача вируса происходит со слюной. При острой инфекции возбудитель внедряется и реплицируется в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки ротоглотки [18]. За этим следует латентное инфицирование В-лимфоцитов (в которых вирус и персистирует). Хотя до настоящего времени вопрос в какой последовательности происходит инфицирование: эпителиальные клетки — В-лимфоциты или наоборот остается предметом дискуссий. В-лимфотропность вируса доказана его способностью *in vitro* вызывать immortalization покоящихся В-лимфоцитов, превращая их в лимфобластоидные клеточные линии [19]. У иммунокомпетентных лиц реактивация ВЭБ, ведущая к immortalization В-лимфоцитов, находится под строгим контролем цитотоксических Т-лимфоцитов [20].

Выделение вируса со слюной чаще происходит при первичном инфицировании, однако вирус в слюне обнаруживают и через много лет после первичной инфекции [21]. Интересным представляется тот факт, что после колонизации вирусом В-лимфоцитов в одном из органов, реактивация возможна в любой другой слизистой оболочке, имеющей лимфоидную систему.

Существуют 2 типа ВЭБ: ВЭБ 1(А) широко распространен в мире и обладает выраженной трансформирующей способностью; ВЭБ 2 (В) персистирует, главным образом, среди африканцев и трансформирующей способностью обладает в меньшей степени. Клетками-мишенями ВЭБ являются: В-клетки, эпителиальные клетки, Т-клетки, NK клетки и клетки гладкой мускулатуры. В В-лимфоцитах периферической крови вирус находится в латентном состоянии, при этом экспрессируется только часть вирусного генома, тогда как в эпителиальных клетках ротоглотки имеет место продуктивная (литическая) инфекция, сопровождающаяся продукцией зрелых вирусных частиц и гибелью инфицированных клеток. Предполагается, что главным резервуаром вируса является малая фракция В-лимфоцитов — покоящиеся В-клетки с фенотипом CD19⁺, CD23⁺, CD80⁻. Инфицирование В-клеток осуществляется через взаимодействие вирусного оболочечного гликопротеина gp350 (gp340)/220 с рецептором для C3d компонента комплемента CR2 (CD21). Идентичные или схожие молекулы были обнаружены и на Т-лимфоцитах, клетках фолликулярного дендритного ретикула и некоторых эпителиальных клетках. Исследования показали, что клеточный тропизм ВЭБ не ограничен взаимодействием с CD21, поскольку вирус был также обнаружен в CD21-негативных клетках (в частности, в эпителиальных клетках). Инфицирование последних может происходить в результате вызываемого ВЭБ слияния вирус содержащих В-клеток с другими клетками (эпителиальными, Т-клетками, а также фибробластами), у которых C3d/EBV рецептор отсутствует.

Имеются данные, что только латентная инфекция ВЭБ ассоциирована с различными типами неоплазм и гемато-

логических расстройств. Набор стратегий, используемый генами ВЭБ во время латентной инфекции для ускользания от иммунного контроля хозяина: 1) минимальная экспрессия антигенов ВЭБ, контролируемых цитотоксическими лимфоцитами хозяина, 2) подавление экспрессии молекул клеточной адгезии и 3) выработка вирусных цитокинов, ингибирующих действие цитотоксических лимфоцитов хозяина.

Среди генов латентной инфекции, обладающих трансформирующими потенциями, следует назвать латентные мембранные белки 1 и 2А (LMP1 и LMP2A), а также ядерные белки вируса 1 и 2 (EBNA1 и EBNA2), ведущие клетку во время латентной инфекции к immortalization. У здоровых лиц ранняя фаза вызванной вирусом В-клеточной пролиферации обрывается нарастающим Т-клеточным иммунным ответом, что сопровождается уничтожением большей части инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Несмотря на это, пул В-клеток, латентно инфицированных ВЭБ, и его репликация в ротоглотке никогда полностью не элиминируются. В патологических случаях индуцированная вирусом пролиферация тех или иных клеток усиливается действием дополнительных факторов, что ведет к накоплению мутаций в клеточной ДНК, ее повреждению и возникновению опухоли. При этом неодинаковая частота той или иной ВЭБ-ассоциированной опухоли в разных географических регионах предполагает воздействие определенного спектра неблагоприятных факторов окружающей среды в конкретном регионе и наличие соответствующей генетико-иммунологической основы у населения для их возникновения.

Как было описано выше, одним из механизмов, способствующих «ускользанию» ВЭБ от надзора иммунной системы организма-хозяина, является способность вируса кодировать выработку ряда важных белков, которые обладают структурной и функциональной схожестью с некоторыми человеческими белками. Одним из них является BCRF1, который по последовательности на 84% гомологичен человеческому ИЛ-10 [22]. ИЛ-10 известен тем, что ингибирует активаторную и эффекторную функции Т-клеток, моноцитов, макрофагов, а также является фактором роста и активации В-лимфоцитов [23]. Рядом авторов признается, что подавляя надзор иммунной системы хозяина, вирусный гомолог человеческого ИЛ-10, способствует латентной инфекции [24–26]. Другой белок, BHRF1, на 25% гомологичный человеческому антиапоптотическому белку BCL-2, также способен защищать В-лимфоциты от апоптоза [27].

В настоящее время много работ посвящено исследованию роли вируса в возникновении карциномы желудка, хотя до конца не ясны истинные патогенетические механизмы этого процесса [28].

Первое сообщение об ассоциации ВЭБ с аденокарциномой желудка было опубликовано еще в 1990 г. Burke A. P. с соавторами. В настоящее время в литературе имеются разрозненные данные, в которых указывается ассоциация ВЭБ с карциномой желудка в 3–18% случаев. Ежегодно в мире более чем у 90 тыс. человек развивается ВЭБ-ассоциированная карцинома желудка, что составляет примерно 10% от всех случаев рака желудка [14].

Взаимоотношения вируса с главным «действующим лицом» на патологической сцене слизистой оболочки желудка — *Helicobacter pylori* — в настоящее время мало изуче-

ны. По данным Junko Minoura-Etoh и соавт. (2006), у НР-инфицированных пациентов антигены ВЭБ в слизистой оболочке желудка встречаются достоверно чаще, нежели у НР-негативных. Данный факт может говорить в пользу того, что для ВЭБ необходимы определенные условия, при которых возможна его персистенция в тканях желудка.

Имеются данные об индукции моноклорамином (цитотоксический продукт взаимодействия образующегося при распаде под действием уреазы НР мочевины аммиака с соляной кислотой) перехода (переключения) латентной фазы ВЭБ инфекции в слизистую оболочку желудка в продуктивную (литическую) фазу, которая, как было сказано выше, сопровождается продукцией зрелых вирусных частиц и гибелью инфицированных клеток [29].

Yanai H. с соавт. [30, 31] с высокой частотой обнаруживали ДНК вируса и вирусные белки (EBNA-1, LMP-1) в слизистой оболочке желудка при хроническом атрофическом гастрите и/или кишечной метаплазии. Эти данные могут свидетельствовать о том, что длительная персистенция ВЭБ в слизистой оболочке желудка может приводить к развитию карциномы желудка. Хотя, по данным других авторов [32], ВЭБ поражает только неоплазированные клетки желудка и это является поздним событием в канцерогенезе желудка. Данную гипотезу подтверждает исследование, проведенное Aaron J. Schetter и соавт. (2008), в котором исследовали сыворотку 183 пациентов с преинвазивными изменениями слизистой оболочки желудка (хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия) на наличие антител к вирусу Эпштейна-Барр (IgG EBNA, IgG LMP-2, IgG VCA, IgA EA, IgA VCA) исходно и через 2 года после исследования. Высокие титры антител к ВЭБ исходно ассоциировались с прогрессированием гистологических изменений в последующем. В то же время не выявлено корреляции между выраженностью гистологических изменений исходно и высоким уровнем антител к ВЭБ [33].

В эксперименте показано, что инфицирование вирусом ВЭБ-негативных клеточных линий аденокарциномы желудка, сопровождается индукцией секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который действует как аутокринный фактор роста *in vitro* [34]. Известно, что дисрегуляция в системе секреции инсулиноподобного фактора роста-1 ведет к злокачественной трансформации клеток [35]. Более того, блокирование рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 может приводить к усилению резистентности неопухолевых клеток к онкогенной трансформации [36].

Кроме того, уровни микро-РНК ИФР-1 значительно выше как в ткани аденокарциномы, так и в соседней слизистой в сравнении с нормальной тканью. Эта ВЭБ-индуцированная гиперэкспрессия ИФР-1 может рассматриваться в качестве раннего события в прогрессировании желудочно-кишечного канцерогенеза [37]. В тоже время, по данным Baricevic I. с соавт. [38], уровень ИФР-1 у пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями, напротив, достоверно ниже в сравнении со здоровыми индивидуумами ($p < 0,001$).

Ряд ученых утверждает, что моноклональность вирусного генома, а также факт его присутствия почти во всех клетках опухоли доказывает, что инфекция появляется задолго до злокачественной трансформации, а раковые клетки происходят из первично инфицированной клетки [39, 40].

По данным Ryan J.L., ДНК ВЭБ не обнаруживается в нормальной слизистой оболочке желудка. В то же время, при хроническом гастрите, в 46% случаев в слизистой оболочке желудка выявляется ДНК вируса [41].

Предполагается связь ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке желудка с развитием аутоиммунного гастрита у детей. Так при наличии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка аутоиммунный гастрит диагностировался в 88,6% случаев, тогда как при отсутствии ДНК — лишь в 22,4% [42].

Ashish Saxena [43] на примере 348 взрослых пациентов показал, что достоверно чаще ДНК ВЭБ определяется у пациентов с карциномой желудка и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (82,3 и 75,5% соответственно, $p < 0,001$) в отличие от пациентов с неязвенной диспепсией (37,3%). Наличие одновременно двух агентов (*H. pylori* и ВЭБ) также достоверно чаще отмечено у пациентов с раком желудка (46,8%) и язвенной болезнью (62,2%) в отличие от пациентов с неязвенной диспепсией (29,5%, $p < 0,001$).

Группа отечественных ученых [44] в биоптатах слизистой оболочки желудка детей с хроническим гастритом методом иммуногистохимии определяла антигены различных возбудителей герпетических инфекций (ВЭБ, цитомегаловирус, вирус простого герпеса), при этом наиболее часто среди данных представителей семейства герпесвирусов отмечался именно вирус ВЭБ и частота обнаружения его антигенов достигала практически 45%. Также в данном исследовании были отмечены особенности морфологической картины гастрита у детей: у детей с выявляемыми в слизистой желудка антигенами вируса Эпштейна-Барр достоверно чаще, чем у детей без вирусных инфекций, отмечалась выраженная активность гастрита (38 и 6,6% соответственно, $p < 0,05$).

Горюновой М. М. установлено, что морфологическая картина биоптатов тела желудка ВЭБ-позитивных детей с хроническим гастритом (положительная иммуногистохимическая реакция на антигены вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка) по сравнению с ВЭБ-негативными характеризовалась большим числом тучных клеток на 100 клеток инфильтрата ($4,8 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,4$, $p < 0,05$) и наличием кровоизлияний средней тяжести, которые выявлялись только в ВЭБ-позитивной группе (12,5% случаев, $p < 0,05$).

Таким образом, исследование роли ВЭБ в патогенезе заболеваний верхних отделов ЖКТ требует дальнейшего углубленного изучения с целью выяснения механизмов, с помощью которых вирус оказывает свое патологическое действие, в связи с его широкой распространенностью и теми серьезными последствиями, к которым может привести его длительная персистенция в органах и тканях ЖКТ.

Литература:

1. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии. — М.: Педиатрия, 2002. — С. 12—18.
2. Бельмер С.В. Практическое руководство по детским болезням. Т.2: Гастроэнтерология детского возраста / Бельмер С.В., Хавкин А.И. — М.: Медицина. — 2003. — С. 121.
3. Graham D.Y. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model // Gastroenterology. — 1997. — № 113 — P. 1983—1991.

4. Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori* — инфекции // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 124 — 130.
5. Кононов А.В. Молекулярно — клеточные основы взаимодействия *Helicobacter pylori* и хозяина. Инфект удален — что дальше? // Омский научный вестник. — 2002. — Вып. 21. — Прил. — С. 17 — 28.
6. Обратное развитие морфологических признаков при основных вариантах хронического гастрита в условиях эрадикации *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан и др. // Архив патологии. — 2005. — Вып. 3. — С. 17—21.
7. Кононов А.В. Эксхеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность/ Кононов А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 55—59.
8. IIs antiviral therapy in gastroduodenal pathology necessary? / Neliubin V.N., Mudrov V.P., Brezitski V.B., Sepaishvili R.I. // Antibiot Khimioter. — 2011. — 56 (5—6). — P. 46—48.
9. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites / Grinstein S. et al. // Cancer Res. — 2002. — V. 62. — № 17. — P. 4876—4878.
10. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines / Tajima M., Komuro M., Okinaga K. // Jpn. J. Cancer Res. — 1998. — Mar. № 89 (3). — С. 262—268.
11. Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genome-positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues. / Takasaka N. et al. // Virology. — 1998. — Aug. № 247 (2). — P. 152—159.
12. Zhang Y. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa. / Zhang Y., Molot R. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — Apr. № 127 (4). — P. 478—480.
13. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein-barr virus infection in vivo / Mathias W. Hornef, Hans-J. Wagner, Andrea Kruse, Holger Kirchner // Clinical and diagnostic laboratory immunology. — 1995. — V. 2. — № 2. — P. 209—213.
14. Hiroshi Uozaki. Epstein-Barr Virus and Gastric Carcinoma — Viral Carcinogenesis through Epigenetic Mechanisms / Hiroshi Uozaki, Masashi Fukayama // Int J Clin Exp Pathol. — 2008. — V. 1. — P. 198—216.
15. Rickinson A.B. Epstein-Barr virus in Fields Virology / A.B. Rickinson, E. Kieff // Volume 2, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 4th edition. — 2001. — P. 2575—2627.
16. Grata J.W. Molecular epidemiology of Epstein — Barr virus infection / Grata J.W., Ernberg I. // Adv Cancer Res. — 1995. — 67. — P. 197—207.
17. Henle G. Seroepidemiology of the virus / Henle G., and Henle W. // In: M.A. Epstein, and B.G. Achong (eds.). The Epstein-Barr virus. — Berlin: Springer-Verlag. — 1979. — P. 297—320.
18. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells / Sixbey J.W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1984. — 310. — P. 1225—30.
19. Nilsson K. Human B-lymphoid cell lines. — Human cell, 1992. — 5 — P. 25—41.
20. Rickinson A.B. Epstein-Barr virus / Rickinson A.B., Kieff E. // In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. Field virology. 4th ed, V. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. — 2001. — P. 2575—2627.
21. Murray P.G. The role of the Epstein-Barr virus in human disease / Murray P.G., and Young L.S. // Front Biosci. — 2002. — 7d. — P. 519—540.
22. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCF1 / Moore K.W. et al. // Science. — 1990. — 248. — P. 1230 — 1234.
23. Viral interleukin-10 is critical for the induction of B-cell growth transformation by Epstein-Barr virus / Miyazaki, I. et al. // J. Exp. Med. — 1993. — 178. — P. 439—447.
24. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to Epstein-Barr virus infection / Helminem M. et al. // Dis. — 1999. — 180. — P. 496 — 499.
25. Effects of virally expressed interleukin-10 on vac-cinia virus infection in mice / Kurilla M.G. et al. // J. Virol. — 1993. — 67. — P. 623—628.
26. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated B lymphocytes / Rousset F. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — 89. — P. 1890—1893.
27. Epstein-Barr virus encoded BHRF1 protein, a viral homologue of bcl-2, protects human B-cells from programmed cell death / Henderson S. et al. // A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — 90. — P. 8479—8483.
28. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated gastric carcinomas / Luo B. et al. // World J. Gastroenterol. — 2005. — 11 (5). — P. 629—633.
29. *Helicobacter pylori*-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV / Junko Minoura-Etoh et. al. // Journal of Medical Microbiology. — 2006. — 55. — P. 905—911.
30. Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium / Yanai H. et al. // J Pathol. — 1997. — Nov. 183 (3). — P. 293—298.
31. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. / Yanai H. et al. // J. Clin Gastroenterol. — 1999. — Jul. 29 (1). — P. 39—43.
32. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis / A. zur Hausen et al. // J Clin Pathol. — 2004. — May 57 (5). — P. 487—491.
33. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous gastric lesions in a high-risk cohort / Aaron J. Schetter et al. // Cancer Sci. — 2008. — Feb. — V. 99. — №. 2. — P. 350—354.
34. Autocrine growth of Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma cells mediated by an Epstein-Barr virus-encoded small RNA / Iwakiri D. et al. // Cancer Res. — 2003. — 63. — P. 7062—7067.
35. IGF-1 receptor levels and the proliferation of young and senescent human fibroblasts / Sell C. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — 194. — P. 259—65.
36. Simian virus 40 large tumor antigen is unable to transform mouse embryonic fibroblasts lacking type 1 insulin-like growth factor receptor / Sell C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A // 1993. — 90. — P. 11217—11221.
37. Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma / Zhao M.D. et al. // World J. Gastroenterol. // 2005. — 11. — P. 3217—3221.
38. Circulating insulin-like growth factors in patients infected with *Helicobacter pylori* / Baricevic I. et al. // Clin. Biochem. — 2004. — Nov. 37 (11). — P. 997—1001.
39. Correlation of Epstein-Barr virus and its encoded proteins with *Helicobacter pylori* and expression of c-met and c-myc in gastric carcinoma / Luo B. et al. // World J. Gastroenterol. 2006. — Mar. 28; 12 (12): 1842—8.
40. Shibata D. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma / Shibata D., Weiss L.M. // Am. J. Pathol. — 1992. — 140. — P. 769—774.
41. Epstein-barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa / Ryan J. . et al. // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Jul. 57 (7). — P. 1887—1898.
42. Волюнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // Детская гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 33—37.
43. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease / Ashish Saxena et al. // Scandinavian Journal of Gastroenterology. — 2008. — P. 1—6.
44. Вирусные антигены в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) / Петровский А.Н. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. М. — 2008. — Т. XVIII, № 5. — С. 33.