



New Day in Medicine  
Новый День в Медицине

NDM



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.  
EISSN 2181-2187

9 (83) 2025

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:  
М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛОТОВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Б.Б. ХАСАНОВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
Б.З. ХАМДАМОВ  
Э.Б. ХАККУЛОВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**10 (84)**

www.bsmi.uz  
<https://newdaymedicine.com> E:  
ndmuz@mail.ru  
Тел: +99890 8061882

**2025  
октябрь**

*Received: 20.09.2025, Accepted: 06.10.2025, Published: 10.10.2025*

**УДК 616-006.6:578.828.6:578.891.3**

## **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКООНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Aхматова Гулрух Рахматовна <https://orcid.org/0009-0006-0811-643X>*

*E-mail: [gulruh.akhmatova801019@gmail.com](mailto:gulruh.akhmatova801019@gmail.com)*

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,  
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### **✓ Резюме**

*Рак молочной железы является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний у женщин. В последние годы всё большее внимание уделяется роли инфекционных агентов в его патогенезе. Высокоонкогенные вирусы, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и мышиный маммарный опухолевый вирус (ММТВ), рассматриваются как возможные факторы, участвующие в развитии опухолевого процесса. Современные исследования подтверждают способность данных вирусов нарушать регуляцию клеточного цикла, подавлять противоопухолевые механизмы и способствовать малигнизации клеток молочной железы. Однако степень их влияния остаётся дискуссионной и требует дальнейших многоцентровых исследований. Настоящая статья представляет обзор литературы последних лет, посвящённой изучению связи высокоонкогенных вирусов с раком молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы; высокоонкогенные вирусы; вирус папилломы человека; вирус Эпштейна–Барр; ММТВ; канцерогенез

## **ONKOGENLIK XUSUSIYATI YUQORI VIRUSLARNING KO'KRAK BEZI SARATONI RIVOJLANISHIGA TA'SIRI**

*Aхматова Гулрух Рахматовна <https://orcid.org/0009-0006-0811-643X>*

*E-mail: [gulruh.akhmatova801019@gmail.com](mailto:gulruh.akhmatova801019@gmail.com)*

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro sh. A. Navoiy kochasi  
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### **✓ Rezyume**

*Ko'krak bezi saratoni ayollar orasida eng ko'p uchraydigan onkologik kasallikklardan biridir. So'nggi yillarda uning patogenezida yuqumli omillarning o'rni tobora ko'proq o'rganilmoqda. Yuqori onkogen viruslar, jumladan inson papilloma virusi (IPV), Epshteyn–Barr virusi (EBV) va sichqon sut bezi karsinoma virusi (MMTV), o'sma jarayonining rivojlanishida ehtimoliy omillar sifatida ko'rilmoxda. Zamonaviy tadqiqotlar ushbu viruslarning hujayra sikli reguliyatsiyasini buzish, o'sma qarshi mexanizmlarni susaytirish va ko'krak bezi hujayralarining malignatsiyasiga yordam berish qobiliyatini tasdiqlamoqda. Biroq ularning ta'sir darajasi hali ham bahsli bo'lib, ko'p markazli tadqiqotlarda qo'shimcha o'rganishni talab etadi. Ushbu maqolada yuqori onkogen viruslarning ko'krak bezi saratoni bilan bog'liqligini o'rganishga bag'ishlangan so'nggi yillardagi ilmiy adabiyotlar sharhi keltiriladi.*

**Калит со'злар:** ко'krak bezi saratoni; yuqori onkogen viruslar; inson papilloma virusi; Epshteyn–Barr virusi; MMTV; karsinogenez

## **INFLUENCE OF HIGH-ONCOGENIC VIRUSES ON BREAST CANCER DEVELOPMENT**

*Aхматова Гулрух Рахматовна <https://orcid.org/0009-0006-0811-643X>*

*E-mail: [gulruh.akhmatova801019@gmail.com](mailto:gulruh.akhmatova801019@gmail.com)*

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1  
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ *Resume*

*Breast cancer is one of the most common oncological diseases among women. In recent years, increasing attention has been paid to the role of infectious agents in its pathogenesis. High-oncogenic viruses such as human papillomavirus (HPV), Epstein–Barr virus (EBV), and mouse mammary tumor virus (MMTV) are considered as possible factors involved in the development of the tumor process. Current studies confirm the ability of these viruses to disrupt cell cycle regulation, suppress antitumor mechanisms, and promote the malignant transformation of breast epithelial cells. However, the extent of their influence remains controversial and requires further multicenter investigations. The present article provides a review of recent literature devoted to the association of high-oncogenic viruses with breast cancer.*

**Keywords:** *breast cancer; high-oncogenic viruses; human papillomavirus; Epstein–Barr virus; MMTV; carcinogenesis*

### Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) в последние десятилетия остаётся ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году было зарегистрировано примерно 2,3 миллиона новых случаев рака молочной железы у женщин и около 670 000 смертей по всему миру [20]. Между 1990 и 2021 годами число случаев РМЖ выросло почти вдвое в глобальном масштабе, особенно заметно в странах с низким и средним уровнем дохода (SDI) [14].

Несмотря на развитие диагностических и терапевтических методов, темпы прироста заболеваемости остаются высокими: ежегодный прирост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости составляет около 1,5 % в глобальном масштабе, с более значительным ростом в регионах с низким и средним [14]. При этом в некоторых высоко развитых странах наблюдаются признаки стабилизации или даже снижения смертности, что связывают с лучшим доступом к скринингу, своевременным лечением и повышением осведомлённости населения [15].

В этой связи возрастаёт интерес исследователей к дополнительным неблагоприятным факторам, способным влиять на онкогенез молочной железы. Одним из таких факторов считается влияние высокоонкогенных вирусов. Например, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) — в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 44 исследований была определена распространённость ВЭБ в опухолях молочной железы порядка 26,4 % (95 % CI: 22–31 %) и установлена значимая связь с повышенным риском развития РМЖ (отношение шансов (OR) примерно 4,74; 95 % CI: 2,92–7,69) [16]. В другом мета-анализе охват более 50 исследований показал, что ВЭБ присутствует примерно в четверти образцов опухолей молочной железы по всему миру, с более высоким показателем в странах с низким доходом и в регионах, где стандартизованные показатели заболеваемости ниже среднего, и что риск РМЖ значительно выше при наличии ВЭБ ( $RR \approx 3,35$ ;  $p < 0.001$ ) [17].

Также существуют данные по вирусу папилломы человека (ВПЧ): результаты систематического обзора мета-анализа свидетельствуют, что ВПЧ-ДНК обнаруживается в опухолевой ткани молочной железы в среднем у 21,95 % пациенток с РМЖ, по сравнению с 8,96 % в контрольных группах с нормальной или доброкачественной тканью; разница статистически значима [18]. Однако некоторые исследования показывают значительно более низкую распространённость ВПЧ, менее 2 %, что может быть связано с методическими различиями или географическими особенностями [19].

Несмотря на накопленные данные, остаётся множество нерешённых вопросов: какие именно типы вирусов реально способствуют трансформации клеток молочной железы, каков путь проникновения вируса, как отличаются географические, генетические и социально-экономические факторы, влияющие на частоту инфицирования и риск онкологических изменений. Именно поэтому обзор литературы, направленный на критический анализ существующих исследований, выделение сильных и слабых сторон, а также выявление направлений дальнейших исследований, представляется своевременным и важным.

## **Анализ литературы**

### **1. Общая эпидемиологическая картина и обоснование исследования.**

Рак молочной железы остаётся ведущей причиной онкологической заболеваемости у женщин: в 2022 г. зарегистрировано  $\approx 2,3$  млн новых случаев и  $\approx 670$  тыс. смертей во всем мире, что подчёркивает необходимость исследования всех потенциальных этиологических факторов, включая инфекционные агенты [1,2].

**2. Вирус Эштейна–Барр (ВЭБ).** Мета-анализы и систематические обзоры указывают на значительную частоту обнаружения ВЭБ в тканях РМЖ и на статистически значимую ассоциацию между наличием вируса и риском РМЖ: pooled prevalence ВЭБ в опухолях порядка 25–28%, при этом в отдельных мета-анализах отмечается повышение отношения шансов (OR) до  $\approx 4\text{--}5$ . Эти данные поддерживают гипотезу о том, что латентная или рестративная инфекция ВЭБ может способствовать инициации/прогрессии опухолевого процесса через активацию онкогенных путей [3,4].

**3. Вирус папилломы человека (ВПЧ).** Систематические обзоры показывают широкий разброс частот ВПЧ-ДНК в тканях РМЖ (пуловые оценки от  $\approx 5\%$  до  $\approx 22\%$  в зависимости от выбранных исследований и методов детекции). Один крупный мета-анализ (40 исследований;  $n \approx 4,762$ ) оценил pooled prevalence  $\approx 20\%$  и выявил статистически значимую разницу между опухолевыми и контролями, что указывает на возможную, но не окончательно доказанную роль ВПЧ в патогенезе РМЖ. Механистически предполагается вклад E6/E7-онкобелков в нарушении p53/pRb-путей, что совпадает с известными механизмами канцерогенеза в других органах [5].

**4. MMTV и MMTV-подобные ретровирусы.** Для MMTV (mouse mammary tumour virus) накоплены данные о присутствии MMTV-подобных последовательностей в опухолях человека с вариабельной распространённостью (в Западных популяциях —  $\approx 30\text{--}40\%$ , в некоторых азиатских популяциях — 10–20%). Метарезультаты указывают на высокую относительную частоту MMTV-подобных последовательностей в опухолевой ткани по сравнению с нормой. Несмотря на это, вопрос о прямой причинно-следственной роли у человека остаётся дискуссионным из-за потенциальных контаминаций, разницы в методиках PCR и отсутствия полноценных проспективных исследований [6].

**5. Методологические расхождения между исследованиями.** Сходная и систематическая проблема всех упомянутых исследований — высокая гетерогенность по методам сбора и детекции (PCR, *in situ* гибридизация, имmunогистохимия, секвенирование), различия в дизайне (кейс-контроль vs. когорты), разнообразие географических выборок и отсутствие стандартизованных протоколов, что сильно влияет на величины распространённости и силу ассоциаций (разброс prevalence от  $<2\%$  до  $>70\%$  в отдельных локальных сериях) (разные авторы, см. обзоры 2019–2024). Эти факторы ограничивают возможность прямого сравнения результатов и требуют аккуратной [5,6].

**6. Механистические данные и биологическая правдоподобность.** Молекулярные исследования показывают, что онкогенные вирусы (ВПЧ, ВЭБ, MMTV-подобные) способны вмешиваться в регуляцию клеточного цикла, вызывать геномную нестабильность, а также взаимодействовать с иммунной микросредой опухоли (активация NF-кB, JAK/STAT, подавление p53). Тем не менее многие данные получены *in vitro* или на модельных системах, что делает переносимость на клинические популяции предметом дальнейших исследований [13].

**7. Вывод из анализа литературы.** Суммируя, современная литература предоставляет убедительные, но неоднородные доказательства участия нескольких высокоонкогенных вирусов в патогенезе РМЖ: сила ассоциаций и частоты выявления варьируются между вирусами и регионами; наиболее устойчивые данные — для MMTV-подобных последовательностей и ВЭБ в ряде мета-анализов, тогда как для ВПЧ присутствует как поддерживающая, так и противоречивая информация. Для окончательных выводов необходимы стандартизированные, многоцентровые исследования с унифицированными методиками детекции и продольным наблюдением [3,5,6].

## **Методология настоящего обзора**

**1. Цель и задачи раздела методологии.** Цель — систематически собрать, критически проанализировать и синтезировать данные за последние 10–15 лет о влиянии высокоонкогенных вирусов (ВПЧ, ВЭБ, MMTV-подобные) на образование рака молочной железы, выявить методологические ограничения и предложить направления дальнейших исследований.

**2. Источники данных и стратегии поиска.** Поиск литературы проводился в следующих электронных базах: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, Google Scholar и региональные ресурсы (eLibrary). Ограничение по времени — публикации за период 2010–2025 гг.

(при необходимости можно расширить до 2005 г.). Ключевые слова и их комбинации: “breast cancer”, “breast carcinoma”, “oncogenic viruses”, “human papillomavirus”, “Epstein–Barr virus”, “MMTV”, “mouse mammary tumour virus”, “prevalence”, “meta-analysis”, “PCR”, “in situ hybridization”. Ресурсы WHO и GLOBOCAN использовались для получения эпидемиологической статистики по заболеваемости и смертности [2,9].

**3. Критерии включения и исключения.** Включались: оригинальные исследования (кросс-секционные, кейс-контрольные, когортные), систематические обзоры и мета-анализы, а также крупные молекулярно-биологические исследования, посвящённые обнаружению вирусной ДНК/РНК/белков в тканях молочной железы. Исключались: публикации без первичных данных (короткие сообщения без методики), исследования с явно недостаточным описанием методики детекции (отсутствие контроля на контаминацию при PCR), а также работы, в которых выборка меньше 10 пациентов. Для включённых исследований фиксировались: страна/регион, дизайн, число образцов, метод детекции вируса, типы вируса, основные результаты (prevalence, OR/RR/HR).

## Результаты

### Частота обнаружения вирусов в тканях рака молочной железы

Вирус	Средняя распространённость (prevalence) в опухолевых образцах	OR / RR по сравнению с контролем*	Региональные вариации
<b>Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)</b>	В 44-исследованиях pooled prevalence ≈ 26,4 % (95 % CI: 22-31 %) (Agolli, 2023)	Отношение шансов (OR) ≈ 4,74; 95 % CI: 2,92-7,69 (Agolli, 2023)	Часто выше в странах с низким/средним доходом; менее высокие показатели в Западной Европе и Северной Америке (de Moraes, 2025)
<b>Вирус папилломы человека (ВПЧ)</b>	Средняя prevalence ≈ 21,95 % больных РМЖ; в контрольных тканях — ≈ 8,96 % (Karachalios, 2023)	OR порядка 2,5-3,5 (в зависимости от штамма ВПЧ и метода детекции) (Karachalios, 2023)	Более высокие уровни в Южной и Юго-Восточной Азии, Африке; низкие в Скандинавии и частях Европы (Karachalios, 2023)
<b>MMTV-подобные ретровирусы</b>	В нескольких исследованиях обнаружены последовательности, схожие с MMTV, в ≈ 30-40 % опухолей у популяций Запада; в азиатских исследованиях — около 10-20 % (Lawson, 2019)	RR/OR варьируются: в некоторых исследованиях OR ≈ 3-4 по сравнению с нормальными тканями; в других — статистически незначимы (Lawson, 2019)	Значительная вариабельность между регионами; возможно влияние экологических и генетических факторов, а также методологических различий (Lawson, 2019)

\* — Отношения шансов (OR) или рисков (RR) при наличии вируса по сравнению с контролем.

**4. Оценка качества и риск смещения.** Качество включённых исследований оценивалось с помощью модифицированного Newcastle–Ottawa Scale (NOS) для наблюдательных исследований и соответствующих чек-листов для систематических обзоров (PRISMA-совместимая проверка отчётов). Основные параметры риска смещения: подбор контрольных образцов, методы контроля контаминации при PCR, использование слепой интерпретации результатов, репликация результатов разными методами (PCR + ISH/секвенирование). (PRISMA, NOS — методологические руководства).

**5. Синтез данных и статистический подход.** Поскольку включённые исследования имели высокую методологическую и географическую гетерогенность, основной синтез выполнялся в нарративной форме с выделением пулевых оценок из уже опубликованных мета-анализов. Там,



где доступны сопоставимые данные (пары «случай–контроль» с числом событий и общей выборкой), предполагается проведение собственной мета-аналитической переоценки с использованием рандом-эффектной модели (DerSimonian-Laird) для оценки pooled prevalence и pooled OR; оценка гетерогенности —  $I^2$ , оценка публикационного смещения — тесты Эggera и визуальная оценка воронки. При высокой гетерогенности проводятся подгрупповые анализы по регионам, методам детекции и типу опухоли (гистологический субтип). (Статистические методы: общепринятые методики мета-анализа).

**6. Ограничения методологии.** Предполагаемые ограничения: потенциальная публикационная предвзятость (негативные результаты публикуются реже), многообразие методик детекции (различные праймеры PCR, чувствительность/специфичность), риск контаминации в лабораториях при работе с ретровирусами/ВПЧ и ограниченное число проспективных когортных исследований с долгосрочным наблюдением. Эти ограничения будут учтены при интерпретации результатов и формулировке выводов.

### **Сопоставление методик детекции**

1. В исследованиях, использующих PCR-методы высокой чувствительности, prevalence ВПЧ в опухолях молочной железы достигает 20-25 %, тогда как при использовании менее чувствительных методов (например, обычной гистологии или иммуногистохимии) — лишь 5-10 % [5].

2. Для ВЭБ в исследованиях с комбинированным подходом (PCR + in situ гибридизация) обнаружение вирусных белков и нуклеиновых кислот выше, чем в исследованиях, где применяют только один метод [3].

3. ММТВ-подобные последовательности чаще выявляются методами nested-PCR и высокопроизводительного секвенирования, чем при стандартной однораундовой PCR [6].

### **Ассоциация вирусов с клиническими и патологическими параметрами**

1. В нескольких исследованиях было показано, что наличие ВПЧ ассоциировано с более агрессивными формами опухоли — более высокий грейд, отрицательный статус эстрогеновых рецепторов, большая вероятность лимфатической инвазии. Например, в одном исследовании из Южной Азии среди пациентов с ВПЧ-положительными опухолями доля случаев, где эстрогеновые рецепторы были отрицательными, составила ≈ 45-50 % против ≈ 20-25 % в ВПЧ-отрицательных образцах [5].

2. Для ВЭБ аналогичные связи наблюдаются: мета-анализ показал, что опухоли с ВЭБ имеют примерно в 1,8-2,5 раза выше вероятность высокого грейда и более частую HER2-положительность по сравнению с ВЭБ-отрицательными опухолями [3].

3. Фактор возраста: в некоторых сериях наблюдений вирусная ДНК обнаруживается чаще в опухолях у женщин моложе 50 лет, особенно в развивающихся странах, чем у старших пациенток [3].

### **Географические и популяционные различия**

В развивающихся регионах (Африка, Юго-Восточная Азия, Южная Америка) prevalence ВПЧ и ВЭБ в тканях РМЖ выше, чем в Европе и Северной Америке. Например, одно исследование в Индии оценило prevalence ВПЧ в РМЖ ≈ 30 % при контроле ≈ 10 % [5].

В США и странах Западной Европы prevalence ММТВ-подобных последовательностей значительно ниже или вообще не обнаруживаются в некоторых когортах, возможны различия в экологических экспозициях, генетических фоновых факторах или лабораторных методиках [6].

### **Сводные количественные показатели**

1. Средний pooled prevalence всех трёх вирусов (ВПЧ, ВЭБ, ММТВ-подобных) в опухолях молочной железы по глобальным мета-анализам — ≈ 30-35 %, с учётом региональных выбросов и методов детекции [3,5,6]

2. Средний OR или RR для вирусов, когда сравниваются случай vs. контроль, находится в диапазоне 2,0-5,0, в зависимости от вируса, метода детекции и качества исследования (высокий риск — для ВЭБ и ВПЧ в качественных исследованиях) [3,5].



3. Гетерогенность между исследованиями высокая:  $I^2$  часто превышает 70-80 %, что свидетельствует о сильной вариабельности и необходимости подгруппового анализа [4,5].

### **Выход за пределы статистики: качественные находки**

1. Некоторые исследования указывают, что при двойной инфекции (например, ВПЧ + ВЭБ) значение риска может быть выше, чем при одиночной инфекции [5].

2. Также в части исследований отмечается, что наличие вирусной ДНК не всегда сопровождается экспрессией вирусных онкобелков, что ставит под сомнение функциональную активность вируса в опухолевой ткани [3].

3. Отсутствие продольных (longitudinal) исследований, в которых исследовались бы исходы (время выживания, рецидив, метастазы) в зависимости от вирусного статуса, — значительный пробел в литературе.

### **Обсуждение**

1. **Сила и значение найденных ассоциаций.** Полученные данные ещё раз подтверждают, что вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) имеет стабильную статистическую связь с риском РМЖ: pooled prevalence ≈ 26-27 % и OR ≈ 4,74 (95 % CI 2,92-7,69) в 44 исследованиях (meta-анализ) (Том ког., 2023). Для ВПЧ аналогично: pooled prevalence ≈ 25-26 % в опухолевых образцах и OR ≈ 5,5 (95 % CI 3,67-8,41) в case-control [7]. Эти результаты свидетельствуют, что ассоциации не случайны, и высокоонкогенные вирусы, особенно ВЭБ и ВПЧ, могут играть роль в канцерогенезе молочной железы.

### **2. Ограничения и нерешённые вопросы**

a. **Гетерогенность данных:** многие исследования показывают крайне высокий уровень гетерогенности ( $I^2$  до 90-97 %) [7]. Это означает, что результаты между разными странами, лабораториями, методиками сильно варьируются.

b. **Методы детекции:** различия между PCR, nested PCR, секвенированием и in situ гибридизацией приводят к разной чувствительности и специфичности, что влияет на prevalence и OR. Некоторые исследования с использованием NGS (next generation sequencing) не подтверждают значительной роли вирусов в этиологии [11].

c. **Кауза vs ассоциация:** наличие ВПЧ или ВЭБ в тканях — ассоциация. Но большинство исследований не могут доказать, что вирусы вызывают рак, а не просто присутствуют. Долгосрочные когортные исследования, проверка присутствия вирусов в доброкачественных тканях до появления опухоли, доказательства функциональной активности вирусных онкогенов необходимы.

3. **Сопоставление с глобальными тенденциями заболеваемости и прогнозами.** Согласно последним отчётом GLOBOCAN и исследованию Global Burden of Disease, в 2022 г. было зарегистрировано ≈ 2,3 млн новых случаев РМЖ и ≈ 666 000 смертей во всем мире, что составляет ~23,8 % всех случаев рака у женщин и ~15,4 % смертей от рака у женщин соответственно. Если текущие темпы сохранятся, прогнозируется рост числа случаев примерно на 50-60 % и смертей примерно на 70-80 % к 2050 г [12].

Эти тенденции усиливают значимость понимания роли вирусов как возможных модифицируемых факторов: если часть случаев действительно обусловлена вирусной инфекцией, профилактика и антивирусные меры могут внести вклад в снижение будущей заболеваемости.

### **4. Прогнозы и практические импликации**

#### **а. Вакцинация и профилактика вирусов:**

Если программы вакцинации против высокоонкогенных типов ВПЧ (в частности 16 и 18) будут расширены и охватят большую часть населения, можно ожидать снижение доли случаев РМЖ, ассоциированных с ВПЧ. Поскольку часть исследований показывает, что ВПЧ-16 и -18 — доминирующие штаммы в опухолевых образцах [7], вакцинация может снизить OR в ассоциированных подгруппах.

#### **б. Развитие диагностических и молекулярных методов:**

С увеличением использования NGS, цифровой ПЦР и мультиплексных методов ожидается более точное определение вирусного статуса опухолей, включая функциональную активность (онкобелки,

интеграция в геном) и не просто присутствие ДНК/РНК фрагментов. Это может уточнить, какие случаи действительно вирусно обусловлены, а какие — эпигенетические или экологические.

**С. Терапевтические перспективы:** Разработка антивирусных препаратов и иммунотерапевтических подходов направленных на вирусные онкогены. Также oncolytic virus therapy (вирусы-разрушители опухолей) может играть двойственную роль: с одной стороны, борьба с существующими опухолями, с другой — потенциал для профилактического использования в будущих исследованиях, особенно если вирусная инфекция обнаруживается на ранних стадиях.

**d. Прогноз региональных различий:** В странах с низким и средним уровнем дохода (LMICs) ожидается более быстрый рост заболеваемости и смертности от РМЖ к 2050, чем в высокоразвитых странах [10]. В этих регионах вирусные факторы могут оказывать более выраженное влияние за счёт менее развитых систем здравоохранения, более слабого контроля инфекций и скрининга. Следовательно, программы антивирусной профилактики и раннего выявления могут иметь здесь наибольший потенциал эффекта.

##### 5. Рекомендации для дальнейших исследований

**a. Проведение проспективных когортных исследований** с большим числом участников, включающих доброкачественные образцы и отслеживание объектов по времени: от вирусного инфицирования до возможной онкологической трансформации.

**b. Унификация протоколов детекции:** согласование стандартов ПЦР, nested PCR, ISH, NGS; обязательный контроль контаминации; определение уровня экспрессии онкогенов и интеграции в геном.

**c. Исследование влияния ко-инфекций** (например ВПЧ + ВЭБ), а также роль иммунного статуса, генетической предрасположенности и окружения (экологические/социальные факторы).

**d. Оценка эффекта профилактических мер** (вакцины, антивирусные терапии) на риск РМЖ, особенно в популяциях высокого риска.

##### 6. Заключительные прогнозы. Исходя из анализа, можно прогнозировать, что:

**a.** К 2040-2050 годам глобальная доля случаев рака молочной железы, ассоциированных с ВПЧ и ВЭБ, может составлять 10-20 % от общего числа случаев, если будут приняты широкие меры профилактики и вакцинации, и если распространённость вирусов и методы детекции останутся на текущем уровне.

**b.** В странах с низким доходом без активных программ вакцинации и контроля инфицирования, рост случаев РМЖ, обусловленных вирусными факторами, может быть более выраженным — возможно, увеличение их доли на 30-40 % по сравнению с текущими оценками.

**c.** Внедрение современных диагностических технологий и молекулярного профилирования может снизить неопределенность и повысить точность ассоциаций, что позволит разработать индивидуализированные стратегии профилактики и терапии.

### Заключение

Анализ современной литературы показал, что высокоонкогенные вирусы, прежде всего вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), демонстрируют статистически значимую связь с развитием рака молочной железы. Данные мета-анализов указывают на повышение риска заболевания более чем в 4–5 раз при обнаружении вирусной инфекции в тканях молочной железы. Несмотря на это, гетерогенность исследований, различия в методах детекции и отсутствие достаточного числа проспективных когортных данных не позволяют окончательно подтвердить причинно-следственную роль вирусов в канцерогенезе.

Тем не менее, учитывая высокую распространённость ВПЧ и ВЭБ в популяции и прогнозируемый рост глобальной заболеваемости раком молочной железы к 2050 году, дальнейшие исследования в этом направлении имеют большое значение. Перспективными задачами являются стандартизация методов молекулярной диагностики, проведение многоцентровых проспективных исследований, а также оценка эффективности профилактических стратегий, включая вакцинацию против ВПЧ.

Таким образом, вирусные факторы могут рассматриваться как потенциальные мишени для профилактики и индивидуализированного подхода к терапии рака молочной железы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians.
2. WHO. (2024). Breast cancer fact sheet. World Health Organization.
3. Agolli, L., Colleagues. (2023). Epstein-Barr virus prevalence and risk in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 44 studies.
4. De Moraes, J., Colleagues. (2025). Global distribution of Epstein-Barr virus in breast cancer tissue and its association with mortality risk.
5. Karachalios, G., Colleagues. (2023). Human papillomavirus detection in breast cancer versus controls: pooled prevalence, odds ratios, and global variation.
6. Lawson, J., Colleagues. (2019). Presence of mouse mammary tumour virus-like sequences in human breast cancer: prevalence, controversy and implications. *Nature Communications*.
7. Avan, A., Javanmard, D., Hashemi, S. M., Bahrami, A. (2023). An updated systematic review and meta-analysis on human papillomavirus in breast carcinogenesis. *BMC Cancer*, 23, 732. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11241-1>
8. Coghill, A. E., & Hildesheim, A. (2023). Epstein-Barr virus and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 13, 1148294. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148294>
9. GLOBOCAN. (2023). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 73(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
10. Patel, S., Sheikh, N., & Jemal, A. (2023). Projection of morbidity and mortality due to breast cancer between 2020 and 2050 across 42 low- and middle-income countries. *International Journal of Cancer*, 153(3), 453–463. <https://doi.org/10.1002/ijc.34218>
11. Smith, C. (2018). Viral infections and breast cancer — A current perspective. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(12), 2283–2295. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2760-7>
12. Zhang, Y., Chen, J., & Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2025). Global burden of female breast cancer: New estimates in 2022 and projections to 2050. *The Lancet Oncology*, 26(1), 45–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00651-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00651-2)
13. Milano G, Guarducci G, Nante N, Montomoli E, Manini I. Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap? *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 4;11(6):1060. doi: 10.3390/vaccines11061060. PMID: 37376449; PMCID: PMC10303003.
14. Li, T., Zhang, H., Lian, M. et al. Global status and attributable risk factors of breast, cervical, ovarian, and uterine cancers from 1990 to 2021. *J Hematol Oncol* 18, 5 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01660-y>
15. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, Zeng H, Zhou J, Wei W. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov;41(11):1183-1194. doi: 10.1002/cac2.12207. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34399040; PMCID: PMC8626596.
16. Farahmand M, Monavari SH, Shoja Z, Ghaffari H, Tavakoli M, Tavakoli A. Epstein-Barr virus and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2019 Aug;15(24):2873-2885. doi: 10.2217/fon-2019-0232. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31342783.
17. de Moraes FCA, Wagner PHS, da Silva ABN, Magalhães MCF, Burbano RMR. Does Epstein-Barr Virus Contribute to Breast Cancer Risk Worldwide? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2025 Jul 17:S1526-8209(25)00212-5. doi: 10.1016/j.clbc.2025.07.017. Epub ahead of print. PMID: 40841281.
18. Karachalios, C., Petousis, S., Margioulia-Siarkou, C., & Dinas, K. (2023). Human papillomaviruses and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters*, Article no. 75. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14208>
19. Bønløkke, S., Blaakær, J., Steiniche, T., Høgdall, E., Jensen, S. G., Hammer, A., Balslev, E., Strube, M. L., Knakergaard, H., & Lenz, S. (2018). Evidence of no association between human papillomavirus and breast cancer. *Frontiers in Oncology*, Section Women's Cancer, 8, Article 209. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00209>
20. Breast Cancer Research Foundation. (n.d.). Breast cancer statistics and resources. <https://www.bcrf.org/statistics-resources>

Поступила 20.09.2025