

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.1.3. Otorhinolaryngology, 3.1.2. Maxillofacial surgery, 3.1.7. Dentistry /

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.3. Оториноларингология, 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия, 3.1.7. Стоматология

## Serological Profile of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Oral and Laryngeal Cancer

M.A. Engibaryan, T.A. Zykova, I.V. Pustovaya, E.A. Solovova, N.A. Chertova

National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Contacts: Zykova Tatyana Alekseevna – e-mail: tatiana2904@yandex.ru

## Серологический профиль инфицирования вирусом Эпштейна-Барр у больных раком гортани и полости рта

М.А. Енгибарян, Т.А. Зыкова, И.В. Пустовая, Е.А. Соловова, Н.А. Чертова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Контакты: Зыкова Татьяна Алексеевна – e-mail: tatiana2904@yandex.ru

## 口腔癌与喉癌患者 Epstein-Barr 病毒感染的血清学谱

M.A. Engibaryan, T.A. Zykova, I.V. Pustovaya, E.A. Solovova, N.A. Chertova

俄罗斯联邦卫生部国家肿瘤学医学研究中心, 俄罗斯, 罗斯托夫-顿河

联系人: Zykova Tatyana Alekseevna – 电子邮箱: tatiana2904@yandex.ru

**Objective.** The purpose of this study was to determine the serological profile of Epstein-Barr virus infection in patients with oral cavity (OCC) and laryngeal (LC) cancer.

**Material and methods:** A total of 48 patients in the study group were examined, with a mean age of  $60.3 \pm 2.3$  years; all were male; 24 patients had OCC (Ia), and 24 patients had LC (Ib). The control groups included 44 patients with hematologic oncology,  $59.5 \pm 0.9$  years old (Group II), and 30 patients without oncological pathology,  $30.7 \pm 4.7$  years old (Group III). All controls underwent IgA/IgM/IgG testing to VCA, IgG to EA, and EBNA using ELISA. The positivity rate (PR) was calculated to assess the intensity of the immune response.

**Results.** Antibodies of classes A, M and/or G to various EBV proteins were present in 100.0% of patients with LC/OCC; 97.7% of patients with hematologic oncology, and 86.7% ( $p=0.019$ ) of controls without oncological pathology. IgA VCA in the main group were 2.7 times more common than in group II (50.0% vs 18.2%;  $p=0.0013$ ) and 2.5 times more common than in group III (50.0% vs 20.0%;  $p=0.0071$ ). IgG EA were present 2.1 times more often in patients of the main group compared to group II (58.3% vs 27.3%;  $p=0.025$ ) and 2.9 times more often compared to group III (58.3% vs 20.0%;  $p=0.0008$ ), and a complex of serological markers of active infection in various combinations in patients with LC/OCC was 1.7 times more often than in other study groups (66.7% vs 38.6%;  $p=0.0013$  and 66.7% vs 40.0%;  $p=0.0071$ ). The most common antibody profile in the main group was IgA VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA (33.3%), characteristic of the reactivation stage of EBV infection. In hematological oncology patients, this profile was 7.4 times less common (4.5%;  $p=0.0004$ ), and was not observed at all in patients without cancer ( $p=0.0001$ ). The IgG VCA+IgG EBNA profile, characteristic of the latent stage of EBV, was, in contrast, less common than in both control groups (54.5%;  $p=0.033$ ) in hematological oncology patients and 46.6% in patients without cancer).

**Conclusion.** Studying not just one antibody class, but a serological profile that includes a combination of antibodies to a wide range of viral proteins, is a promising approach for the formation of risk groups for the development of EBV-associated tumors.

**Keywords:** laryngeal cancer, oral cavity cancer, serological profile, Epstein-Barr virus, antibodies, seroprevalence

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**For citation:** Engibaryan M.A., Zykova T.A., Pustovaya I.V., Solovova E.A., Chertova N.A. Serological Profile of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Oral and Laryngeal Cancer. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(1):12–19

**Doi:** 10.25792/HN.2026.14.1.12-19

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Цель:** изучить серологический профиль инфицирования вирусом Эпштейна–Барр у больных раком органов полости рта (РОПР) и гортани (РГ).

**Материал и методы:** Обследованы 48 мужчин основной группы, средний возраст  $60,3 \pm 2,3$  года, 24 – РГ (Ia), у 24 – РОПР (Ib). Контрольные группы – 44 онкогематологических больных  $59,5 \pm 0,9$  года (II) и 30 человек без онкологической патологии  $30,7 \pm 4,7$  года (III). Всем определяли IgA/IgM/IgG к viral capsid antigen (VCA), IgG к early antigen (EA) и Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen (EBNA) методом иммуноферментного анализа. Для оценки интенсивности иммунного ответа рассчитывали коэффициент позитивности.

**Результаты:** Антитела (АТ) классов А, М и/или G к различным белкам ВЭБ имели 100,0% больных РГ/РОПР, 97,7% онкогематологических больных и 86,7% ( $p=0,019$ ) пациентов без онкологической патологии. IgA VCA в основной группе были в 2,7 раза чаще, чем в группе II (50,0% vs 18,2%;  $p=0,0013$ ) и 2,5 раза чаще, чем в группе III (50,0% vs 20,0%;  $p=0,0071$ ). IgG EA в 2,1 раза чаще присутствовали у больных основной группы по сравнению со II (58,3% vs 27,3%;  $p=0,025$ ) и в 2,9 раза чаще по сравнению с III (58,3% vs 20,0%;  $p=0,0008$ ) группой, а комплекс серологических маркеров активной инфекции в различных сочетаниях у больных РГ/РОПР – в 1,7 раза чаще, чем в других исследуемых группах (66,7% vs 38,6%;  $p=0,0013$  и 66,7% vs 40,0%;  $p=0,0071$ ). Чаще других в основной группе встречался профиль АТ IgA VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA (33,3%), характерный для стадии реактивации ВЭБ-инфекции. У онкогематологических больных этот профиль встречался в 7,4 раза реже (4,5%;  $p=0,0004$ ), а больных без онкологической патологии не встречался вовсе ( $p=0,0001$ ). Профиль IgG VCA+IgG EBNA, характерный для латентной стадии ВЭБ, напротив, встречался реже, чем в обеих контрольных группах (54,5%;  $p=0,033$ ) у онкогематологических больных и 46,6% у больных без онкологической патологии).

**Заключение:** Исследование не одного класса АТ, а серологического профиля, включающего сочетание АТ к широкому спектру вирусных белков, является перспективным направлением для формирования групп риска развития ВЭБ-ассоциированных опухолей.

**Ключевые слова:** рак гортани, рак полости рта, серологический профиль, вирус Эпштейна–Барр, антитела, серопревалентность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Енгибарян М.А., Зыкова Т.А., Пустовая И.В., Соловова Е.А., Чертова Н.А. Серологический профиль инфицирования вирусом Эпштейна–Барр у больных раком гортани и полости рта. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(1):12–19

**Doi:** 10.25792/HN.2026.14.1.12-19

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

目的：本研究旨在确定口腔（OCC）和喉（LC）癌患者 Epstein–Barr 病毒感染的血清学谱。

材料与方法：共检查研究组 48 例患者，平均年龄  $60.3 \pm 2.3$  岁；均为男性；其中 24 例为 OCC (Ia)，24 例为 LC (Ib)。对照组包括 44 例血液系统肿瘤患者， $59.5 \pm 0.9$  岁 (II 组)，以及 30 例无肿瘤学病理患者， $30.7 \pm 4.7$  岁 (III 组)。所有对照者均采用 ELISA 检测针对 VCA 的 IgA/IgM/IgG、针对 EA 的 IgG 以及 EBNA。计算阳性率 (PR) 以评估免疫应答强度。

结果：LC/OCC 患者中 100.0% 存在针对不同 EBV 蛋白的 A、M 和/或 G 类抗体；血液系统肿瘤患者为 97.7%；无肿瘤学病理对照者为 86.7% ( $p=0.019$ )。主组 IgA VCA 的发生率为 II 组的 2.7 倍 (50.0% vs 18.2%； $p=0.0013$ )，为 III 组的 2.5 倍 (50.0% vs 20.0%； $p=0.0071$ )。主组 IgG EA 的出现频率较 II 组高 2.1 倍 (58.3% vs 27.3%； $p=0.025$ )，较 III 组高 2.9 倍 (58.3% vs 20.0%； $p=0.0008$ )；并且，LC/OCC 患者以不同组合出现的活动性感染血清学标志物复合体较其他研究组高 1.7 倍 (66.7% vs 38.6%； $p=0.0013$ )；以及 66.7% vs 40.0%； $p=0.0071$ )。主组最常见的抗体谱为 IgA VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA (33.3%)，其特征为 EBV 感染再激活阶段。在血液系统肿瘤患者中，该谱少见 7.4 倍 (4.5%； $p=0.0004$ )，在无肿瘤患者中完全未观察到 ( $p=0.0001$ )。相反，IgG VCA+IgG EBNA 谱 (EBV 潜伏阶段特征) 更少见：与两对照组相比，血液系统肿瘤患者为 54.5% ( $p=0.033$ )，无癌患者为 46.6%。

结论：研究不仅限于单一抗体类别，而是包含针对广泛病毒蛋白的抗体组合的血清学谱，是形成 EBV 相关肿瘤发生风险组的一种有前景的方法。

关键词：喉癌，口腔癌，血清学谱，Epstein–Barr 病毒，抗体，血清流行率

利益冲突：作者声明无利益冲突。

经费来源：本研究未获得任何经费资助。

引用格式: Engibaryan M.A., Zykova T.A., Pustovaya I.V., Solovova E.A., Chertova N.A. Serological Profile of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Oral and Laryngeal Cancer. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(1):12–19

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.12-19

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

## Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) представляет собой вирус герпеса человека, связанный с различными видами рака. Обладая уникальными биологическими свойствами, ВЭБ способен бессимптомно инфицировать более 90% населения планеты, выступая при этом этиологическим агентом ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний [1–3]. Причастность к возникновению одних убедительно доказана (назофарингеальная карцинома – НФК, эндемическая лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина), других – в частности рака гортани (РГ) и рака органов полости рта (РОПР), по-прежнему, является предметом дискуссий [4–11]. Интерес исследователей к поиску взаимосвязи ВЭБ с опухолями головы и шеи абсолютно обоснован: органы ротовой полости становятся входными воротами инфекции. У инфицированных лиц ВЭБ часто обнаруживается в полости рта и глоточной лимфоидной ткани, при этом В-лимфоциты являются первичным резервуаром вируса, что в результате приводит к стойкой латентной инфекции в В-лимфоцитах и продуктивной инфекции в эпителии слизистой оболочки полости рта [12]. Было показано более неблагоприятное течение ВЭБ-позитивного рака полости рта, что может свидетельствовать о вовлеченности вируса в патологический процесс [13, 14]. Тем не менее мнения исследователей о причастности ВЭБ к данной патологии разнятся.

РГ, как правило, ассоциируют с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В то же время, по собственным неопубликованным данным, при обследовании биоптатов ткани опухоли у больных РГ/раком гортаноглотки ДНК ВПЧ была обнаружена только у 8%, а ДНК ВЭБ – у 56%, причем у 16% с высокой вирусной нагрузкой. В другом нашем исследовании частота инфицирования ВПЧ опухолевой ткани при плоскоклеточном РГ составила только 7,7%, а ВЭБ – 73,1%. ВЭБ-инфицирование заметно снижало частоту стабилизации и регрессии опухоли [15].

Серологические тесты на антитела (АТ), специфичные для антигенов ВЭБ, можно использовать не только для определения статуса инфицирования и дифференциальной диагностики с другими патогенами. Диагностическая ценность серологического тестирования была убедительно доказана и широко используется для скрининга НФК [2, 16–18].

В крови пациентов с НФК были обнаружены высокие уровни АТ к ВЭБ, в частности АТ IgA VCA (viral capsid antigen), early antigen (EA) и Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen (EBNA1). Диагностическая ценность серологического тестирования, особенно комбинации IgA VCA и IgA EBNA1, была убедительно доказана и широко используется для скрининга НФК [2, 16–19].

В то же время данные об особенностях ВЭБ-специфического гуморального ответа у пациентов с опухолями иных локализаций области головы и шеи немногочисленны.

**Цель настоящего исследования** – изучить серологический профиль инфицирования ВЭБ у больных РОПР и РГ.

## Материал и методы

В исследование были включены 48 больных, проходивших лечение на базе отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ (группа I – основная). Группа I была сформирована методом случайной выборки. Средний возраст больных составлял 60,3±2,3 года, все – мужчины. У 24 больных был подтвержден РГ (группа Ia), еще у 24 (группа Ib) – РОПР, в т.ч. рак слизистой оболочки дна полости рта – 12, рак слизистой оболочки верхней челюсти 4, рак твердого неба – 4, рак языка – 4. По гистологической структуре 44 (91,7%) опухолей относились к плоскоклеточному раку с ороговением, 4 (8,3%) – аденокарциному раку. Стадия I выявлена у 4 (8,3%) пациентов, II – 0, III – у 28 (58,4%), IV – у 16 (33,3%) больных. Из числа плоскоклеточных раков высокодифференцированными были 4 (9,1%), умеренно дифференцированными – 28 (63,6%), низкодифференцированными – 12 (27,3%). Метастазы в лимфоузлы выявлены у 16 (33,3%) больных.

В качестве контроля были взяты 44 больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфоидной и кровяной ткани, в т.ч. лимфомой Ходжкина – 23, неходжкинскими лимфомами – 15, множественной миеломой – 6, проходивших первичное обследование в тот же период времени, средний возраст 59,5±0,9 года (группа II – контрольная) и 30 человек без онкологической патологии, но с наличием на момент обследования длительной лихорадки, увеличенными лимфоузлами, симптомами интоксикации, средний возраст 30,7±4,7 года (группа III – контрольная). У всех больных основной и контрольных групп в сыворотке крови определяли АТ (IgA/IgM/IgG) к вирусному капсидному белку (VCA), IgG к раннему (EA) и ядерному (EBNA) антигенам ВЭБ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) и Euroimmun (Германия). Для стандартизации результатов ИФА и проведения сравнительной оценки интенсивности специфического иммунного ответа рассчитывали коэффициент позитивности (КП) – отношение оптической плотности образца к критическому значению, заданному производителем реагентов. Уровень КП расценивали как низкий, если его значение находилось в пределах 1,1–5,0, как средний – в пределах 5,1–14,9, как высокий – ≥15,0 для IgG VCA и IgG EBNA, 1,1–2,0, 2,1–3,9 и ≥5,0 – для IgA VCA и IgM VCA, 1,1–2,0, 2,1–6,9 и ≥7,0 – для IgG EA.

В работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава РФ (выписка из протокола заседания №30/1 от 18.12.2015). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Статистическую обработку данных проводили в соответствии с общепринятыми методами с использованием пакета приклад-

ных программ Microsoft Office Excel и программного пакета Statistica 13.0. Для сравнения качественных показателей (частот) применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

АТ А, М и/или G к различным белкам ВЭБ имели 100,0% больных РГ/РОПР, 97,7% онкогематологических больных и 86,7% ( $p1=0,019$ ) пациентов без онкологической патологии (табл. 1). То есть абсолютное большинство больных основной и обеих контрольных групп ранее были инфицированы ВЭБ. В группе больных РГ/РОПР статистически значимо чаще определялись серологические маркеры активной инфекции. Так, сывороточные IgA к вирусному капсидному антигену в основной группе мы обнаружили в 2,7 раза чаще, чем у онкогематологических больных (50,0% vs 18,2%;  $p1=0,0013$ ) и 2,5 раза чаще, чем у лиц без онкологической патологии (50,0% vs 20,0%;  $p1=0,0071$ ). IgG к раннему антигену ВЭБ в 2,1 раза чаще присутствовали у больных основной группы по сравнению с онкогематологическими больными (58,3% vs 27,3%;  $p1=0,025$ ) и в 2,9 раза чаще по сравнению с лицами без онкологической патологии (58,3% vs 20,0%;  $p1=0,0008$ ), а комплекс серологических маркеров активной инфекции в различных сочетаниях у больных РГ/РОПР в 1,7 раза чаще, чем в других исследуемых группах (66,7% vs 38,6%;  $p1=0,0013$  и 66,7% vs 40,0%;  $p1=0,0071$ ). И только IgM к капсидному антигену ВЭБ чаще была определена у онкогематологических больных (15,9%).

Комплекс серологических маркеров активной ВЭБИ в группах больных групп Ia и Ib был обнаружен одинаково часто:

у 16 (66,7%) из 24 больных в каждой группе. Что касается IgG к капсидному и ядерному антигенам вируса, то они присутствовали у 100,0% больных основной группы, реже были выявлены у онкогематологических больных (IgG VCA у 97,7%, IgG EBNA у 84,1%;  $p1=0,0044$ ), еще реже у лиц без онкологической патологии (IgG VCA у 80,0%;  $p1=0,0023$ , IgG EBNA у 66,7%;  $p1 < 0,00001$ , табл. 1). Частота обнаружения различных классов АТ к антигенам ВЭБ между группами онкогематологических больных и без онкологической патологии статистически значимо не отличалась, за исключением IgG к капсидному антигену. Только у одного больного из числа больных III группы были обнаружены IgA к капсидному антигену ВЭБ при отсутствии всех других классов АТ.

При оценке интенсивности иммунного ответа мы установили, что для IgA VCA во всех группах был более характерен низкий уровень АТ. То же можно сказать и в отношении IgG EA во II и III контрольных группах, а вот в основной группе этот класс АТ одинаково часто был представлен низким и средним уровнями. Напротив, высокий уровень IgG к капсидному антигену ВЭБ присутствовал у абсолютного большинства больных основной групп (91,7%) и значительного числа больных обеих контрольных групп (77,3%;  $p1=0,0001$  и 53,3%;  $p2=0,0286$ , табл. 2). Низкий уровень IgG VCA и отсутствие АТ в основной группе не наблюдали. Похожую закономерность мы наблюдали и в отношении IgG к ядерному антигену ВЭБ: во всех исследуемых группах наиболее представленными были АТ с высоким уровнем КП. В то же время, если соотношение процента пациентов с высоким и средним уровнем IgG VCA составляло 11,0 в I, 4,9 – во II и 2,0 – в III группах, то такой же показатель для IgG EBNA был

Таблица 1. Серологические маркеры ВЭБ-инфекции  
Table 1. Serological markers of EBV infection

| Параметры/Parameters  | Группа I/Group I (n=48) |       |             | Группа II/Group II (n=44) |                                    |             | Группа III/Group III (n=30) |  |             |
|---|-------------------------|-------|-------------|---------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------------|--|-------------|
|   | «+»                     | %     | КП/PR (M±m) | «+»                       | %                                  | КП/PR (M±m) | «+»                         | %  | КП/PR (M±m) |
| Серопревалентность/Seroprevalence   | 48                      | 100,0 | -           | 43                        | 97,7                               | -           | 26                          | 86,7<br>$p1=0,019$<br>$F1=0,086$                               | -           |
| Комплекс серологических маркеров активной инфекции (IgA VCA/IgM VCA/IgG EA) в разных сочетаниях/A complex of serological markers of active infection (IgA VCA/IgM VCA/IgG EA) in different combinations | 32                      | 66,7  | -           | 17                        | 38,6<br>$p1=0,0063$<br>$F1=0,0787$ | -           | 12                          | 40,0<br>$p1=0,0189$<br>$F1=0,068$                              | -           |
| IgA VCA   | 24                      | 50,0  | 1,6±0,4     | 8                         | 18,2<br>$p1=0,0013$<br>$F1=0,111$  | 1,9±0,4     | 6                           | 20,0<br>$p1=0,0071$<br>$F1=0,090$                              | 2,3±1,2     |
| IgM VCA   | 0                       | 0,0   | -           | 7                         | 15,9<br>$p1=0,0044$<br>$F1=0,089$  | 2,2±0,7     | 2                           | 6,7  | 13,0±0,2    |
| IgG VCA   | 48                      | 100,0 | 16,6±0,7    | 43                        | 97,7                               | 16,4±0,6    | 24                          | 80,0<br>$p1=0,0023$<br>$F1=0,135$<br>$p2=0,0156$<br>$F2=0,088$ | 15,8±1,2    |
| IgG EA  | 28                      | 58,3  | 3,1±0,8     | 12                        | 27,3<br>$p1=0,0025$<br>$F1=0,097$  | 5,6±1,4     | 6                           | 20,0<br>$p1=0,0008$<br>$F1=0,141$                              | 5,2±3,9     |
| IgG EBNA  | 48                      | 100,0 | 14,6±1,0    | 37                        | 84,1<br>$p1=0,0044$<br>$F1=0,089$  | 13,6±0,9    | 20                          | 66,7<br>$p1 < 0,00001$<br>$F1=0,235$                           | 11,7±2,0    |

Примечание. n – число обследованных больных, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, «+» – положительный результат, 1 – статистически значимые отличия от I группы, 2 – статистически значимые отличия от II группы.

Notes. n – number of examined patients, M – arithmetic mean, m – standard error of the mean, «+» – positive result, PR – positivity rate, 1 – statistically significant differences from group I, 2 – statistically significant differences from group II.

значительно ниже: 1,8, 1,7 и 1,7 соответственно. Интенсивность иммунного ответа у больных групп Ia и Ib также не отличалась: КП составил  $6,1 \pm 0,9$  при РГ и  $6,1 \pm 0,7$  при РОПР.

Наибольшим разнообразием серологических профилей (12 вариантов) отличалась группа онкогематологических больных. У лиц без онкологической патологии мы установили 7, а больных РГ/РОПР только 4 варианта. Чаще других в основной группе встречался профиль АТ с сочетанием IgA VCA, IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA (33,3%), характерный для стадии реактивации ВЭБ-инфекции. У онкогематологических больных этот профиль был выявлен в 7,4 раза реже ( $4,5\%$ ;  $p=0,0004$ ), а у больных без онкологической патологии не встречался вовсе ( $p=0,0001$ , табл. 3). Примечательно, что у больных РГ выявлено существенное преобладание (50,0%) данного профиля по сравнению с остальными, а вот среди РОПР явного преобладания определенного серологического профиля мы не наблюдали. Вторым наиболее часто встречающимся профилем АТ (33,3%) в основной группе было сочетание IgG к капсидному и ядерному антигенам ВЭБ (IgG VCA+IgG EBNA), характерное для латентной стадии ВЭБ-инфекции. Этот профиль, напротив, встречался реже, чем в обеих контрольных группах, где он был максимально представлен (54,5% у онкогематологических больных и 46,6% у пациентов без онкологической патологии). Помимо

указанного, для обеих контрольных групп вторым по частоте встречаемости был профиль с сочетанием IgG к капсидному, раннему и ядерному антигенам (IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA, табл. 3).

## Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о высокой инфицированности ВЭБ пациентов всех обследуемых групп. И если у лиц без онкологических заболеваний был установлен достаточно высокий уровень инфицированности, достигающий 86,7% и соответствующий популяционному [1, 20], то именно при РГ/РОПР она была тотальной (100,0%).

А.Е. Coghil и соавт. подчеркивают важность не только IgA, но и IgG к белкам ВЭБ для стратификации риска онкологического заболевания, т.к. IgA являются короткоживущими АТ, вырабатываемыми в ответ на недавнее воздействие патогена на поверхности слизистых оболочек, а IgG более распространенный вид АТ, отражающий долгосрочное воздействие патогена [2]. Поэтому в своем исследовании мы оценивали различные классы АТ к ВЭБ. Статистически значимо большая частота выявления как отдельных маркеров острой инфекции (IgA VCA 50% против 18,2 и 20%, IgG EA 58,3% против 27,3 и 20%), так и их комплекса

Таблица 2. Интенсивность иммунного ответа к ВЭБ-инфекции (по КП)  
Table 2. Intensity of the immune response to EBV infection (by PR)

| Тип АТ/<br>Antibodies type | Группа/Group                | Уровень КП, n (%) / PR level, n (%)                                    |  |   |   |
|----------------------------|-----------------------------|--|--|---|---|
|                            |                             | Нет АТ/Lack of antibodies  | Низкий/Low                             | Средний/Intermediate                    | Высокий/High  |
| IgA VCA                    | Группа I/Group I (n=48)     | 24 (50,0)  | 16 (33,3)                              | 8 (16,7)                                | 0 (0,0)   |
|                            | Группа II/Group II (n=44)   | 36 (81,8)<br>$p^1=0,0013$<br>$F^1=0,111$                               | 5 (11,4)<br>$p^1=0,011$<br>$F^1=0,068$ | 3 (6,8)                                 | 0 (0,0)   |
|                            | Группа III/Group III (n=30) | 24 (80,0)<br>$p^1=0,007$<br>$F^1=0,090$                                | 4 (13,3)<br>$p^1=0,008$<br>$F^1=0,077$ | 2 (6,7)                                 | 0 (0,0)   |
| IgM VCA                    | Группа I/Group I (n=48)     | 48 (100,0)   | 0 (0,0)                                | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)   |
|                            | Группа II/Group II (n=44)   | 37 (84,1)<br>$p^1=0,044$<br>$F^1=0,089$                                | 5 (11,4)<br>$p^1=0,022$<br>$F^1=0,063$ | 1 (2,3)                                 | 1 (2,3)   |
|                            | Группа III/Group III (n=30) | 28 (93,3)  | 0 (0,0)                                | 2 (6,7)                                 | 0 (0,0)   |
| IgG VCA                    | Группа I/Group I (n=48)     | 0 (0,0)  | 0 (0,0)                                | 4 (8,3)                                 | 44 (91,7)   |
|                            | II группа/Group II, n=44    | 1 (2,3)  | 2 (4,5)                                | 7 (15,9)                                | 34 (77,3)   |
|                            | Группа III/Group III (n=30) | 6 (20,0)<br>$p^1=0,0023$<br>$F^1=0,133$<br>$p^2=0,0156$<br>$F^2=0,088$ | 0 (0,0)                                | 8 (26,7)<br>$p^1=0,0328$<br>$F^1=0,061$ | 16 (53,3)<br>$p^1=0,0001$<br>$F^1=0,195$<br>$p^2=0,0286$<br>$F^2=0,063$ |
| IgG EA                     | Группа I/Group I (n=48)     | 16 (33,3)  | 16 (33,3)                              | 16 (33,3)                               | 0 (0,0)   |
|                            | Группа II/Group II (n=44)   | 30 (68,2)<br>$p^1=0,0008$<br>$F^1=0,121$                               | 7 (15,9)<br>$p^1=0,045$<br>$F^1=0,404$ | 2 (4,5)<br>$p^1=0,0004$<br>$F^1=0,131$  | 5 (11,4)<br>$p^1=0,022$<br>$F^1=0,063$                                  |
|                            | Группа III/Group III (n=30) | 24 (80,0)<br>$p^1=0,0001$<br>$F^1=0,21$                                | 4 (13,3)                               | 0 (0,0)                                 | 1 (3,3)   |
| IgG EBNA                   | Группа I/Group I (n=48)     | 0 (0,0)  | 4 (8,3)                                | 16 (33,3)                               | 28 (58,4)   |
|                            | Группа II/Group II (n=44)   | 7 (15,9)<br>$p^1=0,0044$<br>$F^1=0,089$                                | 5 (11,4)                               | 12 (27,3)                               | 20 (45,4)   |
|                            | Группа III/Group III (n=30) | 10 (33,3)<br>$p^1<0,0001$<br>$F^1=0,235$                               | 4 (13,4)                               | 6 (20,0)                                | 10 (33,3)<br>$p^1=0,027$<br>$F^1=0,059$                                 |

Примечание. n – число больных,  $p^1$  – статистически значимые отличия от I группы,  $p^2$  – статистически значимые отличия от II группы.

Notes. n – number of patients,  $p^1$  – statistically significant differences from group I,  $p^2$  – statistically significant differences from group II.

Таблица 3. Серологический профиль ВЭБИ  
Table 3. Serological profile of EBV infection

| Вариант профиля/Profile variant                | Группа I/Group I (n=48) | Группа II/Group II (n=44)                                   | Группа III/Group III (n=30)                                 |
|--|-------------------------|---|---|
| IgA VCA+IgG VCA+IgG EBNA, n (%)                | 4 (8,3)                 | 2 (4,5)   | 0 (0,0)   |
| IgA VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA, n (%)         | 16 (33,3)               | 2 (4,5)<br>p <sup>1</sup> =0,0004<br>F <sup>1</sup> =0,131  | 0 (0,0)<br>p <sup>1</sup> =0,0001<br>F <sup>1</sup> =0,161  |
| IgA VCA+IgM VCA+IgG VCA+IgG EA, n (%)          | 0 (0,0)                 | 1 (2,3)   | 2 (6,7)   |
| IgA VCA+IgM VCA+IgG VCA+IgG EBNA, n (%)        | 0 (0,0)                 | 1 (2,3)   | 0 (0,0)   |
| IgA VCA+IgM VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA, n (%) | 0 (0,0)                 | 2 (4,5)   | 0 (0,0)   |
| IgM VCA+IgG VCA+IgG EBNA, n (%)                | 0 (0,0)                 | 2 (4,5)   | 2 (6,7)   |
| IgM VCA+IgG VCA+IgG EA, n (%)                  | 0 (0,0)                 | 1 (2,3)   | 0 (0,0)   |
| IgG VCA+IgG EBNA, n (%)                        | 16 (33,3)               | 24 (54,5)<br>p <sup>2</sup> =0,033<br>F <sup>2</sup> =0,045 | 14 (46,6)   |
| IgG VCA+IgG EA, n (%)                          | 0 (0,0)                 | 1 (2,3)   | 0 (0,0)   |
| IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA, n (%)                 | 12 (25,0)               | 5 (11,4)  | 4 (13,3)  |
| IgG VCA, n (%)                                 | 0 (0,0)                 | 2 (4,5)   | 2 (6,7)   |
| IgA VCA, n (%)                                 | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)   | 2 (6,7)   |
| Отсутствие AT/Lack of antibodies, n (%)        | 0 (0,0)                 | 1 (2,3)   | 4 (13,3)<br>p <sup>1</sup> =0,0192<br>F <sup>1</sup> =0,086 |

Примечание. n – число больных, p<sup>1</sup> – статистически значимые отличия от I группы, p<sup>2</sup> – статистически значимые отличия от II группы.  
Notes. n – number of patients, p<sup>1</sup> – statistically significant differences from group I, p<sup>2</sup> – statistically significant differences from group II.

(66,7% против 38,6 и 40%) в основной группе по сравнению с обеими контрольными группами свидетельствует об активном и долговременном воздействии вируса на организм. В нашем исследовании IgA VCA у больных РГ/РОПР регистрировались чаще, чем в контрольных группах, но реже чем с НФК на эндемичных территориях [2, 16, 17].

У больных основной группы частота выявления IgG VCA и IgG EBNA была одинаковой и составила 100% в обеих группах. В обеих контрольных группах, напротив, был установлен более высокий уровень превалентности IgG VCA по сравнению с IgG EBNA, что соответствует закономерности, показанной Т.В. Соломай и соавт. при обследовании жителей Москвы с инфекционным мононуклеозом [21]. В том же исследовании частота выявления IgG EA, являющегося маркером реактивации ВЭБ, составила 17,8 (17,5–18,1) на 100 обследованных, что соответствует уровню распространенности данного маркера в группе III (20,0%) и значительно ниже его в основной (58,3%) и группе II (27,3%). Более того, высокие уровни интенсивности иммунного ответа, оцениваемого по КП, статистически значимо чаще регистрировались именно для IgG VCA и IgG EBNA при РГ/РОПР. Таким образом, комплексное выявление маркеров ВЭБ-инфекции может сделать оценку рисков онкологического заболевания более надежной и полноценной.

Использование разных сочетаний AT к ВЭБ (серологических профилей) позволяет разграничить отдельные клинические состояния, связанные с инфицированием этим вирусом. Наличие IgG VCA и IgM VCA при отсутствии IgG EBNA указывает на острую инфекцию, тогда как наличие IgG VCA и IgG EBNA при отсутствии IgM VCA типично для перенесенной инфекции. Эти профили охватывают подавляющее большинство ситуаций, встречающихся в повседневной клинической практике. Только при одном типе рака, ассоциированного с ВЭБ (НФК), выявляется характерный серологический профиль: высокие уровни IgA VCA и EA в результате ее развития на слизистой оболочке носоглотки [22].

В группе РГ/РОПР двумя наиболее часто встречающимися профилями были IgG VCA+IgG EBNA и IgA VCA+IgG VCA+IgG EA+IgG EBNA. И если первый профиль, характерный для латентной ВЭБ-инфекции, чаще был определен в контрольных группах, то второй, присущий стадии реактивации, напротив, чаще в основной. Оставшиеся два профиля AT, выявленные в основной группе, также свидетельствовали о стадии реактивации, но в одном случае отсутствовала выработка либо произошла утрата IgA VCA, в другом – IgG EA. То есть суммарно в группе больных РГ/РОПР преобладали профили AT, свойственные для состояния реактивации ВЭБ-инфекции. Более узкий спектр серологических профилей в основной группе, на наш взгляд, свидетельствует об однонаправленности гуморального ответа у больных данной категории. Нетипичные серологические профили, например, изолированный IgG VCA, встречающийся в случаях перенесенной инфекции с потерей или исчезновением IgG EBNA, или острой инфекции с отсроченным или ранним исчезновением VCA IgM, а также изолированный IgA VCA мы обнаружили только в контрольных группах.

Безусловно, наше исследование имеет ограничения. Так, при отборе пациентов методом случайной выборки в исследование попали только мужчины, что, с одной стороны, не позволило нам оценить гендерные различия, а с другой стороны, отражает истинное соотношение заболеваемости РГ/РОПР в зависимости от пола [23].

## Заключение

Данное исследование показало явную вовлеченность ВЭБ в процесс онкогенеза при РГ/РОПР, пока трудно судить в каком качестве, вероятнее всего, в качестве кофактора. В ходе настоящей работы были выявлены существенные различия в частоте встречаемости, уровне отдельных классов AT и серологических профилях в основной и контрольных группах.

Исследование не одного класса АТ, а серологического профиля, включающего сочетание АТ к широкому спектру вирусных белков, является перспективным направлением для скрининга и формирования групп риска развития ВЭБ-ассоциированных опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4(10):757–68. Doi: 10.1038/nrc1452.
- Coghill A.E., Pfeiffer R.M., Proietti C., et al. Identification of a novel, EBV-based antibody risk stratification signature for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(6):1305–14. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1929.
- Prabhu S.R., Wilson D.F. Evidence of Epstein-Barr virus association with head and neck cancers: a review. *J. Can. Dent. Assoc.* 2016;82;g2. [PMID: 27548665].
- Wilms T., Khan G., Coates P.J., et al. No evidence for the presence of Epstein-Barr virus in squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184201. Doi: 10.1371/journal.pone.0184201.
- Pankam J., Laphanasupkul P., Kitkumthorn N., et al. Analysis of Epstein-Barr virus infection in oral potentially malignant disorders and oral cancer: a cross-sectional study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2023;13(3):221–8. Doi: 10.4103/jispcd.JISPCD\_235\_22.
- Liberalo C., Soloperto D., Marchioni A., et al. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12913. Doi: 10.3390/ijms241612913.
- Ayee R., Ofori M.E.O., Wright E., Quaye O. Epstein Barr virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans. *J. Cancer.* 2020;11(7):1737–50. Doi: 10.7150/jca.37282.
- Yang D., Shi Y., Tang Y., et al. Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: a review. *J. Cancer.* 2019;10(19):4455–62. Doi: 10.7150/jca.34016.
- Кирьянов С.А., Левина Т.А., Поляков А.П. и др. Выявление геномной ДНК вируса Эпштейна–Барр в тканях рака слизистой оболочки полости рта российских пациентов. *Вопросы вирусологии.* 2019;64(3):112–7. [Kiryanov S.A., Levina T.A., Polyakov A.P., et al. Detection of Epstein-Barr virus genome in oral cavity squamous cell carcinoma samples of Russian patients. *Vopr. Virusol. (Problems of Virology, Russian journal).* 2019;64(3):112–7 (In Russ.). Doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117.
- de Lima M.A.P., Teodoro I.P.P., Galiza L.E., et al. Association between Epstein-Barr virus and oral carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit. Rev. Oncog.* 2019;24(4):349–68. Doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031897.
- Vorakulpipat P., Kitkumthorn N., Laphanasupkul P., et al. Distribution of Epstein-Barr virus in the oral cavity of Thais with various oral mucosal conditions. *Heliyon.* 2024;10(2):e24222. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24222.
- Guidry J.T., Birdwell C.E., Scott R.S. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. *Oral Dis.* 2018;24(4):497–508. Doi: 10.1111/odi.12656.
- Нистратов Г.П., Светицкий П.В., Зыкова Т.А. и др. Влияние вирусов Эпштейна–Барр и папилломы человека на течение рака органов полости рта. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;6:1145. [Nistratov G.P., Svetitskiy P.V., Zyкова T.A., et al. Influence of Epstein-Barr and human papilloma virus on the course of oral cancer. *Mod. Probl. Sci. Educat.* 2014;6:1145 (In Russ.).]
- Светицкий П.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. и др. Течение рака органов полости рта с учетом ассоциированности с вирусом Эпштейна–Барр, папилломы человека и уровня некоторых цитокинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014;11(1):120–2. [Svetitskiy P.V., Zlatnik E.Y., Zyкова T.A., et al. For cancer of the mouth with regard association with the Epstein-Barr virus, human papillomavirus and the levels of certain cytokines. *Mod. Probl. Sci. Educat.* 2014;11(1):120–2 (In Russ.).]
- Владимирова Л.Ю., Зыкова Т.А., Рядинская Л.А. и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани. *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3):49–56. [Vladimirova L.Yu., Zyкова T.A., Ryadinskaya L.A., et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Malign. Tumour.* 2018;8(3):49–5 (In Russ.). Doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56.
- Song C., Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Pak. J. Med. Sci.* 2013;29(3):885–90. Doi: 10.12669/pjms.293.2907.
- Chien Y.C., Chen J.Y., Liu M.Y., et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(26):1877–82. Doi: 10.1056/NEJMoa0111610.
- Liu W., Chen G., Gong X., et al. The diagnostic value of EBV-DNA and EBV-related antibodies detection for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Cell. Int.* 2021;21(1):164. Doi: 10.1186/s12935-021-01862-7.
- Liang T., Chen H., Liu L., et al. Antibody profiling of pan-cancer viral proteome reveals biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis and prognosis. *Mol. Cell. Proteomics.* 2024;23(3):100729. Doi: 10.1016/j.mcp.2024.100729.
- Соломай Т.В., Семенов Т.А., Блох А.И. Распространенность антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и мета-анализ. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2021;65(3):276–86. [Solomay T.V., Semenov T.A., Blokh A.I. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in different age groups in Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Health care of the Russian Federation.* 2021;65(3):276–86 (In Russ.). Doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286.
- Соломай Т.В., Семенов Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2021;98(6):685–96. [Solomay T.V., Semenov T.A., Tutelyan A.V., Bobrova M.V. Epidemiological characteristics of Epstein-Barr virus infection. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2021;98:685–96 (In Russ.). Doi: 10.36233/0372-9311-139.
- De Paschale M., Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: *Probl. Solution. World J. Virol.* 2012;1(1):31–43. Doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.
- Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприн и др. М., 2025, ил. 178 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence). Edited by A.D. Kaprin, et al. M., 2025. Fig. 178 p. (In Russ.).]

Поступила 19.12.2024

Получены положительные рецензии 17.01.26

Принята в печать 24.01.26

Received 19.12.2024

Positive reviews received 17.01.26

Accepted 24.01.26

**Вклад авторов.** М.А. Енгибарян, Т.А. Зыкова – концепция и дизайн исследования, редактирование. И.В. Пустовая, Н.А. Чертова – сбор и обработка материала. Т.А. Зыкова, Е.А. Соловова – написание текста, Е.А. Соловова – статистическая обработка данных.

**Contribution of the authors.** M.A. Engibaryan, T.A. Zyкова – concept and design of the study, editing. I.V. Pustovaya, N.A. Chertova – collection and processing of material. T.A. Zyкова, E.A. Solovova – text writing, E.A. Solovova – statistical data processing.

**Информация об авторах:**

Енгибарян Марина Александровна — д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Зыкова Татьяна Алексеевна — к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел.: 8 (928) 185-42-77; e-mail: [tatiana2904@yandex.ru](mailto:tatiana2904@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Пустовая Ирина Викторовна — к.м.н., врач челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-7995>

Соловова Елена Андреевна — биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [eash.2016@yandex.ru](mailto:eash.2016@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Чертова Наталия Анатольевна — к.м.н. врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2811-9021>

**Information about the authors:**

Marina Aleksandrovna Engibaryan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Tatiana Alekseevna Zykova — Candidate of Medical Sciences, Head of the Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63; tel.: (928) 185-42-77; e-mail: [tatiana2904@yandex.ru](mailto:tatiana2904@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Irina Viktorovna Pustovaya — Candidate of Medical Sciences, Maxillofacial Surgeon of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7884-7995>

Elena Andreevna Solovova — Biologist at the Virology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63; e-mail: [eash.2016@yandex.ru](mailto:eash.2016@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Natalia Anatolyevna Chertova — Candidate of Medical Sciences, Oncologist of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63; e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2811-9021>