

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ГЕРПЕСВИРУСЫ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

© 2019 г. Г. Ф. Железникова<sup>1\*</sup>, Н. В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Л. А. Алексеева<sup>1</sup>,  
Е. Ю. Скрипченко<sup>1,2,3</sup>

\*E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 27.07.2018. Принята: 25.08.2019

В обзоре представлены публикации в основном за последние 5–7 лет, посвященные дальнейшему изучению роли герпесвирусов в патогенезе рассеянного склероза. Рассмотрены сведения об особенностях иммунного ответа на вирус Эпштейна-Барр и герпесвирус человека 6-го типа при рассеянном склерозе. Описаны гипотезы, касающиеся участия этих герпесвирусов в иммунопатологических процессах при рассеянном склерозе.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, вирус Эпштейна-Барр, герпесвирус человека 6-го типа, иммунный ответ, полиморфизм генов иммунного ответа

DOI: 10.31857/S102872210007036-4

**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9. ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России. Отдел клинической лабораторной диагностики и отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Железникова Галина Федоровна.

Тел.: (812) 234-90-06, 8 905 267 41 32 (моб).

**E-mail:** zheleznikova.galina@gmail.com

**Авторы:**

**Железникова Г. Ф.**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Скрипченко Н. В.**, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России по научной работе, Санкт-Петербург, Россия;

**Алексеева Л. А.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Скрипченко Е. Ю.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России; заведующая детским неврологическим отделением ФГБУ «Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой», Санкт-Петербург, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – тяжелое органическое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся образова-

нием множественных очагов демиелинизации и нарастанием неврологической симптоматики. РС чаще поражает людей в молодом возрасте и ведет к инвалидизации больных. Этиопатогенез РС окончательно не установлен, хотя общепризнанным является аутоиммунный компонент заболевания. К концу первой декады века достигнуты определенные успехи в изучении иммунопатогенеза РС, генетических и внешних факторов предрасположенности к РС, введении новых лекарственных препаратов. Установлены сильные факторы риска развития РС в генах комплекса HLA и определен главный аллель риска – HLA-DRB1\*15. Кроме того, расширенным методом поиска по всему геному были выделены дополнительные факторы риска в виде полиморфных вариантов генов иммунного ответа, в частности, генов цитокинов и/или их рецепторов [1].

Среди внешних факторов этиопатогенеза РС большой исследовательский интерес вызывают вирусы группы герпес (ГВ), особенно два из них – вирус Эпштейна-Барр (EBV) и герпесвирус человека 6-го типа (HHV-6), хотя имеются отдельные сообщения о связи с РС и других ГВ: вируса ветряной оспы-опоясывающего лишая

(VZV), вируса простого герпеса (HSV-1,2) и цитомегаловируса (CMV) [2]. В отношении EBV-инфекции были неоднократно подтверждены два предрасполагающих к развитию РС фактора: перенесенный ранее инфекционный мононуклеоз (ИМ) и высокие титры анти-EBNA-1 IgG-антител (АТ) [2]. Sundqvist E. и соавторы [3] обнаружили, что высокий титр анти-EBNA-1 АТ ассоциирован с присутствием в генотипе основного аллеля риска РС HLA-DRB1\*15 и предположили, что механизм влияния этого аллеля риска включает иммунный контроль EBV-инфекции. Подобные сообщения открыли новое направление исследований, заключающееся в оценке роли генетически обусловленных особенностей иммунного ответа на внешние факторы влияния (в частности, ГВ) в контексте развития РС как полигенного заболевания ЦНС.

В предлагаемом обзоре представлен анализ публикаций в основном за последние 5 лет, посвященных характеристике иммунного ответа на EBV и HHV-6 у больных РС, в сопоставлении с уже известными факторами риска РС.

### **Иммунный ответ на EBV при рассеянном склерозе**

В настоящее время новой ведущей гипотезой патогенеза РС является инициация или активация аутоиммунного ответа одним или более из распространенных инфекционных агентов у генетически чувствительных лиц. В этом отношении самый устойчивый интерес вызывает EBV, который инфицирует 95% популяции и обладает уникальной тропностью к В-лимфоцитам, персистируя в В-клетках памяти в течение всей жизни хозяина. EBV-инфекция ассоциирована с развитием и других аутоиммунных или онкологических заболеваний [4]. Показано, что ассоциация с РС зависит от генетических вариантов латентного антигена EBNA-2 как наиболее полиморфного региона генома EBV [5]. Недавно впервые установлено, что EBV способен продуктивно инфицировать нейроны в различных культурах, в том числе в первичной культуре нейронов плода человека [6]. Существует ряд доказательств, что латентно инфицированные EBV В-клетки влияют на реакции иммунной системы, способствуя развитию РС. В частности, показана перекрестная реактивность анти-EBNA-1 АТ с эпитопами клеток нейроглии и трансальдозой, селективно экспрессируемой олигодендроцитами. Однако ауто-АТ не так важны в патогенезе РС, как сами В-клетки в ка-

честве антигенпредставляющих (АПК) и иммуномодуляторных клеток, влияющих на функции дендритных клеток (ДК) и Т-лимфоцитов [7].

Несмотря на широкий спектр специфичностей анти-EBVAT, наиболее постоянно у больных РС обнаруживают высокие титры IgG-АТ к главному ядерному антигену EBV – EBNA-1 [2, 7]. Этот антиген экспрессирован при литической и трех типах латентной EBV-инфекции (I, II, III), обеспечивая стабильное существование вирусного генома в инфицированных клетках. EBNA-1 имеет сайт связывания ДНК и взаимодействует с другими латентными генами вируса, а также с генами клеточных факторов, важных для персистенции вируса и выживания клетки. EBNA-1 слабо экспрессирован в контексте главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA I), в связи с чем несущие этот антиген EBV-инфицированные В-клетки памяти отчасти защищены от распознавания цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами [8]. Как выяснилось недавно, экспрессия EBNA-1 снижается также под действием кодируемых EBV микроРНК (miRNAs), которые посредством множества механизмов нарушают контроль EBV-инфекции со стороны CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [9].

Возникает вопрос, является ли высокий уровень анти-EBNA-1 АТ врожденной особенностью ответа на EBV-инфекцию лиц, склонных к заболеванию РС, или он формируется вторично в ходе самого иммунопатологического процесса? Неоднократные попытки обнаружить связь между уровнем анти-EBNA-1 АТ и главным аллелем риска РС в системе HLA дали неоднозначные результаты. Показано, что уровень IgG-АТ к EBNA-1 ассоциирован с риском РС в корреляции с наличием HLA-DRB1\*15 и отсутствием протективного аллеля HLA-A\*02 [3]. В работе Pandit L. и соавторов (2013) установлено, что титры анти-EBNA-1 АТ прямо коррелируют с наличием HLA-DRB1\*15 у пациентов с РС (n=140), но не здоровых доноров (цит. в [2]). Мета-анализ результатов 5 исследований, проведенных в разных странах с 2008 по 2013 гг и охватывающих более 2500 лиц, из которых 1069 – пациенты с РС, подтвердил, что высокий титр анти-EBNA-1 IgG-АТ и аллель HLA-DRB1\*15 по отдельности или во взаимодействии между собой ассоциированы с повышенным риском РС [10]. Предприняв полногеномное исследование ассоциаций с уровнем IgG-ответа на 14 вирусов, в том числе EBV, у 2363 иммунокомпетентных взрослых, Hammer C. и соавторы [11]

установили значительные ассоциации ответа на EBV с заменой аминокислот в ряде аллелей региона HLA. Высокий уровень анти-EBV IgG был ассоциирован с аллелями HLA-DRB1\*15:01, HLA-DRB1\*16:01 и HLA-DRB1\*01:01. Позднее пятикратное определение (в течение 2 лет с интервалом в 6 месяцев) титра сывороточных анти-EBNA-1 IgG-АТ у 90 пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим РС (PPPC) в сопоставлении с наличием HLA-DRB1\*15 и уровнем 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) выявило значительные колебания уровня АТ в прямой корреляции с HLA-DRB1\*15 и обратной — с уровнем 25(OH)D. Авторы заключили, что сывороточный уровень анти-EBNA-1 IgG-АТ у пациентов с РС находится под влиянием HLA-DRB1\*15 и уровня 25(OH)D, причем оба фактора связаны с риском РС [12].

Имея ввиду возможность молекулярной микрии, Tschochner M. и соавторы [13] отобрали эпитопы EBNA-1 с высокой аффинностью связывания с HLA и затем идентифицировали кандидатные эпитопы протеинов мозга, которые гомологичны эпитопам EBNA-1 и могут связываться с HLA-DRB1\*15 с аффинитетом, достаточным для презентации антигена. Определили потенциально перекрестные HLA-DRB1\*15-ограниченные реакции с участием известных (alpha B crystallin, myelin basic protein, oligodendrocyte-specific protein) и ряда новых антигенов ЦНС. Кроме того, обнаружено, что анти-EBNA-1 АТ перекрестно связывают антиген мозга человека, который идентифицирован как heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L (HNRNPL). Значение этого факта не ясно, так как анти-HNRNPL АТ присутствуют в плазме как пациентов с РС, так и здоровых лиц [14].

Поиск генов чувствительности к EBV-инфекции и развитию различных EBV-ассоциированных заболеваний был предметом ряда исследований за последние 25 лет, включенных в обзор [15]. Поскольку EBV определен как онкогенный вирус, большинство работ имело отношение к EBV-ассоциированным опухолям. Среди немногих исследований, касающихся РС, Rubick R. и соавторы (2013) [15] осуществили полногеномный поиск генетических факторов, влияющих на уровень анти-EBNA-1 IgG-АТ, в большой когорте американцев мексиканского происхождения (более 1300 лиц). Признаки ассоциации обнаружили на хромосоме 6, по крайней мере в двух отдельных локусах региона HLA II. С использованием 60 больших семейных ро-

дословных показано, что уровень анти-EBNA-1 IgG-АТ наследуется в 43% случаев. Позднее та же группа австралийских ученых [16] провела сопоставление генетических факторов риска высокого уровня анти-EBNA-1 АТ и риска развития РС в двух больших полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) с охватом более 5 и 15 тысяч обследуемых соответственно. Авторы подтвердили, что HLA является главным регионом локусов влияния на уровень анти-EBNA-1 АТ и содержит множество полиморфизмов одного нуклеотида (SNP), преодолевающих установленный в GWAS порог значимости ассоциаций с титром анти-EBNA-1 IgG ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Максимальный уровень достоверности ассоциаций проявлял SNP в рестрикте (rs)2516049, расположенном между генами HLA-DRB1 и HLA-DQA1. Однако соединенный мета-анализ материала двух GWAS (анти-EBNA-1 и РС) показал и другие значимые ассоциации в локусах вне региона HLA, в хромосомах 1p22.1, 3p24.1, 3q13.33 и 10p15.1. Интересно отметить, что последний локус соответствует гену рецептора IL-2 (IL2RA), одному из уже известных иммунных факторов риска РС [1]. Выявлено синергичное взаимодействие между SNPs в rs2516049 (6p21.32) и rs11808092 (1p22.1), относящегося к гену EVI5 (Ecotropic viral integration site 5), активно изучаемому фактору риска РС. Таким образом, имеются общие генетические факторы риска повышенного уровня анти-EBNA-1 АТ и развития РС как в системе HLA, так и вне ее.

Среди более 30 генов, влияющих на анти-EBV иммунный ответ и риск развития EBV-ассоциированных заболеваний, уже отмечены гены цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , а также рецепторов I типа TNF- $\alpha$  и IL-2 [15]. Полиморфные варианты ряда этих генов влияют также и на риск заболевания РС, однако нам не встретились сообщения о совпадении эффекта конкретных SNPs на уровень анти-EBNA-1 IgG и риск РС.

Если связь повышенного уровня анти-EBNA-1 IgG с РС можно считать установленной, то клиническое значение этого параметра подвергается сомнению [2]. В подтверждение полученным ранее результатам Gies R. и соавторы недавно сообщили, что сывороточные уровни IgG-АТ к EBNA-1 и вирусному капсидному антигену (VCA), хотя и значительно повышены относительно контроля у больных с клинически изолированным синдромом (КИС), не коррелируют с клиническими и радиологическими параме-

трами болезни и не прогнозируют риск конверсии КИС в РРРС [17].

С учетом известной конкуренции между клеточным и гуморальным адаптивным иммунитетом в виде взаимной негативной регуляции субпопуляций Th1 и Th2, можно предположить, что повышенные титры анти-EBNA-1 IgG отражают недостаточность клеточного иммунного ответа на EBV. Действительно, у пациентов с РС отмечены нарушения иммунной защиты против EBV (Yea S. et al., 2013; Jaquier E. et al., 2010), хотя ранее были сообщения о повышенном числе анти-EBNA-1 CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов на ранних стадиях болезни (Jilek S. et al., 2008; Lunemann J. et al., 2008) [2]. Позднее Jilek S. et al. [18] показали, что EBV-специфические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты пациентов с РС проявляют редуцированную функциональную активность после стимуляции протеином EBV *ex vivo* (по продукции IL-2, перфорина, гранзима В и цитотоксичности). Van Nierop и соавторы установили, что среди Т-клеток ЦСЖ пациентов с КИС или РС значительно больше CD4<sup>+</sup> Т-клеток (а у пациентов с КИС и CD8<sup>+</sup> Т-клеток), реагирующих на аутологичные трансформированные EBV В-клетки (autoBLCL) CD8<sup>+</sup> Т-клетки направлены против литических протеинов вируса, что свидетельствует о локальном Т-клеточном иммунном ответе против EBV при РС [19]. В то же время изучение репертуара Т-клеточного рецептора (TCR-β) клонов EBV-специфических Т-клеток в крови и ликворе пациентов с РС и группы контроля (другие воспалительные заболевания ЦНС) показало, что в ЦСЖ последовательности TCR-β CD8<sup>+</sup> Т-клеток обогащены только у пациентов с РС, а CD4<sup>+</sup> Т-клеток — в обеих группах пациентов. Другими словами, интраклеточное накопление EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток более характерно для РС, чем CD4<sup>+</sup> Т-клеток [20].

Latham L. и соавторы [21], сопоставив показатели Т-клеточного противовирусного иммунитета с результатами МРТ (магнитно-резонансной томографии) у 20 пациентов с ранней стадией РС, обнаружили, что пролиферативный ответ и число IFN-γ-секретирующих клеток среди мононуклеаров крови (МК), стимулированных клетками аутологичной EBV-инфицированной лимфобластоидной культуры (LCL), значимо коррелирует с числом активных очагов РС на МРТ при сканировании спустя 4–8 недель после взятия крови. Эти результаты свиде-

тельствуют в пользу причинной роли реактивации EBV-инфекции и усиления Т-клеточного анти-EBV иммунного ответа в повышении активности РС.

Полагая, что противоречия в сообщениях о состоянии анти-EBV Т-клеточного иммунного ответа при РС обусловлены различиями в изучении антигенов EBV, популяций и функций Т-клеток, а также стадий заболевания, Pender M. и соавторы [22] провели комплексный анализ Т-клеточного ответа на литические и латентные антигены EBV, экспрессируемые EBV-инфицированными В-клетками (LCL) у 95 пациентов с РС и 56 EBV-серопозитивных здоровых лиц, с учетом присутствия в генотипе протективного аллеля HLA-A\*02. Среди МК пациентов и здоровых лиц значительно преобладали EBV-специфические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, хотя их число коррелировало с числом CD4<sup>+</sup> EBV-специфических Т-клеток. Не обнаружено различий частоты EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток у пациентов и здоровых лиц в зависимости от статуса HLA-A\*02. Сниженное количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток, реагирующих на литические антигены EBV, отмечено с начала болезни и во все последующие стадии РС, что свидетельствует о нарушении контроля реактивации вируса у пациентов с РС. Напротив, число CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, специфических к латентным антигенам EBV, среди МК пациентов с РС было выше, чем в контроле, однако они проявляли сниженную способность к продукции *in vitro* IFN-γ, TNF-α и IL-2. Повидимому, это отражает истощение ответа на популяцию латентно инфицированных В-лимфоцитов, расширенную в результате нарушенного контроля реактивации EBV со стороны CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Эффект истощения иллюстрирует постепенное снижение числа EBV-специфических Т-клеток с ростом продолжительности болезни.

#### *Иммунный ответ при острой первичной EBV-инфекции (ИМ)*

Более 70% лиц, первично инфицированных EBV в подростковом или молодом возрасте, переносят первичную EBV-инфекцию в форме острого инфекционного мононуклеоза (ИМ) — самолимитирующегося лимфопролиферативного заболевания с симптомами фарингита, лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и Т-клеточного лимфоцитоза. Перенесенный ранее ИМ является еще одним многократно подтвержденным фактором риска РС, иллюстрирующим связь EBV-инфекции с этим забо-

лением [2]. Еще в конце прошлого века было замечено сходство демографического распределения РС и ИМ. В Европе и Северной Америке оба заболевания встречаются относительно часто, тогда как в развивающихся странах, где заражение EBV происходит в первые годы жизни, заболеваемость ИМ и РС намного ниже. Возникло предположение, что связь между EBV и РС относится к периоду жизни, когда развивается острая первичная EBV-инфекция в виде ИМ [7]. Эту закономерность недавно еще раз подтвердили отечественные исследователи, которые выявили достоверную ассоциацию между заболеванием РС и перенесенными в возрасте от 7 до 15 лет ИМ или в возрасте от 0 до 7 лет ветряной оспой, но не другими вирусными или бактериальными инфекциями [23]. Склонность к развитию РС после перенесенного ИМ связывают также с «гигиенической» гипотезой, которая объясняет рост аллергических и аутоиммунных заболеваний в развитых странах слабой экспозицией инфекционных агентов в первые годы жизни. Вполне возможно, что лица, перенесшие ИМ, в первые годы жизни меньше встречались не только с EBV, но и другими возбудителями, в связи с чем приобрели склонность к развитию аутоиммунных болезней, в том числе к РС [24].

ИМ рассматривается как фактор риска не только РС, но и ряда других EBV-ассоциированных заболеваний, в частности, лимфомы Ходжкина (ЛХ). Поэтому генетически обусловленная предрасположенность к ИМ представляет интерес для широкого круга специалистов, что отражено в обзоре [15]. Еще в первой декаде века Diepstra A и соавторы (2005) показали, что фактором риска EBV-позитивной ЛХ являются микросателлитные маркеры D6S510 and D6S265 в регионе HLA I класса. Позднее McAulay K. и соавторы (2007) изучили частоту встречаемости этих маркеров у EBV-серопозитивных лиц с ИМ или без симптомов ИМ, а также EBV-серонегативных лиц. Обнаружили значительно бóльшую частоту аллеля 1 D6S510 и аллеля 3 D6S265 у лиц с ИМ по сравнению с EBV-позитивными без ИМ или EBV-негативными. Однако присутствие этих аллелей риска оказалось ассоциированным с более слабой лимфопрлиферацией и мягким течением ИМ, при относительно высокой вирусной нагрузке. Авторы предположили, что каждый из этих аллелей риска ведет к ослаблению иммунного ответа с редукцией CD8<sup>+</sup> Т-клеточного контроля EBV-инфекции [15].

Изучая связь между главным аллелем риска РС HLA-DRB1\*15 и ИМ, Nielsen T. и соавто-

ры [25] сравнили частоту HLA-DRB1\*15 среди пациентов с РС, имевших или не имевших в анамнезе ИМ, и в соответствующих подгруппах здоровых доноров. У лиц, не переносивших ИМ, носительство аллеля HLA-DRB1\*15 оказалось ассоциированным с 2,4-кратным, а у переносивших — с 7-кратным ростом риска РС. Отсюда следует, что у носителей HLA-DRB1\*15 с ИМ в анамнезе риск развития РС возрастает втрое. Авторы полагают, что HLA-DRB1\*15 и ИМ действуют в синергизме, усиливая предрасположенность к развитию РС. В поисках общих факторов риска заболевания ИМ и РС в системе HLA Ramagopalan S. и соавторы [26] осуществили генотипирование 5 локусов HLA (включая DRB1) у 175 пациентов с ИМ и 179 с бессимптомной EBV-сероконверсией. Установлена значительная позитивная ассоциация с ИМ аллеля HLA-DRB1\*01:01 (OR=3,2; p=0,001), но не всех остальных, включая аллель риска РС HLA-DRB1\*15. При этом пациенты с ИМ, несущие аллель HLA-DRB1\*01:01, имели существенно меньшую вирусную нагрузку по сравнению с не несущими (в среднем 783 против 7366 копий ДНК EBV на 10<sup>6</sup> МК). Поскольку аллель DRB1\*01:01 известен как фактор протекции от заболевания РС, и в то же время аллель риска РС DRB1\*15 не влиял на заболевание ИМ, полученные результаты не подтверждают тезис о возможной общности генетической основы ИМ и РС. Дальнейшее изучение взаимосвязи между HLA-DRB1\*15 и ранее перенесенным ИМ в повышении риска РС было проведено на материале двух исследований с охватом 733 случаев (РС или КИС) и 1089 контрольных лиц с использованием двух статистических моделей причинной связи — обычной мультипликативной модели логистической регрессии и аддитивной модели, предложенной Rothman в 1976 году [27]. Присутствие обоих факторов значительно усиливало риск РС (OR=7,5), в подтверждение данных [25]. В мультипликативной модели оба фактора были независимыми предикторами РС, без доказательства взаимодействия между ними. Однако в аддитивной модели взаимодействие между DRB1\*15 и ИМ оказалось статистически существенным. Это означает, что DRB1\*15 и ИМ могут быть компонентами одного и того же процесса, ведущего к развитию РС, подтверждая предположение, высказанное ранее Nielsen T. и соавторами [25].

Изучалась связь между полиморфизмом генов ряда цитокинов и предрасположенностью к заболеванию ИМ. Еще в начале века Helmin-

en M. и соавторы (2001, ссылка в [15]) провели генотипирование 116 детей по трем известным SNPs в области промотора гена IL-10, в позициях –1082(G/A), –819(C/T) и –592(A/C), формирующих 3 гаплотипа: GCC, ACC и ATA. Серодиагностика EBV-инфекции выявила 13,3% EBV-позитивных среди детей младше 2 лет, 46,3% среди детей от 2 до 10 лет и 63,3% – старше 10 лет. Логистический регрессионный анализ с учетом возраста детей показал, что носительство ATA значимо ассоциировано с EBV-серонегативностью (OR=2,6; p=0,04). При этом уровень IL-10 в плазме оказался достоверно выше у носителей гаплотипа ATA, чем не имеющих его, среди здоровых новорожденных и взрослых. Авторы предположили, что носители гаплотипа ATA гена IL-10 оказываются защищенными от EBV-инфекции в первые годы жизни, что повышает риск развития ИМ в последующем периоде. Однако неоднократные попытки найти взаимосвязь между теми же тремя SNPs промотора гена IL-10 и предрасположенностью к РС чаще имели отрицательный результат [28].

Японские авторы (Natta K. и соавторы, 2007; цит. в [15]) не обнаружили различий в распределении вариантов генов цитокинов IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 и IL-6 в группах пациентов с ИМ и здоровых. Однако у пациентов с ИМ основной аллель С SNP гена IL-1 $\alpha$  в позиции (–889) С/Т встречался реже, чем в контроле (44/60 против 138/162; p=0,041). Кроме того, у пациентов с ИМ значительно чаще встречался аллель С кодона 10(Т/С) гена TGF- $\beta$ 1 (43/60 против 73/162; p<0.001). Имеются сообщения, что именно аллель С кодона 10 связан с высоким уровнем продукции TGF- $\beta$ 1, тогда как высокий уровень IL-1 $\alpha$  ассоциирован с минорным аллелем Т SNP гена IL-1 $\alpha$  (–889)С/Т, чаще встречающимся у пациентов с ИМ. По мнению Natta K. и соавторов, избыток TGF- $\beta$ 1 при первой экспозиции вируса может подавлять врожденный иммунный ответ, способствуя репликации EBV и пролиферации EBV-инфицированных В-клеток, с последующим ростом продукции IL-1 $\alpha$  и развитием клиники ИМ.

Влияние SNP гена IL-1 $\alpha$  (–889)С/Т на риск развития РС не установлено, о чем свидетельствуют, в частности, данные мета-анализа 15 исследований [29]. Связь вариантов гена TGF- $\beta$ 1 с РС мало изучена. Иранские авторы не нашли различий в распределении С и Т аллелей SNP кодона 10 в группах пациентов с РС и здоровых лиц. Однако гомозиготный генотип СС кодона

10 в составе генотипа из двух кодонов (10 и 25) встречался у пациентов с РС значительно реже, чем в контроле [30].

Akay E. и соавторы [31] с целью выявить связь между вариантами гена IL-28В, кодирующего IFN III типа (IFN- $\lambda$ ), и развитием вирусемии при остром ИМ, сравнили распределение аллелей SNPs гена (rs12979860 и rs8099917) в группах больных ИМ и здоровых EBV-позитивных доноров, а также определили уровень ДНК EBV в плазме 45 пациентов с ИМ и 46 здоровых лиц. Различий в распределении обоих SNPs не обнаружили, но отметили, что у пациентов с ИМ, имеющих генотип СС SNP rs12979860, уровень ДНК EBV был существенно ниже, чем у носителей других (СТ и ТТ) генотипов (p=0,011). По-видимому, генотип СС влияет на ответ IFN- $\lambda$ , обеспечивая лучший контроль репликации EBV при ИМ. К вопросу о связи этого гена с РС есть сообщение о том, что SNPs гена IL-28В (rs12979860 и rs8099917) не влияют на результат терапии IFN- $\beta$  у пациентов с РС [32]. Не обнаружено также достоверных ассоциаций с РС вариантов гена IL-28RA, кодирующего трансмембранный компонент гетеродимерного рецептора для IFN- $\lambda$  (IL-28A, IL-28В и IL-29) [33]. В целом не доказано существование общих генетических факторов предрасположенности к ИМ и РС, хотя наличие в генотипе HLA-DRB1\*15 и перенесенный ранее ИМ вместе многократно повышают риск заболевания РС [25, 27].

Какие же особенности иммунной защиты при остром ИМ делают его более значимым фактором риска РС, чем бессимптомная EBV-инфекция? Тот факт, что ИМ часто предшествует и другим EBV-ассоциированным заболеваниям, предполагает наличие общих неблагоприятных черт иммунного ответа при острой первичной EBV-инфекции. По-видимому, эти особые черты лежат в сфере врожденного иммунного ответа при первичной экспозиции вируса [34]. На самом раннем этапе первичной инфекции распознавание EBV осуществляют миелоидные и плазмацитоидные дендритные клетки (мДК и пДК) через экспрессию Toll-рецепторов (TLR3 и TLR9), распознающих разные патоген-ассоциированные паттерны вируса – EBER (EBV-encoded small RNA) и метилированную ДНК соответственно. Оба типа ДК способны активировать цитотоксические клетки врожденного иммунитета – естественные (натуральные) киллеры (NK), которые уничтожают В-клетки, экспрессирующие литические антигены EBV, тем

самым ограничивая трансформацию В-лимфоцитов и EBV-инфекцию на самой ранней фазе ее развития. Однако распознавание ДНК вируса пДК подавляет сам EBV через свои литические (BGLF5) и латентные (LPM-1) антигены, поэтому основным механизмом активации NK и примирования протективного Т-клеточного ответа в ходе инфекции служит распознавание EBNA1 вируса, с чем согласуются данные о высоких концентрациях EBNA1 в сыворотке крови пациентов с ИМ. Сведения о накоплении NK в крови пациентов с ИМ косвенно свидетельствуют об участии этих клеток в защите от первичной EBV-инфекции.

Изучив кинетику, дифференцировку и пролиферацию NK у 22 детей с ИМ, Azzi T. и соавторы [35] обнаружили в острой фазе ИМ селективный рост субпопуляции промежуточной стадии дифференцировки CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>-</sup> NK, экспрессирующих рецептор NKG2A, но не KIR (killer immunoglobulin-like receptor), абсолютное число которых у детей с ИМ оказалось в 5 и 3,5 раз больше, чем в группах EBV-негативного и EBV-позитивного контроля соответственно. Частота (%) CD56<sup>dim</sup>NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>-</sup> NK оставалась значительно повышенной в течение 6 месяцев, возвращаясь к базальному уровню через 2 года. Эти клетки подвергались дегрануляции и пролиферации при экспозиции с В-лимфоцитами, экспрессирующими литические антигены EBV. Характерна динамика этой субпопуляции в течение первых 5 лет жизни, описанная ранее Sundström Y. и соавторами (2007). Сравнение пропорций разных субпопуляций NK в пуповинной крови и в крови здоровых детей 2-х и 5-летнего возраста показало, что доля NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>-</sup> NK снижается в среднем с 70% до 57% и 51% ( $p < 0,001$ ), в то же время доля KIR<sup>+</sup> NK нарастает с 8 до 19 и 29% ( $p < 0,001$ ). С учетом этих данных Azzi T. и соавторы [35] предполагают, что именно субпопуляция CD56<sup>dim</sup>NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>-</sup> NK обеспечивает иммунный контроль при первичной EBV-инфекции в первые годы жизни, а ее уменьшение (и/или рост субпопуляции KIR<sup>+</sup> NK) после 5 лет его нарушает, что и является одной из причин заболевания ИМ в подростковом возрасте.

В недавнем обзоре C. Münz [36] подчеркивает особое значение цитотоксических клеток врожденного иммунитета (NK, NKT и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов), представленных в местах первичной экспозиции EBV в гораздо большем количестве, чем CD8<sup>+</sup> Т-клетки, и способных немедленно отве-

тить на его внедрение. Перечисленные клетки врожденного иммунитета распознают EBV-инфицированные мишени с помощью различных механизмов, соответствующих стадиям EBV-инфекции, формируя комплексный контроль всех программ EBV в организме хозяина, наподобие комплексного эпитоп-специфического адаптивного Т-клеточного иммунитета. Так, NK распознают литически EBV-инфицированные В-клетки за счет снижения ими экспрессии молекул HLA I класса и роста экспрессии лиганда NKG2D.  $\gamma\delta$  (V $\gamma$ 9V $\delta$ 2) Т-клетки распознают В-клетки с латенцией EBV I типа, экспрессирующих лишь один протеин вируса – EBNA-1, дополняя (наряду с NKT, контролирующими другие типы латенции) действие NK механизмами защиты от латентной EBV-инфекции. Djaoud Z. и соавторы [37] обнаружили бимодальный врожденный ответ на EBV в отношении участия  $\gamma\delta$  (V $\gamma$ 9V $\delta$ 2) Т-клеток. Изучая ответ разных субпопуляций лимфоцитов на клетки линии Akata (BL, Burkitt lymphoma), экспрессирующие латентный (EBNA-1) и литический (BZLF1) протеины EBV, авторы выделили среди здоровых доноров ( $n=24$ ) две группы: с мощным ответом как NK, так и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов (1-я группа,  $n=13$ ) или сильным ответом NK, но слабым –  $\gamma\delta$  Т-клеток (2-я группа,  $n=11$ ). Далее оказалось, что двойной ответ NK и  $\gamma\delta$  Т-клеток чаще представлен среди здоровых EBV-позитивных детей (46%), чем среди детей с ИМ (23,5%).

Критическим механизмом адаптивного иммунного ответа против EBV-инфекции считают накопление CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, специфических к ранним литическим антигенам вируса, которые могут составлять до 40% общего расширенного циркулирующего пула CD8<sup>+</sup> Т-клеток, характерного для ИМ [36]. Были сделаны попытки установить различия клеточно-опосредованного ответа при острой первичной (ИМ) и бессимптомной первичной EBV-инфекции у детей [38] и юных взрослых [39]. Jayasooriya S. и соавторы [38] изучили статус EBV у 114 здоровых детей из Африки (Гамбия) в возрасте 14–18 месяцев, характерном для первичного инфицирования. По результатам определения титра АТ против VCA EBV были выделены три группы детей: не инфицированные (IgM<sup>-</sup>IgG<sup>-</sup>), с установленной EBV-инфекцией (IgM<sup>-</sup>IgG<sup>+</sup>) и недавно инфицированные (IgM<sup>+</sup>IgG<sup>+/-</sup>). В следующие 6 месяцев повторно определяли титры анти-VCA АТ, уровень ДНК вируса в МК, общий пул CD8<sup>+</sup> Т-клеток и количество EBV-

специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Группой сравнения были 6 подростков европейского происхождения, переносящих острый ИМ. При первичном обследовании вирусная нагрузка у детей с установленной EBV-инфекцией существенно не отличалась от показателей при ИМ, но через 6 месяцев ее средний уровень оказался сниженным в 8–10 раз относительно исходного. При остром ИМ обнаружен значительный рост пула CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (но не CD4<sup>+</sup>) Т-клеток при редукции пула В-лимфоцитов, но в группах с бессимптомной EBV-инфекцией изменений субпопуляций лимфоцитов не наблюдали. Однако у недавно инфицированных (IgM<sup>+</sup>) детей активированные EBV-специфические CD8<sup>+</sup> Т-клетки составляли до 15% общего пула, причем фенотип этих клеток соответствовал их фенотипу при ИМ. Таким образом, бессимптомная EBV-инфекция у детей сопровождается генерацией EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов без сверх-экспансии общего пула CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а причиной симптомов острого ИМ является скорее сверх-экспансия пула CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, чем вирусная нагрузка в чистом виде.

Abbott R. и соавторы [39] предприняли анализ результатов скрининга EBV-инфекции у 448 абитуриентов высшей школы (из которых 278 уже имели анти-VCA IgG) и по сочетанию высокого уровня ДНК EBV в МК с анти-EBV АТ выделили 5 лиц с первичной бессимптомной EBV-инфекцией (ПБС) для оценки их иммунологического профиля в сопоставлении с данными группы пациентов с острым ИМ. Серологический профиль у трех из 5 студентов с ПБС соответствовал профилю в острой фазе ИМ (анти-VCA IgM<sup>+</sup>, анти-VCA IgG<sup>+/-</sup>, анти-EBNA1 IgG<sup>-</sup>), но у двух других (при наличии ДНК EBV в МК) анти-EBV АТ еще отсутствовали, что соответствует очень раннему сроку инфекции. В трех первых случаях уровень ДНК вируса совпадал с его рангом при ИМ, в двух других – был заметно ниже. Два студента с ПБС и высоким уровнем ДНК EBV имели EBV-специфические CD8<sup>+</sup> Т-клетки в количестве, сопоставимом с ответом при остром ИМ, в сопровождении небольшого роста общего пула CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и умеренной экспансии активированных (CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) клеток (40–45% из всех CD8<sup>+</sup> Т-клеток против 77–95% при остром ИМ). У этих двух студентов уровень ДНК EBV снижался через 1–2 года до значений, типичных для здоровых носителей. В двух случаях очень ранней ПБС эпитоп-специфический ответ CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов развивался через 3–5 меся-

цев, без общей экспансии CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Ни в одном из 5 случаев не обнаружено характерного для острого ИМ изменения пропорций CD56<sup>bright</sup> и CD56<sup>dim</sup> NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>-</sup> субпопуляций НК. Интригующими оказались результаты обследования третьего студента с изначально высоким уровнем ДНК EBV. В отличие от двух других студентов с таким же вирусологическим и серологическим профилем, эпитоп-специфический ответ CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у этого студента не обнаруживался в течение 16 месяцев, хотя уровень ДНК вируса в МК уже через 3 месяца снизился до нормы (у здоровых носителей). Этот случай заостряет внимание на индивидуальных различиях «оркестровки» механизмов иммунной защиты при первичной бессимптомной EBV-инфекции. Вслед за авторами предыдущей публикации [38] Abbott R. и соавторы [39] заключают, что острый ИМ развивается как следствие гипер-активированного иммунного ответа на первичную EBV-инфекцию.

С острой первичной EBV-инфекцией (ИМ) связана интересная гипотеза, предложенная Otto C. и соавторами [40] в объяснение известного парадокса во взаимосвязи между EBV и РС. Характерным лабораторным признаком РС является интратеккальный синтез IgG к распространенным вирусам (кори, краснухи, VZV), определяемый у большинства (90%) больных по величине индекса (>1,5) титра противовирусных антител (AI) в ликворе и крови по формуле, предложенной Reiber H. (1991). Доказана связь между EBV-инфекцией и интратеккальным синтезом IgG: титры анти-EBNA-1 АТ (но не АТ к другим вирусам) у пациентов с РС оказались значительно более высокими при наличии интратеккальной продукции IgG, чем в ее отсутствие [41]. Однако, несмотря на практически 100%-ную инфицированность EBV, у пациентов с РС очень редко обнаруживают повышенный AI IgG к EBV в сравнении с другими вирусами, например, в 2–8% против 32–60% по данным Pohl D. и соавторов (2009). Otto C. и соавторы [40] предположили, что В-клетки, продуцирующие IgG-АТ к этим вирусам, проникают в ЦНС в острой фазе ИМ, когда В-клетки, продуцирующие анти-EBV IgG-АТ еще отсутствуют. Известно, что IgG, специфичные к разным антигенам EBV, появляются в крови только через 25–90 дней после начала болезни, в периоде реконвалесценции. Эта гипотеза, с одной стороны, может объяснить происхождение вирус-специфических IgG в ликворе больных РС, а с дру-

гой – заостряет внимание на некотором иммунологическом событии при острой первичной EBV-инфекции, ведущем к инвазии В-клеток в ЦНС, которую рассматривают как критический механизм развития РС. В последнем обзоре публикаций по этому вопросу [42] авторы, на основании данных 9 независимых исследований, подтвердили, что у взрослых пациентов с РС интратекальный синтез IgG-АТ к EBNA-1 обнаруживается в 9,7% случаев, к VCA EBV – в 4,3%, к антигенам из EBV-инфицированных клеточных линий – в 15,6% случаев, что существенно ниже, чем к вирусам кори (66,4%), краснухи (56,5%), VZV (51%) и HSV (28%). Сходные соотношения найдены и у детей с РС.

Неспецифический интратекальный синтез Ig при РС ранее связывали с идиоспецифическим взаимодействием В- и Т-лимфоцитов (Holmoy T. et al., 2010) или образованием третичных лимфоидных органов (Bonnan M., 2014) [2]. На том основании, что у большинства пациентов с РС нет корреляции между содержанием антивирусных IgG в ликворе и крови, Reiber H. и соавторы (2009) предположили, что репертуар В-клеток мозга у пациентов с РС отражает репертуар В-клеток крови в момент начала их проникновения в ЦНС, обусловленного ранними патологическими событиями при развитии РС (цит. в [42]). Гипотеза Otto C. и соавторов [40] относит эти события в прошлое пациентов с РС, в период острой первичной EBV-инфекции, сопровождающейся мощной поликлональной активацией лимфоцитов, которая, возможно, и является основой связи между ИМ и РС. К тому же недавно было показано, что у пациентов с ИМ появляются ауто-АТ к MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), которые, по данным литературы, обнаруживаются у 40% детей с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Анти-MOG IgG найдены у 7 из 35 (20%) пациентов с ИМ против 0 из 23 лиц контроля (ИМ-подобное заболевание без EBV) [43].

#### Иммунный ответ на HHV-6 при рассеянном склерозе

HHV-6 был выделен из лимфом и других лимфопрлиферативных образований в 1986 году (Северная Америка). Два варианта вируса – HHV-6А и HHV-6В, гомологичные на 88%, в 2012 году были определены Международным комитетом таксономии вирусов как два отдельных вируса, различных по эпидемиологическим данным, биологическим и иммунологическим

свойствам. HHV-6А/В продуктивно инфицируют активированные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, непродуктивно – моноциты-макрофаги и ДК, а *in vitro* астроциты и олигодендроциты. HHV-6А более нейротропен и оказывает более сильный цитопатический эффект в культуре олигодендроцитов (Ahlqvist J. et al., 2005). Основным рецептором для HHV-6А служит CD46, который найден на всех ядродержащих клетках человека, а для HHV-6В – CD134, член суперсемейства TNF, присутствующий на активированных Т-клетках. В инфицированных клетках HHV-6А/В устанавливают латенцию, причем оба вируса обладают уникальной способностью к интеграции в теломеры хромосом любых инфицированных клеток. Поскольку большинство серологических методов не могут различить HHV-6А и HHV-6В, часто используется прежнее общее обозначение двух вирусов – HHV-6. Серопозитивность по HHV-6 достигает 80–100% в большинстве регионов мира, однако бессимптомная латентная инфекция у взрослых чаще связана с HHV-6В, который у детей вызывает инфекционную экзантему (exanthema subitum). HHV-6А более известен как фактор риска РС [44].

По-видимому, HHV-6-инфекция оказывает сильное воздействие на иммунорегуляторные функции Т-клеток в раннем постнатальном онтогенезе, о чем свидетельствуют данные Nordström I. и соавторов [45]. Авторы этой публикации показали, что CD4<sup>+</sup> Т-клетки из пуповинной крови, инфицированные *in vitro* HHV-6, слабее, чем неинфицированные, продуцируют цитокины Th2-типа. К тому же дети в возрасте 18 месяцев, серопозитивные к HHV-6, реже имеют IgE-АТ к обычным аллергенам. В обзоре Dagna L. и соавторов [46] рассматриваются некоторые механизмы взаимодействия HHV-6А/В с иммунной системой, которые могут иметь отношение к патогенезу РС. Установлено, что HHV-6А продуктивно инфицирует CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK и  $\gamma\delta$ Т-клетки. В-клетки обычно не инфицируются HHV-6, но после иммортализации EBV они становятся чувствительными к инфекции HHV-6А (Ablashi D. et al., 1988). HHV-6А/В редуцируют экспрессию HLA I на поверхности инфицированных ДК, но эффект HHV-6А значительно сильнее (Glosson N., Hudson A., 2007). Оба вируса кодируют вирусные гомологи хемокинов (U22 и U83) и их рецепторов (U12 и U51), которые изменяют ход физиологического иммунного ответа. Интересно, что первый синтезируемый протеин HHV-6А/В – IE (immediate-ear-

ly)-1 является мощным супрессором индукции гена IFN- $\beta$  (Jaworska J. et al., 2007) [46].

Сообщения о связи инфекции HHV-6 с РС появлялись в течение более чем двух десятилетий, в том числе установлены корреляции высокого уровня IgG-АТ к HHV-6 или его латентному протеину U94/REP с периодом обострения болезни [2, 46]. Серологические исследования инфекции HHV-6А, более тесно связанной с РС, ограничены из-за высокой степени гомологии HHV-6А и HHV-6В. Поэтому антительный ответ к HHV-6А у пациентов с РС изучен гораздо слабее, чем к EBV [24]. Обзоры [24, 46] включают ряд сообщений о том, что активная HHV-6А-инфекция идентифицирована в крови и ЦСЖ пациентов с РППС. Кроме того, антигены HHV-6А неоднократно обнаруживали в бляшках РС, главным образом в олигодендроцитах, реже в астроцитах (Goodman A. et al., 2003; Cermelli S. et al., 2003; Virtanen J. et al., 2005) [24]. Alenda R. et al. [47], подтвердив наличие анти-HHV-6 IgG в ЦСЖ у части пациентов с РС, уточнили, что эти АТ распознают главный капсидный протеин HHV-6.

В недавнем обзоре публикаций (1992–2016) проведен мета-анализ данных из 39 отобранных статей, который подтвердил статистически значимую взаимосвязь между инфекцией HHV-6 и РС. При этом подтверждено диагностическое значение не только IgG-АТ к HHV-6, но и IgM-АТ, уровень которых оказался достоверно ассоциирован с РС [48]. В дополнение к прежним исследованиям Ortega-Madueño I. с соавторами [49] сравнили частоту обострений у пациентов с РС (n=301) после 2 лет разных курсов модифицирующей болезнью терапии, в зависимости от динамики анти-HHV-6А/В Ig G. В группе пациентов со снижением титра анти-HHV-6А/В IgG (n=187) большинство (69%) не имели обострений РС, тогда как в группе с нарастанием титра (n=113) без обострений оказалось только 46 (41%). Титры анти-HHV-6А/В IgG достигали пика за 2 недели до обострения РС, тогда как титры анти-HHV-6А/В IgM – за 1 месяц до обострения. Таким образом, рост уровня анти-HHV-6А/В IgM и IgG может быть использован как прогностический маркер неэффективности проводимой терапии.

Адаптивный клеточный иммунитет к HHV-6А/В был изучен у здоровых носителей. Nastke M. и соавторы (2012) использовали МК и Т-клеточные линии от здоровых HHV-6-инфицированных доноров для характеристики

вирус-специфических CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Ответы на HHV-6А и HHV-6В имели высокую степень перекрестной реактивности. Клетки, стимулированные HHV-6 *in vitro*, продуцировали цитокины, из которых IFN- $\gamma$  и IL-10 авторы рассматривают как маркеры Т-клеточного ответа на HHV-6 (цит. в [46]). В аналогичных условиях Wang F. и соавторы показали, что HHV-6 индуцирует вирус-специфические CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, секретирующие IFN- $\gamma$  и IL-10, но несущие на поверхности типичные маркеры регуляторных Т-лимфоцитов (CD25, FoxP3, GITR). Эти HHV-6-специфические Treg путем межклеточного контакта подавляли *in vitro* не только эффекторные HHV-6-специфические CD4<sup>+</sup> Т-клетки, но и ДК, их созревание и функции [50].

Состояние Т-клеточного иммунитета к HHV-6А/В у пациентов с РС мало изучено. Одно исследование на эту тему было предпринято еще в начале века Tejada-Simon M. с соавторами [51]. В крови 33 пациентов с РС и 27 лиц контроля авторы сравнили число Т-клеток, распознающих HHV-6А/В, и спектр продуцируемых ими цитокинов при экспозиции с рекомбинантным протеином 101-kDa (p101K), общим для HHV-6А и HHV-6В. Оказалось, что число HHV-6-специфических Т-лимфоцитов существенно ниже у пациентов с РС, чем лиц контроля. Кроме того, Т-клеточные линии от пациентов с РС отвечали на стимуляцию p101K *in vitro* продукцией IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , но не IL-4 и IL-10, как Т-клетки от контрольных лиц. Авторы полагают, что сниженный Т-клеточный ответ и нарушение баланса цитокинов Th1/Th2 могут препятствовать клиренсу HHV-6, создавая условия для его периодической реактивации, что характерно для РС.

Изучая роль CD46 как рецептора для HHV-6 в патогенезе РС Yao K. и соавторы [52] предположили, что связывание гликопротеина HHV-6 на поверхности инфицированных клеток с молекулой CD46 на HHV-6-специфических Т-клетках может усиливать провоспалительный ответ, участвуя тем самым в обострении РС. Имитируя перекрестное связывание CD3 и CD46 с помощью анти-CD3 и анти-CD46 моноклональных АТ, авторы сравнили ответ CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов здоровых доноров (n=5) и пациентов с РППС (n=5). Оценив продукцию *in vitro* 9 цитокинов, авторы обнаружили, что CD4<sup>+</sup> Т-клетки пациентов с РС в ответ на костимуляцию CD3/CD46 продуцируют в 7 раз большее количество IL-1 $\beta$ , чем клетки здоровых лиц. Кроме того, это воздействие приводило к значительному росту числа CD4<sup>+</sup>

Т-клеток, продуцирующих IL-17A (Th17), у пациентов с РС, но не здоровых доноров. Таким образом, отмеченные рядом исследователей повышенные концентрации IL-1 $\beta$  и IL-17 в крови и ЦСЖ пациентов с РС [53] могут быть отчасти связаны с реактивацией HHV-6, сопровождающей обострение РС.

Генетические основы чувствительности к HHV-6 инфекции в контексте РС изучались лишь фрагментарно. Оценивая возможную взаимосвязь между факторами риска РС в системе HLA и анти-HHV-6A/B иммунным ответом, Engdahl E. и соавторы [54] сравнили уровень IgG АТ у пациентов с РС (n=446) и здоровых лиц (n=487) с известным HLA-генотипом. Определяли IgG-АТ к лизату полного вириона или к раннему антигену HHV-6 p41. Анти-HHV-6 IgG обнаружены в 90% случаев, без различий между группами с РС и контрольной, в том числе по уровню IgG к полному вирусу или p41. Не найдено влияния главного фактора риска РС HLA-DR\*15 на уровень анти-HHV-6 IgG, но установлена значительная ассоциация носительства протективного аллеля HLA-A\*02 с низкими титрами АТ против HHV-6 (p=0,0015). Интересно, что аналогичную взаимосвязь выявили ранее между наличием в генотипе HLA-A\*02 и низким уровнем IgG против EBNA-1 [3]. Вероятно, низкий уровень АТ против HHV-6 и EBV косвенно отражает наличие более сильного Т-клеточного контроля реактивации этих ГВ у носителей HLA-A\*02, с чем также может быть связан и протективный эффект этого аллеля в отношении развития РС.

В обзоры [2, 46] включены сообщения группы испанских исследователей Alvarez-Lafuente R. с соавторами (2010–2012) о контроле реактивации HHV-6 со стороны гена трансактиватора экспрессии HLA II класса (MHC2TA). Показано, что у HHV-6-позитивных пациентов SNP (rs4774) гена MHC2TA влияет на частоту реактивации вируса, прогрессирования РС и ответа на терапию IFN- $\beta$ . Маркером ответа на терапию IFN- $\beta$  может быть также генотип по SNP (rs2724385) гена CD46 [46]. Кроме того, Vandebroek K. и соавторы [55] обнаружили, что аллель T SNP rs3807306T/G гена IRF-5 (interferon regulatory factor-5) ассоциирован одновременно с риском РС и наличием HHV-6 инфекции у пациентов с РС. Недавно китайские исследователи впервые предприняли транскриптомное секвенирование генома астроцитов человека линии HA1800, инфицированных HHV-6, по сравнению с не инфицированными клетками той же линии [56].

Обнаружили 249 дифференциально экспрессированных генов, из них 9 оказались ассоциированы с РС, причем 4 из 9 ассоциированы также с болезнью Альцгеймера: CH13L1 (chitinase 3-like 1), SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 1), PTX3 (pentraxin 3) и Mx1 (mixovirus resistance 1). По данным литературы продукты этих 4 генов и гена хемокина CXCL16, также ассоциированного с РС, уже известны как биомаркеры РС.

### Сочетанная инфекция EBV и HHV-6 при рассеянном склерозе

Оба ГВ, EBV и HHV-6, как наиболее реальные внешние факторы патогенеза РС, лимфотропны и способны к пожизненному бессимптомному существованию в организме человека несмотря на перекрестную реактивность ряда эпитопов с собственными белками ЦНС хозяина, в том числе антигенами миелина (Cheng W. et al., 2012) [2]. Не только нейротропный HHV-6, но и EBV может инфицировать нейроны человека [6]. Важным общим свойством EBV и HHV-6 является также способность активировать эндогенные ретровирусы человека (HERVs) [2], связь которых с ГВ и роль в патогенезе РС активно изучается [57, 58].

Установление бессимптомной латентной инфекции EBV и HHV-6 у абсолютного большинства инфицированных предполагает развитие стойкого равновесия в системе вирус-хозяин, обусловленного оптимизированным комплексом механизмов иммунной защиты, включающим эффекторные и регуляторные факторы. Какова же причина срыва аутоотолерантности, ведущего к развитию РС в ассоциации с EBV-или HHV-6-инфекцией? Было высказано обоснованное предположение, что критическим моментом может быть время и форма первичной EBV-инфекции [7]. Однако с учетом гетерогенности клинических вариантов РС преобладает мнение, что ни один из «кандидатных» вирусов в отдельности не может вызвать столь комплексное заболевание ЦНС. Скорее взаимодействие разных ГВ, чаще EBV и HHV-6, лежит в основе длительного иммунопатологического процесса в ЦНС с конечным результатом в виде РС [24, 59, 60].

С позиций «гигиенической гипотезы» Krone B. и соавторы [59] предположили, что строгие требования гигиены, изменяя естественную последовательность инфекций в периоде постнатального развития иммунной системы, вызывают

и поддерживают некий дефицит в иммунологической сети, который впоследствии способствует ранним событиям в развитии РС. С этой точки зрения РС с началом в детстве открывает уникальную возможность изучения инфекционной основы этого заболевания. Предполагаемым критическим фактором является отсроченная первичная EBV-инфекция на фоне уже имеющейся инфекции HHV-6, которая ограничивает генерацию Treg как главного фактора регуляции иммунного ответа на EBV. Отметим, что эта мысль находит косвенное подтверждение в сообщении [45] об изменении профиля Т-клеточного ответа у детей с HHV-6 инфекцией. Недостаток негативной регуляции Т-клеточного ответа становится причиной его гиперактивации с лимфопролиферацией, характерной для ИМ. В процесс включаются также гены HERVs, которые активируются под действием широко распространенных ГВ (EBV, HHV-6, VZV и HVS-1,2) [59].

На основании уже известных из литературы сведений Fiertz W. сформулировал гипотезу о взаимодействии двух ГВ (EBV и HHV-6A) как фундаментальном механизме этиопатогенеза РС [60]. При РС оба вируса могут персистировать в ЦНС: нейротропный вирус HHV-6A в астроцитах, а EBV – в латентно инфицированных В-клетках. HHV-6A (но не HHV-6B) способен активировать EBV, не только индуцируя синтез протеинов литического цикла, но и усиливая экспрессию латентных протеинов LMP-1 и EBNA-2, участвующих в иммортализации В-лимфоцитов. Дополнительная связь между вирусами состоит в способности обоих инфицировать астроциты, усиливая в них экспрессию кодируемого HERV-K18 суперантигена, причем генотип HERV-K18.zenv известен как потенциальный фактор риска РС. Оба вируса вызывают Т-клеточный ответ, направленный против EBV, HHV-6A или HERV-K18, который включается в патогенез РС. Автор [60] намечает ряд подходов к получению доказательств правоты этой гипотезы.

Весомым доказательством могло бы стать частое обнаружение одновременной реактивации HHV-6 и EBV-инфекций в стадии обострения РС. Однако сообщений такого рода очень мало. Имеется публикация 2005 года, в которой авторы нашли ДНК EBV и HHV-6B в слюне (41 и 65%) и плазме (17 и 25%) пациентов с РС. У пациентов с высокой активностью болезни частота обнаружения EBV и HHV-6B

была значительно выше, чем у пациентов с низкой активностью болезни, причем присутствие обоих вирусов строго коррелировало в плазме, но не в слюне [61]. Но подтверждений этого факта далее не последовало. Напротив, изучая специфичность олигоклональных цепей (ОСВ) в ликворе пациентов с РС, Virtanen J. и соавторы [62] обнаружили, что из 37 образцов ЦСЖ 14 (38%) содержат ОСВ, реагирующие с EBV или HHV-6, но ни в одном случае с тем и другим ГВ одновременно. Можно предположить, что синхронная репликация этих вирусов с усилением вирус-специфических реакций происходят лишь в отдельные моменты текущего процесса, которые трудно уловить на практике. Действительно, в уже упомянутом исследовании Latham L. и соавторов [21] установлено, что число IFN- $\gamma$ -секретирующих клеток среди МК, специфичных к EBV или HHV-6, значимо коррелирует с количеством новых очагов РС при тестировании за 2 недели до МРТ, тогда как при тестировании за 4 и 8 недель обнаруживаются лишь EBV-специфические Т-клетки. С другой стороны, одновременная идентификация ДНК EBV и HHV-6 может быть более доступна при первом эпизоде болезни или дебюте РС в детстве, когда этиопатогенетические механизмы проявляются особенно рельефно [59]. В самом деле, в нашем собственном исследовании обострение РС у 23 из 27 детей (85,2%) сопровождалось реактивацией одновременно двух и более ГВ, причем ДНК одновременно EBV и HHV-6 в крови и ЦСЖ выявлена у 17 детей (63%), из них у 7 (26%) в сочетании с другими ГВ (HSV-1,2 и CMV) [63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоднократно высказанная мысль об измененном иммунном ответе на ГВ как факторе патогенеза РС [2, 24, 59] находит дальнейшее развитие. Показано, что достоверная связь между РС и высоким титром анти-EBNA-1 IgG может иметь независимую генетическую основу или быть связанной с главным аллелем риска РС – HLA-DRB\*1501 [10, 12]. Установлена значительная ассоциация титра анти-EBV IgG с рядом генов в регионе HLA или вне его [11, 15, 16]. Обнаружено клиническое значение характеристик клеточного анти-EBV иммунного ответа при РС [19, 21, 20]. Функциональная недостаточность EBV-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и сниженное их число к литическим антигенам вируса свидетельствуют о дефиците контроля реактивации EBV-инфекции при РС [22].

Изучение предрасположенности к заболеванию ИМ не выявило генетической общности с факторами риска РС [15, 25, 26, 27], но обнаружило влияние полиморфизма генов ряда цитокинов [15, 31]. Особенности иммунного ответа при ИМ, кроме мощной экспансии общего пула CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, являются изменение соотношения субпопуляций NK и  $\gamma\delta$  Т-клеток [34, 35, 36, 37, 38, 39] и поликлональная активация В-клеток с появлением ауто-АТ к МОГ [43] и, возможно, их проникновением в ЦНС [40, 42].

Подтверждена взаимосвязь между HHV-6A/B инфекцией и РС, в частности, диагностическое значение анти-HHV-6 IgG и IgM [48, 49]. Обнаружены абберации клеточного иммунного ответа против HHV-6 у пациентов с РС по сравнению со здоровыми носителями вируса [50, 51, 52]. Показано влияние вариантов генов MHC2TA, CD46 и IRF-5 на течение HHV-6 инфекции при РС [2, 46, 55]. Идентифицировано изменение экспрессии 9 генов, ассоциированных с РС, в культуре астроцитов человека, инфицированных HHV-6 [56].

Неоднократно высказывалось мнение, что важным фактором этиопатогенеза РС служит сочетанная ГВ инфекция, чаще всего EBV и HHV-6 [2, 24], что находит подтверждение у детей с РС [63]. Предложен ряд гипотез, объясняющих взаимосвязь между этими вирусами и РС [40, 59, 60]. Особый интерес вызывает факт, что протективный в отношении РС аллель HLA-A\*02 ассоциирован с низким уровнем как анти-HHV-6, так и анти-EBNA-1 IgG [3, 54].

Подводя промежуточные итоги изучения роли EBV и HHV-6 инфекций в патогенезе РС, авторы недавних обзоров [57, 58] резюмируют, что связь этих ГВ с РС можно считать доказанной, но ее характер все еще остается неясным. Прогресс в этой области ожидается в расширении знаний о взаимодействии EBV, HHV-6 и HERVs, что требует междисциплинарного подхода. Это направление исследований в перспективе может иметь важное практическое применение в виде расширения специфической противовирусной терапии РС и введения ранней вакцинации против EBV (и других потенциально патогенных ГВ) для снижения риска заболевания РС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Boiko A. N., Gusev E. I.* Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор). Доктор. Ру 2012, 5(73), 9–15. [*Boiko A. N., Gusev E. I.* Advances

- in Multiple Sclerosis Research (Review). Доктор. Ру 2012, 5(73), 9–15].
2. *Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Суворцева А. В., Скрипченко Е. Ю.* Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016, 9, 133–143. [*Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovzeva A. V., Skripchenko E. Y.* Herpes viruses and multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova 2016, 9, 133–143]. DOI: 10.17116/jnevro201611691133–143
3. *Sundqvist E., Sundström P., Lindén M., Hedström A., Aloisi F., Hillert J., Kockum I., Alfredsson L., Olsson T.* Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. Genes Immun. 2012, 13(1), 14–20. doi: 10.1038/gene.2011.42.
4. *Owens G., Bennett J.* Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Mult Scler. 2012, 18(9), 1204–1208. doi: 10.1177/1352458512448109
5. *Mechelli R., Manzari C., Policano C., Annese A., Picardi E., Umerton R., Fornasiero A., D'Erchia A., Buscarinu M., Agliardi C., Annibali V., Serafini B., Rosicarello B., Romano S., Angelini D., Ricigliano V., Buttari F., Battistini L., Centonze D., Guerini F., D'Alfonso S., Pesole G., Salvetti M., Ristori G.* Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. Neurology. 2015, 84(13), 1362–1368. doi: 10.1212/WNL.0000000000001420.
6. *Jha H., Mehta D., Lu J., El-Naccache D., Shukla S., Kovacsics C., Kolson D., Robertson E.* Gammaherpes virus infection of human neuronal cells. Mbio. 2015, 6(6), e01844–15. doi: 10.1128/mBio.01844–15
7. *Márquez A., Horwitz M.* The role of latently infected B cells in CNS Autoimmunity. Front Immunol. 2015, 6, 544. doi: 10.3389/fimmu.2015.00544
8. *Kang M., Kieff E.* Epstein-Barr virus latent genes. Exp Mol Med. 2015;47: e131. doi: 10.1038/emmm.2014.84
9. *Albanese M., Tagawa T., Bouvet M., Maliqi L., Lutter D., Hoser J., Hastreiter M., Hayes M., Sugden B., Martin L., Moosmann A., Hammerschmidt W.* Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113(42), E6467–E6475. DOI: 10.1073/pnas.1605884113
10. *Xiao D., Ye X., Zhang N., Ou M., Guo C., Zhang B., Liu Y., Wang M., Yang G., Jing C.* A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis. Sci Rep. 2015, 5, 18083. doi: 10.1038/srep18083
11. *Hammer C., Begemann M., McLaren P., Bartha I., Michel A., Klose B., Schmitt C., Waterboer T., Pawlita M., Schulz T., Ehrenreich H., Fellay J.* Amino acid variation in HLA class II proteins is a major determinant of humoral response to common viruses. Am J Hum Genet. 2015, 97(5), 738–743. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.09.008
12. *Wergeland S., Myhr K., Løken-Amsrud K., Beiske A., Bjerve K., Hovdal H., Midgard R., Kvistad S., Holmøy T., Riise T., Torkildsen Ø.* Vitamin D, HLA-DRB1 and Epstein-Barr virus antibody levels in a prospec-

- tive cohort of multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2016, 23(6), 1064–1070. doi: 10.1111/ene.12986
13. *Tschochner M., Leary S., Cooper D., Strautins K., Chopra A., Clark H., Choo L., Dunn D., James I., Carroll W., Kermode A., Nolan D.* Identifying patient-specific Epstein-Barr nuclear antigen-1 genetic variation and potential autoreactive targets relevant to multiple sclerosis pathogenesis. *PLoS One*. 2016, 11(2), e0147567. doi: 10.1371/journal.pone.0147567
  14. *Lindsey J., deGannes S., Pate K., Zhao X.* Antibodies specific for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 cross-react with human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L. *Mol Immunol*. 2016, 69, 7–12. doi: 10.1016/j.molimm.2015.11.007
  15. *Houldcroft C., Kellam P.* Host genetics of Epstein-Barr virus infection, latency and disease. *Rev Med Virol*. 2015, 25(2), 71–84. doi: 10.1002/rmv.1816
  16. *Zhou Y., Zhu G., Charlesworth J., Simpson S., Rubicz R., Göring H., Patsopoulos N., Laverty C., Wu F., Henders A., Ellis J., van der Mei I., Montgomery G., Blangero J., Curran J., Johnson M., Martin N., Nyholt D., Taylor B.* Genetic loci for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 are associated with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016, 22(13), 1655–1664. doi: 10.1177/1352458515626598
  17. *Gieß R., Pfuhl C., Behrens J., Rasche L., Freitag E., Khalighy N., Otto C., Wuerfel J., Brandt A., Hofmann J., Eberspächer B., Bellmann-Strobl J., Paul F., Ruprecht K.* Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017, 12(4). e0175279. doi: 10.1371/journal.pone.0175279
  18. *Jilek S., Schlupe M., Harari A., Canales M., Lysandropoulos A., Zekeridou A., Pantaleo G., Du Pasquier R.* HLA-B7-restricted EBV-specific CD8<sup>+</sup> T cells are dysregulated in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2012, 188(9), 4671–4680. doi: 10.4049/jimmunol.1103100
  19. *van Nierop G., Mautner J., Mitterreiter J., Hintzen R., Verjans G.* Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Mult Scler*. 2016, 22(3), 279–291. doi: 10.1177/1352458515588581
  20. *Lossius A., Johansen J., Vartdal F., Robins H., Jūratė Šaltytė B., Holmøy T., Olweus J.* High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis reveals intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8<sup>+</sup> T cells. *Eur J Immunol*. 2014, 44(11), 3439–3452. doi: 10.1002/eji.201444662
  21. *Latham L., Lee M., Lincoln J., Ji N., Forsthuber T., Lindsey J.* Antivirus immune activity in multiple sclerosis correlates with MRI activity. *Acta Neurol Scand*. 2016, 133(1), 17–24. doi: 10.1111/ane.12417
  22. *Pender M., Csurhes P., Burrows J., Burrows S.* Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology*. 2017, 6(1), e126. doi: 10.1038/cti.2016.87
  23. *Гусев Е.И., Бойко А.Н., Ходова М.А., Смирнова Н.Ф., Сиверцева С.А., Смирнов А.В.* Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза в республике Северная Осетия–Алания. *Детские инфекции* 2014, 1, 19–25. [E. I. Gusev, A. N. Boyko, M. A. Khodova, N. F. Smirnova, S. A. Sivertseva, A. V. Smirnov. The Role of Infectious Diseases in the Development of Multiple Sclerosis in North Ossetia–Alania Republic. *Detskie infekzii* 2014, 1, 19–25]
  24. *Virtanen J., Jacobson S.* Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012, 11(5), 528–544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758194/>
  25. *Nielsen T., Rostgaard K., Askling J., Steffensen R., Oturai A., Jersild C., Koch-Henriksen N., Sørensen P., Hjalgrim H.* Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1\*15 in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009, 15(4), 431–436. doi: 10.1177/1352458508100037
  26. *Ramagopalan S., Meier U., Conacher M., Ebers G., Giovannoni G., Crawford D., Karen A., McAulay K.* Role of the HLA system in the association between multiple sclerosis and infectious mononucleosis. *Arch Neurol*. 2011, 68(4), 469–472. doi: 10.1001/archneurol.2011.48
  27. *Disanto G., Hall C., Lucas R., Ponsonby A., Berlanga-Taylor A., Giovannoni G., Ramagopalan S.* Assessing interactions between HLA-DRB1\*15 and infectious mononucleosis on the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013, 19(10), 1355–1358. doi: 10.1177/1352458513477231
  28. *Ramakrishnan V., Akram Husain R., Ahmed S.* Genetic predisposition of IL-10 promoter polymorphisms with risk of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2017, 306, 11–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.02.015
  29. *Huang J., Xie Z., Lu R., Xie Z.* Association of interleukin-1 gene polymorphisms with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2013, 62(1), 97–106. doi: 10.1007/s00011-012-0556-1
  30. *Izad M., Vodjgani M., Niknam M., Amirzargar A., Shahbeigi S., Heidari A., Keramatipour M.* Cytokines genes polymorphisms and risk of multiple sclerosis. *Am J Med Sci*. 2010, 339(4), 327–331. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181cef1a1
  31. *Akay E., Patel M., Conibear T., Chaggar T., Haque T.* Interleukin 28B gene polymorphisms and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases. *Intervirology*. 2014, 57(2), 112–115. doi: 10.1159/000357326
  32. *Malhotra S., Morcillo-Suárez C., Brassat D., Goertsches R., Lechner-Scott J., Urcelay E., Fernández O., Drulovic J., García-Merino A., Martinelli Boneschi F., Chan A., Vandenbroeck K., Navarro A., Bustamante M., Río J., Akkad D., Giacalone G., Sánchez A., Leyva L., Alvarez-Lafuente R., Zettl U., Oksenberg J., Montalban X., Comabella M.* IL28B polymorphisms are not associated with the response to interferon-β in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2011, 239(1–2), 101–104. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.08.004
  33. *de Lapuente L., Alloza I., Goertsches R., Zettl U., Urcelay E., Arroyo R., Comabella M., Montalban X., Antigüedad A., Vandenbroeck K.* Analysis of the IL28RA locus as genetic risk factor for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2012, 245(1–2), 98–101. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.02.005
  34. *Chijioke O., Azzi T., Nadal D., Münz C.* Innate immune responses against Epstein Barr virus infection. *J Leukoc Biol*. 2013, 94(6), 1185–1190. doi: 10.1189/jlb.0313173

35. Azzi T., Lünemann A., Murer A., Ueda S., Béziat V., Malmberg K., Staubli G., Gysin C., Berger C., Münz C., Chijioko O., Nadal D. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*. 2014, 124(16), 2533–2543. doi: 10.1182/blood-2014-01-553024
36. Münz C. Epstein–Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Front Immunol*. 2017, 8, 1658. doi: 10.3389/fimmu.2017.01658
37. Djaoud Z., Guethlein L., Horowitz A., Azzi T., Nemat-Gorgani N., Olive D., Nadal D., Norman P., Münz C., Parham P. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein–Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and  $\gamma\delta$  T cells. *J Exp Med*. 2017, 214(6), 1827–1841. doi: 10.1084/jem.20161017
38. Jayasooriya S., de Silva T., Njie-jobe J., Sanyang C., Leese A., Bell A., McAulay K., Yanchun P., Long H., Dong T., Whittle H., Rickinson A., Rowland-Jones S., Hislop A., Flanagan K. Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein–Barr virus infection in African children. *PLoS Pathog*. 2015, 11(3), e1004746. doi: 10.1371/journal.ppat.1004746
39. Abbott R., Pachnio A., Pedroza-Pacheco I., Leese A., Begum J., Long H., Croom-Carter D., Stacey A., Moss P., Hislop A., Borrow P., Rickinson A., Bell A. Asymptomatic primary infection with Epstein–Barr virus: observations on young adult cases. *J Virol*. 2017, 91(21), pii: e00382–17. doi: 10.1128/JVI.00382–17
40. Otto C., Hofmann J., Ruprecht K. Antibody producing B lineage cells invade the central nervous system predominantly at the time of and triggered by acute Epstein–Barr virus infection: A hypothesis on the origin of intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2016, 91, 109–113. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.025
41. Pfuhl C., Oechtering J., Rasche L., Gieß R., Behrens J., Wakonig K., Freitag E., Pache F., Otto C., Hofmann J., Eberspächer B., Bellmann-Strobl J., Paul F., Ruprecht K. Association of serum Epstein–Barr nuclear antigen-1 antibodies and intrathecal immunoglobulin synthesis in early multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2015, 285, 156–160. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.012
42. Ruprecht K., Wildemann B., Jarius S. Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *J Neurol*. 2018, 265(2), 239–252. doi: 10.1007/s00415-017-8656-z
43. Kakalacheva K., Regenass S., Wiesmayr S., Azzi T., Berger C., Dale R., Brilot F., Münz C., Rostasy K., Nadal D., Lünemann J. Infectious mononucleosis triggers generation of IgG auto-antibodies against native myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Viruses*. 2016, 8(2), pii: E51. doi: 10.3390/v8020051
44. Pantry S., Medveczky P. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*. 2017, 9(7), pii: E194. doi: 10.3390/v9070194
45. Nordström I., Rudin A., Adlerberth I., Wold A., Saalman R., Hesselmar B., Aberg N., Liljeqvist J., Eriksson K. Infection of infants with human herpesvirus type 6 may be associated with reduced allergic sensitization and T-helper type 2 development. *Clin Exp Allergy*. 2010, 40(6), 882–890. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03491.x
46. Dagna L., Pritchett J., Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. *Future Virol*. 2013, 8(3), 273–287. DOI: 10.2217/fvl.13.7
47. Alenda R., Alvarez-Lafuente R., Costa-Frossard L., Arroyo R., Mirete S., Alvarez-Cermeno J., Villar L. Identification of the major HHV-6 antigen recognized by cerebrospinal fluid IgG in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2014, 8, 1096–1101. doi: 10.1111/ene.12435
48. Pormohammad A., Azimi T., Falah F., Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2018, 233(4), 2850–2862. doi: 10.1002/jcp.26000
49. Ortega-Madueño I., Garcia-Montojo M., Dominguez-Mozo M., Garcia-Martinez A., Arias-Leal A., Casanova I., Arroyo R., Alvarez-Lafuente R. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014, 9(8), e104836. doi: 10.1371/journal.pone.0104836
50. Wang F., Chi J., Peng G., Zhou F., Wang J., Li L., Feng D., Xie F., Gu B., Qin J., Chen Y., Yao K. Development of virus-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> regulatory T cells induced by human herpesvirus 6 infection. *J Virol*. 2014, 88(2), 1011–1024. doi: 10.1128/JVI.02586–13
51. Tejada-Simon M., Zang Y., Hong J., Rivera V., Killian J., Zhang J. Detection of viral DNA and immune responses to the human herpesvirus 6 101-kilodalton virion protein in patients with multiple sclerosis and in controls. *J Virol*. 2002, 76(12), 6147–6154.
52. Yao K., Graham J., Akahata Y., Oh U., Jacobson S. Mechanism of neuroinflammation: enhanced cytotoxicity and IL-17 production via CD46 binding. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010, 5(3), 469–478. doi: 10.1007/s11481-010-9232-9
53. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Алексева Л. А., Скрипченко Е. Ю. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. 1. Цитокины врожденного иммунитета. Цитокины и воспаление. 2016, 15(2), 121–132. [G. F. Zheleznikova, N. V. Skripchenko, L. A. Alekseeva, E. Y. Skripchenko *Cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part I. Cytokines of innate immunity. Cytokines and Inflammation* 2016, 15(2), 121–132]
54. Engdahl E., Gustafsson R., Ramanujam R., Sundqvist E., Olsson T., Hillert J., Alfredsson L., Kockum I., Fogdell-Hahn A. HLA-A\*02, gender and tobacco smoking, but not multiple sclerosis, affects the IgG antibody response against human herpesvirus 6. *Hum Immunol*. 2014, 75(6), 524–530. doi: 10.1016/j.humimm.2014.03.001
55. Vandebroeck K., Alloza I., Swaminathan B., Antügüedad A., Otaegui D., Olascoaga J., Barcina M., de las Heras V., Bartolomé M., Fernández-Arquero M., Arroyo R., Alvarez-Lafuente R., Cénit M., Urcelay E. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection. *Genes Immun*. 2011, 12(1), 40–45. doi: 10.1038/gene.2010.46
56. Shao Q., Lin Z., Wu X., Tang J., Lu S., Feng D., Cheng C., Qing L., Yao K., Chen Y. Transcriptome sequencing of neurologic diseases associated genes in HHV-6A infected human astrocyte. *Oncotarget*. 2016, 7(30), 48070–48080. doi: 10.18632/oncotarget.10127

57. Tao C., Simpson S., Taylor B., van der Mei I. Association between human herpesvirus and human endogenous retrovirus and MS onset and progression. *J Neurol Sci.* 2017, 372, 239–249. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.060.
58. Mentis A., Dardiotis E., Grigoriadis N., Petinaki E., Hadjigeorgiou G. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand.* 2017, 136(6), 606–616. doi: 10.1111/ane.12775
59. Krone B., Grange J. Multiple sclerosis: are protective immune mechanisms compromised by a complex infectious background? *Autoimmune Dis.* 2011, 2011, 708–750. doi: 10.4061/2011/708750
60. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virology.* 2017, 14(1), 42. doi: 10.1186/s12985-017-0719-3
61. Höllsberg P., Kusk M., Bech E., Hansen H., Jakobsen J., Haahr S. Presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6B DNA in multiple sclerosis patients: associations with disease activity. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005, 112(6), 395–402. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00516.x
62. Virtanen J., Wohler J., Fenton K., Reich D., Jacobson S. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2014, 20(1), 27–34. doi: 10.1177/1352458513490545
63. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суворцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. *Инфекция и иммунитет* 2015, 5(4), 349–358. [Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovtseva A. V., Monakhova N. E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet* 2015, 5(4), 349–358.] DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-349-358>

## IMMUNE RESPONSES TO HERPESVIRUSES AND MULTIPLE SCLEROSIS

© 2019 G. F. Zheleznikova<sup>1\*</sup>, N. V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, L. A. Alekseeva<sup>1</sup>,  
E. Y. Skripchenko<sup>1,2,3</sup>

\*E-mail: [zheleznikova.galina@gmail.com](mailto:zheleznikova.galina@gmail.com)

Research Institute of Children Infections of the Federal Medico-Biological Agency of Russia,  
Saint-Petersburg, Russia

Received: 27.07.2018. Accepted: 25.08.2019

The review presents publications mainly for the last 5–7 years, devoted to the further study of the role of herpesviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. Information on the features of the immune response to the Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6 with multiple sclerosis is discussed. Hypotheses concerning the involvement of these herpesviruses in immunopathological processes in multiple sclerosis are described.

**Key words:** multiple sclerosis, Epstein-Barr virus, human herpes virus Type 6, immune response, polymorphism of immune response genes

### Authors:

**Zheleznikova G. F.**, MD, PhD, Professor, Senior Research Associate of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic of Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

197022, Saint-Petersburg, ul. Prof. Popova 9, Research Institute of Children Infections of the Federal Medico-Biological Agency of Russia. Tel.: (812) 234-90-06 (office), 8 905 267 41 32 (mobile). E-mail: [zheleznikova.galina@gmail.com](mailto:zheleznikova.galina@gmail.com);

**Skripchenko N. V.**, Doctor of Medical Science, Professor, Vice-Director for Scientific Work, Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

**Alekseyeva L. A.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic of Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

**Skripchenko E. Yu.**, PhD, Senior Research Associate of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System of Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Children's Neurologic Department, Federal State Budgetary Institution "Institute of Human Brain named after N. P. Bekhtereva, Russian Academy of Sciences", Saint Petersburg, Russia.