



## РОЛЬ БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСОВ 6А И 6В В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Н.А. Суслов<sup>1</sup>, А.Е. Хрулев<sup>2</sup>, Е.Н. Филатова<sup>1</sup>, Н.Н. Зайцева<sup>1</sup>, И.Н. Ванеев<sup>2</sup>, О.В. Уткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

### The role of human betaherpesviruses 6A and 6B in the pathogenesis of multiple sclerosis: a modern view of the problem

N.A. Suslov<sup>1</sup>, A.E. Hrulev<sup>2</sup>, E.N. Filatova<sup>1</sup>, N.N. Zajceva<sup>1</sup>, I.N. Vaneev<sup>2</sup>, O.V. Utkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

#### Резюме

Роль вируса герпеса человека 6А и вируса герпеса человека 6В в патогенезе рассеянного склероза остается предметом дискуссий, что во многом обусловлено мультифакторной природой заболевания. В данном обзоре систематизированы данные о потенциальном влиянии вирусов герпеса человека 6А и 6В на возникновение и/или развитие рассеянного склероза. Приведены факты обнаружения лабораторно-диагностических маркеров рассматриваемых бета-герпес-вирусов у пациентов с рассеянным склерозом. Описаны гипотетические механизмы патогенеза рассеянного склероза при участии вирусов герпеса человека 6А и 6В (молекулярная мимикрия, включение белков клетки-хозяина), в том числе в виде микст-инфекции с другими вирусами. Рассмотрены механизмы активации иммунной системы и развития нейровоспаления при воздействии данных бета-герпес-вирусов. Описаны основные проблемы, нерешенные вопросы и направления для будущих исследований в контексте роли вирусов герпеса человека 6А и 6В как участников патогенеза рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** ВГЧ6А, ВГЧ6В, рассеянный склероз, инфекция, патогенез, фактор риска, механизмы.

#### Введение

*Roseolovirus human beta 6a* (вирус герпеса человека 6А, ВГЧ6А) и *Roseolovirus human beta 6b* (вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) — двуцепочечные ДНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. Оба вируса характеризуются широким распространением в человеческой популяции. Термин ВГЧ6 традиционно является общим названием для ВГЧ6А и ВГЧ6В, которые были признаны самостоятельными видами Международным комитетом по таксономии вирусов

#### Abstract

The role of human herpes virus 6A and human herpes virus 6B in the pathogenesis of multiple sclerosis remains a matter of debate, largely due to the multifactorial nature of the neurological disease. This review systematizes data on the potential effect of human herpes viruses 6A and 6B on the occurrence and/or development of multiple sclerosis. The facts of the detection of laboratory diagnostic markers of beta-herpesviruses in patients with multiple sclerosis are highlighted. Hypothetical mechanisms of the pathogenesis of multiple sclerosis involving human herpes viruses 6A and 6B (molecular mimicry, incorporation of host cell proteins), including as part of a mixed infection with other viruses, are described. The mechanisms of activation of the immune system and the development of neuroinflammation under the influence of these beta-herpesviruses are considered. The main problems, unresolved issues and directions for future research in the context of the role of human herpes viruses 6A and 6B in multiple sclerosis are described.

**Key words:** HHV6A, HHV6B, multiple sclerosis, infection, pathogenesis, risk factor, mechanisms.

(ICTV) в 2012 г. как результат накопления знаний о генетических, эпидемиологических различиях, особенностях клеточного тропизма 2 вирусов и их ассоциированности с различными заболеваниями [1].

В 1988 г. Yamanishi K. et al. было установлено, что ВГЧ6В является возбудителем внезапной экзантемы или детской розеола — часто встречающегося заболевания у детей раннего возраста [2]. Данная патология составляет 97–100% всех случаев первичной ВГЧ6В-инфекции в США, Европе и Азии. Первичная ВГЧ6А-инфекция менее оха-

рактирована, а ее клинические проявления описаны в работах, в основном выполненных на территории стран Центральной Африки [1]. ВГЧ6А позиционируется как более нейровирулентный по сравнению с ВГЧ6В и часто выявляется у пациентов с демиелинизирующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), как и в случае с рассеянным склерозом (РС) [3, 4].

Патологические изменения при РС характеризуются демиелинизацией, приводящей к снижению способности нейронов передавать нервные импульсы. Типичные симптомы РС включают сенсорные и моторные нарушения, варьирующие в зависимости от пораженного участка ЦНС. Ранее считалось, что в основе патогенеза РС лежит исключительно воспаление, однако в последнее время предполагается, что важную роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации [4].

Консультативный комитет Национального общества рассеянного склероза США по клиническим испытаниям создал классификацию дескрипторов клинического течения РС в 1996 г., также называемую классификацией Люблина – Рейнгольда [5]. Согласно ей, выделяют 3 клинических типа РС, отличающихся темпом и активностью течения: ремиттирующе-рецидивирующий (РРРС) (наличие обострений без явной инвалидизации), вторично-прогрессирующий (ВПРС) (относительно медленная, но неуклонная инвалидизация) и первично-прогрессирующий (ППРС) (изначальная ускоренная прогрессия заболевания) [4]. У большинства пациентов (~80%) болезнь дебютирует по типу РРРС, который может трансформироваться в ВПРС. Такой переход наблюдается у 50% пациентов с РРРС через 15 лет и у 2/3 через 30 лет от начала заболевания. Примерно у 15% пациентов исходно диагностируется ППРС [6, 7].

По данным Атласа международной ассоциации рассеянного склероза, число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2,3 до 2,9 млн человек в период 2013–2023 гг. Рост заболеваемости, вероятно, обусловлен не только истинным увеличением случаев РС, но и улучшением качества диагностики и терапии РС за последние годы [7]. Эти клинические успехи базируются на спектре научных исследований, обеспечивающих доказательную базу для разработки новых методов диагностики и лечения РС. При этом поиск новых подходов к профилактике и лечению заболевания остается актуальной задачей в свете неопределенности в отношении этиологических факторов и механизмов развития РС. В качестве основных этиологических факторов РС рассматривают наследственность, половую принадлежность, географическую широту проживания (в разрезе дефицита витамина D), а также некоторые инфекционные агенты, в том числе ВГЧ6А и ВГЧ6В [8].

В настоящем обзоре проанализированы работы, опубликованные в 1995–2025 гг., с акцентом на роли ВГЧ6А и ВГЧ6В в качестве этиологических агентов и участников патогенеза РС.

### **Лабораторно-диагностические маркеры ВГЧ6А/В при рассеянном склерозе**

Для подтверждения причинно-следственной связи между ВГЧ6А/В и возникновением и/или развитием РС необходимо определить критерии, на основании которых можно достоверно оценить взаимосвязь инфекционного агента и заболевания. В данном случае могут применяться критерии, предложенные в обзоре Komaroff A.L. et al. (2020), сфокусированном на роли ВГЧ6А/В в развитии заболеваний головного мозга [8]. Основным доказательством роли ВГЧ6А/В в возникновении и/или развитии РС является обнаружение лабораторно-диагностических маркеров вирусов у людей с диагностированным заболеванием.

Большинство публикаций, затрагивающих тематику ассоциированности ВГЧ6А/В и РС, концентрируются на таких маркерах ВГЧ6А/В, как вирусные ДНК и мРНК, продукты их трансляции (белковые антигены) и антитела к ВГЧ6А/В. Основным материалом исследований являются бляшки РС, спинномозговая жидкость (СМЖ) и периферическая кровь. Ранние исследования (1990-е гг. и начало 2000-х гг.) по большей части демонстрировали различия в обнаружении маркеров ВГЧ6А/В между пациентами с РС и контрольной группой. Более поздние работы сместили фокус на изучение корреляции вирусных маркеров с фенотипами течения РС, мета-анализ и систематический обзор исследований, а также на раскрытие механизмов вовлеченности ВГЧ6А/В в патогенез РС.

### *Маркеры ВГЧ6А/В в бляшках РС*

В большинстве работ в бляшках РС по сравнению с контрольными тканями мозга без признаков данного заболевания регистрировали более высокие уровни ДНК [9–12], мРНК [12] и экспрессии антигенов ВГЧ6А/В [9, 10, 12], хотя не все смогли подтвердить эти находки [13]. Пилотное исследование Challoner P.V. et al. (1995) впервые засвидетельствовало более высокую частоту обнаружения ДНК и белков ВГЧ6А/В в пораженной ткани и, в частности, в олигодендроцитах по сравнению с контрольной тканью [9]. Группой Goodman A.D. et al. (2003) с помощью метода ПЦР *in situ* были выявлены многочисленные олигодендроциты, лимфоциты и микроглия, содержащие геном ВГЧ6А/В. Кроме того, вирусная нагрузка была выше при остром нежели при хроническом течении РС [10]. Острые (активные) поражения в бляшках РС могут быть определены по наличию выраженного воспалительного инфильтрата и ма-

крофагов, содержащих остатки миелина. Хронические поражения не имеют аналогичных патологических проявлений [11].

#### *Маркеры ВГЧ6А/В в спинномозговой жидкости*

Изучение образцов СМЖ пациентов с РС показало значительное повышение частоты обнаружения ДНК ВГЧ6А/В по сравнению с группой клинически здоровых доноров [14, 15]. Подобные результаты были получены не во всех исследованиях, упомянутых ранее и сходных с ними по дизайну [13,16]. В ряде публикаций регистрировали повышенные титры анти-ВГЧ6А/В IgG [17] и IgM [18] в СМЖ пациентов с РС, а также констатировали специфичность олигоклональных полос к ВГЧ6А/В [19]. Олигоклональные полосы представляют собой интрацеллюлярно продуцируемые иммуноглобулины, являющиеся отличительной чертой и диагностическим маркером РС, а также заболеваний ЦНС, обусловленных инфекцией [20]. Derfuss T. et al. (2005) чаще выявляли интрацеллюлярные IgG против ВГЧ6А/В у лиц с РС, чем у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [17].

#### *Маркеры ВГЧ6А/В в периферической крови*

Внеклеточную ДНК ВГЧ6А/В (преимущественно ВГЧ6А) в сыворотке крови и циркулирующих лейкоцитах у людей с РС обнаруживали чаще, чем у клинически здоровых доноров [13, 21 – 23]. В некоторых работах статистически значимые различия выявлены не были [16, 24], но отмечалось более частое обнаружение ДНК ВГЧ6А в сыворотке и СМЖ при РС по сравнению с ДНК ВГЧ6В [25].

Повышенные уровни вирусной нагрузки и анти-ВГЧ6А/В IgG наблюдали у пациентов с РС во время обострения заболевания [26], что свидетельствовало о наличии корреляции между ВГЧ6А/В-инфекцией и рецидивами РС. В исследовании Ortega-Madueño I. et al. (2014) показана связь между изменением титров IgG к ВГЧ6А/В и клиническим ответом у пациентов с РС, получавших терапию. Так, 69% пациентов с РС, у которых наблюдалось снижение титров IgG к ВГЧ6А/В, не имели рецидивов и прогрессирования заболевания в течение 2 лет по сравнению с 40,7% пациентов с РС, у которых регистрировалось повышение титров антител IgG к ВГЧ6А/В ( $p < 0,001$ ) [27]. Уровни сывороточных IgM к ВГЧ6А/В также были достоверно выше у лиц с РС, чем в контрольной группе [23, 28]. Кроме того, у пациентов с РС выявлялась высокая концентрация антител к белку U94/REP, являющемуся маркером латентной ВГЧ6А/В-инфекции [22]. Полученные данные согласуются с результатами масштабного когортного исследования Engdahl E. et al. (2019), посвященного изучению серологического ответа у более чем 8500 че-

ловек с РС и ~7000 здоровых доноров. В нем с помощью мультиплексного серологического анализа измеряли IgG-реактивность против немедленно-ранних белков 1 ВГЧ6А (IE1A) и ВГЧ6В (IE1B), кодируемых открытой рамкой считывания U89–U90, наиболее дивергентной между вирусами. Выявлен положительный IgG-ответ к IE1A, указывающий на возможную связь ВГЧ6А с РС ( $OR = 1,55$ ,  $p < 0,001$ ) и повышенным риском развития нейропатологии в будущем ( $OR = 2,22$ ,  $p < 0,001$ ). В отношении IE1B ВГЧ6В подобную закономерность установить не удалось [29]. Следует отметить, что повышенные уровни IgG к ВГЧ6А/В у людей с РС описаны не во всех работах [30].

#### *Маркеры ВГЧ6А/В в моче*

Исследования, посвященные изучению частоты встречаемости ДНК ВГЧ6А/В в моче, носят единичный характер. В доступной работе категории качества А (высшая) вирусная ДНК была обнаружена в 13,8% (23 из 60) образцов мочи, полученных от пациентов с РС, в то время как ни один из 60 образцов мочи здоровых лиц, входящих в контрольную группу, не дал положительного результата [25].

#### *Мета-анализ*

Убедительными доказательствами в пользу связи ВГЧ6А/В с РС являются результаты нескольких мета-анализов, изучавших находки более ранних исследований. Мета-анализ Voumvourakis et al. (2010) показал, что 41% (25 из 61) исследований связи ВГЧ6А/В и РС, из которых 60% (15 из 25) были отнесены к категории качества А, показали статистически значимый результат [31]. В 2022 г. упомянутый систематический обзор был актуализирован, базировался на результатах анализа работ, выполненных в 2010–2021 гг., изучавших ВГЧ6А/В в контексте РС. Показано, что 90% (27 из 30) исследований, из которых 86% (18 из 27) категории качества А, продемонстрировали статистически значимую связь 2 показателей [32]. Мета-анализ 39 исследований и более 2500 пациентов с РС, выполненный Pormohammad A. et al. (2018), обнаружил статистически значимую связь между ВГЧ6А/В и риском развития РС ( $OR = 2,23$  (95% ДИ: 1,5 – 3,3)). Более того, связь только усилилась, когда анализ был ограничен исследованиями высшей категории качества ( $OR = 6,7$  (95% ДИ: 4,8 – 8,6)) [33]. Объединенный анализ ассоциированности 7 герпес-вирусов с РС Khaledi Z. et al. (2023) показал, что общая распространенность всех вирусов герпеса человека среди пациентов с РС составила 50% (95% ДИ: 45 – 55%), а в отношении ВГЧ6А/В – 39% (95% ДИ: 31 – 48%) [34]. В недавнем исследовании Vitturi V.K. et al. (2025) изучили 42 экологических фактора, потенциально влияющих на риск раз-

вития РС (вирусы, курение, уровень витамина D и др.), среди которых инфицированность ВГЧ6А/В имела наибольшую статистическую значимость ( $ES = 2,84$  (95% ДИ: 2,08 – 3,89)) [35].

### **ВГЧ6А/В-опосредованные механизмы развития рассеянного склероза**

#### *Молекулярная мимикрия*

В настоящее время самым обсуждаемым механизмом развития РС с участием ВГЧ6А/В является молекулярная мимикрия. Ее суть заключается в структурном сходстве между эпитопами возбудителя и белками организма-хозяина, что приводит к перекрестной иммунореактивности и развитию аутоиммунной патологии [3]. Примером молекулярной мимикрии в контексте ВГЧ6А/В и РС является гомология между вирусным интегральным мембранным белком ВГЧ6А/В U24 и основным белком миелина (англ. myelin basic protein, МВР) – ключевым компонентом миелиновой оболочки аксонов (рис.). Показано, что короткий аминокислотный участок в белке U24 ВГЧ6А/В (аминокислотные остатки 1 – 13) полностью идентичен последовательности МВР человека (аминокислотные остатки 93 – 105). Tejada-Simon M.V. et al. (2003) впервые показали, что пациенты с РС демонстрировали повышенную частоту обнаружения предшественников кросс-реактивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, распознающих пептиды из МВР и U24 ВГЧ6А/В по сравнению с группой здоровых лиц [36]. Это означает, что Т-клетки, активированные антигенными детерминантами ВГЧ6А/В, перекрестно реагируют на основной белок миелина, оказывая патогенетический эффект. Сделанные выводы нашли подтверждение в более позднем исследовании китайских ученых, показавших наличие перекрестно-реактивных CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-клеток. Установление данного факта особенно важно, поскольку эта популяция лимфоцитов обладает способностью непосредственно повреждать олигодендроциты при РС [37].

#### *Гипотеза включения белков клетки-хозяина*

ВГЧ6А/В являются крупными оболочечными вирусами, суперкапсид которых содержит белки клеточной мембраны, приобретаемые в результате экзоцитоза на финальных этапах созревания вириона (гипотеза включения). Этот факт дает основание рассматривать данные вирусы в качестве причины возникновения аутоиммунных процессов при РС [3, 38].

ВГЧ6А/В могут использовать все ядродержащие клетки хозяина, проникая внутрь благодаря взаимодействию уникального тетрамерного комплекса gН/gL/gQ1/gQ2, локализованного в оболочке вириона, с трансмембранным белком CD46,

экспрессирующимся на разных клетках [1], в том числе олигодендроцитах, астроцитах и клетках микроглии. Считается, что ВГЧ6А использует этот рецептор чаще, чем ВГЧ6В, для которого основным рецептором является белок CD134 на поверхности Т-лимфоцитов [39]. Таким образом, ВГЧ6В имеет более ограниченный тропизм в отношении спектра клеток мозга. Однако, следуя логике гипотезы включения, ВГЧ6В потенциально способен расширять спектр восприимчивых клеток-мишеней за счет модификации собственного суперкапсид [38].

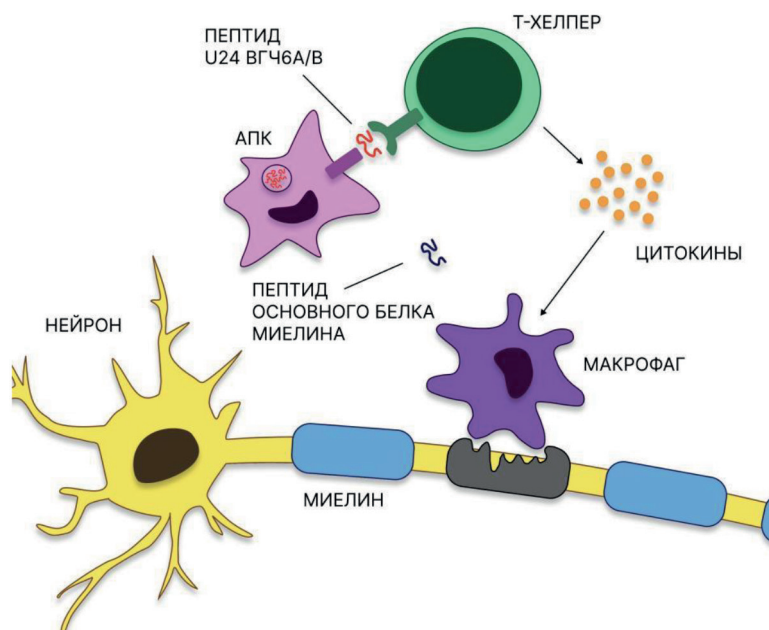
По мнению Dunn N. et al. (2020), при фагоцитозе АПК вируса с инкорпорированными в суперкапсид белками клетки-хозяина (например, олигодендроцитов), аутологичные пептиды процессируются в составе вирусных антигенов. В дальнейшем, АПК активируют специфические В- и Т-клеточные ответы против антигенов как вируса, так и клетки-хозяина. Кроме того, некоторые субпопуляции В-лимфоцитов способны активироваться в результате процессинга мембранных липидов клетки-хозяина в составе вирусной оболочки [38]. Отметим, что данной гипотезе противоречит наблюдение, согласно которому, инфицирование олигодендроцитов *in vitro* не сопровождалось высвобождением вирионов [40].

В обзоре 2022 г. Lundström W. и Gustafsson R. приводят контраргументы моделям молекулярной мимикрии и включения белков клетки-хозяина. Они ссылаются на работы, указывающие на снижение способности АПК активировать как аллогенные, так и аутогенные Т-лимфоциты при заражении ВГЧ6А/В *in vitro* [3].

#### *Активация иммунной системы: влияние на нейровоспаление и нейродегенерацию*

Говоря о РС как о воспалительном заболевании, стоит упомянуть об эффекте «невинного свидетеля» (англ. bystander effect), в основе которого лежит предположение, что ВГЧ6А/В инициирует или способствует развитию нейровоспаления при РС [41]. Согласно этой гипотезе, в воспалительный процесс, возникший в результате вирусной инфекции, вовлекаются клетки ЦНС, что приводит к их повреждению, высвобождению и процессингу аутоантигенов в АПК. В итоге формируется пул аутореактивных Т- и В-лимфоцитов [42]. Mechelli R. et al. (2021) отмечают, что эффект «невинного свидетеля» характерен для многих нейротропных вирусов. Однако в контексте возникновения и/или развития РС с участием ВГЧ6А/В некоторые патологические процессы являются специфичными [39] и будут рассмотрены нами в дальнейшем.

*In vivo* для изучения роли ВГЧ6А/В в развитии нейровоспаления и нейродегенерации при РС разработано несколько животных моделей латентной



**Рис.** Потенциальный механизм молекулярной мимикрии вирусов герпеса человека 6А и 6В при рассеянном склерозе: АПК – антигенпрезентирующая клетка

вирусной инфекции. Широкое применение нашли модели гуманизированных трансгенных мышей (экспрессирующих клеточный рецептор CD46, отсутствующий у грызунов) [39] и свинохвостых макаков [8, 43]. Модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (англ. experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) воспроизводит *in vivo* индуцированный аутоиммунный ответ в отношении компонентов миелина. EAE по ряду параметров схож с РС, включая инфильтрацию лимфоцитов в ЦНС, демиелинизацию и развитие паралича у животных [3]. В качестве объекта в этой модели используются приматы: обыкновенные игрунки или мармозетки (лат. *Callithrix jacchus*), клетки которых экспрессируют CD46 и могут быть инфицированы ВГЧ6А/В [8]. Индукция EAE достигается посредством инокуляции гомогенатов цельного мозга или пептидов миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG). Leibovitch et al. (2013) использовали интраназальную инокуляцию ВГЧ6А/В у EAE-игрунок, имитирующую типичный путь заражения людей, что вызывало латентную бессимптомную инфекцию, которая впоследствии ускоряла нейровоспаление [44].

Изучение роли ВГЧ6А/В в моделях *in vivo* подтвердило их вклад в индукцию и/или развитие нейровоспаления при РС. Reynaud J.M. et al. (2014) с применением модели трансгенных мышей, инфицированных ВГЧ6А, описали хроническую инфекцию головного мозга, сопровождающуюся инфильтрацией лимфоцитов в перивентрикулярные области мозга, что указывало на нейровоспаление. ВГЧ6А стимулировал выработку ряда провоспалительных

хемокинов в первичных культурах глии головного мозга, включая CCL2, CCL5 и CXCL10, а также вызывал продукцию цитокинов посредством стимуляции Toll-подобного рецептора 9 (TLR9). При этом заражение мышью ВГЧ6В (штамм Z29) было неэффективным [43]. На модели EAE показано, что у игрунок, инфицированных ВГЧ6А/В до индукции аутоиммунного энцефаломиелита, увеличивалось время до появления первых симптомов и развития радиологически подтвержденных поражений ЦНС. Кроме того, EAE-игрунки, инфицированные ВГЧ6А внутривенно, демонстрировали развитие неврологических симптомов, в то время как для животных, инфицированных интраназально, было характерно бессимптомное течение инфекции.

Предполагается, что развитие нейровоспаления при РС осуществляется в том числе благодаря реактивации Т-лимфоцитов, продуцирующих воспалительные цитокины, что приводит к дополнительной активации макрофагов и дальнейшему разрушению гематоэнцефалического барьера [39]. В экспериментах *in vitro* показано, что инфицирование Т-клеток ВГЧ6А/В сопровождалось продукцией нескольких медиаторов воспаления: IFN- $\gamma$ , CCR9 и IL-17A, а также гранзима В – сериновой протеазы, имеющей решающее значение для быстрой индукции апоптоза клеток-мишеней цитотоксическими Т-клетками [45]. Исследование Keyvani H. et al. (2020) продемонстрировало, что сывороточные концентрации TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и CCL-5 были выше, а уровни IL-12, IL-10 и CCL-2 значительно ниже у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов по срав-

нению с ВГЧ6А/В-серонегативными пациентами с РС ( $p < 0,05$ ). Подобные изменения цитокинового профиля свидетельствуют о развитии выраженной воспалительной реакции у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов с РС. Кроме того, средние значения расширенной шкалы определения статуса инвалидизации (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) были значительно выше у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов с РС по сравнению с ВГЧ6А/В-серонегативными ( $p < 0,05$ ) [46]. Meeuwssen S. et al. (2005), изучавшие экспрессию 268 цитокинов, хемокинов, факторов роста и их рецепторов в астроцитах человека, инфицированных ВГЧ6А, показали, что вирус практически не влиял на их генный профиль. При этом реакция астроцитов на провоспалительные цитокины была существенной и заключалась в продукции высоких уровней IL-10, IL-11, хемотаксических и ростовых факторов, а также факторов, контролирующей продукцию интерферонов I типа. На основании полученных результатов авторы предположили, что сам ВГЧ6А не вызывает провоспалительной реакции в астроцитах, но, вероятно, активирует иммуномодулирующие факторы на фоне воспаления [47].

Существует предположение, что ВГЧ6А/В, связываясь с CD46, усиливает активацию системы комплемента, способствуя развитию РС. Об этом свидетельствует повышение уровня растворимого CD46 в сыворотке и СМЖ у пациентов с РС [48], а также усиление экспрессии CD46 у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой [21]. С помощью метода иммуноаффинной очистки образцов сыворотки крови пациентов с РС была обнаружена ДНК ВГЧ6А/В, связанная с растворимым CD46 [49].

Лимфопрлиферативный ответ циркулирующих в крови и СМЖ лимфоцитов на антигены ВГЧ6А/В свидетельствует об участии вирусов в развитии локального иммунного ответа в ЦНС у пациентов с нейропатологией. Так в периферической крови пациентов с РС ВГЧ6А/В-специфичные ответы CD4<sup>+</sup> Т-клеток наблюдались чаще, чем в контрольной группе [50, 51]. Подобные результаты получены не во всех исследованиях [14]. Установлено, что у пациентов с РС интратекральные CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки демонстрируют выраженную реактивность в отношении антигенов ВГЧ6А/В [50].

ВГЧ6А/В способствовал нарушению регуляции поглощения глутаминовой кислоты инфицированными клетками ЦНС. В работе Fotheringham J. et al. (2008) показано, что инфицирование астроцитов ВГЧ6А или ВГЧ6В сопровождалось ранним увеличением, а затем стойким снижением экспрессии глиального транспортера глутамата EAAT-2. Важнейшая роль астроцитов в ЦНС заключается в активном поддержании глутамата,

являющегося ключевым нейромедиатором. Нарушение регуляции глутамата рассматривается как потенциальный механизм развития эпилепсии и РС. Оба заболевания демонстрируют повышенный уровень глутамата в СМЖ и могут быть связаны с дисрегуляцией глутаматной сигнализации, захвата и метаболизма нейромедиатора [52]. Нарушения гомеостаза глутамата приводят к чрезмерной активации AMPA- и каинатных рецепторов, а также последующей эксайтотоксической гибели олигодендроглиальных клеток [53].

Большое значение в развитии РС играют процессы, нарушающие восстановление миелиновых волокон, то есть ремиелинизацию. В 2017 г. Campbell A. et al. сообщили, что экспрессия белка ВГЧ6А U94, маркера латентности в клетках-предшественниках олигодендроцитов, нарушала миграцию последних и приводила к нарушению ремиелинизации [54]. В данном контексте особенно актуальна гипотеза, согласно которой, именно потеря способности нервных волокон к ремиелинизации становится отправной точкой прогрессирования РС [4].

Участие ВГЧ6А/В в патогенезе РС также может быть опосредовано через патологическое действие на клетки, потенциально вовлеченные в развитие демиелинизирующего процесса. Супернатанты клеток SupT1, инфицированных ВГЧ6А (штаммы GS и U1102) или ВГЧ6В (штамм Z29), значительно снижали пролиферацию клеток-гибридов астроцитов и олигодендроцитов MO3.1 на  $75\% \pm 10\%$ ,  $78\% \pm 8\%$  или  $51\% \pm 9\%$  соответственно. Более того, супернатанты ВГЧ6А/В значительно увеличивали гибель клеток MO3.1 и первичных клеток-предшественников олигодендроцитов человека [55]. Апоптотический эффект ВГЧ6А также показан в человеческих астроцитарных, олигодендроцитарных и нейрональных клеточных линиях [56]. Воздействие ВГЧ6А на дендритные клетки приводило к их гибели и высвобождению белка HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1), являющегося медиатором воспаления [57]. Повышенная экспрессия HMGB1 и его рецепторов (RAGE, TLR4 и TRL2) была показана в исследованиях, посвященных изучению патогенеза РС и ЕАЕ. Таким образом, HMGB1 рассматривается как биомаркер РС и перспективная мишень для терапии [58].

Серопозитивность в отношении ВГЧ6А ассоциирована с признаками повреждения аксонов и, вероятно, оказывает патологическое действие уже в доклинический период РС. Известно, что РС предшествует продромальная фаза, характеризующаяся повышенным сывороточным содержанием легкой цепи нейрофиламента (англ. serum neurofilament light chain, sNfL), являющегося маркером аксонального повреждения. В недавнем исследовании Grut V. et al. (2024) показано, что серо-

позитивность к ВГЧ6А была достоверно ассоциирована с уровнем sNfL (+11% (95% ДИ: 0,2–24%),  $p=0,045$ ). Эта связь была наиболее выражена у пациентов с РС младше 24,7 лет (+24% (95% ДИ: 6-45%),  $p=0,007$ ), свидетельствуя о наиболее заметной доклинической роли вируса именно в этот период. Кроме того, уровень sNfL заметно повышался у пациентов, коинфицированных ВГЧ6А и ВЭБ, по сравнению с теми, кто был инфицирован только ВЭБ [59]. Предполагается, что 2 вируса действуют синергически при РС, вызывая повреждение тканей ЦНС.

#### *Взаимодействие ВГЧ6А/В и других вирусов*

Наряду с ВГЧ6А/В, на роль вирусных факторов риска развития РС были предложены ВЭБ [60] и человеческие эндогенные ретровирусы (HERV) [61]. Результаты нескольких исследований, посвященных изучению роли ВЭБ и HERV, свидетельствуют о том, что они могут быть трансактивированы ВГЧ6А/В, позволяя предположить роль микст-инфекции в патогенезе РС [62–66].

Для описания потенциального механизма взаимодействия ВГЧ6А/В (особенно ВГЧ6А) и вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), а также их комбинированного влияния на патогенез РС, были предложены модели эстафеты вирусной реактивации (англ. viral reactivation relay). Fiertz W. в 2017 г. предложил модель, согласно которой, нейротропный ВГЧ6А приводит к активации латентно инфицированных ВЭБ В-клеток в ЦНС. Оба вируса вызывают Т-клеточный ответ: либо специфический к ВГЧ6А и ВЭБ, либо неспецифический в ответ на суперантиген, кодируемый HERV-K18. Такие вирус-индуцированные Т-клеточные ответы могут вторично запускать различные аутоиммунные процессы, наблюдаемые при РС [66]. В свою очередь, Park D.J. в 2025 г. представил альтернативную объединяющую модель РС, в которой первенство в вирусной эстафете отводилось ВЭБ. Инфицированные ВЭБ В-клетки мигрируют в головной мозг и формируют долгосрочные латентные резервуары. Параллельно с этим олигодендроциты и/или нейроны ЦНС инфицируются ВГЧ6А. После установления персистенции обоих вирусов ВЭБ может быть реактивирован в резидентных В-клетках мозга посредством различных триггеров, после чего уже сам способствует реактивации ВГЧ6А в клетках ЦНС. Стимулом для реактивации ВГЧ6А могут являться прямая передача сигналов секретлируемыми факторами и/или индукция иммуносупрессии. Именно реактивированный ВГЧ6А рассматривается в данной модели как главный эффектор повреждения клеток ЦНС, способный инициировать демиелинизацию и аксональную дегенерацию через цитопатические и провоспалительные механизмы [6]. Cree В.А.С. (2024) предположил, что

связь ВГЧ6А и ВЭБ с риском развития РС включает в себя процесс двойного поражения (англ. two-hit process), при котором инфицирование ВГЧ6А после перенесенной ВЭБ-инфекции увеличивает риск возникновения заболевания [67].

#### *Хромосомно-интегрированный ВГЧ6А/В*

Состояние, при котором полный геном ВГЧ6А/В интегрирован в геном зародышевой линии хозяина и передается потомкам в соответствии с менделевским типом наследования, называется хромосомно-интегрированным ВГЧ6А/В (хиВГЧ6А/В). Приблизительно 1% мирового населения характеризуется наличием интегрированного генома ВГЧ6А/В в каждой клетке своего организма. Основным диагностическим маркером хиВГЧ6А/В является пожизненная высокая концентрация ДНК ВГЧ6А/В в крови ( $>5,5 \log_{10}$  копий/мл цельной крови) [68] и других биосубстратах (ногтевые пластины, волосы). На сегодняшний день нет публикаций, освещающих роль хиВГЧ6А/В в патогенезе РС. Однако Peddu V. et al. (2019) показали, что у лиц с интегрированным геномом ВГЧ6А/В наблюдались высокие уровни экспрессии генов хиВГЧ6А/В в головном мозге, а также усиление антителообразования в ответ на экспрессию вирусного гена *U90* (кодирует белок IE1) [69].

#### **Проблемы, нерешенные вопросы и будущие направления**

Анализ публикаций, использованных в данном обзоре, позволил установить ряд проблем, нерешенных вопросов, а также сформулировать предложения, касающиеся будущих направлений исследований, посвященных изучению роли ВГЧ6А/В при РС.

Первой и явной проблемой является отсутствие четких диагностических параметров. В настоящее время разные исследовательские группы используют различные критерии, вследствие чего объективно оценивать результаты их работы затруднительно. Например, спорным нередко становится вопрос о клинической значимости низких вирусных нагрузок ВГЧ6А/В. Стандартизация подобных параметров могла бы решить проблему гетерогенности результатов лабораторных исследований. В контексте мета-анализа данный аспект приобретает ключевое значение. Voumvourakis K.I. et al. (2022) отмечают, что необходимо установить универсальный порог позитивности образца в отношении ВГЧ6А/В [32]. Кроме того, некоторые работы, использующие ПЦР для количественного определения вирусной ДНК, дают совершенно разные и нередко противоречивые результаты, обусловленные неодинаковой чувствительностью и специфичностью применяемых тест-систем [8].

Вторым ключевым аспектом является корректность формирования контрольных групп. Для установления достоверной связи между наличием ВГЧ6А/В и развитием РС необходимы контрольные группы, максимально сопоставимые с группой пациентов не только по полу и возрасту, но и по другим признакам (этническим, географическим и т.д.). Такой подход исключает случайное влияние перечисленных факторов на результаты исследования, позволяя объективно оценивать вклад ВГЧ6А и ВГЧ6В в развитие РС [32].

Третьей проблемой, затрудняющей анализ и интерпретацию полученных результатов, является отсутствие дифференцированной диагностики ВГЧ6А и ВГЧ6В не только в работах до 2012 г., но и на современном этапе исследований. Это создает значительные сложности для ретроспективного анализа и точной оценки независимого вклада каждого вида вируса в патогенез РС.

Четвертым проблемным аспектом является недооценка ВГЧ6В. Большинство исследователей считают приоритетной задачей характеристику более значимого для РС ВГЧ6А. При этом роль ВГЧ6В в развитии РС должна быть изучена более подробно, поскольку существуют данные о его участии в патогенезе заболевания, наряду с ВГЧ6А. Кроме того, ВГЧ6В более распространен среди населения Америки, Европы и Азии, чем ВГЧ6А. Мы полагаем, что тенденция преимущественного изучения ВГЧ6А в определенной степени связана с тем, что он является типовым видом рода, так как был открыт/выделен в 1986 г., а его геном секвенирован раньше, чем ВГЧ6В (в 1995 г.) [1].

Наконец, важным и нерешенным вопросом в изучении ВГЧ6А и ВГЧ6В является отсутствие учета молекулярно-генетического разнообразия 2 вирусов. Ранее мы представили авторскую классификацию геновариантов ВГЧ6В, основанную на полиморфизмах немедленно-раннего гена *U90*. При мононуклеозоподобном синдроме у детей, обусловленном разными геновариантами ВГЧ6В, наблюдаются изменения клинико-лабораторных показателей течения заболевания, в том числе лейкоцитарной формулы. Данное обстоятельство позволяет предположить, что разные геноварианты вируса различным образом модулируют работу иммунной системы. Данное обстоятельство приобретает особое значение в контексте аутоиммунной компоненты РС [70]. Дальнейшее изучение молекулярно-генетического разнообразия ВГЧ6А/В у пациентов с РС может стать ключом к пониманию этиопатогенетической роли данных вирусов.

### Заключение

На сегодняшний день исследования, представленные в данном обзоре, не способны однозначно определить роль ВГЧ6А/В в патогенезе РС. Тем не

менее, опубликованные результаты убедительно свидетельствуют о наличии маркеров ВГЧ6А/В в тканях пациентов с РС, а также влиянии этих вирусов на частоту рецидивов заболевания, активацию нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов. До сих пор остается открытым вопрос о том, играют ли ВГЧ6А/В активную роль в инициации РС или же являются маркером активности заболевания. Несмотря на это обстоятельство, положительные находки мотивируют множество исследовательских групп продолжать работу в данном направлении, в том числе в сфере разработки новых диагностических и терапевтических подходов, учитывающих генетический полиморфизм герпес-вирусов.

### Литература

1. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему. Журнал инфектологии. 2021;13(3):5-18. doi:10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18.
2. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
3. Lundström W, Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:840753. doi:10.3389/fimmu.2022.840753.
4. Садовничук Е.А., Топузова М.П., Малько В.А., Щербакова О.А., Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации. Инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2023;15(3):158-163. doi:10.56618/2071-2693\_2023\_15\_3\_158.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/wnl.46.4.907.
6. Park D.J. A unifying model for multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2025;25(1):133. doi:10.1007/s10238-025-01666-3.
7. Прокаева А.И., Архипов И.Е., Дорчинец Е.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(1):39-51. doi:10.18699/SSMJ20240105.
8. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;34(1):e00143-20. doi:10.1128/CMR.00143-20.
9. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(16):7440-7444. doi:10.1073/pnas.92.16.7440.
10. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1365-1376. doi:10.1086/368172.
11. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1377-1387. doi:10.1086/368166.

12. Opsahl ML, Kennedy PG. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain*. 2005;128(3):516-527. doi:10.1093/brain/awh390.
13. Gustafsson R, Reitsma R, Strålfors A, Lindholm A, Press R, Fogdell-Hahn A. Incidence of human herpesvirus 6 in clinical samples from Swedish patients with demyelinating diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):418-421. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.009.
14. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Killian JM, Zhang JZ. 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. doi:10.1128/jvi.76.12.6147-6154.2002.
15. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(5):595-601. doi:10.1177/1352458507086425.
16. Franciotta D, Bestetti A, Sala S, et al. Broad screening for human herpesviridae DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(4):277-282.
17. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol*. 2005;252(8):968-971. doi:10.1007/s00415-005-0794-z.
18. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, Whitman JE, Richert JR, Pearson GR. Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler*. 1998;4(6):490-496. doi:10.1177/135245859800400606.
19. Virtanen JO, Wohler J, Fenton K, Reich DS, 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.
20. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:127-33. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.016.
21. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, Dominguez-Mozo MI, Bartolome M, Arroyo R. CD46 expression and HHV-6 infection in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(4):246-250. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01163.x.
22. Ben-Fredj N, Ben-Selma W, Rotola A, et al. Prevalence of human herpesvirus U94/REP antibodies and DNA in Tunisian multiple sclerosis patients. *J Neurovirol*. 2013;19(1):42-47. doi:10.1007/s13365-012-0138-6.
23. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, Niazi AA, Sarabandi V, Moghtaderi A. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog*. 2013;2013:194932. doi:10.1155/2013/194932.
24. Nejati A, Shoja Z, Farahmand M, et al. Human herpes virus 6 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Intern Med J*. 2017;47(3):339-341. doi:10.1111/imj.13363.
25. Akhyani N, Berti R, Brennan MB, et al. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1321-1325. doi:10.1086/315893.
26. Simpson S Jr, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(6):799-806. doi:10.1177/1352458511428081.
27. Ortega-Madueño I, Garcia-Montojo M, Dominguez-Mozo MI, et al. 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.
28. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011;16(3):224-228.
29. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2715. doi:10.3389/fimmu.2019.02715.
30. Comabella M, Montalban X, Horga A, et al. Anti-viral immune response in patients with multiple sclerosis and healthy siblings. *Mult Scler*. 2010;16(3):355-358. doi:10.1177/1352458509357066.
31. Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, Petrikos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1023-1030. doi:10.4065/mcp.2010.0350.
32. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, Foska K, Chondrogianni M, Tsiodras S. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol*. 2022;22(1):57. doi:10.1186/s12883-022-02568-7.
33. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghhihloo 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.
34. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;177:106031. doi:10.1016/j.micpath.2023.106031.
35. Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(8):513. doi:10.1007/s00415-025-13248-0.
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):189-197. doi:10.1002/ana.10425.
37. Cheng W, Ma Y, Gong F, et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(5):1648-1658. doi:10.2741/4010.
38. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984. doi:10.1111/sji.12984.
39. Mechelli R, Romano C, Reni R, et al. Viruses and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8:269-83. doi:10.20517/2347-8659.2021.01.
40. Mock DJ, Strathmann F, Blumberg BM, Mayer-Proschel M. Infection of murine oligodendroglial precursor cells with Human Herpesvirus 6 (HHV-6)--establishment of a murine in vitro model. *J Clin Virol*. 2006;37(1):17-23. doi:10.1016/S1386-6532(06)70006-3.
41. Sedighi S, Gholizadeh O, Yasamineh S, et al. Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Curr Microbiol*. 2022;80(1):15. doi:10.1007/s00284-022-03112-z.
42. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020;32:27-33. doi:10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
43. Reynaud JM, Jégou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol*. 2014;88(10):5421-5436. doi:10.1128/JVI.03763-13.
44. Leibovitch E, Wohler JE, Cummings Macri SM, et al. Novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. *PLoS Pathog*. 2013;9(1):e1003138. doi:10.1371/journal.ppat.1003138.

45. 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.
46. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi HAA, et al. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577313. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577313.
47. Meeuwse S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol.* 2005;164(1-2):37-47. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.03.013.
48. Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(4):486-493. doi:10.1002/ana.1135.
49. Fogdell-Hahn A, Soldan SS, Shue S, et al. Co-purification of soluble membrane cofactor protein (CD46) and human herpesvirus 6 variant A genome in serum from multiple sclerosis patients. *Virus Res.* 2005;110(1-2):57-63. doi:10.1016/j.virusres.2005.01.005.
50. Wuest SC, Mexhitaj I, Chai NR, et al. A complex role of herpes viruses in the disease process of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014;9(8):e105434. doi:10.1371/journal.pone.0105434.
51. Soldan SS, Leist TP, Juhng KN, McFarland HF, Jacobson S. Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2000;47(3):306-313.
52. Fotheringham J, Williams EL, Akhyani N, Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008;3(2):105-116. doi:10.1007/s11481-007-9084-0.
53. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Prez-Cerd F, Prez-Samartn A, Sanchez-Gmez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci.* 2001;24(4):224-230. doi:10.1016/s0166-2236(00)01746-x.
54. Campbell A, Hogestyn JM, Folts CJ, et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration. *Sci Rep.* 2017;7(1):3978. doi:10.1038/s41598-017-04432-y.
55. Kong H, Baerbig Q, Duncan L, Shepel N, Mayne M. Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol.* 2003;9(5):539-550. doi:10.1080/13550280390241241.
56. Gardell JL, Dazin P, Islar J, Menge T, Genain CP, Lalive PH. Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity. *J Clin Virol.* 2006;37(1):11-16. doi:10.1016/S1386-6532(06)70005-1.
57. Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Induces Dendritic Cell Death and HMGB1 Release without Virus Replication. *Pathogens.* 2021;10(1):57. doi:10.3390/pathogens10010057.
58. Paudel YN, Angelopoulou E, C BK, Piperi C, Othman I. High mobility group box 1 (HMGB1) protein in Multiple Sclerosis (MS): Mechanisms and therapeutic potential. *Life Sci.* 2019;238:116924. doi:10.1016/j.lfs.2019.116924.
59. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2024;147(1):177-185. doi:10.1093/brain/awad374.
60. Tao C, Simpson-Yap S, Taylor B, et al. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103561. doi:10.1016/j.msard.2022.103561.
61. Censi ST, Mariani-Costantini R, Granzotto A, Tomasini V, Sensi SL. Endogenous retroviruses in multiple sclerosis: A network-based etiopathogenic model. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102392. doi:10.1016/j.arr.2024.102392.
62. Charvet B, Reynaud JM, Gourru-Lesimple G, Perron H, Marche PN, Horvat B. Induction of Proinflammatory Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Protein by Human Herpesvirus-6A and CD46 Receptor Engagement. *Front Immunol.* 2018;9:2803. doi:10.3389/fimmu.2018.02803.
63. Flamand L, Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. *J Virol.* 1996;70(3):1784-1791. doi:10.1128/JVI.70.3.1784-1791.1996.
64. Cuomo L, Angeloni A, Zompetta C, et al. Human herpesvirus 6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF-1-dependent mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995;11(10):1241-1245. doi:10.1089/aid.1995.11.1241.
65. Turcanova VL, Bundgaard B, Hllsberg P. Human herpesvirus-6B induces expression of the human endogenous retrovirus K18-encoded superantigen. *J Clin Virol.* 2009;46(1):15-19. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.015.
66. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction?. *Virol J.* 2017;14(1):42. doi:10.1186/s12985-017-0719-3.
67. Cree BAC. Herpes viral infection and the multiple sclerosis prodrome: is HHV-6A infection a second hit?. *Brain.* 2024;147(1):7-9. doi:10.1093/brain/awad418.
68. Gough KL, Anderson TK, Whiley DM, Sweeney EL. The diagnostic complexities of human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol.* 2025;182:105905. doi:10.1016/j.jcv.2025.105905.
69. Peddu V, Dubuc I, Gravel A, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response. *J Virol.* 2019;94(1):e01418-19. doi:10.1128/JVI.01418-1.
70. Филатова Е.Н., Сахарнов Н.А., Суслов Н.А., Попкова М.И., Уткин О.В. Первые данные о молекулярно-генетическом разнообразии ВГЧ6В и его влиянии на клинико-лабораторное течение мононуклеозоподобного синдрома у детей. *Инфекция и иммунитет.* 2025;15(3):476-488. doi:10.15789/2220-7619-FDO-17827.

## References

1. Popkova MI, Utkin OV, Bryzgalova DA. Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem. *Journal Infectology.* 2021;13(3):5-18. (In Russian) doi:10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18
2. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
3. Lundström W, Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:840753. doi:10.3389/fimmu.2022.840753.
4. Sadovnichuk EA, Topuzova MP, Malko VA, Shcherbakova OA, Bisaga GN. Multiple sclerosis: mechanisms of neurodegeneration. *Instrumental markers of neurodegeneration. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova.* 2023;15(3):158-163. (In Russian) doi:10.56618/2071-2693\_2023\_15\_3\_158
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/wnl.46.4.907.

6. Park D.J. A unifying model for multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2025;25(1):133. doi:10.1007/s10238-025-01666-3.4.
7. Prokaeva AI, Arkhipov IE, Dorchinets EE, Korobko DS, Malkova NA. Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):39-51. (In Russian) doi:10.18699/SSMJ20240105
8. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;34(1):e00143-20. doi:10.1128/CMR.00143-20.
9. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(16):7440-7444. doi:10.1073/pnas.92.16.7440.
10. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1365-1376. doi:10.1086/368172.
11. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1377-1387. doi:10.1086/368166.
12. Opsahl ML, Kennedy PG. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain*. 2005;128(3):516-527. doi:10.1093/brain/awh390.
13. Gustafsson R, Reitsma R, Strålfors A, Lindholm A, Press R, Fogdell-Hahn A. Incidence of human herpesvirus 6 in clinical samples from Swedish patients with demyelinating diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):418-421. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.009.
14. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Killian JM, Zhang JZ. 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. doi:10.1128/jvi.76.12.6147-6154.2002.
15. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(5):595-601. doi:10.1177/1352458507086425.
16. Franciotta D, Bestetti A, Sala S, et al. Broad screening for human herpesviridae DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(4):277-282.
17. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol*. 2005;252(8):968-971. doi:10.1007/s00415-005-0794-z.
18. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, Whitman JE, Richert JR, Pearson GR. Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler*. 1998;4(6):490-496. doi:10.1177/135245859800400606.
19. Virtanen JO, Wohler J, Fenton K, Reich DS, 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.
20. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:127-33. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.016.
21. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, Dominguez-Mozo MI, Bartolome M, Arroyo R. CD46 expression and HHV-6 infection in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(4):246-250. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01163.x.
22. Ben-Fredj N, Ben-Selma W, Rotola A, et al. Prevalence of human herpesvirus U94/REP antibodies and DNA in Tunisian multiple sclerosis patients. *J Neurovirol*. 2013;19(1):42-47. doi:10.1007/s13365-012-0138-6.
23. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, Niazi AA, Sarabandi V, Moghtaderi A. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog*. 2013;2013:194932. doi:10.1155/2013/194932.
24. Nejati A, Shoja Z, Farahmand M, et al. Human herpes virus 6 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Intern Med J*. 2017;47(3):339-341. doi:10.1111/imj.13363.
25. Akhyani N, Berti R, Brennan MB, et al. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1321-1325. doi:10.1086/315893.
26. Simpson S Jr, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(6):799-806. doi:10.1177/1352458511428081.
27. Ortega-Madueño I, Garcia-Montojo M, Dominguez-Mozo MI, et al. 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.
28. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011;16(3):224-228.
29. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2715. doi:10.3389/fimmu.2019.02715.
30. Comabella M, Montalban X, Horga A, et al. Anti-viral immune response in patients with multiple sclerosis and healthy siblings. *Mult Scler*. 2010;16(3):355-358. doi:10.1177/1352458509357066.
31. Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, Petrikos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1023-1030. doi:10.4065/mcp.2010.0350.
32. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, Foska K, Chondrogianni M, Tsiodras S. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol*. 2022;22(1):57. doi:10.1186/s12883-022-02568-7.
33. 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.
34. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;177:106031. doi:10.1016/j.micpath.2023.106031.
35. Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(8):513. doi:10.1007/s00415-025-13248-0.
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):189-197. doi:10.1002/ana.10425.
37. Cheng W, Ma Y, Gong F, et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(5):1648-1658. doi:10.2741/4010.
38. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984. doi:10.1111/sji.12984.
39. Mechelli R, Romano C, Reniè R, et al. Viruses and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroimmunol*

- Neuroinflammation. 2021;8:269-83. doi:10.20517/2347-8659.2021.01.
40. Mock DJ, Strathmann F, Blumberg BM, Mayer-Proschel M. Infection of murine oligodendroglial precursor cells with Human Herpesvirus 6 (HHV-6)--establishment of a murine in vitro model. *J Clin Virol*. 2006;37(1):17-23. doi:10.1016/S1386-6532(06)70006-3.
41. Sedighi S, Gholizadeh O, Yasamineh S, et al. Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Curr Microbiol*. 2022;80(1):15. doi:10.1007/s00284-022-03112-z.
42. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020;32:27-33. doi:10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
43. Reynaud JM, Jgou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol*. 2014;88(10):5421-5436. doi:10.1128/JVI.03763-13.
44. Leibovitch E, Wohler JE, Cummings Macri SM, et al. Novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. *PLoS Pathog*. 2013;9(1):e1003138. doi:10.1371/journal.ppat.1003138.
45. 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.
46. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi HAA, et al. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2020;346:577313. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577313.
47. Meeuwse S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol*. 2005;164(1-2):37-47. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.03.013.
48. Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(4):486-493. doi:10.1002/ana.1135.
49. Fogdell-Hahn A, Soldan SS, Shue S, et al. Co-purification of soluble membrane cofactor protein (CD46) and human herpesvirus 6 variant A genome in serum from multiple sclerosis patients. *Virus Res*. 2005;110(1-2):57-63. doi:10.1016/j.virusres.2005.01.005.
50. Wuest SC, Mexhitaj I, Chai NR, et al. A complex role of herpes viruses in the disease process of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(8):e105434. doi:10.1371/journal.pone.0105434.
51. Soldan SS, Leist TP, Juhng KN, McFarland HF, Jacobson S. Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2000;47(3):306-313.
52. Fotheringham J, Williams EL, Akhyani N, Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2008;3(2):105-116. doi:10.1007/s11481-007-9084-0.
53. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Pérez-Cerdá F, Pérez-Samartín A, Sánchez-Gómez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci*. 2001;24(4):224-230. doi:10.1016/s0166-2236(00)01746-x.
54. Campbell A, Hogestyn JM, Folts CJ, et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration. *Sci Rep*. 2017;7(1):3978. doi:10.1038/s41598-017-04432-y.
55. Kong H, Baerbig Q, Duncan L, Shepel N, Mayne M. Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol*. 2003;9(5):539-550. doi:10.1080/13550280390241241.
56. Gardell JL, Dazin P, Islar J, Menge T, Genain CP, Lalive PH. Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity. *J Clin Virol*. 2006;37(1):11-16. doi:10.1016/S1386-6532(06)70005-1.
57. Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Induces Dendritic Cell Death and HMGB1 Release without Virus Replication. *Pathogens*. 2021;10(1):57. doi:10.3390/pathogens10010057.
58. Paudel YN, Angelopoulou E, C BK, Piperi C, Othman I. High mobility group box 1 (HMGB1) protein in Multiple Sclerosis (MS): Mechanisms and therapeutic potential. *Life Sci*. 2019;238:116924. doi:10.1016/j.lfs.2019.116924.
59. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2024;147(1):177-185. doi:10.1093/brain/awad374.
60. Tao C, Simpson-Yap S, Taylor B, et al. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103561. doi:10.1016/j.msard.2022.103561.
61. Censi ST, Mariani-Costantini R, Granzotto A, Tomasini V, Sensi SL. Endogenous retroviruses in multiple sclerosis: A network-based etiopathogenic model. *Ageing Res Rev*. 2024;99:102392. doi:10.1016/j.arr.2024.102392.
62. Charvet B, Reynaud JM, Gourru-Lesimple G, Perron H, Marche PN, Horvat B. Induction of Proinflammatory Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Protein by Human Herpesvirus-6A and CD46 Receptor Engagement. *Front Immunol*. 2018;9:2803. doi:10.3389/fimmu.2018.02803.
63. Flamand L, Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. *J Virol*. 1996;70(3):1784-1791. doi:10.1128/JVI.70.3.1784-1791.1996.
64. Cuomo L, Angeloni A, Zompetta C, et al. Human herpesvirus 6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF-1-dependent mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11(10):1241-1245. doi:10.1089/aid.1995.11.1241.
65. Turcanova VL, Bundgaard B, Hllsberg P. Human herpesvirus-6B induces expression of the human endogenous retrovirus K18-encoded superantigen. *J Clin Virol*. 2009;46(1):15-19. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.015.
66. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction?. *Virol J*. 2017;14(1):42. doi:10.1186/s12985-017-0719-3.
67. Cree BAC. Herpes viral infection and the multiple sclerosis prodrome: is HHV-6A infection a second hit?. *Brain*. 2024;147(1):7-9. doi:10.1093/brain/awad418.
68. Gough KL, Anderson TK, Whiley DM, Sweeney EL. The diagnostic complexities of human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol*. 2025;182:105905. doi: 10.1016/j.jcv.2025.105905.
69. Peddu V, Dubuc I, Gravel A, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response. *J Virol*. 2019;94(1):e01418-19. doi:10.1128/JVI.01418-1.
70. Filatova EN, Sakharnov NA, Suslov NA, Popkova MI, Utkin OV. First data on the molecular genetic diversity of HHV6B and its impact on the clinical and laboratory course of mononucleosis-like syndrome in children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2025;15(3):476-488. (In Russian) doi:10.15789/2220-7619-FDO-17827.

*Авторский коллектив:*

*Сулов Никита Алексеевич* — лаборант лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: suslovnikita98gr@gmail.com

*Хрулев Алексей Евгеньевич* — профессор кафедры нервных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-903-607-24-64, e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

*Филатова Елена Николаевна* — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: el.filatova83@mail.ru

*Зайцева Наталья Николаевна* — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)469-79-01, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: nniiem@yandex.ru

*Ванеев Иван Николаевич* — студент 6 курса лечебного факультета Приволжского -исследовательского медицинского университета; тел.: +7-902-885-73-88, e-mail: polina\_popova43@mail.ru

*Уткин Олег Владимирович* — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831) 469-79-45, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: utkino2004@mail.ru