

Вирус герпеса человека 6А и другие факторы риска развития рассеянного склероза



Хрулев А.Е.¹, Ванеев И.Н.¹, Уткин О.В.², Филатова Е.Н.², Шейко Г.Е.¹, Белова А.Н.¹, Бойко А.Н.^{3,4}
¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

На основе анализа данных литературы обобщены результаты оригинальных исследований о роли вируса герпеса человека 6А (ВГЧ6А) в развитии рассеянного склероза (РС). Также в обзоре приводится иммунологическое и патогенетическое обоснование роли других вирусов: вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и эндогенного ретровируса человека W (human endogenous retrovirus-W, HERV-W) — в развитии РС. Рассматриваются экспериментальные и клинические данные о факторах риска развития РС в контексте установленного факта наличия у пациентов вышеперечисленных вирусов. Особое внимание уделяется роли ВГЧ6А как потенциального триггера воспалительного аутоиммунного каскада при РС. Обобщены и представлены сведения о возможной роли сочетания ВГЧ6А с другими вирусами (коинфекция) в патогенезе РС. В статье помимо вирусной природы развития РС уделяется внимание эндогенным (генетически детерминированным) и другим внешним факторам.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6А; вирус Эпштейна–Барр; эндогенный ретровирус человека W; цитомегаловирус; рассеянный склероз; факторы риска.

Контакты: Алексей Евгеньевич Хрулев; alexey_khrulev@mail.ru

Для цитирования: Хрулев А.Е., Ванеев И.Н., Уткин О.В., Филатова Е.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Бойко А.Н. Вирус герпеса человека 6А и другие факторы риска развития рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(2):93–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-93-100>

Human herpesvirus 6A and other risk factors for multiple sclerosis

Khrulev A.E.¹, Vaneev I.N.¹, Utkin O.V.², Filatova E.N.², Sheiko G.E.¹, Belova A.N.¹, Boyko A.N.^{3,4}

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow
¹10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²71, Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod 603950, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Based on a review of the literature, this article summarises the findings of original studies on the role of human herpesvirus 6A (HHV-6A) in the development of multiple sclerosis (MS). The review also presents the immunological and pathogenetic rationale for the role of other viruses — Epstein–Barr virus (EBV) and human endogenous retrovirus-W (HERV-W) — in the development of MS. Experimental and clinical data on risk factors for the development of MS are examined in the context of the established presence of the aforementioned viruses in patients. Particular attention is paid to the role of HHV-6A as a potential trigger of the inflammatory autoimmune cascade in MS. Information on the possible role of the combination of HHV-6A with other viruses (co-infection) in the pathogenesis of MS is summarized and presented. In addition to the viral nature of MS development, the article focuses on endogenous (genetically determined) and other external factors.

Keywords: human herpes virus 6A; Epstein–Barr virus; human endogenous retrovirus-W; cytomegalovirus; multiple sclerosis; risk factors.

Contact: Alexey Yevgenyevich Khrulev; alexey_khrulev@mail.ru

For citations: Khrulev AE, Vaneev IN, Utkin OV, Filatova EN, Sheiko GE, Belova AN, Boyko AN. Human herpesvirus 6A and other risk factors for multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2026;18(2):93–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-2-93-100>

Распространенность рассеянного склероза (РС) в мире составляет 33 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Регистрируется увеличение данного показателя, связанное как с улучшением качества диагностики и лечения, так и с истинным ростом заболеваемости [2].

В развитии РС, как полигенного заболевания, играют роль как экзогенные (внешние), так и эндогенные (генетические) факторы [2, 3]. Количество генов, полиморфизм которых связан с повышенным риском заболевания, сейчас превышает 250, т. е. РС — полигенное заболевание. К наиболее значимым генетическим детерминированным факторам относят носительство аллеля HLA-DRB1*15:01, связанного с повышенным риском развития РС [1–3]. Среди внешних факторов приводятся данные о роли вирусов, недостаточном уровне витамина D, курении, изменении микробиома кишечника и т. д. [1–3]. Считается, что реализация генетической предрасположенности к РС происходит в том числе при участии указанных внешних факторов, среди которых на первом месте фигурируют инфекционные агенты, например вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ретровирусы [2]. Кроме перечисленных вирусов, в литературе приводятся данные о дополнительной роли в развитии РС такого нейротропного вируса, как вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) [4]. Так, по данным метаанализа, проведенного A. Pormohammad и соавт. [5], показана положительная корреляция между персистенцией ВГЧ6 в крови пациентов и установленным у них диагнозом РС.

Известно, что ВГЧ6 относится к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Roseolovirus*, виды *Roseolovirus humanbeta6a* и *Roseolovirus humanbeta6b*. Несмотря на приведенные данные о таксономии ВГЧ6, часть работ, особенно в области клинических исследований, выполнены без уточнения вида вируса под обобщающим термином «ВГЧ6» или «ВГЧ6А/В». Необходимо подчеркнуть, что в современных исследованиях приводятся данные о ВГЧ6 как вирусе, способном вызывать у хозяина пожизненные латентные инфекции, а также провоцировать развитие у него демиелинизирующих заболеваний [6]. ВГЧ6 характеризуется убиквитарностью, а его встречаемость среди детей от 2 до 5 лет составляет более 90% [7]. По данным Международного комитета по таксономии вирусов (2024), ВГЧ6А и ВГЧ6В являются самостоятельными видами [8]. Считается, что ВГЧ6А обладает большей нейровирулентностью по сравнению с ВГЧ6В и является одним из ключевых элементов, запускающих механизмы нейровоспаления и нейродегенерации, лежащие в основе РС [9]. Выделяют две формы существования ВГЧ6А и ВГЧ6В: циркулирующую (экзогенную) и хромосомно-интегрированную (эндогенную) [10]. В отличие от эписомальной латентности в соматических клетках, характерной для других герпесвирусов человека и объясняющей негативную роль экзогенных форм, ВГЧ6А и ВГЧ6В обладают уникальной способностью к хромосомной интеграции. Около 1% людей во всем мире являются носителями хромосомно-интегрированного ВГЧ6А/В (хиВГЧ6А/В), расположенного в теломерах [11]. В случае интеграции ВГЧ6А/В в геном половых клеток хозяина создаются предпосылки для вертикальной передачи генетического материала вирусов по менделевскому типу.

Таким образом, изучение этиологии и патогенеза РС актуально в настоящее время ввиду отсутствия сведений

о точных причинах аутоиммунного поражения центральной нервной системы (ЦНС), а также недостаточности однозначных данных о степени влияния каждого из известных факторов риска на развитие и течение данного демиелинизирующего заболевания. Для понимания патогенеза и причин разнообразия клинической картины РС необходимо иметь представление о том, почему при всей совокупности факторов риска активация каскада аутоиммунных реакций происходит далеко не всегда. Клиническая манифестация РС, по-видимому, зависит от нескольких факторов, среди которых, возможно, ключевое значение имеют представители семейства герпесвирусов. Отсутствие информации о приведенных выше иммунологических и патогенетических аспектах, недостаточность сведений о роли экзогенной и эндогенной форм ВГЧ6А/В в развитии РС объясняют актуальность изучаемой проблемы.

Цель данного обзора — на основе анализа экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных представить иммунологическое и патогенетическое обоснования роли ВГЧ6А, а также других вирусов в качестве возможных причин развития РС.

Для обзора литературы отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1995 по 2025 г., с использованием данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science (Core Collection), BioMed Central, Free Medical Journals, SSRN и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: вирус герпеса человека 6А / human herpes virus 6A, ВГЧ6А/HHV-6А, вирус Эпштейна–Барр / Epstein-Barr virus, ВЭБ/EBV, эндогенный ретровирус человека-W / human endogenous retrovirus-W, цитомегаловирус/cytomegalovirus, рассеянный склероз / multiple sclerosis, факторы риска / risk factors.

Иммунологическое и патогенетическое обоснование роли вирусов в развитии РС

В настоящее время предполагается, что некоторые герпесвирусы человека (ВЭБ, ВГЧ6А, ВГЧ6В, цитомегаловирус — ЦМВ) и ретровирусы (в частности, эндогенный ретровирус человека W — human endogenous retrovirus-W, HERV-W) являются значимыми пусковыми элементами воспалительного аутоиммунного каскада, лежащего в основе патогенеза РС [12, 13]. Возможно, активация аутоиммунно-воспалительного каскада у генетически предрасположенных лиц обусловлено механизмом молекулярной мимикрии [13]. Структурное сходство белков человека и вирусов, лежащее в основе вышеупомянутого механизма, может запускать аутоиммунные реакции нейровоспаления в ЦНС [13]. На рис. 1 на примере жизненного цикла ВЭБ, как наиболее изученного инфекционного триггера РС [14], представлен предполагаемый механизм развития РС с участием ВГЧ6.

U.C. Meier и соавт. [13] приводят данные о кумулятивной роли ВЭБ, HERV-W и ВГЧ6 в развитии указанного каскада воспалительных реакций. На ранних стадиях поражения ЦНС иммуноопосредованное влияние ВЭБ приводит к активации миелоидных клеток ЦНС (микроглии, астроцитов) [20]. Ключевая роль в этом каскаде реакций отводится ВЭБ-инфицированным В-лимфоцитам и их экзосомам, содержащим в своем составе ряд молекул: 1) малые рибонуклеиновые кислоты (РНК), кодируемые ВЭБ (EBER), 2) ВЭБ-микроРНК и 3) латентный мембранный белок ВЭБ (LMP1). Последующий апоптоз ВЭБ-инфици-

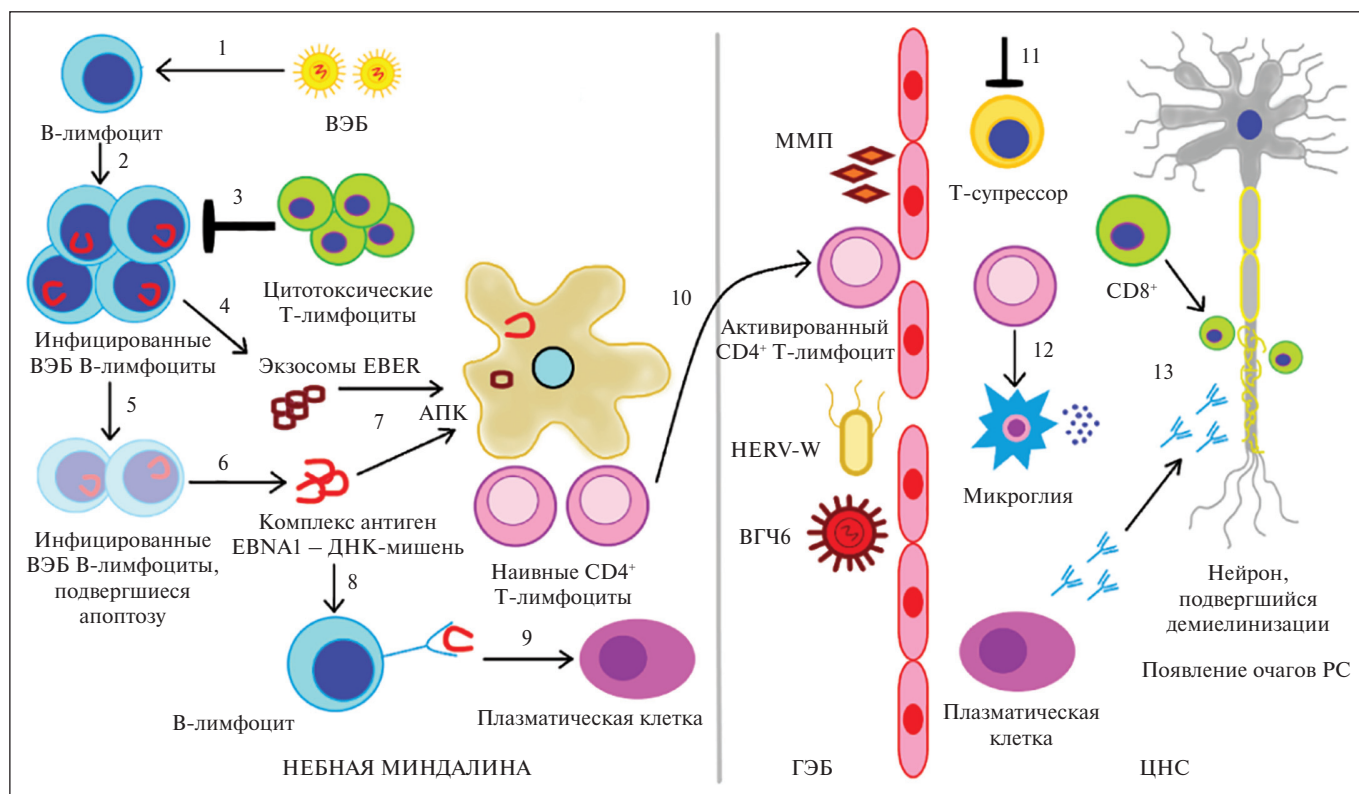


Рис. 1. Пусковой механизм патогенеза РС с участием ВГЧ6 на основе жизненного цикла ВЭБ¹.

1 — инфицирование наивных В-лимфоцитов ВЭБ; 2 — деление инфицированных ВЭБ В-клеток; 3 — инфицированные ВЭБ В-клетки в латентной фазе циркулируют в крови и накапливаются в лимфоидных тканях небных миндалин, головы и шеи, а также в менингеальных лимфатических сосудах [15]; в ходе иммунного надзора цитотоксическими Т-лимфоцитами за инфицированными ВЭБ В-лимфоцитами запускается программа апоптоза В-клеток; чрезмерная стимуляция и неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов вызывают истощение Т-клеток, позволяя ВЭБ-положительным В-клеткам ускользать от наблюдения Т-клеток и активно экспрессировать белки, обладающие антигенными свойствами [16, 17]; 4 — экспрессия В-лимфоцитами экзосом (везикул, содержащих такие компоненты вируса, как латентный мембранный белок ВЭБ — latent membrane protein 1, LMP1, и EBER), выступающих в дальнейшем в роли антигена; 5 и 6 — активация апоптоза В-клеток с высвобождением комплексов EBNA1 — ДНК-мишень, обладающих свойствами антигена [18]; 7 — поглощение АПК антигенов с последующей их переработкой и представлением антигенов наивным CD4⁺ Т-лимфоцитам; 8 — участие наивных В-лимфоцитов в реализации иммунного ответа после связывания антигена с В-клеточным рецептором; 9 — формирование плазматических клеток после первичного контакта В-лимфоцитов с антигеном; 10 — миграция активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов к ГЭБ и их проникновение в головной мозг на фоне повышения проницаемости ГЭБ, обусловленной воздействием ММП, повышением секреции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и вероятной реактивацией ВГЧ6 и HERV-W; 11 — снижение количества Т-супрессоров, обеспечивающих поддержание гомеостаза иммунитета, выделение противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 4, интерлейкин 10 и др.) и подавление активности CD8⁺ Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1-го типа (Th1) и АПК, опосредованное ВГЧ6 и ВЭБ, реципрочно потенцирующих описанные функциональные проявления; 12 — продукция провоспалительных цитокинов микроглией после взаимодействия с CD4⁺ Т-лимфоцитами; 13 — развитие демиелинизации, осуществляемой сразу несколькими видами клеток: CD8⁺ Т-лимфоцитами, плазматическими клетками и микроглией [13, 19]. АПК — антигенпрезентирующая клетка; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ММП — матриксные металлопротеиназы; CD4/CD8 — кластер дифференцировки 4 / кластер дифференцировки 8 (cluster of differentiation); EBER — малые рибонуклеиновые кислоты, кодируемые вирусом Эпштейна–Барр (Epstein-Barr virus-encoded small ribonucleic acids); EBNA1 — ядерный антиген вируса Эпштейна–Барр 1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1); HERV-W — эндогенный ретровирус человека семейства W (human endogenous retrovirus-W)

Fig. 1. The trigger mechanism of the pathogenesis of MS involving HHV-6 based on the life cycle of EBV

рованных В-клеток с высвобождением комплексов EBNA1–ДНК приводит к образованию иммунных комплексов EBNA1–IgG с комплементом, запускающих экспрес-

сию белков и реактивацию HERV-W и ВГЧ6А. Влияние каждого из этих факторов по отдельности и их совместное влияние, по-видимому, способствуют развитию локального воспаления, увеличению проницаемости ГЭБ и запуску каскада воспалительных реакций, лежащих в основе инициации и реализации аутоиммунных реакций при РС [13].

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

В связи с этим будущими и наиболее перспективными терапевтическими стратегиями патогенетической терапии РС могут оказаться мероприятия, направленные на снижение активности ВЭБ и других герпесвирусов в ЦНС. Исключение ВЭБ-позитивных В-клеток из ряда аутоиммунных реакций с помощью антитело- и ВЭБ-специфической Т-клеточной терапии может остановить многокомпонентный каскад, лежащий в основе патогенеза РС [13]. Остановка развития этого каскада аутоиммунных реакций препятствует активации нейроглии и запускает процесс восстановления поврежденного миелина. Для этих целей предлагаются такие методики, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, противовирусная терапия, подавление сигнальных путей (тирозинкиназы Брутона — Bruton tyrosine kinase, BTK), митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), сигнального пути янус-киназа / преобразователь сигналов и активатор транскрипции (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) или активация естественных ингибиторов этих сигнальных путей (dual-specificity phosphatase-1, DUSP-1; dual-specificity phosphatase-6, DUSP-6) [21–23]. Другие возможные подходы к лечению РС, направленные на ВГЧ6 и HERV-W и на ограничение воздействия указанных сигнальных путей, также, по-видимому, могут оказаться эффективными. Вопрос о возможном терапевтическом влиянии элиминации ВГЧ6 на РС остается нерешенным. Исследования в этом направлении в настоящее время продолжаются.

ВГЧ6А как фактор риска развития РС

Роль ВГЧ6А как экзогенного фактора риска развития РС описана в ряде экспериментальных и клинических исследований [24–28]. Полученные при анализе данные обобщены и представлены на рис. 2.

J.M. Reynaud и соавт. [24] в эксперименте изучали роль ВГЧ6А в инициации воспаления в головном мозге мышей. Авторы исследования выявили наличие персистирующей инфекции у мышей, сопровождавшейся воспалением головного мозга и появлением лимфоцитарных инфильтратов в перивентрикулярных областях. При дальнейшем изу-

чении последствий внедрения ВГЧ6А в В-клетку было показано, что вирус запускал выработку хемокинов и цитокинов посредством стимуляции TLR-9. И наоборот, продукция хемокинов и цитокинов прекращалась при ингибировании передачи сигналов через TLR-9 [24]. W. Zheng и соавт. [29] в своем обзоре сообщают о преимущественной роли другого Toll-подобного рецептора, а именно TLR-4, как посредника активации иммунного каскада при внедрении ВГЧ6 в клетку хозяина.

Е. Leibovitch и соавт. [25] изучали влияние внутривенного и интраназального введения ВГЧ6А/В в организм приматов. Выявлено, что у животных, которым вводили ВГЧ6А внутривенно, наблюдались неврологические симптомы, в то время как у приматов в группе с интраназальным введением ВГЧ6А и у приматов в группе с внутривенным введением ВГЧ6В неврологические и иные симптомы отсутствовали. В группе приматов с внутривенным введением вируса титр антител к ВГЧ6А оказался более высоким по сравнению с группой, в которой вирус вводили интраназально. Несмотря на близость расположения обонятельных рецепторов к головному мозгу и способность ВГЧ6 проникать в головной мозг через обонятельный тракт, авторы исследования обращают внимание на то, что симптомы обнаруживались именно после внутривенного введения вируса [25]. Необходимо отметить, что проведенное исследование имело небольшую выборку приматов, что могло повлиять на достоверность полученных результатов.

Известно, что ВГЧ6А проникает в лимфоциты путем связывания с рецептором кластера дифференцировки 46 (CD46), участвующим в активации системы комплемента [30]. S.S. Soldan и соавт. [28] в контролируемом исследовании изучали связь между персистенцией ВГЧ6 у пациентов с РС (n=20) и количеством растворимых рецепторов CD46 (soluble CD46, sCD46), ингибирующих активационный каскад системы комплемента. Было показано, что, в отличие от здоровых лиц и пациентов, имеющих иные неврологические заболевания, уровень sCD46 повышался в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости именно пациентов с РС. При дальнейшем анализе было показано, что повышенные уровни sCD46 в сыворотке крови пациентов

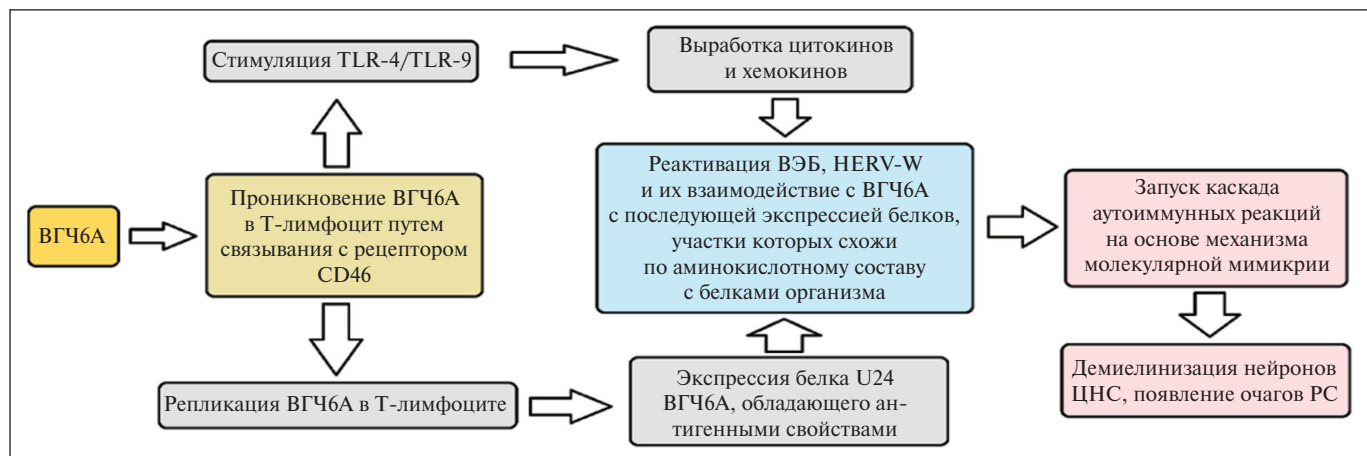


Рис. 2. Предполагаемый механизм развития РС на фоне экзогенного влияния ВГЧ6А.

CD46 (cluster of differentiation 46) — кластер дифференцировки 46; TLR-4/TLR-9 (Toll-like receptor-4/Toll-like receptor-9) — толл-подобный рецептор 4 / толл-подобный рецептор 9; U24 — белок, экспрессируемый вирусом герпеса человека 6А

Fig. 2. The proposed mechanism of development of MS against the background of the exogenous influence of HHV-6A

с РС отмечались именно у ВГЧ6-положительных больных (диапазон sCD46 — 69–241 нг/мл), в отличие от ВГЧ6-отрицательных пациентов с РС (диапазон sCD46 — 63–97 нг/мл) [28].

Актуальным остается вопрос, является ли ВГЧ6А или ВГЧ6В фактором риска развития РС. Чувствительность современного оборудования к экспрессирующимся компонентам вируса позволяет выявлять и дифференцировать ВГЧ6 в сыворотке крови. E. Engdahl и соавт. [31], исследуя титры антител к ВГЧ6А/В у пациентов с РС (n=8742), выявили у них значимое повышение титров антител к ВГЧ6А. Полученные данные свидетельствуют о большем тропизме ВГЧ6А к клеткам ЦНС по сравнению с ВГЧ6В [32].

В работе P.B. Challoner и соавт. [26] проводилось гистологическое исследование очагов РС с целью выявления в них возможных инфекционных агентов. При исследовании тканей головного мозга человека, взятых во время аутопсии, была обнаружена экспрессия ВГЧ6 в нейронах и глиальных клетках [26]. При этом экспрессия антигенов ВГЧ6 в олигодендроцитах наблюдалась только у пациентов с РС, в отличие от лиц, имевших иные неврологические заболевания ($p < 0,0001$). Позднее A.D. Goodman и соавт. [33] подтвердили эти результаты путем обнаружения ВГЧ6 в очагах РС.

Влияние реактивации ВГЧ6 на активность РС изучалось в работе S. Chapenko и соавт. [27]. Реактивация ВГЧ6 определялась по концентрации антител IgM и IgG к ВГЧ6, по частоте встречаемости геномных последовательностей ВГЧ6 в плазме крови, а также по концентрации интерлейкина 12 в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция между реактивацией ВГЧ6 и активностью заболевания при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС [отношение шансов (ОШ) 2,5; $p < 0,005$]. Было высказано предположение о том, что реактивация ВГЧ6 и активность РС тесно взаимосвязаны с повышенным уровнем интерлейкина 12 в сыворотке крови ($p < 0,05$) [27]. В другом клиническом исследовании I. Ortega-Madueno и соавт. [34] оценивали уровни титров IgG и IgM к ВГЧ6 у пациентов с РС. В ходе работы было показано, что оценка титров указанных антител предсказывала клинические обострения РС. Предлагается оценка уровня титров антител к ВГЧ6 в качестве биомаркера клинического ответа и эффективности различных методов лечения препаратами, изменяющими течение РС [34]. Позднее R. Amini и соавт. [35] показали, что у пациентов с РС и наличием антител к ВГЧ6, балл по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) оказался выше по сравнению с серонегативными к ВГЧ6 пациентами с РС ($p < 0,01$).

Механизм молекулярной мимикрии, объясняющий роль ВГЧ6 в активации каскада аутоиммунных реакций, был впервые описан в работе M.V. Tejada-Simon и соавт. [36]. Исследователи выявили «схожесть» аминокислотных последовательностей (аминокислотные остатки с 93-го по 105-й) основного белка миелина (myelin basic protein, MBP) и белка U24, экспрессируемого ВГЧ6 (аминокислотные остатки с 1-го по 13-й), что дает возможность Т-клеткам перекрестно реагировать на оба пептида. Частота встречаемости этих перекрестно реагирующих ранних Т-клеточных предшественников, распознающих оба пептида, была значительно выше у пациентов с РС по сравнению со здоровыми

лицами группы сравнения. Перекрестно-реактивные CD4⁺-клетки имели тот же фенотип Т-хелперов 1-го типа (Th1), что и моноспецифические Т-клетки, распознающие MBP (аминокислотные остатки 93–105). В отличие от контрольной группы, у пациентов с РС наблюдались повышенные титры антител и к участкам белка U24 ВГЧ6 (1–13-й остатки) и к MBP (93–105-й остатки) [36]. Роль белка U24 ВГЧ6А в формировании перекрестных аутоиммунных реакций и развитии РС была позднее подтверждена в исследовании K.S. Pi и соавт. [37].

Совместное влияние ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W на развитие РС

Вирусная нагрузка, которую формируют ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W, по-видимому, выступает в роли значимого сочетанного фактора развития РС [13].

M. Biström и соавт. [38] методом «случай-контроль» изучали связь между развитием РС и иммунным ответом к ВЭБ и ВГЧ6А. По результатам серологического анализа сывороток крови, взятых из биобанков, выявлено, что у пациентов с установленным диагнозом РС (n=670), серопозитивных к ВЭБ, в случае наличия у них антител к ВГЧ6А вероятность развития РС была значительно выше (ОШ 2,1; $p < 0,001$). Между развитием РС у серопозитивных к ВЭБ пациентов и наличием у них антител к ВГЧ6В подобная корреляция отсутствовала, что подчеркивает доминирующую роль ВГЧ6А как фактора сочетанного риска РС [38].

Определенный интерес исследователей обращен к ЦМВ как к возможному дополнительному фактору риска развития РС в случае ко-инфекции с другими вирусами [39]. Роль ЦМВ в развитии РС неоднозначна [40]. V. Grut и соавт. [41] изучали роль совместного влияния ко-инфекции ЦМВ, ВГЧ6А и ВЭБ в развитии РС. Авторами было установлено, что наличие антител к ВГЧ6А и ВЭБ в сочетании с отсутствием антител к ЦМВ было ассоциировано с высоким риском развития РС. И наоборот, у пациентов с отсутствием антител к ВГЧ6А и ВЭБ и их наличием к ЦМВ риск развития РС оказался более чем в 16 раз ниже (ОШ 16,4; $p < 0,001$) [41].

Еще одним вирусом, выступающим в роли одного из факторов ко-инфекции и сочетанного риска развития РС, следует считать HERV-W. В частности, этот вопрос изучался в работе S. Perez-Perez и соавт. [42]. Авторы обследовали 80 пациентов с ремиттирующим течением РС, 21 пациента с первично-прогрессирующим течением РС и 37 здоровых лиц. Проводили анализ уровня экспрессии белка HERV-W ENV/синцитин-1 в периферической крови, который обладает нейротоксическим действием. По результатам исследования у пациентов с РС был выявлен повышенный уровень белка HERV-W ENV/синцитин-1 в отличие от здоровых лиц. Кроме того, у пациентов с первично-прогрессирующим течением РС наблюдалась положительная связь между уровнем экспрессии HERV-W ENV/синцитин-1 и титром антител IgG к ВГЧ6 [42]. К недостаткам данного исследования следует отнести отсутствие определения конкретного вида ВГЧ6 у пациентов, вошедших в исследование.

Роль ВГЧ6А в сочетании с генетическими факторами риска развития РС

На сегодняшний день установлено, что РС — полигенное заболевание. Наиболее значимым фактором, предрас-

полагающим к развитию данного заболевания, является носительство определенного гаплотипа по системе гистосовместимости (human leukocyte antigen, HLA-система) 2-го класса на 6-й хромосоме — HLA-DRB1*15:01 [43]. Помимо аллелей HLA-комплекса, выявлено более 250 других аллелей, которые не связаны с этим комплексом, но также влияют на предрасположенность к развитию РС [3]. Большая часть из них ассоциированы с иммунорегуляцией и метаболизмом нервной ткани. P.L. De Jager и соавт. [44] показали, что оценка полигенного риска может повысить точность прогнозирования вероятности развития РС.

E. Engdahl и соавт. [31] методом «случай-контроль» изучали роль ВГЧ6А в сочетании с генетическими факторами риска развития РС. Проводили серологический анализ крови с определением титра антител IgG к немедленно-раннему белку 1 ВГЧ6А (immediate-early protein 1, IE1A). По результатам исследования была обнаружена положительная связь между носительством HLA-DRB1*15:01, отсутствием HLA-A*02:01 и одновременным наличием в крови пациентов с РС антител к ВГЧ6А и ВЭБ. Подобная связь между эндогенными (генетическими) факторами риска и наличием антител только к ВГЧ6А отсутствовала [31].

N. Ramroodi и соавт. [45] сравнивали наличие в крови ДНК ВГЧ6 с уровнем иммуноглобулинов к данному вирусу в зависимости от пола пациентов с РС. В исследовании было показано, что частота обнаружения в сыворотке крови ДНК ВГЧ6 и IgM к ВГЧ6 у женщин была выше, чем у лиц мужского пола [45].

Связь ВГЧ6А с другими экзогенными факторами риска и их сочетанная роль в развитии РС

В доступной литературе, посвященной изучению связи ВГЧ6А с другими экзогенными факторами риска развития РС, приводятся данные о таких лабораторных показателях крови, как уровни витамина D, ММП и легкие цепи сывороточных нейрофиламентов (serum neurofilament light chain, sNfL) [35, 46–55].

Известно, что 25-гидроксикальциферол (витамин D) участвует в регуляции иммунного ответа [46], а его недостаточность/дефицит является одним из экзогенных факторов риска возникновения РС [47]. Так, S. Simpson и соавт. [47] в метаанализе, посвященном определению связи между географической широтой проживания и частотой встречаемости РС, указывают на значимость этого фактора в развитии РС. Частота встречаемости РС между проживавшими вблизи экватора и вдали от него, различалась в 10 раз и более, что, по мнению авторов, косвенно подтверждает роль недостаточности/дефицита витамина D в развитии РС [47]. R. Amini и соавт. [35] в контролируемом исследовании «случай-контроль» изучали уровень сывороточного витамина D у пациентов с РС во взаимосвязи с наличием/отсутствием антител к ВГЧ6 в крови. В исследовании приняли участие 560 пациентов с РС (300 женщин и 260 мужчин) и 560 здоровых лиц. Установлено, что уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови был значительно ниже как у серопозитивных, так и у серонегативных к ВГЧ6 пациентов с РС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Степень тяжести РС по шкале EDSS не коррелировала с уровнем 25-гидроксикальциферола в крови. Также не было выявлено существенной связи между уровнем 25-гидрокси-

кальциферола и наличием антител к ВГЧ6 в сыворотке крови обследованных пациентов с РС ($p > 0,7911$) [35].

Еще одним экзогенным фактором развития РС считаются ММП. ММП представляют собой семейство цинксо-держущих эндопептидаз, способных разрушать внеклеточный матрикс и его компоненты (коллаген, эластин, фибронектин, ламинин), что может влиять на целостность ГЭБ. Среди всех ММП наиболее изученными и значимыми в развитии РС считаются ММП2 и ММП9, так как они обладают способностью повреждать ГЭБ [48]. В клинических исследованиях, посвященных изучению роли ММП в развитии РС, преобладают данные о патогенетически значимой роли ММП9. Полагают, что именно уровень ММП9 повышается у пациентов с РС, в отличие от здоровых лиц и пациентов с невоспалительными неврологическими заболеваниями [49]. В работе R. Amini и соавт. [35] изучались уровни антител к ВГЧ6 в сыворотке крови пациентов с РС во взаимосвязи с уровнями ММП2 и ММП9. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с РС выявляются повышенные значения ММП2 и ММП9 в сыворотке крови. При этом повышение уровня ММП9 имело положительную корреляцию с наличием в крови антител к ВГЧ6 у обследованных пациентов, в отличие от ММП2. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об участии ВГЧ6 в повреждении ГЭБ и развитии РС [35]. Необходимо отметить, что недостатком данной работы явилось отсутствие данных о принадлежности ВГЧ6 к тому или иному виду.

Исследования, посвященные изучению sNfL, характеризуют этот показатель как маркер повреждения аксонов [50]. Наличие данного биомаркера в крови пациентов с радиологически изолированным синдромом, а также у клинически здоровых лиц тесно связано с последующим развитием и манифестацией у них РС [51, 52]. Считается, что определение концентрации sNfL на доклинической стадии позволяет выявлять вероятность развития у пациента РС [53]. V. Grut и соавт. [54] в проспективном исследовании «случай-контроль» изучали уровень sNfL, а также наличие в крови пациентов антител к ВГЧ6А и ВЭБ ($n=519$). Авторы исследования выявили более высокий уровень sNfL у пациентов с наличием антител одновременно и к ВГЧ6А, и к ВЭБ, в отличие от пациентов с отсутствием антител к ВГЧ6А и серопозитивных только к ВЭБ ($p=0,03$). В последующем у обследованных пациентов с повышенным уровнем sNfL чаще развивался РС ($p=0,01$) [54]. В другом исследовании J.D. Lünemann и соавт. [55] изучали связь между концентрацией sNfL и интенсивностью иммунного ответа к ЦМВ. Авторы обнаружили обратную зависимость изучаемых показателей ($p=0,006$). Низкий уровень sNfL коррелировал с более благоприятными показателями по шкале EDSS [55].

Заключение

В представленных исследованиях рассматривается роль ВГЧ6А в качестве фактора риска развития РС. Предложен пусковой механизм патогенеза РС в контексте жизненного цикла ВЭБ и реактивации ВГЧ6 и HERV-W. Как ВЭБ и ВГЧ6А, так и микст-инфекция с участием ВЭБ, ВГЧ6А и HERV-W увеличивают риск развития РС. Влияние ВГЧ6А может проявляться в сочетании с генетическими факторами. Повышение риска развития РС наблюдается при комбинации генетических факторов (носительство HLA-

DRB1*15:01 и отсутствие HLA-A*02:01) с одновременным наличием в крови антител к ВГЧ6А и ВЭБ. Вопросы о взаимодействии ВГЧ6А с эндогенными и экзогенными факторами риска развития РС и о возможном терапевтическом влиянии элиминации ВГЧ6А на течение РС являются нерешенными и требуют уточнения. Отсутствуют клинические исследования, обосновывающие терапевтические подходы

к ведению пациентов с РС на фоне персистенции и реактивации у них ВГЧ6А, ВЭБ, HERV-W. Научно обоснованная разработка таких подходов возможна по мере накопления результатов исследований, посвященных изучению молекулярно-генетического разнообразия данных вирусов и установлению их клинической значимости у пациентов с РС или другими демиелинизирующими поражениями ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025 Jul;272(8):513. doi: 10.1007/s00415-025-13248-0
- Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2 (дата обращения 01.02.2026). Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/739_2 (accessed 01.02.2026) (In Russ.).
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(4):397-404. doi: 10.1177/1352458519872664
- Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020 Dec;92(6):e12984. doi: 10.1111/sji.12984
- Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol*. 2018 Apr;233(4):2850-62. doi: 10.1002/jcp.26000
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep*. 2004 Aug;6(4):316-21. doi: 10.1007/s11908-004-0054-x
- Kostare G, Kostares E, Kostares M, et al. Prevalence of HHV-6 Detection Among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2025 Apr;17(4):531. doi: 10.3390/v17040531
- ICTV Global. ICTV Global Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses. 2024. Available at: <https://ictv.global/taxonomy/>
- Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.016
- Forni D, Cagliani R, Clerici M, et al. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evol*. 2020 Apr;6(1):veaa035. doi: 10.1093/ve/veaa035
- Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol*. 2012 May;22(3):144-55. doi: 10.1002/rmv.715
- Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun;12(6):643. doi: 10.3390/v12060643
- Meier UC, Cipian RC, Karimi A, et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021 Nov;12:757302. doi: 10.3389/fimmu.2021.757302
- Ballerini C, Amoriello R, Maghrebi O, et al. Exploring the role of EBV in multiple sclerosis pathogenesis through EBV interactome. *Front Immunol*. 2025 Apr;16:1557483. doi: 10.3389/fimmu.2025.1557483
- Louveau A, Herz J, Alme MN, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci*. 2018 Oct;21(10):1380-91. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9
- Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol*. 2017 Jan;6(1):e126. doi: 10.1038/cti.2016.87
- Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol*. 2020 May;11:760. doi: 10.3389/fimmu.2020.00760
- Jog NR, McClain MT, Heinlen LD, et al. Epstein Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model. *J Autoimmun*. 2020 Jan;106:102332. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102332
- Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469
- Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021 Sep;597(7878):709-14. doi: 10.1038/s41586-021-03892-7
- Ten Bosch GJA, Bolk J, 't Hart BA, Laman JD. Multiple sclerosis is linked to MAPK1/2 overactivity in microglia. *Mol Med (Berl)*. 2021 Aug;99(8):1033-42. doi: 10.1007/s00109-021-02080-4
- Kumar N, Sharma N, Mehan S. Connection between JAK/STAT and PPAR γ Signaling During the Progression of Multiple Sclerosis: Insights into the Modulation of T-Cells and Immune Responses in the Brain. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(5):823-37. doi: 10.2174/1874467214666210301121432
- Massey J, Jackson K, Singh M, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Extensive Remodelling of the Clonal T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2022 Feb;13:798300. doi: 10.3389/fimmu.2022.798300
- Reynaud JM, Jegou 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 May;88(10):5421-36. doi: 10.1128/JVI.03763-13
- 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 Jan;9(1):e1003138. doi: 10.1371/journal.ppat.1003138
- Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug;92(16):7440-4. doi: 10.1073/pnas.92.16.7440
- Chapenko S, Millers A, Nora Z, et al. Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J Med Virol*. 2003 Jan;69(1):111-7. doi: 10.1002/jmv.10258
- 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 Oct;50(4):486-93. doi: 10.1002/ana.1135
- Zheng W, Xu Q, Zhang Y, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *J Virol*. 2020 Dec;17(1):192. doi: 10.1186/s12985-020-01463-2
- Mori Y, Yang X, Akkapaiboon P, et al. Human herpesvirus 6 variant A glycoprotein H-glycoprotein L-glycoprotein Q complex associates with human CD46. *J Virol*. 2003 Apr;77(8):4992-9. doi: 10.1128/jvi.77.8.4992-4999.2003
- 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 Nov;10:2715. doi: 10.3389/fimmu.2019.02715

32. De Bolle L, Van Loon J, De Clercq E, Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J Med Virol.* 2005 Jan;75(1):76-85. doi: 10.1002/jmv.20240
33. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, et al. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *Infect Dis.* 2003 May;187(9):1365-76. doi: 10.1086/368172
34. Ortega-Madueno 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 Aug;9(8):e104836. doi: 10.1371/journal.pone.0104836
35. Amini R, Karampoor S, Zahednasab H, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9, and vitamin D in patients with multiple sclerosis with or without herpesvirus-6 seropositivity. *Braz Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;24(2):144-9. doi: 10.1016/j.bjid.2020.02.001
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2003 Feb;53(2):189-97. doi: 10.1002/ana.10425
37. Pi KS, Bortolotti D, Sang Y, et al. Studying the Interactions of U24 from HHV-6 in Order to Further Elucidate Its Potential Role in MS. *Viruses.* 2022 Oct;14(11):2384. doi: 10.3390/v14112384
38. Biström M, Jons D, Engdahl E, et al. Epstein-Barr virus infection after adolescence and human herpesvirus 6A as risk factors for multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2021 Feb;28(2):579-86. doi: 10.1111/ene.14597
39. Maple PAC, Tanasescu R, Gran B, Constantinescu CS. A different response to cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection in UK people with multiple sclerosis (PwMS) compared to controls. *J Infect.* 2020 Mar;80(3):320-5. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.017
40. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology.* 2017 Sep;89(13):1330-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004412
41. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis—a presymptomatic case-control study. *Eur Neurol.* 2021 Sep;28(9):3072-9. doi: 10.1111/ene.14961
42. Perez-Perez S, Dominguez-Mozo MI, Garcia-Martinez MA, et al. Anti-Human Herpesvirus 6 A/B Antibodies Titers Correlate With Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Expression. *Front Immunol.* 2021 Nov;12:798003. doi: 10.3389/fimmu.2021.798003
43. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2007 May;165(10):1097-109. doi: 10.1093/aje/kwk118
44. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1111-9. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70275-3
45. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, et al. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog.* 2013 Jan;2013:194932. doi: 10.1155/2013/194932
46. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008 Sep;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378
47. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Nov;90(11):1193-200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189
48. Lau LW, Cua R, Keough MB, et al. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Oct;14(10):722-9. doi: 10.1038/nrn3550
49. Leppert D, Ford J, Stabler G, et al. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain.* 1998 Dec;121 (Pt 12):2327-34. doi: 10.1093/brain/121.12.2327
50. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020 Jan;77(1):58-64. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3238
51. Gaetani L, Parnetti L, Calabresi P, Di Filippo M. Tracing Neurological Diseases in the Presymptomatic Phase: Insights From Neurofilament Light Chain. *Front Neurosci.* 2021 May;15:672954. doi: 10.3389/fnins.2021.672954
52. Kuhle J, Plavina T, Barro C, et al. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020 Nov;26(13):1691-9. doi: 10.1177/1352458519885613
53. Ziemssen T, Arnold DL, Alvarez E, et al. Prognostic Value of Serum Neurofilament Light Chain for Disease Activity and Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Results From the Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. *Front Immunol.* 2022 Mar;13:852563. doi: 10.3389/fimmu.2022.852563
54. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2024 Jan;147(1):177-85. doi: 10.1093/brain/awad374
55. Lünemann JD, Sao Aviles A, Tintore M, et al. Cytomegalovirus immune responses are associated with lower serum NfL and disability accumulation risk at multiple sclerosis onset. *Mult Scler.* 2024 Oct;30(11-12):1445-54. doi: 10.1177/13524585241274571

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

23.12.2025 / 12.03.2026 / 13.03.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хрулев А.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>

Ванеев И.Н. <https://orcid.org/0009-0005-7693-0452>

Уткин О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7571-525X>

Филатова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6683-7191>

Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>

Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>