

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-43-49>

УДК 616.8



ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В.С. Роговский^{1,2✉}, А.Д. Кукушкина^{2,3}, А.Н. Бойко^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия³ Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Этиология рассеянного склероза (РС) остается неизвестной. Современное консенсусное мнение заключается в том, что восприимчивость к РС обусловлена комплексным взаимодействием между генетической предрасположенностью и многофакторным влиянием внешней среды, включая такие факторы, как недостаток витамина D, курение, приверженность воспалительной диете, инфекции, психоэмоциональный стресс. Что касается инфекционного компонента, на протяжении десятилетий РС ассоциировался с предшествующей инфекцией, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Однако вопрос о том, почему лишь небольшая доля популяции, инфицированной ВЭБ, заболевает РС, остается открытым.

Цель. Определение факторов взаимодействия иммунитета с ВЭБ, предрасполагающих к развитию РС, а также анализ возможностей их использования в качестве терапевтической мишени для профилактики и терапии данного заболевания.

Обсуждение. Результаты недавнего крупного эпидемиологического исследования привнесли новые доводы в пользу связи ВЭБ и РС. Было показано, что в крови носителей ВЭБ можно обнаружить антитела, перекрестно-специфичные к антигенам миелиновой оболочки. Несмотря на это, у большинства носителей ВЭБ РС не развивается. Вероятной причиной является своевременное удаление аутореактивных клеток. Особо важную роль в этом процессе играют НК-клетки. При РС нарушаются процессы НК-опосредованной элиминации аутореактивных В-клеток. В этой связи перспективна дополнительная терапия РС, направленная на контроль аутоиммунных реакций, вызванных ВЭБ.

Выводы. Среди факторов взаимодействия иммунной системы с ВЭБ, способствующих развитию РС, следует отметить сниженную цитотоксическую активность НК-клеток против клеток, проявляющих перекрестную реактивность к антигенам ВЭБ и компонентам миелиновой оболочки. В качестве дополнительной терапии РС может быть обоснованное применение средств, способных снижать представленность ВЭБ в организме и обладающих благоприятным профилем безопасности, в частности куркумина и кверцетина. Также перспективен поиск средств, способных усиливать иммунологический контроль над аутореактивными клетками. К таким средствам могут относиться соединения, способные усиливать активность НК-клеток, в частности уролитин А, куркумин, аллоферон.

Ключевые слова: рассеянный склероз; вирус Эпштейна-Барр; аутореактивные клетки; естественные киллеры; НК-клетки; полифенолы; куркумин

Для цитирования: Роговский В.С., Кукушкина А.Д., Бойко А.Н. Иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барр как этиологический фактор и терапевтическая мишень при рассеянном склерозе. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(1):43–49. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-43-49>

Финансирование: исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Изучение влияния полифенолов и их новых наночастиц на иммунный ответ при рассеянном склерозе» № 122022100106-9 (ФМБА).

Потенциальный конфликт интересов: А.Н. Бойко — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Роговский Владимир Станиславович qwer555@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2024 **После доработки:** 07.02.2025 **Принята к публикации:** 17.02.2025

IMMUNE RESPONSE AGAINST EPSTEIN-BARR VIRUS AS AN ETIOLOGIC FACTOR AND THERAPEUTIC TARGET FOR MULTIPLE SCLEROSIS

Vladimir S. Rogovskii^{1,2✉}, Anna D. Kukushkina^{2,3}, Alexey N. Boyko^{1,2}¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Zhadkevich municipal clinical hospital, Moscow, Russia

Introduction. The etiology of multiple sclerosis (MS) remains unknown. According to the current consensus, susceptibility to MS is due to an elaborate interaction between genetic predisposition and multifactorial environmental factors, including vitamin D deficiency, smoking, inflammatory diet, psychoemotional stress, and infections. With regard to the infectious component, for decades, MS has been associated with a prior infection with the Epstein-Barr virus (EBV). However, it remains unclear why only a limited proportion of the numerous EBV-infected population develop MS.

Objective. To discuss the factors of interaction between the immune system and EBV that predispose to the development of MS, as well as to analyze the possibilities of their use as therapeutic targets for the prevention and treatment of MS.

Discussion. The results of a recent large epidemiologic study have provided new evidence for the association between EBV and MS. It has also been shown that cross-reacting antibodies to myelin sheath antigens can be detected in the blood of patients with EBV. However, most patients with EBV do not develop MS. This is probably due to the elimination of autoreactive cells. Natural killer (NK) cells play a particularly important role in this process. In MS, NK-mediated elimination of autoreactive B cells may be impaired. In this regard, an add-on therapy of MS aimed at controlling EBV-induced autoimmune responses appears promising.

Conclusions. Reduced cytotoxic activity of NK cells against cells that show cross-reactivity to EBV antigens and components of the myelin sheath is among the factors of interaction of the immune system with EBV that contribute to MS development. As an add-on therapy for MS, it may be reasonable to use agents that reduce the presence of EBV in the organism and have a favorable safety profile (e.g., curcumin and quercetin). The search for agents that can improve immunological control of autoreactive cells is also promising. Such agents may include compounds that are capable of enhancing the activity of NK cells, for instance, urolithin A, curcumin, and alloferon.

© В.С. Роговский, А.Д. Кукушкина, А.Н. Бойко, 2025

Keywords: multiple sclerosis; Epstein-Barr virus; autoreactive cells; natural killer cells; NK cells; polyphenols; curcumin

For citation: Rogovskii V.S., Kukushkina A.D., Boyko A.N. Immune response against Epstein-Barr virus as an etiologic factor and therapeutic target for multiple sclerosis. *Extreme Medicine*. 2025;27(1):43–49. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-43-49>

Funding: The study was carried out within the framework of scientific research “Study of the effect of polyphenols and their new nanoforms on the immune response in multiple sclerosis” No.122022100106-9 (FMBA).

Potential conflict of interest: Alexey N. Boyko is a member of the Editorial Board of Extreme Medicine. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Vladimir S. Rogovskii qwer555@mail.ru

Received: 30 Sept. 2024 **Revised:** 7 Feb. 2025 **Accepted:** 17 Feb. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) неизвестной этиологии. Развитие РС связано с комплексным взаимодействием между генетической предрасположенностью и многофакторным влиянием внешней среды, включая такие факторы, как психоэмоциональный стресс, недостаток витамина D, курение, изменение микробиоты, инфекции [1–3]. Среди инфекционного компонента этиологии и патогенеза РС можно особо выделить связь РС с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Около 100% пациентов с РС являются сероположительными в отношении ВЭБ [4]. С одной стороны, эта связь показана достаточно давно, с другой стороны, более 90% взрослого населения во всем мире хронически инфицированы вирусом ВЭБ, при этом РС развивается лишь у малой доли из них [1, 2].

Несмотря на обычно субклиническую активность, ВЭБ ассоциирован с различными опухолевыми и аутоиммунными заболеваниями. ВЭБ оказывает достаточно глубокое воздействие на иммунную систему, являясь наиболее распространенным возбудителем инфекционного мононуклеоза, а также некоторых фатальных лимфопролиферативных заболеваний при иммуносупрессивных состояниях. Все больше новых данных появляется об инфицировании ВЭБ как об одном из основных факторов риска развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности РС [5, 6]. Актуален вопрос, какие особенности иммунного ответа на ВЭБ определяют последующее развитие РС.

Цель работы — определение факторов взаимодействия иммунитета с ВЭБ, предрасполагающих к развитию РС, а также анализ возможностей их использования в качестве терапевтической мишени в профилактике и терапии данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск, систематический анализ и обзор научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary) и английском (PubMed) языках. Поисковые запросы включали ключевые слова: рассеянный склероз, вирус Эпштейна-Барр, аутореактивные клетки, естественные киллеры, NK-клетки, полифенолы, куркумин (multiple sclerosis, Epstein-Barr virus, autoreactive cells, natural killer cells, NK-cells, polyphenols, curcumin). Глубина поиска составила 10 лет. Критерием включения было наличие данных о результатах когортных исследований, рандомизированных контролируемых исследований, доклинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус Эпштейна-Барр в этиологии и патогенезе рассеянного склероза

Тесная взаимосвязь ВЭБ и РС обсуждается уже в течение многих лет, основываясь на данных о повышении риска развития РС после перенесенного инфекционного мононуклеоза (в виде симптоматической первичной ВЭБ-инфекции) и при высоких титрах антител к специфическим антигенам ВЭБ [7]. Результаты недавнего обширного эпидемиологического исследования привнесли новые доводы в пользу связи ВЭБ и РС. В ходе исследования Bjornevik et al. была проверена гипотеза о том, что РС вызывается ВЭБ в когорте, состоящей из более чем 10 млн молодых людей. Согласно результатам исследования риск РС увеличился в 32 раза после заражения ВЭБ, но не увеличился после заражения другими вирусами, включая цитомегаловирус (ЦМВ), передающийся аналогичным путем. Уровни сывороточных легких цепей нейрофиламентов (показатель аксональной дегенерации, один из диагностических маркеров при РС) увеличились только после продукции антител к антигенам ВЭБ. Авторы считают, что эти результаты не могут быть объяснены каким-либо известным фактором риска РС и могут означать, «что ВЭБ является основной причиной РС» (перевод авторов) [8].

Последствия инфицирования ВЭБ различны и зависят от возраста и генетических факторов. Вероятно, риск развития инфекционного мононуклеоза и РС повышается, если первичная инфекция ВЭБ происходит в возрасте после 10 лет, когда негативная селекция аутореактивных Т-клеток замедляется, а клеточно-опосредованный ответ клеток Th-1 достигает своего пика. Большинству людей диагноз РС ставится в возрасте от 20 до 50 лет, через несколько лет после заражения ВЭБ. Персистенция ВЭБ повышает выживаемость В-клеток памяти и вызывает длительные изменения в цитокиновом ответе хозяина [5, 6].

Однако остается открытым вопрос, почему так много людей являются носителями ВЭБ, но только у небольшой части развивается РС. Более того, неясно, как именно ВЭБ вовлечен в этиологию и/или патогенез РС. При ответе на второй вопрос в литературе выделяются две основные гипотезы [9]. Во-первых, персистирующая инфекция и повторная реактивация вируса могут служить стимулом для хронического воспаления внутри и вне нервной системы либо напрямую, либо путем создания долговременного пула провоспалительных В-лимфоцитов. Во-вторых, аутоиммунные реакции могут быть вызваны посредством молекулярной мимикрии антигенов, общих

для белков ВЭБ и антигенов ЦНС, что показано, в частности, для молекулы адгезии глиальных клеток (GlialCAM), основного белка миелина и других [9]. Как уже упоминалось, взаимосвязь между РС и ВЭБ была установлена довольно давно, но в последнее время появились ее более убедительные доказательства в контексте второй из упомянутых выше теорий.

Роль NK-клеток в обеспечении иммунной толерантности в условиях аутоиммунитета к антигенам ЦНС

Регуляторная роль NK-клеток (естественных киллеров — natural killer cells) описана более 20 лет назад [10]. В последние годы появляются новые данные о возможной роли NK-клеток в иммунологической толерантности и их протективном значении в отношении различных аутоиммунных заболеваний, включая РС. Особое внимание в контексте иммунорегуляторных свойств уделяется CD56^{bright} NK-клеткам, которые играют важную роль в контроле ответа Т-клеток и поддержании гомеостаза. Эта субпопуляция NK-клеток обязана своим названием высокой поверхностной экспрессии CD56 (молекула адгезии нервных клеток), также для нее характерна экспрессия CD16^{dim} и ингибиторного рецептора NKG2A и при этом отсутствие экспрессии иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors). CD56^{bright} NK-клетки обладают сниженной цитотоксичностью по сравнению с CD56^{dim} NK-клетками, что позволяет считать их регуляторными. Показано, что терапия различными препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), повышает относительное количество NK-клеток, а также NK-опосредованные иммунорегуляторные функции [11].

NK-клетки CD56^{bright} экспрессируют рецепторы для различных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-15 и ИЛ-18, которые продуцируются активированными антиген-презентирующими клетками. Ответ на эти цитокины может вызывать пролиферацию NK-клеток CD56^{bright} и продукцию ими, в свою очередь, ряда цитокинов, включая ИФН- γ , ИЛ-13 и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), а также регуляторный ИЛ-10 [10, 11].

Судя по данным литературы, не только CD56^{bright} NK-клетки опосредуют иммунорегуляторные функции. Так, была описана ассоциация ЦМВ-индуцированной экспансии NKG2C⁺ NK-клеток с более низким риском прогрессирования инвалидности при РС, что позволяет предположить влияние этих клеток на клиническое течение заболевания. NKG2C⁺ NK-клетки человека входят в популяцию CD56^{dim}, которая опосредует цитотоксичность и выработку цитокинов при взаимодействии с клетками-мишенями либо напрямую, либо опосредованно антителозависимой клеточной цитотоксичностью (в данном случае — взаимодействием IgG с CD16A на NK-клетках) [12, 13].

По данным недавно проведенного исследования Ding et al., после иммуносупрессорной терапии или терапии ПИТРС наблюдалось значительное увеличение соотношения NK-клеток CD56^{dim} к циркулирующим фолликулярным Т-хелперам. Это соотношение позволило в значительной степени дифференцировать пациентов с рецидивирующим РС от здоровых лиц и пациентов в ремиссии. Авторы предполагают, что это соотношение может стать новым предиктором активности заболевания и оценки эффективности лечения [14].

В 2024 году в работе Dal et al. показано, что более низкое относительное содержание NK-клеток через 3 месяца после анти-CD20-терапии (ритуксимаб и окрелизумаб) коррелирует с наличием активности заболевания через 6 месяцев после терапии, что соответствует возможной защитной роли NK-клеток при РС. Также, по сравнению с исходными значениями, терапия анти-CD20 антителами привела к абсолютному и относительному снижению уровней В-лимфоцитов и повышению абсолютного и относительного уровня NK-клеток через 3 и 5 месяцев после терапии [15].

Механизмы контроля перекрестно-активированных иммунных клеток к антигенам вируса Эпштейна-Барр

У здоровых доноров, имеющих антитела к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр (EBNA₃₈₆₋₄₀₅), и у пациентов с РС показана их перекрестная активность в отношении антигена миелиновой оболочки GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉ (молекула адгезии глиальных клеток). Более того, данная перекрестная активность способна вызывать иммунный ответ и у пациентов с РС, и у здоровых доноров [9, 16]. В связи с этим в недавней работе Vietzen et al. был проведен обширный поиск различий в иммунном ответе на антигены ВЭБ у пациентов с РС и здоровых доноров. Были проанализированы когорты из 270 EBNA-1-серопозитивных пациентов с РС и 270 EBNA-1-серопозитивных здоровых доноров, сопоставленных по полу, возрасту и времени с момента сероконверсии к антигенам ВЭБ и возникновения инфекционного мононуклеоза. Все пациенты с РС имели высокий уровень антител к EBNA₃₈₆₋₄₀₅. Из группы здоровых доноров часть имела низкий уровень антител к EBNA₃₈₆₋₄₀₅ (группа EBNA^{low}, 162 человека), а часть — высокий уровень (группа EBNA^{high}, 108 человек). Примечательно, что и пациенты с РС, и здоровые доноры группы EBNA^{high} показали значительно более высокие уровни иммунных клеток, специфичных к EBNA₃₈₆₋₄₀₅, в частности плазматических CD4⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клеток, по сравнению с группой EBNA^{low} [17].

Таким образом, здоровые доноры из группы EBNA^{high} также имеют иммунологические предпосылки к аутоиммунному поражению миелиновой оболочки. Однако этого не происходит, вероятно, вследствие наличия защитных факторов, препятствующих аутоиммунной реакции.

Результаты работы Vietzen et al. предполагают, что одним из важных факторов, позволяющим избежать развития РС, является уничтожение аутоиммунных GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉-специфичных клеток с помощью цитотоксических NK-клеточных реакций. При этом у пациентов с РС эффективность этого процесса снижена. Так, в указанной работе выявлен ряд отличий между группой пациентов с РС, имеющими антитела к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉, и здоровыми носителями ВЭБ, также имеющими антитела к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉. В частности, у здоровых носителей ВЭБ с аутоантителами к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉ обнаружена существенно более высокая представленность NK-клеток типа NKG2D⁺ (NKG2D⁺ NK-клеток) с высокоактивным гомозиготным генотипом — NKG2D^{HNK/HNK}. В популяции здоровых носителей аутоантител к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉ частота высокоактивных NKG2D⁺ NK-клеток была примерно в 5 раз выше, чем в популяции носителей аутоантител к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉ страдающих РС. Уровень NKG2C⁺ NK-клеток в контрольных группах также был значительно выше, чем у пациентов с РС [17].

Вероятно, у пациентов с РС аутореактивные клетки эффективно избегают регуляторных и цитотоксических иммунных реакций за счет ингибирования NK-клеток. Один из механизмов этого ингибирования — увеличение представленности HLA-E на поверхности В-клеток, что индуцируется определенными типами ВЭБ. В норме HLA-E, связанный с нормальными пептидами от HLA класса I, сигнализирует NK-клеткам, что клетка не изменена и ее не нужно элиминировать [18]. Однако при РС этот механизм может становиться чрезмерно активным, препятствуя NK-опосредованной элиминации аутореактивных В-клеток. HLA-E может играть важную роль в иммунном уклонении инфицированных ВЭБ клеток от естественных киллеров: известно, что связывание HLA-E с NKG2A⁺ на NK-клетках ингибирует их функцию [19].

HLA-E стабилизируется пептидом, полученным из ВЭБ, LMP-1 (Epstein-Barr virus latent membrane protein 1), экспрессирующимся в латентно инфицированных ВЭБ клетках [20]. LMP-1 является полиморфным пептидом: различные варианты ВЭБ могут иметь различные варианты LMP-1. Обнаружено, что определенные варианты LMP-1 (GGDPHLPRTL и GGDPPLPRTL) приводили к стабильному повышению уровня HLA-E на поверхности В-клеток, специфичных к GlialCAM₃₇₀₋₃₈₉. Показано, что почти все пациенты с РС являются носителями вышеуказанных вариантов ВЭБ, повышающих экспрессию HLA-E. Усиленная реактивация ВЭБ и последующая экспрессия ИЛ-27 коррелируют с повышенной экспрессией HLA-E и ингибированием NKG2A⁺ эффекторных клеток у пациентов с РС [17]. ИЛ-27 является членом семейства ИЛ-12, важным в патогенезе аутоиммунных расстройств [21], а рецептор NKG2A — один из ингибирующих рецепторов NK-клеток [22].

Таким образом, согласно работе Vietzen et al., среди факторов, ассоциированных с высоким риском РС у носителей ВЭБ, можно отметить низкий или отсутствующий NKG2C⁺ NK-клеточный ответ (OR 41,3), варианты GGDPHLPRTL и GGDPPLPRTL пептида LMP-1 у ВЭБ (OR 39,6), низкоактивный генотип NKG2D^{LNK} (OR 8,9) и HLA-E*01:01 (OR 4,3). При этом комбинация трех и более факторов риска приводит к увеличению риска РС у носителей аутореактивных антител к ядерному антигену ВЭБ примерно в 180 раз. Также инфицирование ВЭБ с рисковым вариантом LMP-1 в сочетании с генотипом HLA-E*01:01 увеличивает риск развития РС примерно в 260 раз [17]. Важно, что значение NK-клеток в удалении аутореактивных клеток показано и в других исследованиях. Стоит отметить, что данные о роли определенного снижения NK-активности в патогенезе РС согласуются с тем фактом, что психоэмоциональный стресс является одним из важнейших факторов риска в этиологии РС. Функция NK-клеток в особенной степени нарушается при психоэмоциональном стрессе [23, 24].

Перспективы дополнительной терапии РС, направленной на контроль перекрестных вирус Эпштейна-Барр-индуцированных иммунных реакций

В связи с описанием вероятных иммунологических механизмов, обеспечивающих защиту от развития РС при наличии аутоантител к антигенам ЦНС, целесообразно проанализировать возможные варианты профилактики и терапии, направленные на усиление этих механизмов. Эти варианты можно подразделить на направленные на усиление иммунорегулирующих реакций, обеспечивающих удаление аутореактивных клеток, а также

направленные непосредственно на снижение представленности ВЭБ в организме. Мы рассмотрим с этой точки зрения свойства ряда средств, предлагаемых в качестве дополнительной терапии РС.

Средства, направленные на снижение представленности ВЭБ в организме

ВЭБ-инфекции отводится одна из центральных ролей с точки зрения запуска срыва механизмов иммунной толерантности. Однако до сих пор не разработаны противовирусные препараты или вакцины для лечения и профилактики данной инфекции. Поэтому представляется перспективным поиск различных соединений, направленных на контроль перекрестных ВЭБ-индуцированных иммунных реакций. В свете поиска средств для дополнительной терапии РС, обладающих благоприятным профилем безопасности, представляет интерес тот факт, что различные соединения природного происхождения, в особенности полифенолы и терпеноиды, такие как куркумин, эпигаллокатехин галлат, ресвератрол, мороновая кислота и андрографолид, обладают противовирусной активностью против ВЭБ [25].

Некоторые биологически активные соединения, выделенные из лекарственных растений, ингибируют ранние стадии инфекции ВЭБ. Так, полифенольное соединение кверцетин (выделяемый, в частности, из корня солодки), препятствует распознаванию рецепторов ВЭБ и, следовательно, блокирует проникновение ВЭБ в клетки [26]. В другом исследовании показана способность кверцетина подавлять экспрессию EBNA-1 и LMP-2, что может способствовать уменьшению перекрестных реакций на антигены ВЭБ [27].

Показано, что куркумин обладает значительным противовирусным эффектом, в частности в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, ЦМВ, герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, ВЭБ и бычьего герпесвируса 1. Механизмы противовирусных эффектов куркумина связаны с его способностью препятствовать целому ряду клеточных и молекулярных процессов, которые необходимы для экспрессии и репликации вирусных генов. Куркумин (10 мкМ) увеличивает долю плазматической мембраны, принимающей конформацию липидного рафта, что подтверждает данные о том, что куркумин может модулировать липидный бислой [28]. Липидные рафты — это динамические ансамбли белков и липидов, которые свободно плавают в жидком неупорядоченном бислое клеточных мембран, но также могут объединяться в большие упорядоченные платформы. Эти структуры важны для регулирования различных мембранных функций в эукариотических клетках [29]. Куркумин подавляет пролиферацию клеток носоглоточной карциномы человека, ассоциированной с ВЭБ, путем ингибирования экспрессии ядерного антигена 1 вируса Эпштейна-Барр. Так, 50%-ные ингибирующие концентрации куркумина составляли 12,4 и 3,3 мкМ для 24-часовой и 48-часовой обработки куркумином соответственно [30].

Стоит отметить, что вышеуказанные соединения проявляют противовирусную активность в исследованиях *in vitro* в относительно высоких концентрациях: обычно несколько микромоляр (мкМ) и более, что многократно превышает их концентрации в плазме крови. В последние годы появились данные ряда клинических исследований о различных способах повышения биодоступности липофильных соединений, таких как использование

различных наночастиц, липосомальных форм, мицеллярных форм, а также использование комбинаций различных веществ. В частности, использование мицеллярных форм куркумина позволило достигнуть уровней этого соединения в плазме крови, сопоставимых с его концентрациями в исследованиях *in vitro* [31, 32].

Средства, направленные на усиление иммунных реакций, обеспечивающих удаление аутореактивных клеток

Как было отмечено выше, защита от развития РС у лиц, имеющих аутореактивные антитела, во многом опосредована активацией эффекторного звена иммунитета в отношении аутореактивных клеток. В основном речь идет об определенных субпопуляциях NK-клеток и CD8⁺ Т-клеток. Средства, обладающие мягким иммуностимулирующим действием, могут быть перспективны для усиления иммунорегуляторных реакций, обеспечивающих удаление аутореактивных клеток. Так, эффект ряда ПИТРС связан с усилением NK-активности. В частности, у пациентов, принимающих диметилфумарат (ПИТРС 1-й линии), общее количество лимфоцитов снизилось в зависимости от времени воздействия. Количество же NK-клеток показало неоднородную тенденцию, в итоге увеличившись примерно на 86% после 2 лет лечения [33]. Применение высокоактивных средств с целью иммуномодуляции и повышения NK-активности, таких как терапия антителами, может быть связано с рядом побочных эффектов, вынуждающих порой отменять использование уже одобренных средств [34].

Среди средств с благоприятным профилем безопасности, обладающих иммуноотропными и нейропротекторными эффектами, подходящих для дополнительной терапии РС, также существуют соединения, способные оказывать иммуностимулирующий эффект. Уролитин А (полифенольный метаболит кишечной микробиоты) обладает противовоспалительным эффектом в отношении хронического воспаления, с одной стороны, и усиливает персистенцию и эффекторные функции CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает активность NK-клеток, с другой стороны [35–37].

Кверцетин, уже упоминавшийся нами полифенол, в экспериментах *in vivo* при введении мышам в дозе 1 мг/кг каждые 2 дня в течение 30 дней увеличивал долю NK-клеток при отсутствии влияния на популяции Т- и В-клеток. Также за счет связывания с белком MYH9 (основной компонент цитоскелета, играющий важную роль в сохранении и поддержании функциональности гемопоэтических стволовых клеток) данный полифенол повышал количество и стимулировал созревание NK-клеток [38]. Однако есть исследования, где прием полифенолов не оказывал существенного влияния на NK-активность. Так, прием 500–1000 мг кверцетина не оказал существенного влияния на активность NK-клеток у здоровых взрослых женщин [39]. Возможно, подобные результаты могут быть связаны с уже упоминавшейся ранее низкой биодоступностью полифенолов.

Кверцетин, как и многие другие полифенолы, содержится в различных продуктах природного происхождения (таких, как виноградные косточки, лук, чеснок, чай и прочие). Например, свежий лук содержит около 30–45 мг/100 г кверцетина и 4,5 мг/100 г кемпферола [40]. Ввиду низкой биодоступности полифенолов, как уже было отмечено выше, может быть перспективным применение

их комбинаций с другими веществами, способными увеличивать их суммарную биодоступность. С этой точки зрения применение натуральных экстрактов, содержащих целый спектр активных веществ, может быть эффективным для усиления результирующей биодоступности. Так, показана способность различных растительных экстрактов усиливать активность NK-клеток [41].

Согласно результатам недавнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применение экстракта луковой шелухи (1000 мг экстракта в день в течение 8 недель) улучшает активность NK-клеток у пациентов с умеренными симптомами заболеваний верхних дыхательных путей без каких-либо существенных побочных эффектов [42]. Эти клинические результаты соответствуют результатам, полученным *in vitro*, согласно которым инкубация мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) с экстрактами лука (*Allium cepa*) привела к существенному увеличению частоты CD16⁺ NK-клеток [43]. Пероральное введение крысам комбинированного экстракта *Sargassum coreanum* (в дозировках 30 мг/кг, 100 мг/кг или 300 мг/кг в течение 4 недель) и *Curcuma longa* (5 мг/кг, 4 недели) также вызывало повышение активности NK-клеток [44].

В работе Fosaccetti et al. были получены интересные данные *in vitro* использования комбинации куркумина и ресвератрола. В культуре МНПК человека комбинация этих полифенолов (в концентрациях 5 мкМ), с одной стороны, увеличивала продукцию ИЛ-10 Т-регуляторными клетками. С другой стороны, эта комбинация усиливала активность NK-клеток за счет повышения и понижения регуляции активирующих и ингибирующих рецепторов соответственно, а также повышения уровня экспрессии CD68 на моноцитах/макрофагах [45].

Использование куркумина в качестве дополнительной терапии РС активно изучается, в том числе в клинических исследованиях. К настоящему моменту имеются результаты ряда клинических исследований дополнительной терапии куркумином при РС, свидетельствующие о ее перспективности, в особенности при использовании форм с повышенной биодоступностью [46–48].

Аллоферон, противомикробный цитокиноподобный пептид, также способен стимулировать NK-активность и увеличивать продукцию NKG2D в NK-клетках, при этом обладая противовоспалительными свойствами, что делает его перспективным для изучения в качестве дополнительной терапии РС [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в течение последних лет, свидетельствуют о важной роли иммунного ответа на ВЭБ в этиологии и патогенезе РС. Вероятно, удаление аутореактивных клеток, перекрестно-специфичных к антигенам ВЭБ, с помощью цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и в особенности NK-клеток является одним из основных механизмов, препятствующих развитию аутоиммунных поражений ЦНС при РС. В последние годы выявлен ряд факторов риска, связанных с иммунным ответом на ВЭБ, которые могут увеличивать вероятность развития РС. К этим факторам риска относятся: низкий или отсутствующий NKG2C⁺ NK-клеточный ответ, варианты GGDPHPLPTL и GGDPPLPTL пептида LMP-1 у ВЭБ, низкоактивный генотип NKG2D^{LNK} и HLA-E*01:01. Полученные данные открывают перспективы для появления новых подходов в профилактике и терапии РС. Так, в качестве

терапевтической мишени перспективным может быть использование определенных компонентов иммунного ответа на ВЭБ, таких как активность НК-клеток.

Средства для дополнительной терапии РС, обладающие благоприятным профилем безопасности, могут быть подходящими для этих целей. Эффективность данных средств, особенно природного происхождения, может быть обусловлена сочетанием противовирусной активности, противовоспалительной с иммуностимулирующей, направленной на усиление иммунологических механизмов, способных элиминировать аутореактивные клетки.

Литература / References

- Wong Y, Meehan MT, Burrows SR, Doolan DL, Miles JJ. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(1):31–46. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03824-y>
- Laderach F, Munz C. Epstein Barr Virus Exploits Genetic Susceptibility to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Microorganisms*. 2021;9(11):2191. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112191>
- Hatami A, Ahmadi-Khorram M, Keykhaei F, Esehani AJ, Nematy M. Association Between the Risk of Multiple Sclerosis and Dietary Proinflammatory/Anti-Inflammatory Food Intake and Dietary Diversity: A Case-Control Study. *Clin Nutr Res*. 2024;13(1):61–73. <https://doi.org/10.7762/cnr.2024.13.1.61>
- Lehikoinen J, Nurmi K, Ainola M, Clancy J, Nieminen JK, Jansson L, et al. Epstein-Barr Virus in the Cerebrospinal Fluid and Blood Compartments of Patients With Multiple Sclerosis and Controls. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(3):e200226. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000200226>
- Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(1):51–64. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>
- Xu Y, Hiyoshi A, Smith KA, Piehl F, Olsson T, Fall K, et al. Association of Infectious Mononucleosis in Childhood and Adolescence With Risk for a Subsequent Multiple Sclerosis Diagnosis Among Siblings. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2124932. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24932>
- Bjornevik K, Munz C, Cohen JL, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(3):160–71. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00775-5>
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Rommer P, Puchhammer-Stöckl E, Lassmann H, Berger T, Vietzen H. Ineffective control of Epstein-Barr virus infection is seen in MS: What is next? *Clinical and Translational Medicine*. 2024;14(2):e1596. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1596>
- Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T, et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56^{bright} subset. *Blood*. 2001;97(10):3146–51. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.10.3146>
- Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Wiendl H, Marcenaro E, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A, et al. Regulatory Functions of Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2016;7:606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00606>
- Moreira A, Alari-Pahissa E, Munteis E, Vera A, Zabalza A, Llop M, et al. Adaptive Features of Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2403. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02403>
- Martinez-Rodriguez JE, Cobo-Calvo A, Villar LM, Munteis E, Blanco Y, Rasal R, et al. Adaptive natural killer cell response to cytomegalovirus and disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(6):741–52. <https://doi.org/10.1177/1352458515601215>
- Ding J, Yan X, Zhao C, Zhao D, Jia Y, Ren K, et al. The ratio of circulating CD56(dim) NK cells to follicular T helper cells as a promising predictor for disease activity of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Heliyon*. 2024;10(10):e31533. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31533>
- Dal Bello S, Lorenzut S, Saccomano E, Tereshko Y, Gigli GL, Pucillo CE, et al. NK Cell Levels Correlate with Disease Activity in Patients with Multiple Sclerosis on Ocrelizumab/Rituximab Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(2):150. <https://doi.org/10.3390/ph17020150>
- Xie C, Sun C, Zeng MS. Navigating Epstein-Barr virus autoimmunity: role of NK cells and T cells in multiple sclerosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):48. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01774-8>
- Vietzen H, Berger SM, Kühner LM, Furlano PL, Bsteh G, Berger T, et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*. 2023;186(26):5705–18.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.015>
- Huisman BD, Guan N, Ruckert T, Garner L, Singh NK, McMichael AJ, et al. High-throughput characterization of HLA-E-presented CD94/NKG2x ligands reveals peptides which modulate NK cell activation. *Nat Commun*. 2023;14(1):4809. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40220-1>
- Fisher JG, Doyle ADP, Graham LV, Khakoo SI, Blunt MD. Disruption of the NKG2A:HLA-E Immune Checkpoint Axis to Enhance NK Cell Activation against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12):1993. <https://doi.org/10.3390/vaccines10121993>
- Mbiribindi B, Pena JK, Arvedson MP, Moreno Romero C, McCarthy SR, Hatton OL, et al. Epstein-Barr virus peptides derived from latent cycle proteins alter NKG2A⁺ NK cell effector function. *Sci Rep*. 2020; 10(1):19973. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76344-3>
- Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1131–41. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.001>
- Yu H, Li C, Wang X, Duan J, Yang N, Xie L, et al. Techniques and Strategies for Potential Protein Target Discovery and Active Pharmaceutical Molecule Screening in a Pandemic. *J Proteome Res*. 2020;19(11):4242–58. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00372>
- Fernandes SB, Patil ND, Meriaux S, Theresine M, Muller CP, Leenen FAD, et al. Unbiased Screening Identifies Functional Differences in NK Cells After Early Life Psychosocial Stress. *Front Immunol*. 2021;12:674532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674532>
- Wyman PA, Moynihan J, Eberly S, Cox C, Cross W, Jin X, et al. Association of family stress with natural killer cell activity and the frequency of illnesses in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(3):228–34. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.228>
- Eladwy RA, Vu HT, Shah R, Li CG, Chang D, Bhuyan DJ. The Fight against the Carcinogenic Epstein-Barr Virus: Gut Microbiota, Natural Medicines, and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021716>
- Lee M, Son M, Ryu E, Shin YS, Kim JG, Kang BW, et al. Quercetin-induced apoptosis prevents EBV infection. *Oncotarget*. 2015;6(14):12603–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3687>
- Lee HH, Lee S, Shin YS, Cho M, Kang H, Cho H. Anti-Cancer Effect of Quercetin in Xenograft Models with EBV-Associated

- Human Gastric Carcinoma. *Molecules*. 2016;21(10):21101286 <https://doi.org/10.3390/molecules21101286>
28. Zhu L, Ding X, Zhang D, Yuan C, Wang J, Ndegwa E, et al. Curcumin inhibits bovine herpesvirus type 1 entry into MDBK cells. *Acta Virol*. 2015;59(3):221–7. <https://doi.org/10.4149/av.2015.03.221>
 29. Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(5):597–603. <https://doi.org/10.1172/JCI16390>
 30. Liu L, Yang J, Ji W, Wang C. Curcumin Inhibits Proliferation of Epstein-Barr Virus-Associated Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Inhibiting EBV Nuclear Antigen 1 Expression. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8592921. <https://doi.org/10.1155/2019/8592921>
 31. Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, Buchtele N, Sus N, Frank J, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022;66(22):e2200139. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200139>
 32. Gayathri K, Bhaskaran M, Selvam C, Thilagavathi R. Nano formulation approaches for curcumin delivery- a review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;82:104326. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104326>
 33. Marastoni D, Buriani A, Pisani AI, Crescenzo F, Zucco C, Fortinguerra S, et al. Increased NK Cell Count in Multiple Sclerosis Patients Treated With Dimethyl Fumarate: A 2-Year Longitudinal Study. *Front Immunol*. 2019;10:1666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01666>
 34. Rommer PS, Berger K, Ellenberger D, Fneish F, Simbrich A, Stahmann A, et al. Management of MS Patients Treated With Daclizumab — a Case Series of 267 Patients. *Front Neurol*. 2020;11:996. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00996>
 35. Ma S, Wu Q, Wu W, Tian Y, Zhang J, Chen C, et al. Urolithin A Hijacks ERK1/2-ULK1 Cascade to Improve CD8(+) T Cell Fitness for Antitumor Immunity. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(18):e2310065. <https://doi.org/10.1002/advs.202310065>
 36. Rogovskii VS, Matyushin AI, Shimanovskii NL. Urolithin A influences cytokine production by various cancer cell lines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(4):17–21. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-4-17-21>
 37. Rogovskii V, Murugin VV, Vorobyev N, Popov S, Sturov N, Krashennnikov A, et al. Urolithin A increases the natural killer activity of PBMCs in patients with prostate cancer. *Front Pharmacol*. 2024;15:1503317. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1503317>
 38. Su T, Shen H, He M, Yang S, Gong X, Huang C, et al. Quercetin promotes the proportion and maturation of NK cells by binding to MYH9 and improves cognitive functions in aged mice. *Immun Ageing*. 2024;21(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12979-024-00436-1>
 39. Heinz SA, Henson DA, Nieman DC, Austin MD, Jin F. A 12-week supplementation with quercetin does not affect natural killer cell activity, granulocyte oxidative burst activity or granulocyte phagocytosis in female human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104(6):849–57. <https://doi.org/10.1017/S000711451000156X>
 40. Savitha S, Bhatkar N, Chakraborty S, Thorat BN. Onion quercetin: As immune boosters, extraction, and effect of dehydration. *Food Bioscience*. 2021;44:101457. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101457>
 41. Shabsoug B, Khalil R, Abuharfeil N. Enhancement of natural killer cell activity *in vitro* against human tumor cells by some plants from Jordan. *J Immunotoxicol*. 2008;5(3):279–85. <https://doi.org/10.1080/15376510802312027>
 42. Cho H, Kim S, Lee SH, Park Y. Effect of onion (*Allium cepa* L.) peel extract on natural killer cell and cytokines in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Res Pract*. 2024;18(1):33–45. <https://doi.org/10.4162/nrp.2024.18.1.33>
 43. Lisanti A, Formica V, Ianni F, Albertini B, Marinozzi M, Sardella R, et al. Antioxidant activity of phenolic extracts from different cultivars of Italian onion (*Allium cepa*) and relative human immune cell proliferative induction. *Pharm Biol*. 2016; 54(5):799–806. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1080733>
 44. Park YM, Lee HY, Shin DY, Kim SH, Yoo Y, Kim MJ, et al. Augmentation of NK-cell activity and immunity by combined natural polyphenols and saccharides *in vitro* and *in vivo*. *Int J Biol Macromol*. 2024;268(Pt 2):131908. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131908>
 45. Focacetti C, Palumbo C, Benvenuto M, Carrano R, Melaiu O, Nardozi D, et al. The Combination of Bioavailable Concentrations of Curcumin and Resveratrol Shapes Immune Responses While Retaining the Ability to Reduce Cancer Cell Survival. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1). <https://doi.org/10.3390/ijms25010232>
 46. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, Vacca G, Satelliti B, D'Ambrosio G, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103274. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103274>
 47. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, Babaloo Z, Ayromlou H, Aghebati-Maleki L, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018;61:74–81. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.018>
 48. Kukushkina A, Rogovskii V, Ponevezhskaya E, Lysogorskaia E, Boyko A. Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;(16):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10>
 49. Appiah C, Chen S, Pori AI, Retyunskiy V, Tzeng C, Zhao Y. Study of alloferon, a novel immunomodulatory antimicrobial peptide (AMP), and its analogues. *Front Pharmacol*. 2024;15:1359261. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1359261>
 50. Zhang X, Retyunskiy V, Qiao S, Zhao Y, Tzeng CM. Alloferon-1 ameliorates acute inflammatory responses in lambda-carrageenan-induced paw edema in mice. *Sci Rep*. 2022;12(1):16689. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20648-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Роговский В.С. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка материала, написание текста; Кукушкина А.Д. — дизайн исследования, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование; Бойко А.Н. — концепция исследования, написание текста, редактирование.

ОБ АВТОРАХ

Роговский Владимир Станиславович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>
qwer555@mail.ru

Кукушкина Анна Дмитриевна
<https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>
dr_kukushanna@mail.ru

Бойко Алексей Николаевич, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
boiko.a@fccps.ru