

## Епштейна–Барр вірус і розсіяний склероз

А. І. Скляр<sup>id</sup>\*A,C,F, І. І. Торяник<sup>id</sup>B,E, Т. П. Осолодченко<sup>id</sup>D,E, С. В. Пономаренко<sup>id</sup>B,D

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
вірус Епштейна–Барр, HHV-4, розсіяний склероз, демієлінізація, В-лімфоцити, мікроглія.

**Патологія. 2020.**  
**Т. 17, № 3(50).**  
**С. 390-401**

\*E-mail:  
[rmkh@ukr.net](mailto:rmkh@ukr.net)

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запалення центральної нервової системи, характерною особливістю якого є поступовий розвиток осередкової та незворотної демієлінізації оболонок нервових структур у спинному та головному мозку, що призводить до поступового накопичення неврологічного дефіциту, інвалідності.

**Мета роботи** – обґрунтування ролі Епштейна–Барр вірусної інфекції в етіології та патогенезі РС на підставі аналізу відомостей сучасної фахової літератури.

Одні з провідних чинників, що припускають як етіологічні для РС, – гамма-герпесвіруси, до яких належить вірус Епштейна–Барр (EBV). Він формує інфекційний процес в організмі людини довіку. Герпесвірус людини 4 типу (HHV-4) може реалізувати патогенний потенціал, здійснюючи літичну реплікацію, або призвести до затримки реплікації чи повторної активації інфекції в епітеліальних клітинах і В-лімфоцитах.

Беручи до уваги сучасні дані щодо біологічних властивостей EBV та аналізуючи роль цього герпесвірусу в патогенезі нейродегенеративних захворювань, здійснили цей огляд. Завдяки молекулярній структурі EBV характеризується специфічними біологічними властивостями, однією з найважливіших є тропність до імунної тканини хазяїна, зокрема В-лімфоцитів. Це, очевидно, зумовлює персистенцію вірусу довіку. Формуючи латентний процес в організмі людини завдяки реплікативним циклам у В-клітинах, EBV контролює первинну відповідь В-лімфоцитів, що призводить до дефіциту гуморальних і клітинних факторів імунітету, а також спричиняє персистенцію HHV-4 та розвиток постійного інфекційного процесу з періодами реактивації.

Отже, важлива ознака, що може пов'язувати EBV інфекцію з РС, – те, що розвиток клінічної картини захворювання та його перебіг мають певну схожість із природним інфікуванням HHV-4, настають через певний час після біологічного циклу вірусу. Тому, спираючись на виявлений опосередкований зв'язок між EBV інфекцією та РС і наведені імунологічні й генетичні механізми, що задіяні в нейрозапальних процесах, не можна не враховувати роль герпесвірусів у розвитку захворювання. Однак потребує з'ясування питання про те, чому серед великої популяції носіїв HHV-4 тільки у незначного відсотка розвивається EBV асоційований РС.

Аналізуючи дослідження, в яких отримали різні результати щодо впливу EBV інфекції на різні періоди розвитку РС (ініціює запуск, підтримує запальний процес чи бере участь у його прогресуванні), стало зрозумілим: якщо етіологічна роль EBV при цьому захворюванні наявна, то перебіг хвороби не може бути пов'язаний із біологічними циклами HHV-4.

**Висновки.** Нині не визначили прямий зв'язок між EBV інфекцією та розвитком РС, але не можна спростувати, а тим більше відхилити роль герпесвірусу людини 4 типу в патогенезі розсіяного склерозу.

**Key words:**  
Epstein–Barr virus, HHV-4, multiple sclerosis, demyelination, B lymphocytes, microglia.

**Pathologia**  
**2020; 17 (3), 390-401**

### Epstein–Barr virus and multiple sclerosis

A. I. Skliar, I. I. Torianyk, T. P. Osolodchenko, S. V. Ponomarenko

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammation of the central nervous system, a characteristic feature of which is the gradual development of focal and irreversible demyelination of the membranes of nerve structures in the spinal cord and brain, which leads to a gradual accumulation of neurological deficit and disability.

**Aim** – substantiation of the role of Epstein–Barr virus infection in the etiology and pathogenesis of MS based on the analysis of modern literary sources.

Herpes gamma viruses remain one of the most important suspects in the etiology of MS, including Epstein–Barr virus (EBV), which causes a lifelong infectious process in the human body. Human gammaherpesvirus 4 (HHV-4) can realize its pathogenic potential by performing lytic replication or lead to a delay in replication or reactivation of infection in both epithelial cells and B lymphocytes.

Taking into account current data on the biological properties of EBV and analyzing the role of this herpes virus in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, this review was generated. Due to its molecular structure, EBV has specific biological properties, among which one of the most important is its tropism for the host's immune tissue, in particular, B-lymphocytes, which obviously determines the life-long persistence of the virus. Thus, forming a latent process in the human body due to replicative cycles in B cells, EBV, on the one hand, controls the primary response of B lymphocytes, which leads to a deficiency of both humoral and cellular immunity factors. On the other hand, it contributes to the persistence of HHV-4 and the development of an infectious process constant with periods of reactivation.

With this in mind, an important detail that may link EBV infection with MS is that the development of the clinical picture and its course bears some similarity to natural HHV-4 infection, probably following the biological cycle of the virus over a certain

period of time. Therefore, based on the found indirect relationship between EBV infection and MS, as well as on the indicated immunological and genetic mechanisms that are involved in neuroinflammatory processes, it is impossible not to take into account the role of herpes viruses in the development of the disease. But why, among a large population of HHV-4 carriers, only a small percentage develop EBV-associated MS remains to be seen.

Analyzing the conducted studies in which different results were obtained on the effect of EBV infection on different periods of MS development (by initiating the triggering or maintaining the inflammatory process or participating in its progression), it has now become clear that if the etiological role of EBV in this disease is present, then the course of the disease is not may not be related to HHV-4 biological cycles.

**Conclusions.** Currently, a direct connection is established between EBV infection and the development of MS. However, it is also impossible to refute and even more so to reject the role of human gammaherpesvirus 4 in the pathogenesis of multiple sclerosis.

## Эпштейн–Барр вирус и рассеянный склероз

А. И. Скляр, И. И. Торяник, Т. П. Осолодченко, С. В. Пономаренко

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспаление центральной нервной системы, характерной особенностью которого является постепенное развитие очаговой и необратимой демиелинизации оболочек нервных структур в спинном и головном мозге, приводящее к постепенному накоплению неврологического дефицита и инвалидности.

**Цель работы** – обоснование роли Эпштейн–Барр вирусной инфекции в этиологии и патогенезе РС на основе анализа современной научной литературы.

Одни их ведущих факторов, подозреваемых в этиологии РС, – гамма-герпесвирусы, среди них вирус Эпштейн–Барр (EBV), который вызывает пожизненный инфекционный процесс в организме человека. Герпес вируса человека 4 типа (HHV-4) может реализовать патогенный потенциал, осуществляя литическую репликацию, или привести к задержке репликации или повторной активации инфекции в эпителиальных клетках и В-лимфоцитах.

Принимая во внимание современные данные о биологических свойствах EBV и анализируя роль этого герпесвируса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, сформирован этот обзор. Благодаря молекулярной структуре EBV обладает специфическими биологическими свойствами, один из важнейших – тропность к иммунной ткани хозяина, в частности В-лимфоцитам, что, очевидно, обуславливает пожизненную персистенцию вируса. Таким образом, формируя латентный процесс в организме человека благодаря репликативным циклам в В-клетках, EBV контролирует первичный ответ В-лимфоцитов, что приводит к дефициту гуморальных и клеточных факторов иммунитета, а также способствует персистенции HHV-4 и развитию постоянного инфекционного процесса с периодами реактивации.

Таким образом, важный признак, который может связывать EBV инфекцию с РС, – то, что развитие клинической картины заболевания и его течение имеют определенное сходство с естественным инфицированием HHV-4, вероятно, следуя через определенный период времени за биологическим циклом вируса. Поэтому, опираясь на установленную опосредованную связь между EBV инфекцией и РС, а также на указанные иммунологические и генетические механизмы, которые задействованы в нейровоспалительных процессах, невозможно не учитывать роль герпес вирусов в развитии заболевания. Еще предстоит выяснить, почему среди большой популяции носителей HHV-4 только у незначительного процента развивается EBV ассоциированный РС. Анализируя исследования, в которых получены различные результаты о влиянии EBV инфекции на различные периоды развития РС (инициирует запуск, поддерживает воспалительный процесс или участвует в его прогрессировании), стало ясно, что если этиологическая роль EBV при этом заболевании присутствует, то течение болезни не может быть не связано с биологическими циклами HHV-4.

**Выводы.** Не установлена прямая связь между EBV инфекцией и развитием РС, впрочем невозможно и опровергнуть, а тем более отклонить роль герпес вируса человека 4 типа в патогенеза рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейн–Барр, HHV-4, рассеянный склероз, демиелинизация, В-лимфоциты, микроглия.

**Патология. 2020.**  
Т. 17, № 3(50).  
С. 390-401

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запалення центральної нервової системи (ЦНС), яке виникає здебільшого в людей молодого віку, призводить до поступового накопичення неврологічного дефіциту, інвалідності [1]. Характерна особливість запального процесу при РС – поступовий розвиток осередкової та незворотної демієлінізації оболонок нервових структур у спинному та головному мозку. У зв'язку з таким патологічним станом, що має інтермітувальний характер, триває довіку, клінічна картина у хворих на РС супроводжується специфічним неврологічним статусом і може мати кілька форм перебігу. Розрізняють рецидивуючо-ремітуючий РС (РРРС), вторинний прогресуючий РС (ВПРС), первинний прогресуючий РС (ППРС) і прогресуючо-рецидивуючий РС (ПРРС) [1,2]. У клінічній практиці найчастіше діагностують рециди-

вуючо-ремітуючу форму РС [2]. РС – доволі рідкісна хвороба, що є потенційною причиною важкої неврологічної інвалідності.

Причина захворювання залишається невідомою [1–3]. За сучасними даними, на розвиток хвороби тією чи іншою мірою впливають кілька поліетіологічних факторів. Одними з головних можуть бути екзогенні причини, як-от тривала внутрішньоклітинна персистенція вірусів в організмі [1,4]. Одні з провідних чинників, котрі припускають як етіологічні для РС, – гамма-герпесвіруси, до яких належить вірус Епштейн–Барр (EBV), що спричиняє інфекційний процес в організмі людини протягом усього життя [4–9].

EBV (вірус герпесу людини 4 типу (HHV-4) – один із 9 відомих типів герпесвірусів, належить до родини *Herpesviridae*, підродина гамма-герпесвіруси, роду

*Lymphocryptovirus* [4,6,9]. Не враховуючи біологічні властивості EBV, з'ясування антигенних структур, що зумовлюють патогенність вірусу, його специфічну імунно- та нейротропність до певних клітин хазяїна, складно уявити роль HHV-4 в ініціації інфекційного процесу в організмі та зв'язок цього вірусу з нейродегенеративними захворюваннями.

Відомо, що EBV складається з дволанцюгового ДНК геному, який містить 85 генів [4,6,10]. ДНК оточена кількома білковими оболонками, що утворюють нуклеокапсид, на поверхні якого розміщені виступи глікопротеїнів у вигляді шипів, що відповідають за прикріплення вірусу до клітин господаря [10]. Розрізняють 2 типи EBV, що мають різні гени, які входять до ядерного антигена (EBNA-3), тому вони відрізняються за трансформаційними можливостями та здатністю до реактивації. EBV 1 типу домінує в більшій частині світу, але обидва типи, за даними епідеміологічних досліджень, однаково поширені на африканському континенті [4,10].

Потрапляючи в організм людини, EBV може реалізувати патогенний потенціал, здійснюючи літичну реплікацію у клітинах хазяїна, призвести до затримки реплікації чи повторної активації інфекції [6,11]. Літичний цикл вірусу (продуктивна інфекція) призводить до утворення інфекційних віріонів. Під час первинної інфекції EBV розмножується в орофарингеальних епітеліальних клітинах, інфікуючи надалі різні види клітин, включаючи В-лімфоцити [11]. EBV здатний ініціювати літичну реплікацію як у В-клітинах, так і в епітеліальних клітинах. Зазвичай у В-клітинах літична реплікація вірусу відбувається тільки після повторної реактивації. В епітеліальних клітинах літична реплікація EBV відбувається безпосередньо після потрапляння вірусу в організм [11].

На відміну від продуктивної інфекції, затримка реплікації EBV не призводить до продукування віріонів. Але геном EBV перебуває в ядрі клітин і копіюється клітинною ДНК-полімеразою, що може бути наслідком трансформації В-лімфоцитів [10,12]. Така взаємодія з еукаріотичними клітинами призводить до експресії тільки частини вірусних генів. Цікаво, що вірусні тричастинні глікопротеїнові комплекси (gHgL/gp42) беруть участь у злитті клітинної мембрани В-лімфоцитів, а двочастинні комплекси (gH/gL) опосередковують злиття мембрани епітеліальних клітин [13].

Віріони EBV, що виробляються у В-клітинах, мають малу кількість gHgL/gp42, оскільки ці комплекси взаємодіють із молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (HLA II класу), що наявні в ендоплазматичному ретикулумі В-клітин, тому вони піддаються деградації. Вірусні частинки EBV, що виділяються з епітеліальних клітин, мають багато тричастинних комплексів, оскільки ці клітини зазвичай не містять молекул HLA II класу [13]. Як наслідок, EBV, що виділяється з В-клітин, заразніший для епітеліальних клітин, а EBV, який продукується за участі епітеліальних клітин, більш інфекційний для В-лімфоцитів. У випадку, якщо деяким віріонам не вистачає комплексу gp42, вони однаково потрапляють у В-клітини, очевидно, спричиняючи трансформації імунних клітин, але не здатні розмножуватися в них [13].

Отже, враховуючи специфічну взаємодію EBV із клітинами-мішенями та завдяки тому, що гени HHV-4 запрограмовані моделювати затримку реплікації вірусу в 3 (I, II і III) варіантах, EBV може зберігатися всередині В-лімфоцитів та епітеліальних клітинах, ініціюючи латентний інфекційний процес [4,6,10,11,13]. Це і є головною причиною, що призводить до персистенції вірусу, його реплікації в епітеліальних клітинах, а також зумовлює надходження віріонів у секрет слинних залоз [11,12].

Вивчаючи вірусологічні властивості EBV та його взаємодію з імунною системою організму, передбачають, що процес природного інфікування може мати такий перебіг: після зараження (у зв'язку з відсутністю в господаря початкового антивірусного імунітету) відбувається літичний цикл реплікації EBV, у результаті вірус синтезує велику кількість віріонів для інфікування інших (імовірно) В-лімфоцитів, що призводить до встановлення стійкої інфекції [12]. Надалі під дією місцевих факторів захисту та у зв'язку з розвитком латентної реплікації EBV вірусні протеїни перепрограмують і згодом руйнують інфіковані В-лімфоцити, щоб здійснити проліферацію клітин і провести транспортування заражених віріонів у тканини, де концентрується вірус [6,12]. Врешті, коли розвивається специфічний імунітет господаря, HHV-4 зберігається, вимикаючи більшість або, можливо, всі свої гени, лише зрідка реактивуючись для отримання нових віріонів [10]. Зрештою досягається баланс між періодичною реактивацією вірусу та імунологічним контролем, що призводить до лізису інфікованих клітин, які активують експресію вірусних генів.

Зараження EBV відбувається шляхом пероральної передачі вірусних частин зі слиною та через генітальні виділення [2]. У більшості людей після інфікування EBV формується адаптивний імунітет. За результатами досліджень, у США майже половина п'ятирічних дітей і близько 90 % дорослих мають позитивні вірусологічні маркери EBV інфекції, які завдяки літичній затримці реплікації вірусу у В-клітинах зберігаються в людей протягом життя [14].

Як відомо, повторна активація EBV інфекції відбувається *in vivo*, але точно не відомо, що викликає цей процес. Водночас *in vitro* латентна EBV інфекція у В-лімфоцитах може бути реактивована шляхом стимулювання рецепторів В-клітин. Тому дослідники припускають, що реактивація EBV інфекції у природних умовах відбувається, коли латентно інфіковані В-лімфоцити реагують на інші неспоріднені з родиною *Herpesviridae* патогенні збудники [6,11,12]. Вважають, що місцем персистенції EBV є кістковий мозок [15]. В інфікованих EBV пацієнтів після трансплантації кісткового мозку від EBV негативних донорів не виявляли маркери вірусу. В експериментах *in vitro* показано, якщо EBV інфікує В-, Т-лімфоцити чи NK-клітини, з часом з'являються лімфобластоїдні клітинні лінії, здатні до неконтрольного поділу [12,16]. З'ясовано, що генетична модифікація цих імуннокомпетентних клітин є наслідком експресії вірусних білків EBNA-2, EBNA-3С та LMP-1. Тому EBV інфекція також пов'язана з різними доброякісними, передраковими та злоякісними вірус Епштейна–Барр-асоційованими лімфопроліферативними захворюваннями, як-от розсіяний склероз [17].

Найвідоміший наслідок інфікування HHV-4 – розвиток інфекційного мононуклеозу (ІМ) [18,19]. У результаті багатьох досліджень з'ясовано, що підвищені титри антитіл проти ядерних антигенів EBV у пацієнтів з ІМ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РС, а відсутність EBV інфекції корелює з меншим ризиком розвитку хвороби [7, 19,20]. Відповідний зв'язок встановили також між HHV-4 і РС, що супроводжувалося підвищеним рівнем специфічних EBV антитіл у пацієнтів із РС порівняно зі здоровими контрольними групами [7, 12,21]. Серологічні ознаки EBV найчастіше визначали за наявністю антитіл проти ядерного антигена (EBNA-1), капсидного антигена (VCA), раннього антигена (EA). Це антигени, що пов'язані з різними стадіями інфікування HHV-4.

Під час вивчення EBV інфекції увага дослідників здебільшого сконцентрована на встановленні взаємозв'язку між наявністю специфічних антитіл до HHV-4 і прогресуванням розсіяного склерозу. Один із сучасних напрямів – визначення ролі біологічних циклів (літичний, латентний) вірусу на перебіг хвороби або його реактивацію на ранніх стадіях РС. За даними С. Otto et al., на початковій стадії розвитку РС реакція антитіл на антигени EBV співвідноситься з активністю захворювання, а також пов'язана з прогресуванням хвороби [22]. Інші дослідники підтверджують ці висновки та наголошують, що роль EBV істотно зростає під час переходу від безсимптомного перебігу до клінічно визначених форм захворювання і/або при прогресуванні РС.

Вивчаючи проби сироватки у 305 пацієнтів із РС і 610 осіб контрольної групи, які взяті з архіву Міністерства оборони (DoDSR), визначили повну відсутність випадків розвитку РС в осіб, які не мали сироваткових антитіл до EBV [23]. Майже в 1/3 цих обстежених під час спостереження відбулася сероконверсія специфічних антитіл, частота якої подібна до частоти, що визначена в осіб із РС того самого віку і статі, які були позитивними до EBV на початку дослідження. Ці дані свідчать: EBV інфекція підвищує ризик розвитку РС.

В іншому проспективному дослідженні у 222 військовослужбовців, в яких виникло захворювання, вимірювали сироваткові титри антитіл проти антигенів EBV. Ризик розсіяного склерозу підвищувався в понад 30 разів при збільшенні сироваткових титрів імуноглобулінів класу G (IgG) проти комплексу EBNA і більш ніж у 7 разів при збільшенні титрів IgG проти EBNA-1 [24]. Наступне велике багатоцентрове дослідження з 1047 пацієнтами, які мали перші клінічні симптоми захворювання, надало цінні результати щодо факторів ризику, пов'язаних із переходом до клінічної маніфестації РС [25]. Однак серед багатьох досліджуваних факторів статистично значущими виявилися тільки збільшення кількості церебральних уражень на МРТ, що відповідають рівню T2, більш ранній вік виникнення хвороби, найсильніший прогностичний маркер розвитку клінічної маніфестації РС – вимірювання інтратекральних олігоклональних (ОСВ) діапазонів IgG. Але вчені наголошують, що визначення рівнів антитіл до EBNA-1 не можна вважати маркером зміни перебігу хвороби [25].

Інші дослідники також підтверджують, що в пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом (CIS) ризик

переходу до РС істотно зростає, якщо олігоклональні смуги IgG наявні на початку хвороби. За їхніми даними, серед 406 пацієнтів специфічні ОСВ IgG, що виробляються у ЦНС, виявили в 351 (86 %) особи, а також у 310 (86 %) із 362 досліджуваних, які мали перші клінічні ознаки РС [26]. Продовжуючи спостереження за цією групою осіб до 154 місяців (медіана – 32 місяці) виявили, що 229 (74 %) із 310 пацієнтів із CIS мали клінічні або МРТ ознаки РС за критеріями McDonald 2010. Поряд з тим у 30 пацієнтів під час першого загострення хвороби без ураження головного мозку, але за наявності олігоклональних IgG коефіцієнт конверсії до РС наявний у 18 (60 %) осіб, а в пацієнтів без клінічно ізольованого синдрому він становив тільки 21 % [26]. Наступне дослідження тих самих груп із CIS показало: під час детальнішого тестування EBV-серонегативним був тільки 1 із 49 пацієнтів [27].

Дослідники стверджують, що в EBV серонегативних осіб дуже рідко розвивається РС і припускають, що майбутні серологічні дослідження повинні ґрунтуватися на визначенні сероконверсії антитіл до численних антигенів EBV або треба виконувати більше, ніж один незалежний скринінг-аналіз на антитіла [27].

Відомо, що демонстрація олігоклонального синтезу IgG – важливий додатковий метод діагностики рецидивуючо-ремітуючого РС [1,6,8]. Роль спинномозкової рідини (СМР) у діагностичних цілях істотно зменшена у критеріях McDonald 2010 р. [28]. У пацієнтів із першою клінічною подією, які відповідають критеріям поширення захворювання, в разі виявлення ОСВ IgG у спинномозковій рідині може бути діагностований РРРС. Підтверджуючи це, нещодавно опубліковані дані показують, що за допомогою критеріїв McDonald 2017 р. під час CIS РС може бути виявлений частіше порівняно з критеріями McDonald 2010 р. [28].

У дослідженні SET (раннє лікування інтерфероном бета-1 (IFN-β) суб'єктів із високим ризиком) проаналізували рівні антитіл до EBV у 211 пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом до початку терапії. Виявили клінічні та МРТ ознаки в різних періодах захворювання: на початку розвитку хвороби, через 6, 12 та 24 місяці. Виявилось, що рівень антитіл проти VCA EBV позитивно асоціюється з гіршим результатом МРТ протягом 2-річного спостереження та підвищеною інвалідністю в цих хворих [29].

У дослідженні BENEFIT (лікування IFN-β у пацієнтів із CIS), в яке залучили 457 хворих і що тривало 5 років, не виявили зв'язок між рівнями специфічних EBV антитіл, швидкістю конверсії до клінічно визначеного РС, а також із прогресуванням захворювання залежно від накопичення церебральних T2 уражень і розвитком атрофії мозку [30].

Оцінюючи серопревалентцію до EBV у кіпрській популяції хворих на РС, досліджували сироватку 133 пацієнтів та 101 здорової особи для визначення індексу позитивності антитіл до антигенів EBV [31]. Виявили, що всі пацієнти з РС – серопозитивні щодо ядерного антигена-1 EBV і вірусного капсидного антигена порівняно зі здоровими особами ( $p = 0,0059$ ,  $p = 0,0025$ ). Крім того, індекси позитивності обох антитіл істотно вищі в пацієнтів із РС. Але не було значущих відмінностей за наявністю чи відсутністю IgG до ран-

нього антигена D (EA-D), рівнем індексу позитивності між групами. За даними авторів, результати підтверджують вищу серопозитивність EBNA-1 IgG і VCA IgG у пацієнтів із РС і відповідають результатам досліджень в інших країнах, підтверджуючи теорію залучення EBV до розвитку РС [31].

Порівнюючи рівні анти-EBNA-1 IgG і цитокінів (IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p70) у зразках парної сироватки та спинномозкової рідини в неліквованих пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим РС і здорових осіб, виявили вищий рівень анти-EBNA-1 IgG та IL-8 у сироватці крові пацієнтів із PPPC, ніж у групи контролю [32]. Цікаво, що вміст IL-8 щодо загального білка істотно вищий у СМР, а рівні антитіл до EBNA-1 щодо загального IgG вищі в сироватці крові більшості хворих на PPPC порівняно з СМР. У цьому дослідженні показано сильну кореляцію між рівнями анти-EBNA-1 IgG у сироватці крові та вмістом IL-8 у СМР. Зробили висновок, що в пацієнтів з уперше встановленим діагнозом PPPC антитіла проти EBNA-1 продукуються передусім на периферії, а реакція вродженої імунної системи на EBV або зумовлене вірусом подразнення відбувається переважно в ЦНС [32].

У низці досліджень наведені результати МРТ пацієнтів, які показують зв'язок між антитілами EBV і прогресуванням РС [33]. Ці дані підтвердили й розширили інші дослідники. Так, за даними R. Zivadinov et al., у хворих на РС гуморальна відповідь антитіл проти VCA-EBV та EBNA-1 пов'язана з вираженішою атрофією кори (зменшенням об'єму сірої ( $p = 0,041$ ) та коркової речовини ( $p = 0,043$ )), що призводило до накопичення «ронічних чорних дірок T1» на МРТ і вогнищевих уражень білої речовини мозку [34]. Отже, на думку вчених, реактивація EBV може бути корисним маркером для прогнозування клінічної активності захворювання в пацієнтів із рецидивуючою формою РС, але його значення для моніторингу прогресування перебігу хвороби в осіб із прогресуючими формами РС потребує дальших досліджень.

За іншими даними, концентрація олігоклональних IgG із високою афінністю анти-EBNA-1 IgG та анти-VCA IgG у цереброспинальній рідині та сироватці крові хворих на PPPC і при інших неврологічних захворюваннях, що пов'язані з запальним генезом, значущо вищі ( $p < 0,0001$ ), ніж при неврологічних розладах, що не мають зв'язку з запальним процесом [35]. Результати цього дослідження не підтверджують пряму роль EBV у розвитку хронічної інфекції головного мозку при РС. Але припускають, що олігоклональна продукція IgG, специфічна для EBV, може відбуватися у хворих на РС у рамках гуморальної поліреактивності, що спричинена хронічним запаленням мозку [35].

В інших роботах наведені протилежні результати. Так, у дослідженні M. Rene et al. показано: рівні антитіл EBNA-1 IgG і VCA IgG у сироватці 100 пацієнтів із CIS або раннім рецидивуючо-ремітуючим РС, за якими спостерігали в середньому 20 місяців, більші ( $p = 0,00005$ ,  $p < 0,0001$ ), ніж у здорових осіб [9]. Але між групами порівняння не виявили різницю за навантаженням ДНК EBV у слині, не було зв'язку й між сироватковими рівнями антитіл і ДНК EBV у слині з МРТ і клінічними маркерами активності захворювання або конверсією до клінічно визначеного РС. Дослідни-

ки наголошують: ці показники EBV інфекції не є перспективними біомаркерами активності захворювання в пацієнтів із раннім РС [9].

Метааналіз 32 оригінальних досліджень виконали K. Ruprecht et al. У цих роботах порівнювали частоту продукування інтрацельних антитіл до найпоширеніших вірусів у хворих на РС [36]. Автори виявили, що у 9 дослідженнях частота продукції інтрацельних антитіл до ядерного антигена-1 EBV становила 33/340, 9,7 %; вірусного капсидного антигена EBV – 12/279, 4,3 %; антигенів EBV в інфікованій клітинній лінії – 14/90, 15,6 %. Це істотно менше ( $p \leq 0,03$ ), ніж частота вироблення інтрацельних антитіл до вірусу кору (612/922, 66,4 %), краснухи (521/922, 56,5 %), цитомегаловірусу (470/922, 51 %; результати 17 досліджень), а також вірусу простого герпесу (78/291, 26,8 %; результати 6 досліджень). За висновками вчених, незважаючи на дуже високу серопреваленцію EBV до РС, частота виділення інтрацельних антитіл до EBV у хворих на РС виявилася неймовірно низькою, порівнюючи з показниками інших вірусів. Ці результати, на їхню думку, збігаються з нещодавно запропонованою гіпотезою, що антигени EBV потрапляють у мозок людей здебільшого під час первинної гострої EBV інфекції, ще до того, як відбувається розвиток антивірусних клітин, які продукують анти-EBV IgG [36].

Олігоклональні смуги імуноглобулінів, які виявляють у спинномозковій рідині понад 90 % пацієнтів із РС, – імунологічна ознака, що підтверджує діагноз. Однак залишалася невідомою специфічність цих ОСВ, які включають кілька різновидів IgG і поліклональних антитіл, що виявляють не тільки при РС, але і за наявності інших хронічних інфекцій ЦНС [37]. Поки що з технічних причин неможливо ідентифікувати ОСВ антитіл, щоб з'ясувати їхні антигени. Ідентифікація цих антигенів, які розпізнаються ОСВ антитілами, – передумова до розкриття патогенезу РС. Перші спроби S. M. Brändle et al., які використовували молекулярний аналіз окремих ОСВ (6 рекомбінантних антитіл і 3 аутоантигени), показали: всі вони – внутрішньоклітинні білки, не характерні для тканини мозку [37]. Автори відзначають, що при РС частина ОСВ не бере безпосередню участь у руйнуванні тканин, а, ймовірно, вказує на вторинну імунну відповідь [37].

Незважаючи на те, що в деяких дослідженнях не виявили взаємозв'язок між наявністю та концентрацією антитіл до антигенів EBV у сироватці крові та рівнем ДНК EBV у слині з радіологічною чи клінічною активністю РС у пацієнтів із CIS або раннім розвитком PPPC, багато даних підтверджують асоціацію між реактивацією EBV і розвитком нейрозапалення й прогресуванням РС. Вдалося встановити концепцію, за якою EBV може відігравати роль пускового механізму при РС, що діє на початкових стадіях захворювання [5–7,22–25,29,32].

Генетична спорідненість до розсіяного склерозу – важливий фактор, що впливає на ризик виникнення хвороби. Визначили, що хромосомна ділянка 6p21.3, яка знаходиться в основному комплексі гістосумісності (МНС), найсильніше асоційована з РС [38,39]. Дослідження геномних асоціацій показали понад 200 локусів, що пов'язані з розвитком РС [38,40].

Виявили, що гаплотип лейкоцитарного антигена людини (HLA) DRB1\*15:01, який здебільшого експресується в моноцитах, – основний фактор ризику розвитку розсіяного склерозу [39–41]. Це підтверджено в серії робіт. Так, у дослідженні північноєвропейської групи осіб виявили слабкі непрямі докази ролі гаплотипу II класу HLA-DRB1\*15:01 і HLA-DRB5\*01:01 у прогресуванні захворювання [42]. Генетичні дослідження показали взаємозв'язок між генотипом HLA-B\*07+ та підвищеними титрами антитіл до EBV [43]. У хворих із цією асоціацією визначають тяжкий перебіг і часте прогресування захворювання, що збігається з більшим ступенем атрофії мозку та поєднується з вираженими дистрофічними змінами на МРТ; це, своєю чергою, супроводжується вищими показниками інвалідності [43]. З іншого боку, наявність алеля HLA-A\*02, напевно, є захисним фактором розвитку РС, бо зумовлює сприятливіший клінічний перебіг із повільнішим прогресуванням і меншими наслідками захворювання [44].

Якщо різні алелі HLA відіграють певну роль у розвитку РС, то в основі цього захворювання – передусім антиген-специфічні аутоімунні процеси [1,6,11,45]. Так, результати досліджень свідчать, що ініційований EBV стійкий інфекційний процес у ЦНС стимулює імунопатологічну відповідь, що призводить до ураження нервових клітин. У роботі В. Serafini et al. досліджували посмертний мозок, показали: цитотоксичні CD8 Т-лімфоцити, які розпізнають HHV-4, потрапляють у мозок і локально взаємодіють із зараженими вірусом клітинами. Тому противірусна імунореактивна CD8 Т-клітинна відповідь, на їхню думку, спричиняє патологічний процес при РС [46]. У цьому огляді запропонована наявність можливої кореляції між HLA алелями DRB1\*1501, EBV інфекцією та перебігом РС [47]. Показано, що за оцінкою адитивної шкали взаємодія між EBV інфекцією та HLA-DRB1\*1501 при РС – на рівні S, 1,43; 95 % ДІ, 1,05–1,95,  $p = 0,023$ , але не виявили зв'язок за мультиплікативною шкалою. Цей метааналіз дає переконливі докази: поєднання вірусологічних і генетичних факторів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку РС.

Цікавий підхід, що розроблений М. Tschochner et al., дає змогу визначити низку імуногенних ділянок EBNA-1, а також відомі та нові мішені для аутореактивних Т-клітин з обмеженими HLA-DRB1\*15 епітопами («AEG»: aa 481–496 та «MVF»: aa 562–577), що можуть з'явитися в результаті специфічної, перехресної імунної реакції до ядерного антигена EBV [48]. Але повідомляли і про конфліктні результати щодо цих зв'язків [47].

Нещодавно підтверджено взаємодію між алелями HLA та реактивністю до епітопів EBV. Це доводить, що механізм (завдяки якому гени HLA впливають на ризик розвитку РС) може включати EBV-зумовлену специфічну імунну відповідь [38,39,46]. Вважають, що об'єднання вірусологічних і генетичних результатів може дати відповідь на ці питання. Так, результати нещодавніх досліджень дають змогу припустити, що підвищені рівні вірусологічних навантажень у крові, які виявляють у пацієнтів із РС, є наслідком неоптимального контролю (реплікації або реактивації) EBV із боку CD8+ Т-клітин, але певною мірою обмежений алелями HLA-B\*07+ [43].

За даними S. Agostini et al., це може бути зумовлено тим, що генотип HLA-B\*07 має тільки слабкі вірусні епітопи до цитотоксичних Т-лімфоцитів [43]. Це, своєю чергою, не дає змоги ініціювати адекватну імунну відповідь, а отже спричиняє активну реплікацію чи навіть реактивацію EBV, віріони якого знаходять надійний захист у В-лімфоцитах. Для підтвердження цієї гіпотези цікавим може бути також визначення активності специфічних до EBV цитотоксичних Т-клітин, рівень яких, на думку дослідників, буде різним у пацієнтів із РС залежно від експресії ними різних алелів HLA.

Крім того, повідомили про інший генетичний ландшафт сприйнятливості до РС. Він включає кілька варіантів асоційованих SNP, що мають локуси кількісних ознак (eQTL) для генів IFITM3, CD37 і CD6, пов'язаних із CD4+ Т-клітинами, та близьку асоціацію генів CLECL1, RGS1 і MERTK з CD14+ моноцитами [40]. За результатами цих досліджень, встановлені спорідненості генетичних структур мають виражений імунологічний характер. Це вказує на те, що вони можуть впливати на моделювання та адаптивної, і вродженої імунної відповіді.

Інші спостереження показують, що інфіковані В і плазматичні клітини накопичуються в мозку хворих на РС, що корелювало з гуморальною відповіддю на антигени EBV у крові обстежених [1,6,8,35]. Однак ці результати та інші свідчення щодо виявлення ДНК EBV і/або їхніх транскриптів у мозку чи спинномозковій рідині хворих на РС залишаються суперечливими [9,48,49]. Отже, контроль EBV інфекції та її персистенції може бути принаймні частково опосередкований антигенними пептидами HLA I та II класу, що підтримує роль генетичної гіпотези в патогенезі РС [44,50].

Незважаючи на те, що дослідження коливальності HLA на певному рівні здійснили на чималій популяції, розуміння ролі МНС у патогенезі захворювання залишається неповним.

Пошкодження тканин при РС – результат складної та динамічної взаємодії між імунною системою, глією (мієлін-утворювальними олігодендроцитами та їхніми попередниками, мікроглією, астроцитами) та нейронами [51,52]. Різні імунологічні механізми зумовлюють процес демієлінізації, в який залучені компоненти вродженої та адаптивної імунної системи. Підтверджуючи роль Т-клітин в імунопатологічному процесі, показано: у вогнищах дегенеративних уражень при РС виявляли як (CD4+) хелпери, так і цитотоксичні (CD8+) Т-клітини [53]. CD8 сконцентровані в паренхимі, а CD4 поширеніші в периваскулярній ділянці головного мозку. Інший доказ участі цих клітин – використання препаратів, що обмежують доступ Т-клітин до ЦНС, призвело до зменшення ділянок демієлінізації або запобігало новим ураженням нервових волокон у хворих на РС. Однак подібні рівні Т-клітин, які реагують на мієлінові антигени, спостерігали при інших захворюваннях, що не пов'язані з РС. Це дає змогу припустити: названі клітини не відіграють критичну роль при РС або інші імунні фактори також залучені в цей нейродегенеративний процес [53].

У роботі К. Tengvall et al. показано: антитіла до аноктаміну 2 (ANO2), що визнані потенційними аутоантигенами при РС, оскільки цей білок міститься в

іонних каналах у ЦНС, розпізнають фрагмент ядерного антигена EBV. Це приклад молекулярної мімікрії [39]. Отже, імунна відповідь на антигени EBV може брати участь і зумовлювати запальні процеси у ЦНС, імовірно, залучаючи Т-клітини, які також реагують з аналогічним білком. Відзначають, що наявність підвищеної реактивності до ANO2 асоціюється з високим ризиком розвитку РС, поєднується з варіантами ризику HLA та високими титрами антитіл до EBNA1. На думку дослідників, це вагомий аргумент щодо ролі названих факторів в етіопатогенезі РС [39].

Завдяки ранній і чималій реакції антитіл відновлюється увага до ролі В-лімфоцитів при РС [11,54]. Так, науковий інтерес викликає з'ясування характеристик В-клітин, в яких відбувається затримка реплікації EBV, що наявні в центральній нервовій системі хворих на РС, а також питання про те, як вони потрапляють у ЦНС і як можуть спричиняти прогресивні форми захворювання. В-лімфоцити беруть участь у руйнуванні інфікованих клітин, що може впливати на обмеження ушкодження нервових волокон і зниження клінічної активності хвороби, а також призводити до активації аутоімунних процесів. Це, ймовірно, зумовлює загострення та прогресування хвороби [22,54]. Унікальні, олігоклональні імуноглобуліни, які виробляються у ЦНС і сироватці крові, є важливими імунологічними структурами за наявності демієлінізуючих уражень [8,22,25,26,35].

Особливої уваги потребує зв'язок В-клітин з іншими імунними клітинами, що містяться в цереброспінальній рідині, передусім субпопуляцією моноцитів, оскільки ініційований і підтримуваний ними рівень запалення може бути пов'язаний зі ступенем тяжкості та прогресуванням захворювання. Наприклад, високе співвідношення В-клітин у ЦСР пов'язане зі швидшим прогресуванням РС, а низьке співвідношення або домінування моноцитів виявили в пацієнтів із повільнішим прогресуванням захворювання [55]. Не менш актуальними є інші функції В-лімфоцитів, включаючи представлення антигена Т-клітинам, і продукція цитокінів, які можуть зумовлювати поширення каскадів запалення та пошкодження тканин [54].

На думку вчених, клітини вродженої імунної системи мають особливо важливі функції в патогенезі РС [56,57]. Головна роль належить представникам системи мононуклеарних фагоцитів, як-от мікроглія, що бере участь у розвитку, формуванні мозку та гомеостазі, першою реагує на патологічні процеси у ЦНС [52,58,59]. Гліальні макрофаги входять до складу нейроглії, безпосередньо контактують із клітинами глії, які є медіаторами та мішенями хронічного запального процесу при РС [51]. Це передбачає вроджену імунну відповідь із залученням мікроглії/макрофагів, які можуть бути поляризовані на різні функціональні фенотипи: прозапальні (M1) або протизапальні/імунорегуляторні (M2).

Якщо в попередніх дослідженнях показані нейропротекторні властивості клітин M2, то в роботі V. E. Miron et al., використовуючи органотипову культуру мозку мишей, виявили регенеративну здатність клітин M2 у ЦНС [60]. Автори показали, що процес ремієлінізації розпочинається зі зміною фенотипу від

M1 до M2 з розвитком домінантної відповіді, що відбувається в межах мікроглії та рекрутованих макрофагів. Визначено також, що у процесі поляризації мононуклеарних фагоцитів до фенотипу M2 відбувається опосередкована стимуляція секреції активіну-А. На думку дослідників, це впливає на регенерацію мієліну та може бути використане як нова терапевтична мішень для ремієлінізації нервових волокон ЦНС [60].

Відомо, що одним із важливих механізмів ураження тканин є окислювальний стрес, який призводить до дисфункції мітохондрій [51]. Вивільнення кисневих токсичних радикалів відбувається передусім у клітинах мікроглії та макрофагах, які задіяні в цьому імунопатологічному процесі. У багатьох роботах наголошують, що мікроглія та макрофаги накопичуються в ділянках активної демієлінізації та нейродегенерації головного мозку [56,58,61]. Так, у дослідженні T. Zrzavy et al., використовуючи специфічні клітинні маркери для визначення фенотипів мікроглії та макрофагів їхнього походження, а також характеристики функціональних станів цих клітин при гострому, рецидивному та прогресуючому перебігу РС, показано: на ранніх стадіях демієлінізації та нейродегенерації в активних ураженнях переважала мікроглія з прозапальним фенотипом, який експресував молекули, що беруть участь у фагоцитозі, окислювальній травматі, презентації антигена та спільній стимуляції Т-клітин [61]. На пізніх стадіях в активних зонах ураження мікроглія та макрофаги змінювалися до фенотипу, проміжного між про- та протизапальною активацією.

Водночас у разі неактивних уражень щільність мікроглії/макрофагів суттєво зменшувалася, а мікроглія частково трансформувалася до фенотипу P2RY12, який виконував функції презентації антигена та коstimуляції Т-клітин. Аналіз фенотипу TМЕМ119, який експресується на мікроглії, а не на рекрутованих макрофагах, показав: у середньому 45 % макрофагоподібних клітин в активних вогнищах запалення отримані з резидентного пулу мікроглії. Це дослідження показує зниження гомеостатичного фенотипу мікроглії P2RY12 у нормальній білій речовині мозку при розсіяному склерозі порівняно з нормальною білою речовиною мозку здорових людей, а також повну втрату реакційно здатні мікроглії в період загострення при активному РС із його відновленням при ремісії хвороби [62]. Група дослідників наголошує: активна демієлінізація та нейродегенерація, що є патогенетичною основою хронічного запалення ЦНС при РС, вірогідно пов'язані з прозапальним станом мікроглії або макрофагів.

Інші дослідники підтвердили та показали більшу участь мікроглії в нейродегенеративних процесах. Автори виявили: гомеостатичні фенотипи з маркерами TМЕМ119 і P2RY12 відрізняються імунореактивністю в ураженій білій і сірій речовині мозку [62]. Вивчення помертних культур мікроглії людини IL-4 або IFN $\gamma$  + LPS за наявності CD3+ або CD20+ лімфоцитів призводить до погіршення регуляції імунореактивності фенотипів TМЕМ119 і P2RY12. Ці дослідження показують: порушення функції мікроглії або зниження її функціональності може виникати у разі різних нейродегенеративних захворювань, до яких частково належить і РС [58,59,61].

Ще одна особливість цих патологічних станів – те, що нейродегенеративні розлади характеризуються накопиченням несформованих білків, які називають токсичними конформаціями. Саме ці аномальні білки, за даними M.-V. Guillot-Sestier, T. Town, викликають активацію мікроглії, що призводить до вивільнення численних цитокинів і хемокинів у ЦНС та біологічні рідини хворих на РС [63]. При цьому порушується мікрогліальний фагоцитоз на ранніх стадіях захворювання, блокуючи кліренс цих аномальних білків. Через це активацію мікроглії вважають основною ознакою нейрозапальних захворювань.

Макрофаги крові інфільтрують активні осередки уражень при РС і видаляють мієлінові уламки та побічні продукти запалення [59]. У цьому процесі задіяні як класичні й альтернативно активовані макрофаги, так і змішані популяції клітин. У багатьох дослідженнях показано також участь периферичних моноцитів у нейродегенеративних розладах [59,64]. Отже, в патологічний процес при РС залучені як моноцити/макрофаги системного кровотоку, так і первинні ендогенні фагоцити ЦНС. Очевидно, різні популяції моноцитів і фагоцитів, які мають відповідний зв'язок, можуть бути поляризовані на різні функціональні фенотипи. Завдяки цьому підтримується їхній якісний і кількісний склад у зонах запалення. Однак остаточно не з'ясовано, чи є їхня роль патогенною, наприклад, рекрутуючись у зону запалення (фіксації антигенів / або аномальних білків) та залучаючи інші імунокомпетентні клітини, ініціюючи та підтримуючи постійний запальний процес, що призводить до демієлінізації, чи захисною, впливаючи на процес ремієлінізації, чи вони виконують обидві функції [59,63,64].

Сформувалася думка, що Т-хелперні лімфоцити, цитотоксичні Т-клітини, В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, мікроглія та продуковані ними цитокини беруть участь в ініціації, підтримці дерегульованої імунної відповіді на мієлінові антигени та наступній імуноопосередкованій демієлінізації [54–56,59–65]. Встановлено, що запалення та імунна відповідь відіграють фундаментальну роль у нейродегенеративних розладах [63], і саме тому розсіяний склероз вважають патологічним процесом, що поєднує запалення та нейродегенерацію [59].

Отже, перспективним напрямом досліджень та одним із нових шляхів терапії нейродегенеративних станів може бути спрямованість на підтримку фізіологічних реакцій і контроль або зменшення згубного нейрозапалення [51,59,63,64]. Визначаючи перспективи майбутніх досліджень, розглядають зв'язок мікробіома кишківника з мікроглією та його вплив на розвиток нейродегенеративних захворювань. У багатьох роботах показано, що через так звану кишково-мозкову вісь шлунково-кишковий тракт зв'язується з ЦНС для підтримки або дестабілізації функції нейронів [65,66]. Припускають, що визначення ролі компонентів вродженої імунної системи в кишково-мозковій комунікації може призвести до нових стратегій щодо зміни популяції мікробіоти кишківника для контролю за нейродегенеративними процесами [65]. Поки що це одна з нових гіпотез, що дає підстави припустити, як кишкова індигенна мікрофлора впливає на розвиток

нейродегенеративних процесів, але її все активніше вивчають.

Досліджуючи вірусологічні властивості EBV і взаємодію вірусу з імунною системою організму, показано: HHV-4 – відносно складний вірус, молекулярна структура й біологічна роль якого досі не з'ясовані остаточно.

Учені всього світу продовжують досліджувати цей вірус і розробляють нові способи лікування захворювань, які він викликає. Продовжують дослідження щодо конструкції профілактичної вакцини проти EBV і розроблення антивірусних стратегій лікування РС [6,67,68].

## Висновки

1. Не вдалося встановити прямий зв'язок між EBV інфекцією та розвитком РС, але не можна спростувати, а тим паче відхилити роль HHV-4 у патогенезі цієї хвороби. Завдяки молекулярній структурі EBV характеризується специфічними біологічними властивостями, однією з найважливіших є тропність до імунної тканини хазяїна, як-от В-лімфоцитів. Очевидно, це зумовлює персистенцію вірусу протягом усього життя. Формуючи латентний процес в організмі людини завдяки реплікативним циклам у В-клітинах, EBV контролює первинну відповідь В-лімфоцитів, що призводить до дефіциту гуморальних і клітинних факторів імунітету, а також спричиняє персистенцію HHV-4 та розвиток постійного інфекційного процесу з періодами реактивації.

2. Важлива ознака, що може пов'язувати EBV інфекцію з РС, – те, що розвиток клінічної картини захворювання та його перебіг мають певну схожість із природним інфікуванням HHV-4, що настає через певний час після біологічного циклу вірусу. Тому, спираючись на виявлений опосередкований зв'язок між EBV інфекцією і РС і наведені імунологічні, генетичні механізми, що задіяні в нейрозапальних процесах, не можна не враховувати роль герпесвірусів у розвитку захворювання. Однак потребує з'ясування питання про те, чому серед великої популяції носіїв HHV-4 тільки в незначного відсотка розвивається EBV-асоційований РС.

3. Аналізуючи дослідження, в яких отримали різні результати щодо впливу EBV інфекції на різні періоди розвитку РС (ініціює запуск, підтримує запальний процес чи бере участь у його прогресуванні), стало зрозумілим: якщо етіологічна роль EBV при цьому захворюванні наявна, то перебіг хвороби не може бути не пов'язаний із біологічними циклами HHV-4.

## Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»: «Дослідження ролі вірус-опосередкованої активації мононуклеарних фагоцитів при розсіяному склерозі» (№ державної реєстрації 0120U100668).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.



Надійшла до редакції / Received: 26.07.2020  
Після доопрацювання / Revised: 24.09.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 15.10.2020

### Відомості про авторів:

Скляр А. І., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії клінічної імунології та алергології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.  
ORCID ID: [0000-0002-8273-3739](https://orcid.org/0000-0002-8273-3739)

Торяник І. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-6843-8808](https://orcid.org/0000-0001-6843-8808)

Осолоченко Т. П., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-7258-3880](https://orcid.org/0000-0001-7258-3880)

Пономаренко С. В., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-3994-3500](https://orcid.org/0000-0003-3994-3500)

### Information about authors:

Skliar A. I., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergy, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Torjanyk I. I., MD, PhD, Senior Researcher, Leading Researcher of the Laboratory of Viral Infection, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Osolodchenko T. P., PhD in Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

Ponomarenko S. V., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, State Institution "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology", Kharkiv, Ukraine.

### Сведения об авторах:

Скляр А. И., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и алергологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Торяник И. И., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Осолоченко Т. П., канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Пономаренко С. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

### Список літератури

- Macaron G., Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019. Vol. 7, Iss. 3. P. 56. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030056>
- Ontaneda D., Fox R. J., Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet. Neurology*. 2015. Vol. 14, Iss. 2. P. 208-223. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
- Environmental risk factors and multiple sclerosis, an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses / L. Bellasi, V. Bellou, E. Evangelou et al. *The Lancet. Neurology*. 2015. Vol. 14, Iss. 3. P. 263-273. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- Soldan S. S., Jacobson S. Virus-Induced Demyelination: The Case for Virus(es) in Multiple Sclerosis. *Neurotropic Viral Infections*. Vol. 2. Neurotropic Retroviruses, DNA Viruses, Immunity and Transmission. Springer International Publishing, 2016. P. 175-220. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8_6)
- Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions / M. A. Moreno, N. Or-Geva, B. T. Aftab et al. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018. Vol. 5, Iss. 4. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000466>
- Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies / A. Bar-Or, M. P. Pender, R. Khanna et al. *Trends in molecular medicine*. 2020. Vol. 26, Iss. 3. P. 296-310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>
- High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk / A. K. Hedström, J. Huang, A. Michel et al. *Frontiers in neurology*. 2019. Vol. 10. P. 1368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
- High-Density Peptide Microarray Analysis of IgG Autoantibody Reactivities in Serum and Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients / M. Hecker, B. Fitzner, M. Wendt et al. *Molecular & cellular proteomics*. 2016. Vol. 15, Iss. 4. P. 1360-1380. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051664>
- Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis / R. M. Gieß, C. Pfuhl, J. R. Behrens et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 4. P. e0175279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175279>
- A Genome-Wide Epstein-Barr Virus Polyadenylation Map and Its Antisense RNA to EBNA / V. Majerciak, W. Yang, J. Zheng et al. *Journal of virology*. 2019. Vol. 93, Iss. 2. P. e01593-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01593-18>
- The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging / Y. Guan, D. Jakimovski, M. Ramanathan et al. *Neural regeneration research*. 2019. Vol. 14, Iss. 3. P. 373-386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
- Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells / A. Hassani, J. R. Corboy, S. Al-Salam, G. Khan. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 2. P. e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
- Structural and Mechanistic Insights into the Tropism of Epstein-Barr Virus / B. S. Möhl, J. Chen, K. Sathiyamoorthy et al. *Molecules and cells*. 2016. Vol. 39, Iss. 4. P. 286-291. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0066>
- Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Laboratory Testing // Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
- Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / J. Styczynski, G. Tridell, L. Gi et al. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34, Iss. 19. P. 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
- Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases / W. Y. Kim, I. A. Montes-Mojarro, F. Fend, L. Quintanilla-Martinez. *Frontiers in pediatrics*. 2019. Vol. 7. P. 71. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00071>
- Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis / R. Mechelli, C. Manzari, C. Polcano et al. 2015. *Neurology*. Vol. 84, Iss. 13. P. 1362-1368. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001420>
- Dunmire S. K., Hogquist K. A., Balfour H. H. Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*. 2015. Vol. 390, Pt. 1. P. 211-240. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9)
- Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / K. Rostgaard, H. H. Balfour Jr, R. Jarrett et al. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, Iss. 12. P. e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires / N. Aslan, L. B. Watkin, A. Gil et al. *mBio*. 2017. Vol. 8, Iss. 6. P. e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>
- Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis / M. P. Pender, P. A. Csurhes, J. M. Burrows, S. R. Burrows. *Clinical & translational immunology*. 2017. Vol. 6, Iss. 1. P. e126. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.87>
- Otto C., Hofmann J., Ruprecht K. Antibody Producing B Lineage Cells Invade the Central Nervous System Predominantly at the Time of and Triggered by Acute Epstein-Barr Virus Infection: A Hypothesis on the Origin of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis. *Medical hypotheses*. 2016. Vol. 91. P. 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.025>
- Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis / L. I. Levin, K. L. Munger, E. J. O'Reilly et al. *Annals of neurology*. 2010. Vol. 67, Iss. 6. P. 824-830. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>
- Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel / K. L. Munger, L. I. Levin, E. J. O'Reilly et al. *Multiple sclerosis*. 2011. Vol. 17, Iss. 10. P. 1185-1193. <https://doi.org/10.1177/1352458511408991>

- [25] Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study / J. Kuhle, G. Disanto, R. Dobson et al. *Multiple sclerosis*. 2015. Vol. 21, Iss. 8. P. 1013-1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- [26] Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome / A. M. Huss, S. Halbgebauer, P. Öckl et al. *Journal of neurology*. 2016. Vol. 263, Iss. 12. P. 2499-2504. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8302-1>
- [27] Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon? / R. Dobson, J. Kuhle, J. Middeldorp, G. Giovannoni. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2017. Vol. 4, Iss. 2. P. e318. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000318>
- [28] Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / P. Schwenkenbecher, U. Wurster, F. F. Konen et al. *Frontiers in neurology*. 2019. Vol. 10. P. 188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188>
- [29] Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study / D. Horakova, R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman et al. *PLoS one*. 2013. Vol. 8, Iss. 1. P. e53996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053996>
- [30] No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT / K. L. Munger, K. C. Fitzgerald, M. S. Freedman et al. *Neurology*. 2015. Vol. 85, Iss. 19. P. 1694-1701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002099>
- [31] Evaluation of Epstein-Barr virus-specific antibodies in Cypriot multiple sclerosis patients / E. Deeba, D. Koptides, E. Gaglia et al. *Molecular immunology*. 2019. Vol. 105. P. 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.010>
- [32] Untreated relapsing remitting multiple sclerosis patients show antibody production against latent Epstein Barr Virus (EBV) antigens mainly in the periphery and innate immune IL-8 responses preferentially in the CNS / S. Sisay, L. Lopez-Lozano, M. Mickunas et al. *Journal of neuroimmunology*. 2017. Vol. 306. P. 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.017>
- [33] Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis / Y. H. Almohmeed, A. Avenell, L. Aucot, M. A. Vicker. *PLoS one*. 2013. Vol. 8, Iss. 4. P. e61110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061110>
- [34] Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS / R. Zivadinov, N. Cerza, J. Hagemeyer et al. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016. Vol. 3, Iss. 1. P. e190. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000190>
- [35] Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies / M. Castellazzi, C. Contini, C. Tamborino et al. *Journal of neuroinflammation*. 2014. Vol. 11. P. 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0188-1>
- [36] Ruprecht K., Wildemann B., Jarius S. Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*. 2018. Vol. 265, Iss. 2. P. 239-252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- [37] Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins / S. M. Brändle, B. Obermeier, M. Senel et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. Vol. 113, Iss. 28. P. 7864-7869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522730113>
- [38] Evidence from genome wide association studies implicates reduced control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis susceptibility / A. Afrasiabi, G. P. Parnell, N. Fewings et al. *Genome medicine*. 2019. Vol. 11, Iss. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0640-z>
- [39] Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk / K. Tengvall, J. Huang, C. Hellström et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019. Vol. 116, Iss. 34. P. 16955-16960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902623116>
- [40] Baranzini S. E., Oksenberg J. R. The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends in genetics*. 2017. Vol. 3, Iss. 12. P. 960-970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- [41] DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1\*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis / L. Kular, Y. Liu, S. Ruhrmann et al. *Nature communications*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 2397. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>
- [42] Is multiple sclerosis progression associated with the HLA-DR15 haplotype? / K. H. Stürmer, I. Siembab, G. Schön et al. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*. 2019. Vol. 5, Iss. 4. P. 2055217319894615. <https://doi.org/10.1177/2055217319894615>
- [43] HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis / S. Agostini, R. Mancuso, F. R. Guerini et al. *Journal of translational medicine*. 2018. Vol. 16, Iss. 1. P. 80. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1450-6>
- [44] Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis / L. Moutsianas, L. Jostins, A. H. Beecham et al. *Nature genetics*. 2015. Vol. 47, Iss. 10. P. 1107-1113. <https://doi.org/10.1038/ng.3395>
- [45] Hollenbach J. A., Oksenberg J. R. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Journal of autoimmunity*. 2015. Vol. 64. P. 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- [46] Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism / B. Serafini, B. Rosicarelli, C. Veroni et al. *Journal of virology*. 2019. Vol. 93, Iss. 24. P. e00980-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00980-19>
- [47] A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis / D. Xiao, X. Ye, N. Zhang et al. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 18083. <https://doi.org/10.1038/srep18083>
- [48] Identifying Patient-Specific Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 Genetic Variation and Potential Autoreactive Targets Relevant to Multiple Sclerosis Pathogenesis / M. Tschochner, S. Leary D. Cooper et al. *PLoS one*. 2016. Vol. 11, Iss. 2. P. e0147567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147567>
- [49] Hojati Z. Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. Vol. 958. P. 65-90. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6_6)
- [50] Celarain N., Tomas-Roig J. Aberrant DNA methylation profile exacerbates inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. *Journal of neuroinflammation*. 2020. Vol. 17, Iss. 1. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1667-1>
- [51] Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. 2014. Vol. 62, Iss. 11. P. 1816-1830. <https://doi.org/10.1002/glia.22597>
- [52] Guerrero B. L., Scotte N. L. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>
- [53] Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection / C. Forrest, A. D. Hislop, A. B. Rickinson, J. Zuo. *PLoS pathogens*. 2018. Vol. 14, Iss. 9. P. e1007110. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007110>
- [54] B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation / L. Michel, H. Touil, N. Pikor B. et al. *Frontiers in immunology*. 2015. Vol. 6. P. 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>
- [55] Flow Cytometric Analysis of T Cell/Monocyte Ratio in Clinically Isolated Syndrome Identifies Patients at Risk of Rapid Disease Progression / A. Nemecek, H. Zimmermann, J. Rübenthaler et al. *Multiple sclerosis*. 2016. Vol. 22, Iss. 4. P. 483-493. <https://doi.org/10.1177/1352458515593821>
- [56] Labzin L. I., Heneka M. T., Latz E. Innate Immunity and Neurodegeneration. *Annual review of medicine*. 2018. Vol. 69. P. 437-449. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104343>
- [57] Prinz M., Erny D., Hagemeyer N. Ontogeny and Homeostasis of CNS Myeloid Cells. *Nature immunology*. 2017. Vol. 18, Iss. 4. P. 385-392. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>
- [58] Microglial Phenotypes and Functions in Multiple Sclerosis / E. O'Loughlin, C. Madore, H. Lassmann, O. Butovsky. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018. Vol. 8, Iss. 2. P. a028993. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028993>
- [59] Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases / C. Baufeld, E. O'Loughlin, N. Calcagno et al. *Journal of neural transmission*. 2018. Vol. 125, Iss. 5. P. 809-826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
- [60] M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination / V. E. Miron, A. Boyd, J. W. Zhao et al. *Nature neuroscience*. 2013. Vol. 16, Iss. 9. P. 1211-1218. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
- [61] Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis / T. Zrzavy, S. Hametner, I. Wimmer et al. *Brain*. 2017. Vol. 140, Iss. 7. P. 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>
- [62] Regulation of microglial TMEM119 and P2RY12 immunoreactivity in multiple sclerosis white and grey matter lesions is dependent on their inflammatory environment / T. A. van Wageningen, E. Vlaar, G. Kooij et al. *Acta neuropathologica communications*. 2019. Vol. 7, Iss. 1. P. 206. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0850-z>
- [63] Guillot-Sestier M. V., Town T. Let's make microglia great again in neurodegenerative disorders. *Journal of neural transmission*. 2018. Vol. 125, Iss. 5. P. 751-770. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1792-x>
- [64] The Role of Macrophages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets / S. Mammanna, P. Fagone, E. Cavalli et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 3. P. 831. <https://doi.org/10.3390/ijms19030831>
- [65] Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut Microbiota in Neurodegenerative Disorders Suparna. *Journal of neuroimmunology*. 2019. Vol. 328. P. 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004>
- [66] Sherwin E., Dinan T. G., Cryan J. F. Recent Developments in Understanding the Role of the Gut Microbiota in Brain Health and Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018. Vol. 1420, Iss. 1. P. 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>

- [67] Early T Cell Recognition of B Cells following Epstein-Barr Virus Infection: Identifying Potential Targets for Prophylactic Vaccination / J. M. Brooks, H. M. Long, R. J. Tierney et al. *PLoS pathogens*. 2016. Vol. 12, Iss. 4. P. e1005549. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>
- [68] Cohen J. I. Vaccine development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1045. P. 477-493. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7\\_22](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22)
- ### References
- [1] Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3), 56. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030056>
- [2] Ontaneda, D., Fox, R. J., & Chataway, J. (2015). Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 208-223. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
- [3] Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet. Neurology*, 14(3), 263-273. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- [4] Soldan, S. S., & Jacobson, S. (2016). Virus-Induced Demyelination: The Case for Virus(es) in Multiple Sclerosis. In: *Neurotropic Viral Infections*. Vol 2. Neurotropic Retroviruses, DNA Viruses, Immunity and Transmission (pp. 175-220). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33189-8_6)
- [5] Moreno, M. A., Or-Geva, N., Aftab, B. T., Khanna, R., Croze, E., Steinman, L., & Han, M. H. (2018). Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 5(4), e466. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000466>
- [6] Bar-Or, A., Pender, M. P., Khanna, R., Steinman, L., Hartung, H. P., Maniar, T., Croze, E., Aftab, B. T., Giovannoni, G., & Joshi, M. A. (2020). Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends in molecular medicine*, 26(3), 296-310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>
- [7] Hedström, A. K., Huang, J., Michel, A., Butt, J., Brenner, N., Hillert, J., Waterboer, T., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2020). High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Frontiers in neurology*, 10, 1368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
- [8] Hecker, M., Fitzner, B., Wendt, M., Lorenz, P., Flechtner, K., Steinbeck, F., Schröder, I., Thiesen, H. J., & Zettl, U. K. (2016). High-Density Peptide Microarray Analysis of IgG Autoantibody Reactivities in Serum and Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Molecular & cellular proteomics*, 15(4), 1360-1380. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051664>
- [9] Gieß, R. M., Pfuhl, C., Behrens, J. R., Rasche, L., Freitag, E., Khalighy, N., Otto, C., Wurfer, J., Brandt, A. U., Hofmann, J., Eberspächer, B., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., & Ruprecht, K. (2017). Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis. *PLoS one*, 12(4), e0175279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175279>
- [10] Majerciak, V., Yang, W., Zheng, J., Zhu, J., & Zheng, Z. M. (2019). A Genome-Wide Epstein-Barr Virus Polyadenylation Map and Its Antisense RNA to EBNA. *Journal of virology*, 93(2), e01593-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01593-18>
- [11] Guan, Y., Jakimovskii, D., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2019). The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to *in vivo* imaging. *Neural regeneration research*, 14(3), 373-386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
- [12] Hassani, A., Corboy, J. R., Al-Salam, S., & Khan, G. (2018). Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS one*, 13(2), e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
- [13] Möhl, B. S., Chen, J., Sathiyamoorthy, K., Jardtzyk, T. S., & Longnecker, R. (2016). Structural and Mechanistic Insights into the Tropism of Epstein-Barr Virus. *Molecules and cells*, 39(4), 286-291. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0066>
- [14] U.S. Department of Health & Human Services. (2018, May 10). *Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Laboratory Testing*. CDC. <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
- [15] Styczynski, J., Tridello, G., Gil, L., Ljungman, P., Hoek, J., Iacobelli, S., Ward, K. N., Cordonnier, C., Einsele, H., Socie, G., Milpied, N., Veelen, H., Chevallier, P., Yakoub-Agha, I., Maertens, J., Blaise, D., Cornelissen, J., Michallet, M., Daguidau, E., Petersen, E., ... Cesaro, S. (2016). Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology*, 34(19), 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
- [16] Kim, W. Y., Montes-Mojarro, I. A., Fend, F., & Quintanilla-Martinez, L. (2019). Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in pediatrics*, 7, 71. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00071>
- [17] Mechelli, R., Manzari, C., Policano, C., Annese, A., Picardi, E., Umerton, R., Fornasiero, A., D'Erchia, A. M., Buscarino, M. C., Agliardi, C., Annibaldi, V., Serafini, B., Rosciarelli, B., Romano, S., Angelini, D. F., Ricigliano, V. A., Buttari, F., Battistini, L., Centonze, D., Guerini, F. R., ... Ristori, G. (2015). Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. *Neurology*, 84(13), 1362-1368. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001420>
- [18] Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 211-240. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9)
- [19] Rostgaard, K., Balfour, H. H., Jr, Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L. P., Voldstedlund, M., & Hjalgrim, H. (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS one*, 14(12), e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- [20] Aslan, N., Watkin, L. B., Gil, A., Mishra, R., Clark, F. G., Welsh, R. M., Ghersi, D., Luzuriaga, K., & Selin, L. K. (2017). Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires. *mBio*, 8(6), e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>
- [21] Pender, M. P., Csurhes, P. A., Burrows, J. M., & Burrows, S. R. (2017). Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clinical & translational immunology*, 6(1), e126. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.87>
- [22] Otto, C., Hofmann, J., & Ruprecht, K. (2016). Antibody producing B lineage cells invade the central nervous system predominantly at the time of and triggered by acute Epstein-Barr virus infection: A hypothesis on the origin of intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis. *Medical hypotheses*, 91, 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.025>
- [23] Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 67(6), 824-830. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>
- [24] Munger, K. L., Levin, L. I., O'Reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2011). Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Multiple sclerosis*, 17(10), 1185-1193. <https://doi.org/10.1177/1352458511408991>
- [25] Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adutori, R., Bianchi, L., Topping, J., Bestwick, J. P., Meier, U. C., Marta, M., Dalla Costa, G., Runia, T., Evdoshenko, E., Lazareva, N., Thouvenot, E., Iaffaldano, P., Direnzo, V., Khademi, M., Piehl, F., Comabella, M., Sombekke, M., ... Giovannoni, G. (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple sclerosis*, 21(8), 1013-1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- [26] Huss, A. M., Halbgebauer, S., Öckl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisov, N., Harrer, A., Brecht, I., Balint, B., Stich, O., Schlegel, S., Retzlaff, N., Winkelmann, A., Roesler, R., Lauda, F., Yildiz, Ö., Voß, E., Mücke, R., Rauer, S., Bergh, F. T., ... Tuman, H. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *Journal of neurology*, 263(12), 2499-2504. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8302-1>
- [27] Dobson, R., Kuhle, J., Middeldorp, J., & Giovannoni, G. (2017). Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon?. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 4(2), e318. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000318>
- [28] Schwenkenbecher, P., Wurster, U., Konen, F. F., Gingeles, S., Sühs, K. W., Wattjes, M. P., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2019). Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 10, 188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188>
- [29] Horakova, D., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Havrdova, E., Qu, J., Tamaño-Blanco, M., Badgett, D., Tyblova, M., Bergsland, N., Hussein, S., Willis, L., Krasensky, J., Vaneckova, M., Seidl, Z., Lelkova, P., Dwyer, M. G., Zhang, M., Yu, H., Duan, X., Kalinick, T., ... Ramanathan, M. (2013). Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study. *PLoS one*, 8(1), e53996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053996>
- [30] Munger, K. L., Fitzgerald, K. C., Freedman, M. S., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalbán, X., Edan, G., Barkhof, F., Suarez, G., Radue, E. W., Sandbrink, R., Kappos, L., Pohl, C., & Ascherio, A. (2015). No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. *Neurology*, 85(19), 1694-1701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002099>
- [31] Deeba, E., Koptides, D., Gaglia, E., Constantinou, A., Lambrianides, A., Pantzaris, M., Krashias, G., & Christodoulou, C. (2019). Evaluation of Epstein-Barr virus-specific antibodies in Cypriot multiple sclerosis patients. *Molecular immunology*, 105, 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.010>
- [32] Sisay, S., Lopez-Lozano, L., Mickunas, M., Quiroga-Fernández, A., Palace, J., Warnes, G., Alvarez-Lafuente, R., Dua, P., & Meier, U. C. (2017). Untreated relapsing remitting multiple sclerosis patients show antibody production against latent Epstein Barr Virus (EBV) antigens mainly in the periphery and innate immune IL-8 responses preferen-

- tially in the CNS. *Journal of neuroimmunology*, 306, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.017>
- [33] Almohmeed, Y. H., Avenell, A., Aucott, L., & Vickers, M. A. (2013). Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS one*, 8(4), e61110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061110>
- [34] Zivadnov, R., Cerza, N., Hagemeyer, J., Carl, E., Badgett, D., Ramasamy, D. P., Weinstock-Guttman, B., & Ramanathan, M. (2016). Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(1), e190. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000190>
- [35] Castellazzi, M., Contini, C., Tamborino, C., Fasolo, F., Roversi, G., Seraceni, S., Rizzo, R., Baldi, E., Tola, M. R., Bellini, T., Granieri, E., & Fainardi, E. (2014). Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies. *Journal of neuroinflammation*, 11, 188. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0188-1>
- [36] Ruprecht, K., Wildemann, B., & Jarius, S. (2018). Low intrathecal antibody production despite high seroprevalence of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of neurology*, 265(2), 239-252. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8656-z>
- [37] Brändle, S. M., Obermeier, B., Senel, M., Bruder, J., Mentele, R., Khademi, M., Olsson, T., Tuman, H., Kristoferitsch, W., Lottspeich, F., Wekerle, H., Hohlfeld, R., & Dornmair, K. (2016). Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), 7864-7869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522730113>
- [38] Afrasiabi, A., Parnell, G. P., Fewings, N., Schibeci, S. D., Basuki, M. A., Chandramohan, R., Zhou, Y., Taylor, B., Brown, D. A., Swaminathan, S., McKay, F. C., Stewart, G. J., & Booth, D. R. (2019). Evidence from genome wide association studies implicates reduced control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis susceptibility. *Genome medicine*, 11(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0640-z>
- [39] Tengvall, K., Huang, J., Hellström, C., Kammer, P., Biström, M., Ayoglu, B., Lima Bomfim, I., Stridh, P., Butt, J., Brenner, N., Michel, A., Lundberg, K., Padyukov, L., Lundberg, I. E., Svenungsson, E., Ernberg, I., Olafsson, S., Dilthey, A. T., Hillert, J., Alfredsson, L., ... Kockum, I. (2019). Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(34), 16955-16960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902623116>
- [40] Baranzini, S. E., & Oksenberg, J. R. (2017). The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends in genetics*, 33(12), 960-970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- [41] Kular, L., Liu, Y., Ruhmann, S., Zheleznyakova, G., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D., James, T., Ewing, E., Lindén, M., Górniewicz, B., Ainehband, S., Stridh, P., Link, J., Andlauer, T., Gasperi, C., Wiendl, H., Zipp, F., Gold, R., Tackenberg, B., Weber, F., ... Jagodic, M. (2018). DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1\*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nature communications*, 9(1), 2397. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>
- [42] Stürmer, K. H., Siembab, I., Schön, G., Stellmann, J. P., Heidari, N., Fehse, B., Heesen, C., Eiermann, T. H., Martin, R., & Binder, T. M. (2019). Is multiple sclerosis progression associated with the HLA-DR15 haplotype? *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*, 5(4), 2055217319894615. <https://doi.org/10.1177/2055217319894615>
- [43] Agostini, S., Mancuso, R., Guerin, F. R., D'Alfonso, S., Agliardi, C., Hernis, A., Zanzottera, M., Barizzone, N., Leone, M. A., Caputo, D., Rovaris, M., & Clerici, M. (2018). HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis. *Journal of translational medicine*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1450-6>
- [44] Moutsianas, L., Jostins, L., Beecham, A. H., Dilthey, A. T., Xifara, D. K., Ban, M., Shah, T. S., Patsopoulos, N. A., Alfredsson, L., Anderson, C. A., Attfield, K. E., Baranzini, S. E., Barrett, J., Binder, T., Booth, D., Buck, D., Celius, E. G., Cotsapas, C., D'Alfonso, S., Dendrou, C. A., ... McVean, G. (2015). Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nature genetics*, 47(10), 1107-1113. <https://doi.org/10.1038/ng.3395>
- [45] Hollenbach, J. A., & Oksenberg, J. R. (2015). The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- [46] Serafini, B., Rosicarelli, B., Veroni, C., Mazzola, G. A., & Aloisi, F. (2019). Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *Journal of virology*, 93(24), e00980-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00980-19>
- [47] Xiao, D., Ye, X., Zhang, N., Ou, M., Guo, C., Zhang, B., Liu, Y., Wang, M., Yang, G., & Jing, C. (2015). A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*15:01 on risk of multiple sclerosis. *Scientific reports*, 5, 18083. <https://doi.org/10.1038/srep18083>
- [48] Tschochner, M., Leary, S., Cooper, D., Strautins, K., Chopra, A., Clark, H., Choo, L., Dunn, D., James, I., Carroll, W. M., Kermodé, A. G., & Nolan, D. (2016). Identifying Patient-Specific Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 Genetic Variation and Potential Autoreactive Targets Relevant to Multiple Sclerosis Pathogenesis. *PLoS one*, 11(2), e0147567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147567>
- [49] Hojati Z. (2017). Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Advances in experimental medicine and biology*, 958, 65-90. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6_6)
- [50] Celarain, N., & Tomas-Roig, J. (2020). Aberrant DNA methylation profile exacerbates inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1667-1>
- [51] Lassmann H. (2014). Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*, 62(11), 1816-1830. <https://doi.org/10.1002/glia.22597>
- [52] Guerrero, B. L., & Sciotte, N. L. (2020). Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe?. *Frontiers in immunology*, 11, 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>
- [53] Forrest, C., Hislop, A. D., Rickinson, A. B., & Zuo, J. (2018). Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection. *PLoS pathogens*, 14(9), e1007110. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007110>
- [54] Michel, L., Touil, H., Pikor, N. B., Gommerman, J. L., Prat, A., & Bar-Or, A. (2015). B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Frontiers in immunology*, 6, 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>
- [55] Nemecek, A., Zimmermann, H., Rübenthaler, J., Fleischer, V., Paterka, M., Luessi, F., Müller-Forell, W., Zipp, F., & Siffrin, V. (2016). Flow cytometric analysis of T cell/monocyte ratio in clinically isolated syndrome identifies patients at risk of rapid disease progression. *Multiple sclerosis*, 22(4), 483-493. <https://doi.org/10.1177/1352458515593821>
- [56] Labzin, L. I., Heneka, M. T., & Latz, E. (2018). Innate Immunity and Neurodegeneration. *Annual review of medicine*, 69, 437-449. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104343>
- [57] Prinz, M., Erny, D., & Hagemeyer, N. (2017). Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nature immunology*, 18(4), 385-392. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>
- [58] O'Loughlin, E., Madore, C., Lassmann, H., & Butovsky, O. (2018). Microglial Phenotypes and Functions in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(2), a028993. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028993>
- [59] Baufeld, C., O'Loughlin, E., Calcagno, N., Madore, C., & Butovsky, O. (2018). Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases. *Journal of neural transmission*, 125(5), 809-826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
- [60] Miron, V. E., Boyd, A., Zhao, J. W., Yuen, T. J., Ruckh, J. M., Shadrach, J. L., van Wijngaarden, P., Wagers, A. J., Williams, A., Franklin, R., & Ffrench-Constant, C. (2013). M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nature neuroscience*, 16(9), 1211-1218. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
- [61] Zrzavy, T., Hametner, S., Wimmer, I., Butovsky, O., Weiner, H. L., & Lassmann, H. (2017). Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*, 140(7), 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>
- [62] van Wageningen, T. A., Vlaar, E., Kooij, G., Jongeneel, C., Geurts, J., & van Dam, A. M. (2019). Regulation of microglial TMEM119 and P2RY12 immunoreactivity in multiple sclerosis white and grey matter lesions is dependent on their inflammatory environment. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0850-z>
- [63] Guillot-Sestier, M. V., & Town, T. (2018). Let's make microglia great again in neurodegenerative disorders. *Journal of neural transmission*, 125(5), 751-770. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1792-x>
- [64] Mammana, S., Fagone, P., Cavalli, E., Basile, M. S., Petralia, M. C., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzoni, E. (2018). The Role of Macrophages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 831. <https://doi.org/10.3390/ijms19030831>
- [65] Roy Sarkar, S., & Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of neuroimmunology*, 328, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.004>
- [66] Sherwin, E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1420(1), 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>
- [67] Brooks, J. M., Long, H. M., Tierney, R. J., Shannon-Lowe, C., Leese, A. M., Fitzpatrick, M., Taylor, G. S., & Rickinson, A. B. (2016). Early T Cell Recognition of B Cells following Epstein-Barr Virus Infection: Identifying Potential Targets for Prophylactic Vaccination. *PLoS pathogens*, 12(4), e1005549. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005549>
- [68] Cohen J. I. (2018). Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology*, 1045, 477-493. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7\\_22](https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22)