Вавиловский журнал генетики и селекции
Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2026;30(7):1088-1097

doi 10.18699/vjgb-26-110

Взаимосвязь ретроэлементов с вирусами и некодирующими РНК в развитии рассеянного склероза

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия
ruji79@mail.ru

Аннотация. Рассеянный склероз (РС) является тяжелым иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы, встречающимся с частотой 1:2786 населения. Поскольку болезнь приводит к инвалидизации людей трудоспособного возраста, актуально исследование механизмов развития РС для разработки таргетной терапии. РС ассоциирован более чем с 200 полиморфными вариантами в геноме, большинство из которых локализовано в межгенных и интронных областях, где размещаются ретроэлементы. Поэтому сделано предположение, что реализация наследственной предрасположенности при РС опосредована нарушением активности ретроэлементов под влиянием изменений их последовательностей и вирусных триггеров. Действительно, описано множество исследований, подтвержденных метаанализами, о патологической активации эндогенных ретровирусов (HERV) у пациентов с РС, вызывающих иммунные и нейродегенеративные процессы в головном мозге. Обнаружена стимуляция экспрессии HERV под влиянием вирусов EBV, HSV-1, HHV-6, SARS-CoV-2 и ВИЧ, которые также ингибируют ретроэлементы LINE1. Это согласуется с выявляемым гиперметилированием LINE1 у пациентов с РС и отражается на прогрессирующей нейродегенерации, поскольку LINE1 участвуют в физиологической регуляции нейрогенеза и формировании памяти. То есть изменение активности HERV и LINE1 у пациентов с РС имеет разнонаправленный характер. Один из механизмов стимуляции интерферонового ответа в головном мозге при РС – потеря редактирования транскриптов Alu. Отражением дисрегуляции ретроэлементов при РС являются изменения экспрессии некодирующих РНК, возникших от них в эволюции и образуемых из их транскриптов. Анализ научной литературы с использованием базы данных MDTE позволил впервые идентифицировать 18 специфических микроРНК, произошедших от ретроэлементов и вовлеченных в патогенез РС. Из них miR-28-3p, miR-95-3p, miR-130a-3p, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-181c, miR-325, miR-374a-5p, miR-576-5p, miR-708-5p произошли от LINE; miR-330-5p, miR-342, miR-345-5p, miR-422a, miR-633 – от SINE; miR-3200-5p, miR-4286, miR-4525 – от эндогенных ретровирусов. Результаты могут быть использованы в биоинформационных исследованиях для определения ранее не описанных путей патогенеза РС и таргетной терапии заболевания.
Ключевые слова: вирусы; микроРНК; рассеянный склероз; ретроэлементы; HERV

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Взаимосвязь ретроэлементов с вирусами и некодирующими РНК в развитии рассеянного склероза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(7):1088-1097. doi 10.18699/vjgb-26-110

Relationship of retroelements with viruses and noncoding RNAs in the development of multiple sclerosis

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia
ruji79@mail.ru

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a severe immune-mediated CNS disease, affecting 1 in 2,786 people. MS leads to disability in people of working age, making it crucial to identify the mechanisms underlying MS development for targeted therapy. MS is associated with more than 200 polymorphic genome variants, most of which are identified in intergenic and intronic regions where retroelements are located. Therefore, it has been hypothesized that hereditary predisposition to MS manifestation is mediated by altered retroelement activity influenced by sequence changes and viral triggers. Indeed, numerous studies, supported by meta-analyses, described HERVs pathological activation in patients with MS, which causes immune and neurodegenerative processes. Stimulation of HERV expression was detected under the influence of EBV, HSV-1, HHV-6, SARS-CoV-2 and HIV, which also inhibit LINE1s. This is consistent with LINE1 hypermethylation in MS patients and is reflected in progressive neurodegeneration, as LINE1s are involved in neurogenesis and memory formation. Thus, changes in HERV and LINE1 activity in MS patients occur in opposite directions. Loss of Alu transcript editing leads to stimulation of interferon response in MS. Dysregulation of retroelements in MS is reflected in noncoding RNAs expression changes that evolved from retroelements and are formed from their transcripts. Scientific literature analysis using MDTE database allowed to identify 18 specific microRNAs derived from retroelements and involved in MS pathogenesis: miR-28-3p, miR-95-3p, miR-130a-3p, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-181c, miR-325, miR-374a-5p,

© Мустафин Р.Н., 2026
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

miR-576-5p, miR-708-5p originated from LINEs; miR-330-5p, miR-342, miR-345-5p, miR-422a, miR-633 – from SINEs; miR-3200-5p, miR-4286, miR-4525 – from ERVs. The obtained results can be used in bioinformatics studies to identify previously undescribed pathways of MS pathogenesis and new methods of MS targeted therapy.
Key words: viruses; microRNA; multiple sclerosis; retroelements; HERV

For citation: Mustafin R.N. Relationship of retroelements with viruses and noncoding RNAs in the development of multiple sclerosis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed*. 2026;30(7):1088-1097. doi 10.18699/vjgb-26-110

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (Ehtesham et al., 2021). Болезнь впервые описана еще в 1866 г. французским неврологом Ж.-М. Шарко, выявившим у пациентов с РС триаду симптомов, включающую скандированную речь, интенционный тремор и нистагм (Евдокимов и др., 2025). РС характеризуется острыми очаговыми рецидивами воспаления головного мозга с прогрессирующей нейродегенерацией (Loomis et al., 2023). Клиническая картина заболевания включает оптический неврит, симптом Лермитта (ощущение удара электрического тока при сгибании шеи), потерю чувствительности, двигательную слабость, усталость; нарушения ходьбы, координации, мочеиспускания и когнитивных функций (Hernandez, 2024).

В мире около 2.8 млн человек страдают РС (35.9 на 100 000 населения) (Walton et al., 2020), значительная часть которых получает инвалидность разной степени вследствие снижения качества жизни. Это особенно актуально, поскольку у половины пациентов РС устанавливается в наиболее активные годы жизни (Torres-Iglesias et al., 2025) – средний возраст постановки диагноза 32 года. Женщины поражаются РС в два раза чаще мужчин (Walton et al., 2020). По данным статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 2.8 млн человек, страдающих РС. При этом характерна выраженная географическая неравномерность: наиболее высокая распространенность (50–100 на 100 000 человек) отмечается в Северной Америке, Европе, северных районах России, а самая низкая (2–10 на 100 000 человек) – в Азии, Африке и на Кавказе. Согласно данным Минздрава по России, в нашей стране на 2025 г. зарегистрировано более 101 000 больных РС. С учетом населения России на 2025 г. (146 119 928 человек), распространенность РС составляет 69 на 100 000 человек, что соответствует данным Всемирной организации здравоохранения.

Терапия РС делится на две линии: применение глюкокортикоидов (Fischer et al., 2013) и использование препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) (Hernandez, 2024). Глюкокортикоиды – наиболее часто назначаемые препараты для лечения острых приступов РС. Механизм их противовоспалительного действия при РС обусловлен индукцией апоптоза, подавлением выработки цитокинов Т-лимфоцитами и контролем миграции Т-лимфоцитов (Fischer et al., 2013).

К традиционной категории ПИТРС относятся интерферон-бета (подавляет воспаление путем активации Т-супрессоров с уменьшением выработки провоспалительных цитокинов), глатирамера ацетат (смещает иммунный ответ из провоспалительного к противовоспалительному состоянию), фумараты (активируют путь Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2), повышающий антиоксидантную активность), терифлуномид (ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу, участвующую в синтезе пиримидинов, тем самым подавляя пролиферацию лимфоцитов) и модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата. Однако РС остается неизлечимым заболеванием

Список сокращений:
АРВТ – антиретровирусная терапия
АСО – антисмысловые олигонуклеотиды
днРНК – длинные некодирующие РНК
нкРНК – некодирующие РНК
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
РЭ – ретроэлементы
EBNA-1 (Epstein–Barr virus nuclear antigen 1)
EBV (Epstein–Barr virus) – вирус Эпштейна–Барр
ERV (endogenous retrovirus) – эндогенный ретровирус
HERV (human endogenous retrovirus) – эндогенный ретровирус человека
HHV (human herpes virus) – вирус герпеса человека
HLA (human leukocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген
HSV (herpes simplex virus) – вирус простого герпеса
HTLV-1 – human T-lymphotropic virus type 1
IgG – иммуноглобулин G
ICAM (intercellular adhesion molecule 1) – межклеточная молекула адгезии 1
LINE (long interspersed nuclear elements) – длинные диспергированные ядерные элементы
LNA (locked nucleic acids) – замкнутые нуклеиновые кислоты
LTR (long terminal repeat) – длинный концевой повтор
MSRV (MS retrovirus) – ретровирус рассеянного склероза
RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) – индуцируемый ретиноевой кислотой ген 1
SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
SINE (short interspersed nuclear elements) – короткие диспергированные ядерные элементы
SVA – SINE-VNTR-Alu – короткие диспергированные ядерные элементы – вариабельные по числу тандемные повторы – Alu
TLR3 (toll-like receptor 3) – толл-подобный рецептор 3
TNF-α (tumor necrosis factor-α) – фактор некроза опухоли α

(Hernandez, 2024), поэтому перспективен поиск новых путей воздействия на патогенез РС с использованием данных генетики и эпигенетики.

Значительную роль в развитии РС играют генетические факторы, а доля моногенных семейных форм болезни составляет 11.8 % (15.5 % у детей и 10.8 % у взрослых пациентов) (Ehtesham et al., 2021). Соответственно, в большинстве случаев РС – многофакторное заболевание, наследуемость которого, по данным метаанализа близнецовых исследований, составляет 50 % (Fagnani et al., 2015). Еще в 2013 г. были опубликованы данные о достоверной ассоциации 23 локусов генома в пределах области HLA (human leukocyte antigen) и 57 локусов вне HLA с развитием РС (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium…, 2013). В 2017 г. описано 43 маркера, ассоциированных с ответом на терапию интерфероном-β при РС (Clarelli et al., 2017). К 2023 г. подтверждено более 200 ассоциированных с РС значимых полиморфных вариантов в масштабах всего генома, которые составляют около 38.2 % общей наследуемости РС (Loomis et al., 2023). Большинство из этих локусов расположено в межгенных и интронных областях, что является общим свойством для многофакторных болезней (Yong et al., 2020). В данных областях находятся главным образом ретроэлементы (РЭ) и их остатки (Hoyt et al., 2022). Это согласуется с тем, что менее 1.5 % ДНК человека кодируют белки, в то время как почти половина генома человека состоит из РЭ (Park et al., 2022).

Соответственно, один из механизмов влияния полиморфных вариантов на развитие РС – нарушение активности РЭ, которые, в свою очередь, индуцируют иммунные механизмы, характерные для РС (Antony et al., 2007; Saresella et al., 2009; Duperray et al., 2015; van Horssen et al., 2016). РЭ – это специфические элементы генома, способные к перемещениям в новые локусы с помощью механизма «копирования и вставки». Они могут быть автономными, кодирующими собственные ферменты транспозиции (обратная транскриптаза и эндонуклеаза): LTR (long terminal repeats) РЭ и LINE, а также неавтономными – SINE и SVA, перемещающиеся с помощью белков LINE.

Наиболее распространенные из LTR РЭ – эндогенные ретровирусы человека (HERV) (Hoyt et al., 2022). HERVs произошли от экзогенных инфекционных ретровирусов около 70 млн лет назад и составляют около 8 % генома человека (Morandi et al., 2017). LINE представлены главным образом LINE1 и LINE2 и занимают не менее 20 % всей ядерной ДНК человека (Dunaeva et al., 2018).

Ретроэлементы играют важную роль в контролировании функционирования развития в онтогенезе человека и являются драйверами регуляции эпигенетических факторов, к которым относятся некодирующие РНК (нкРНК), модификации гистонов (Мустафин, Хуснутдинова, 2017) и метилирование ДНК. Наиболее изученная эпигенетическая метка – присоединение метильной группы к 5′-цитозину в CpG-сайте с образованием 5-метилцитозина. Обычно низкий уровень метилирования вызывает активацию гена, а гиперметилирование – подавление (Pinto-Medel et al., 2017).

Свидетельства роли HERV в развитии рассеянного склероза

Еще в 1989 г. при культивировании лептоменингеальных клеток, полученных из спинномозговой жидкости больного РС, с помощью электронной микроскопии в них были обнаружены вирусные частицы. У данного пациента не было антител к ВИЧ или HTLV-1 (human T-lymphotropic virus type 1), а моноклональные антитела к этим вирусам не смогли обнаружить известные экзогенные ретровирусы в клеточной культуре. Соответственно, обнаруженные вирусные частицы были образованы из белков и транскриптов активированных HERV у данных больных (Perron et al., 1989). В дальнейшем во множестве исследований выявлены сходные изменения, связанные с активацией HERV в геноме человека. Так называемый MSRV (MS retrovirus) относится к HERV-W и экспрессирует оболочечный белок Env, обладающий иммуногенностью. Обнаруживаемые в головном мозге больных РС повышенные уровни Env, их РНК и ДНК вызывают воспалительные процессы (Antony et al., 2007). Белок Env определяют в макрофагах в очагах поражения головного мозга при РС, особенно высокой концентрации вокруг сосудистых элементов (Perron et al., 2012).

Иммуногистохимические исследования показали доминирующую экспрессию HERV-W в макрофагах и микроглии, совпадающую с областями активной демиелинизации. Более низкие уровни HERV-W определяли в белом веществе головного мозга, имеющем нормальный вид при РС (van Horssen et al., 2016). В лимфоцитах и моноцитах крови пациентов с РС выявлено значительное увеличение экспрессии капсидного белка Gag HERV-H/F в активной фазе РС и не обнаружено у здорового контроля. В плазме крови больных РС отмечено 4-кратное увеличение титров внеклеточной РНК HERV-Fc1 (Laska et al., 2012).

В 2017 г. метаанализ 43 различных научных исследований показал достоверную ассоциацию РС с повышенной экспрессией семейств HERV (HERV-W, HERV-H, HERV-K, HRES-1, HER-15), наиболее выраженную для HERV-W (Morandi et al., 2017). Это согласуется с наблюдаемыми при РС иммунопатологическими процессами в головном мозге, ведущими к нейродегенерации, так как белок Env HERV-W обладает провоспалительными свойствами в отношении различных клеток иммунной системы, способствуя диапедезу лейкоцитов в ЦНС через гематоэнцефалический барьер. Env индуцирует сверхэкспрессию цитокинов IL-8 и IL-6 и медиатора адгезии лейкоцитов к эндотелию ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1). Env также распознается Toll-подобными рецепторами-4 эндотелиоцитов (Duperray et al., 2015). У пациентов с РС в активной фазе Env индуцирует выработку TNF-α (tumor necrosis factor-α) и интерферон-гамма (Saresella et al., 2009).

Помимо стимуляции иммунных процессов, антигены HERV-W при РС вызывают нейродегенерацию в связи со стимуляцией микроглии и повреждением миелинизированных аксонов. Изучены физико-химические свойства Env HERV-W, показавшие взаимосвязь мономеров и три-

меров Env с мембраной. Гексамеры белка Env самоорганизовывались в растворимую макроструктуру, соответствующую высокомолекулярному нейротоксическому фактору, секретируемому В-лимфоцитами при РС (Charvet et al., 2021). У пациентов с РС определен также повышенный гуморальный ответ (выработка антител в сыворотке) на оболочечные пептиды HERV-W и HERV-K (Flose et al., 2026).

В связи с описанной ролью HERV в патогенезе иммуновоспалительных и нейродегенеративных процессов при РС логично использование таргетной терапии, направленной на ингибирование экспрессии HERV. Действительно, 48-недельное использование моноклонального антитела, нейтрализующего белок Env HERV-W, в 2b фазе клинического исследования, способствовало уменьшению появления очагов Т1-взвешенных очагов поражения головного мозга с устойчивым снижением атрофии (Hartung et al., 2022).

Изменения активности LINE и Alu при развитии рассеянного склероза

Несмотря на перечисленные данные о повышенной экспрессии HERV при РС, имеются противоположные результаты в отношении активности LINE1. По сравнению со здоровым контролем в ДНК сыворотки крови больных РС определено усиленное метилирование CpG-сайтов промотора LINE1 (Dunaeva et al., 2018). У пациентов с гиперметилированными LINE1 был определен повышенный в 11 раз риск активации РС в ответ на лечение интерфероном (Pinto-Medel et al., 2017), выявлена положительная корреляция между метилированием LINE1 и длительностью РС (Tsymbalova et al., 2025). Это указывает на возможную протективную роль LINE1 в отношении развития и прогрессирования болезни.

Разные РЭ могут оказывать различное воздействие на патогенез РС: HERV и продукты их экспрессии способствуют воспалению в головном мозге и нейродегенерации, тогда как LINE сдерживают данные процессы в связи с их регуляторной ролью в дифференцировке нейронов при развитии головного мозга (Мустафин, Хуснутдинова, 2020) и формировании памяти (Мустафин, 2024).

Хотя выявлены противоположные изменения экспрессии LINE1 и HERV при РС, между данными РЭ имеются определенные взаимодействия. В частности, HERV-W используют ферменты LINE1 для своих транспозиций в новые локусы генома. Это связано с неспецифичностью связывания обратной транскриптазы и интегразы LINE1 с молекулами РНК, что является также причиной образования псевдогенов с их помощью и транспозиций неавтономных SINE и SVA (Grandi, Tramontano, 2017). Наиболее распространенные SINE в геноме человека – Alu, занимающие 10.45 % всей ДНК и использующие ферменты LINE для своих транспозиций (Hoyt et al., 2022).

Несмотря на описанный гиперметилированный статус LINE1 (Dunaeva et al., 2018), клетки крови у пациентов с РС транскрибируют двуцепочечные РНК, содержащие Alu, индуцирующие реакции на интерферон (Heinrich et al., 2019). Причиной увеличения количества двуцепочечных РНК Alu-элементов является нарушение посттранскрипционной модификации нуклеотида аденозина в инозин их РНК, в результате чего эти молекулы становятся мощными активаторами не только интерферона, но также NF-κB-ответа через сенсоры TLR3 toll-like receptor 3 (толл-подобный рецептор 3) и RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) (Tossberg et al., 2020).

Взаимосвязь ретроэлементов с вирусами в развитии рассеянного склероза

Вирусные инфекции являются индукторами развития РС. Подтверждена ассоциация повышенного титра антител IgG к белку EBNA-1 (Epstein–Barr virus nuclear antigen 1) вируса EBV с риском развития РС, опосредованного влиянием локуса HLA, а также другими генетическими факторами предрасположенности (Zhou et al., 2016). Метаанализ 2025 г. показал статистически значимую ассоциацию серологически подтвержденного контакта с EBV, HHV-6 и Varicella Zoster с развитием РС (Vitturi et al., 2025). Предшествующая инфекция HSV-1 индуцирует манифестацию РС у детей (Xu et al., 2021).

Способствующий развитию РС вирус EBV в экспериментах *in vitro* в клетках крови и головного мозга активировал потенциально нейропатогенные и иммунопатогенные HERV-W/MSRV/syncytin-1. В результате в головном мозге продукты экспрессии HERV-W проявляют суперантигенные свойства с токсическими механизмами против олигодендроцитов. Это вызывает воспаление, демиелинизацию и повреждение аксонов, наблюдаемые при РС. Соответственно, в патогенезе РС вирус EBV – триггер, способствующий в дальнейшем гиперактивации HERV-W (Mameli et al., 2012). Систематический обзор научной литературы показал, что, помимо EBV, вирусы HSV-1 и SARS-CoV-2 напрямую трансактивируют HERVs с помощью их белков. Это вызывает развитие не только РС, но и других нейродегенеративных болезней (Wu et al., 2025).

Систематический анализ научной литературы свидетельствует о повышенном риске развития РС у пациентов, переболевших COVID-19. Это говорит об инициирующем влиянии SARS-CoV-2 на развитие РС (Lima et al., 2022). Одним из путей влияния SARS-CoV-2 в данных механизмах может быть активирующее воздействие на экспрессию РЭ (Wu et al., 2025).

Описанные выше различия в экспрессии HERV и LINE ретроэлементов при РС могут быть объяснены разным действием экзогенных вирусов на данные РЭ. Действительно, EBV активирует транскрипцию HERV (Mameli et al., 2012; Wu et al., 2025), наблюдаемую при РС (Morandi et al., 2017), но ингибирует экспрессию LINE1. Данное свойство EBV обнаружено при сравнительном исследовании EBV-позитивных и EBV-негативных образцов рака желудка (Zhang M. et al., 2023). Определено также гиперметилирование LINE1 под влиянием HSV-1 (Roubille et al., 2024), в отличие от описанной активации HERV под влиянием данного вируса (Wu et al., 2025).

Выявлена способность белков p21 и Vpr ВИЧ подавлять транспозиции LINE1 (Kawano et al., 2018). В то же время белок Rev ВИЧ-1 опосредует ядерный экспорт белка RcRE

HERV-K, активируя экспрессию HERV-K (O'Carroll et al., 2020). Хотя у ВИЧ-инфицированных не установлено достоверного повышения риска РС (McKay et al., 2024), это может быть связано с применением пациентами антиретровирусной терапии (АРВТ), которая подавляет активность HERV (Garcia-Montojo et al., 2021). Использование АРВТ оказывает терапевтический эффект в отношении РС у ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих РС (van der Kop, 2015).

Определена LINE1-опосредованная интеграция вируса SARS-CoV-2 в геном человека (Zhang L. et al., 2023). Активирующий экспрессию HERV вирус SARS-CoV-2 (Wu et al., 2025) вырабатывает белки Nsp1, Nsp3, Nsp5 и Nsp14, которые значительно подавляют транскрипцию LINE1 (Li et al., 2023). Это согласуется с описанными эпигенетическими особенностями репрессии LINE1 в геноме человека при РС (Pinto-Medel et al., 2017; Dunaeva et al., 2018; Tsymbalova et al., 2025) и свидетельствует как об инициирующем действии специфических экзогенных вирусных инфекций в активации HERV в патогенезе РС, так и о дифференцированном участии разных РЭ в развитии болезни. В данном отношении LINE1, которые ингибируются при РС вирусами и эпигенетическими факторами (гиперметилирование), могут играть протективную роль. Поэтому можно предположить использование их дерепрессии с помощью таргетной терапии для подавления нейродегенеративных процессов, поскольку LINE1 участвуют в дифференцировке нейронов (Мустафин, Хуснутдинова, 2020) и формировании памяти (Мустафин, 2024).

В качестве инструментов для таких воздействий могут быть использованы микроРНК, способные регулировать экспрессию генов не только на посттранскрипционном, но также на транскрипционном уровне в механизмах РНК-направленного метилирования ДНК (Watcharanurak, Mutirangura, 2022).

Взаимосвязь ретроэлементов с микроРНК при рассеянном склерозе

Проведенный в 2024 г. систематический анализ научной литературы показал вовлеченность в развитие РС множества микроРНК. В Т-хелперах у пациентов с РС выявлена повышенная экспрессия miR-326, miR-590, miR-27a, miR-448, в В-лимфоцитах – miR-17-92, miR-106b-25, miR-132, miR-155 и miR-326. Данные микроРНК участвуют в регуляции иммунного ответа. Описана роль miR-146a в активации дендритных клеток, miR-124 – в модулировании микроглии и макрофагов (Cipriano et al., 2024). Патологическая активация HERV (Morandi et al., 2017) и репрессия LINE1 (Dunaeva et al., 2018) при РС могут отражаться на изменении активности микроРНК в связи с возможностью транскрипции микроРНК из генов РЭ. Согласно базе данных MDTE, не менее 474 микроРНК человека произошло от мобильных элементов или образуется из их транскриптов путем процессинга (Park et al., 2022).

Анализ представленных в MDTE микроРНК (Park et al., 2022) с поиском в научной литературе их роли в патогенезе РС позволил идентифицировать 18 микроРНК, произошедших от РЭ (см. таблицу) и участвующих в РС. Это говорит о связях РЭ с эпигенетическими факторами в развитии РС. Помимо изменений экспрессии микроРНК в различных образцах, взятых от пациентов с РС, установлено опосредованное участие miR-95-3p (произошедшей от LINE2 (Park et al., 2022)) в патогенезе РС. Мишень miR-95-3p – зрелый транскрипт гена *GATA3*, играющий роль в тяжелом течении РС путем подавления дифференцировки Т-хелперов и смещения дифференцировки в Th2 и регуляторные Т-клетки (Anarlouei et al., 2024). Биоинформационные исследования показали, что мишенью для miR-4525, произошедшей от ERV1 (Park et al., 2022), являются транскрипты вовлеченных в патогенез РС генов *RGS2* и *ASH1L-AS1* (Forouzanfar et al., 2025).

Полученные данные об изменениях экспрессии произошедших от РЭ микроРНК при РС свидетельствуют о том, что РЭ оказывают влияние на эпигенетические механизмы развития РС посредством взаимодействий с такими микроРНК. Кроме того, образование микроРНК путем процессинга РЭ отражает их активацию при заболевании. Многие микроРНК, произошедшие от РЭ и вовлеченные в развитие РС, характеризуются подавлением экспрессии генов, участвующих в регуляции иммунного ответа и воспалительных реакций. К таким генам (см. таблицу) относятся *VIM*, *C5*, *MBL2*, *IKZF5* – регулятор – miR-28-3p; *GATA3* – miR-95-3p; *IL1RAP* – miR-130a-3p; *RPS6KA5* – miR-151a-3p; *ISOC1*, *DDX5*, *MAGOHB*, *DNASE2* – miR-325; *ETS1* – miR-330-5p; *RRM2* – miR-342; *ACVR2B*, *RORA* – 374a-5p; *NR4A3*, *FUT9*, *S1PR3* – miR-576-5p; *MSR1*, *ROBO2* – miR-633.

Описанные в таблице микроРНК: miR-28-3p, miR-130a-3p, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-342, miR-708-5p, miR-3200-5p, экспрессия которых снижена при РС, могут быть использованы для специфического ингибирования РЭ у пациентов. Для этого возможно применение систем shRNA-лентивирусов или мимиков РНК, имитирующих активность эндогенных микроРНК (Zabalza et al., 2024).

В отношении произошедших от РЭ микроРНК, уровни которых у пациентов с РС повышены (miR-181c, miR325, miR-330-5p, miR-345-5p, miR-374a-5p, miR-422a, miR-576-5p, miR-633, miR-4286), возможно использование антагомиров, заблокированных нуклеиновых кислот (locked nucleic acids, LNA), ингибиторов малых молекул и антисмысловых олигонуклеотидов (АСО). LNA – это молекулы РНК с повышенной стабильностью и специфичностью, в которых рибоза изменена путем добавления мостика между 4′-атомом углерода и 2′-атомом кислорода. АСО – это одноцепочечные олиго-ДНК, которые комплементарно спариваются с РНК (Zabalza et al., 2024). Такой подход позволит не только нормализовать нарушенные эпигенетические процессы при РС, но и ингибировать патологически активированные РЭ. Для подавления аутоиммунных процессов возможно использование микроРНК, характеризующихся сниженной экспрессией при РС и регулирующих гены, вовлеченные в функционирование иммунной системы (miR-28-3, miR-130a-3p, miR-151a-3p, miR-342).

Роль произошедших от ретроэлементов микроРНК в развитии РС

МикроРНК (РЭ-источник)	Ткань, изменение экспрессии (литературный источник)	Мишени микроРНК	Функции генов
miR-28-3p (LINE2)	Кровь, снижение (Torres-Iglesias et al., 2025)	*FRMD7*, *VIM*, *C5*, *MBL2*, *IKZF5* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза и иммунного ответа
miR-95-3p (LINE2)	Биоинформационные исследования (Anarlouei et al., 2024)	*GATA3*	Регуляция иммуновоспалительных реакций
miR-130a-3p (LINE-RTE)	Сыворотка крови и слюна, снижение (Costantini et al., 2025)	*UBE4B*, *IL1RAP*, *LAMC3*, *EVI5* (miRDB)	Убиквитинирование, регуляция воспаления и нейрогенеза
miR-151a-3p (LINE2)	Мононуклеары крови, снижение (Arisi et al., 2023)	*AGO2*, *RPS6KA5*, *UPP2*, *PITPNA*, *RFX3* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, воспаления
miR-151a-5p (LINE2)	Внеклеточные везикулы плазмы крови, снижение (Hade et al., 2025)	*SEZ6L*, *RALGAPA1*, *APH1A*, *NDE1*, *IQGAP1* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, развития иммунных клеток
miR-181c (LINE-RTE-BovB)	Спинномозговая жидкость, повышение (Kramer et al., 2019)	*CREBRE*, *PRTG*, *TRIM2*, *SESN3*, *TNPO1*, *ZFP90* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, нейропротекция
miR-325 (LINE2)	Ткань головного мозга, повышение (Dedeakayogullari et al., 2025)	*ISOC1*, *DDX5*, *MAGOHB*, *DNASE2* (miRDB)	Регуляция иммунного и вирусного ответов, нейрогенеза
miR-330-5p (SINE-MIR)	Кровь, повышение (Hadi et al., 2022)	*LETM2*, *YBEY*, *ETS1*, *UBXN10* (miRDB)	Регуляция функции митохондрий, иммунных реакций, убиквитинирования
miR-342 (SINE-tRNA)	Плазма крови, снижение (Al-Temaimi et al., 2024)	*RFX3*, *TASOR*, *UBE2D2*, *RRM2*, *EPC1* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, плюрипотентности, убиквитинирования, иммунных функций
miR-345-5p (SINE-MIR)	Кровь, повышение (Freiesleben et al., 2016)	*RFC1*, *KMT5B*, *SORT1* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, когнитивных функций
miR-374a-5p (LINE2)	Экзосомы спинномозговой жидкости и плазмы крови, повышение (Mohammadinasr et al., 2023)	*CADM2*, *N4BP2*, *UBE3A*, *GABRG1*, *HIBADH*, *ZNF423*, *EN1*, *ADD3*, *NETO1*, *ACVR2B*, *RORA* (miRDB)	Регуляция синаптической пластичности, убиквитинирования, нейрогенеза, иммунных реакций
miR-422a (SINE-MIR)	Плазма, повышение (Siegel et al., 2012)	*NR2C2*, *ELAC1*, *VPS53* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза
miR-576-5p (LINE1)	Кровь, повышение (Chen et al., 2017)	*CUL3*, *NR4A3*, *FUT9*, *DGKH*, *SP4*, *S1PR3* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, памяти, воспаления, пролиферации клеток
miR-633 (SINE-MIR)	Спинномозговая жидкость, повышение (Kramer et al., 2019)	*RPS6KA3*, *NDNF*, *SHTN1*, *FBXL12*, *USP32*, *MSR1*, *CREB1*, *PFN2*, *ROBO2*, *STOX1* (miRDB)	Регуляция дифференцировки клеток, нейрогенеза, памяти, иммунных реакций, убиквитинирования
miR-708-5p (LINE2)	Мононуклеары крови, снижение (Alizadeh-Fanalou et al., 2020)	*TNS3*, *FOXJ3*, *IKBKB*, *BCAM*, *NPY2R*, *CNTFR* (miRDB)	Регуляция дифференцировки клеток, адгезии, нейрогенеза
miR-3200-5p (ERVL)	Эритроциты, снижение (Groen et al., 2018)	*BCAT1*, *DPY30*, *LRRC31*, *CHIC1* (miRDB)	Регуляция нейрогенеза, эпигенетический контроль
miR-4286 (ERVL)	Ткань головного мозга, повышение (Fritsche et al., 2020)	*Syt7*	Регуляция синаптической пластичности
miR-4525 (ERV1)	Биоинформационные исследования (Forouzanfar et al., 2025)	*RGS2*, *ASH1L-AS1*	Регуляция синаптической пластичности, эпигенетический контроль

МикроРНК обладают преимуществами в качестве биомаркеров в связи с высокой стабильностью в сыворотке, плазме и образцах спинномозговой жидкости (Zabalza et al., 2024). Ограничением при использовании их для диагностики РС является возможное изменение их экспрессии при других заболеваниях головного мозга. Поэтому необходимо выработать критерии строгой специфичности микроРНК для их применения в качестве маркеров для РС.

При лечении РС разработка подходов в назначении микроРНК должна быть точно аргументирована в отношении безопасности и прогнозирования побочных эффектов, поскольку микроРНК характеризуются плейотропным действием. То есть одна и та же микроРНК способна связываться с мРНК множества различных генов (miRDB), оказывая многосторонние эпигенетические эффекты. Однако микроРНК могут быть задействованы в качестве маркеров эффективности лечения РС другими препаратами,

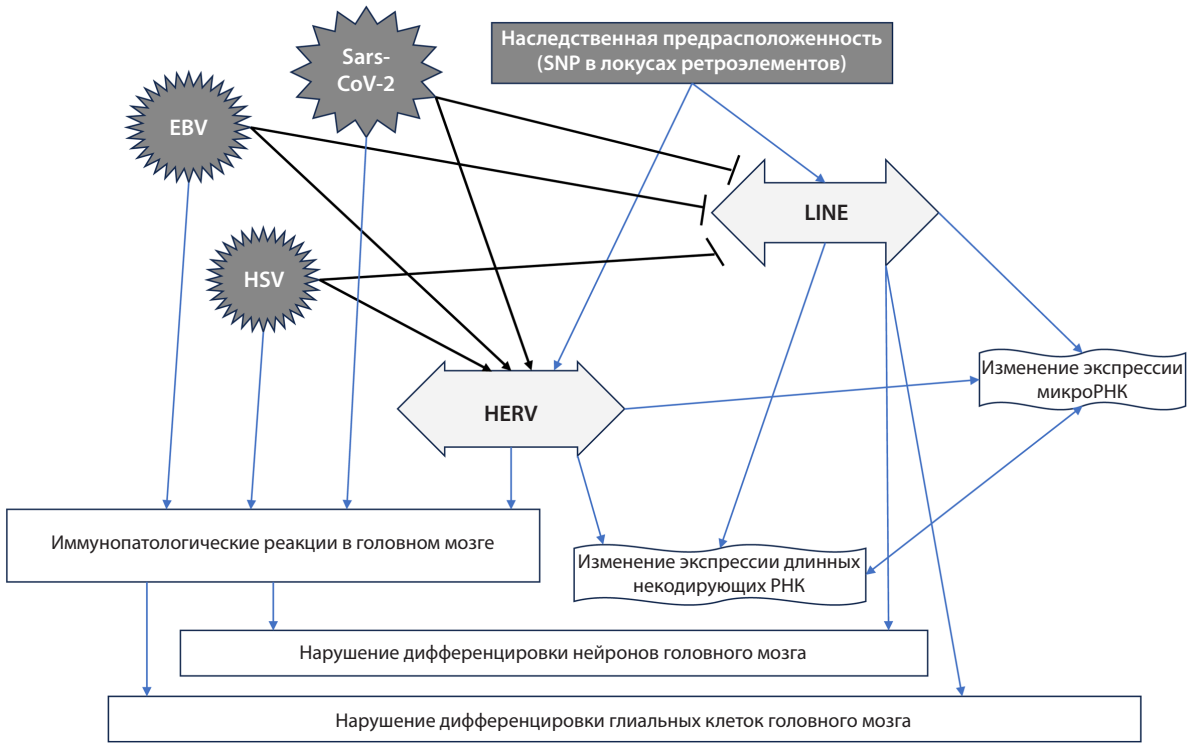


Схема механизмов взаимосвязей ретроэлементов с вирусами и эпигенетическими факторами в развитии рассеянного склероза.

как было показано в отношении miR-23a-3p, miR-28-3p, miR-98-5p, miR-98-3p, miR-144-5p, mir-146a-5p, miR-326 (Torres-Iglesias et al., 2025), miR-23b-3p, miR-27a-3p, miR-27b-3p, miR-223-3p (Carbone et al., 2025).

Ретроэлементы входят в состав 82.5 % всех зрелых транскриптов длинных некодирующих РНК (днРНК) (Park et al., 2022), поэтому изменение активности РЭ при РС может отражаться в нарушении экспрессии днРНК. Согласно систематическому анализу научной литературы, повышенные уровни днРНК GAS5 и низкие уровни днРНК MALAT1 при РС нарушают поляризацию макрофагов. В иммунный ответ при РС вовлечены днРНК NEAT1 (активирует провоспалительный цитокин IL-8), PANDA (участвует в механизмах апоптоза, опосредованных p53) и TUG1 (повышает пролиферацию Т-лимфоцитов за счет блокирования ингибитора клеточного цикла p27). ДнРНК linc-MAF-4 нацелена на транскрипционный фактор Th2-хелперов MAF (Cipriano et al., 2024).

Заключение

В настоящей статье описана гипотеза, согласно которой вирусные инфекции способствуют развитию РС за счет их влияния на экспрессию специфических РЭ при имеющейся у индивидов наследственной предрасположенности, обусловленной SNP в последовательностях РЭ. В результате продукты экспрессии РЭ вызывают аутоиммунные реакции, наблюдаемые при РС и наиболее выраженные в отношении иммуногенных HERV. Этим можно объяснить эффективность применения моноклонального антитела против Env HERV-W в лечении рассеянного склероза.

Активация HERV и ингибирование LINE вирусами способствуют нейродегенеративным процессам, нарушению экспрессии нкРНК и дифференцировки клеток головного мозга (см. рисунок). Наблюдаемое различие в эффектах РЭ под влиянием тех же вирусов может быть связано с различным происхождением LINE и HERV в эволюции (ретровирусное происхождение HERV и их большее родство экзогенным вирусам, тогда как LINE защищают геном от экзогенных вирусов).

Поскольку иммунопатологические процессы вызывают не только Env, но и другие белки РЭ, а также их транскрипты, перспективна разработка новых препаратов, ингибирующих активность РЭ. В данном отношении можно использовать в качестве «гидов» для таргетной терапии специфические микроРНК, произошедшие от РЭ и полностью им комплементарные. В статье описано семь таких микроРНК, характеризующихся низкой экспрессией при РС. Их стимуляция с помощью shRNA-лентивирусов и мимиков может не только ингибировать РЭ, но также нормализовать экспрессию генов, вовлеченных в нейрогенез и иммунные реакции. Для девяти произошедших от РЭ микроРНК, уровни которых повышены при РС, возможно использование антагомиров, LNA, ингибиторов малых молекул и антисмысловых олигонуклеотидов.

Список литературы / References

Евдокимов К.М., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Роль Жана-Мартена Шарко в изучении функциональных неврологических расстройств: к 200-летию со дня рождения корифея неврологии. *Нервные болезни*. 2025;3:68-77. doi 10.24412/2226-0757-2025-13320

[Evdokimov K.M., Fedotova E.Yu., Illaroshkin S.N. The role of Jean-Martin Charcot in the study of functional neurological disorders: on the 200th anniversary of the birth of the luminary of neurology. *Nervnye Bolezni = Nervous Diseases*. 2025;3:68-77. doi 10.24412/2226-0757-2025-13320 (in Russian)]

Мустафин Р.Н. Гипотеза взаимосвязи эпигенетических факторов с транспозонами в формировании памяти. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(5):476-486. doi 10.18699/vjgb-24-54 [Mustafin R.N. A hypothesis about interrelations of epigenetic factors and transposable elements in memory formation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2024;28(5):476-486. doi 10.18699/vjgb-24-54]

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(6):742-749. doi 10.18699/VJ17.30-o [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2017;21(6):742-749. doi 10.18699/VJ17.30-o (in Russian)]

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Участие мобильных элементов в нейрогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(2):209-218. doi 10.18699/VJ20.613 [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Involvement of transposable elements in neurogenesis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed.* 2020;24(2):209-218. doi 10.18699/VJ20.613]

Al-Temaimi R., Alroughani R. miR-24-3p and miR-484 are potential biomarkers for neurodegeneration in multiple sclerosis. *Heliyon*. 2024;10(12):e32685. doi 10.1016/j.heliyon.2024.e32685

Alizadeh-Fanalou S., Alian F., Mohammadhosayni M., Rahban D., Abbasi Ghasem Kheyli P., Ahmadi M. Dysregulation of microRNAs regulating survivin in CD4+ *T* cells in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102303. doi 10.1016/j.msard.2020.102303

Anarlouei S., Roohy F., Mohamadynejad P. Effect of rs1058240 polymorphism in 3′-UTR of GATA3 gene on potential binding of miRNAs and its association with RRMS risk: bioinformatics analysis and case-control study. *Int J Neurosci*. 2024;134(12):1541-1546. doi 10.1080/00207454.2023.2272043

Antony J.M., Zhu Y., Izad M., Warren K.G., Vodjgani M., Mallet F., Power C. Comparative expression of human endogenous retrovirus-W genes in multiple sclerosis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(10):1251-1256. doi 10.1089/aid.2006.0274

Arisi I., Malimpensa L., Manzini V., Brandi R., Gosetti di Sturmeck T., D'Amelio C., Crisafulli S., … Soreq H., Salvetti M., Cattaneo A., D'Onofrio M., Conte A. Cladribine and ocrelizumab induce differential miRNA profiles in peripheral blood mononucleated cells from relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Front Immunol*. 2023;14:1234869. doi 10.3389/fimmu.2023.1234869

Carbone F., Colamatteo A., Micillo T., Abbadessa G., Garavelli S., Fusco C., Russo C., Matarese G. Plasma microRNA signature as predictive marker of clinical response to therapy during multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025;12(8):1595-1607. doi 10.1002/acn3.70093

Charvet B., Pierquin J., Brunel J., Gorter R., Quétard C., Horvat B., Amor S., Portoukalian J., Perron H. Human endogenous retrovirus type W envelope from multiple sclerosis demyelinating lesions shows unique solubility and antigenic characteristics. *Virol Sin*. 2021;36(5):1006-1026. doi 10.1007/s12250-021-00372-0

Chen J., Zhu J., Wang Z., Yao X., Wu X., Liu F., Zheng W., Li Z., Lin A. MicroRNAs correlate with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder in a Chinese population. *Med Sci Monit*. 2017;23:2565-2583. doi 10.12659/msm.904642

Cipriano G.L., Schepici G., Mazzon E., Anchesi I. Multiple sclerosis: roles of miRNA, lcnRNA, and circRNA and their implications in cellular pathways. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2255. doi 10.3390/ijms25042255

Clarelli F., Liberatore G., Sorosina M., Osiceanu A.M. Pharmacogenetic study of long-term response to interferon-β treatment in multiple sclerosis. *Pharmacogenomics J*. 2017;17:84-91. doi 10.1038/tpj.2015.85

Costantini E., Greig N.H., Aielli L., Silva P.C., Di Carlo M., Konstantinidou F., Reale M. TNFα protein, DNA methylation, mRNA and miRNA expression evaluation in multiple sclerosis. *Front Mol Biosci*. 2025;12:1730177. doi 10.3389/fmolb.2025.1730177

Dedeakayogullari H., Guleken Z., Selek S., Dogan N., Yuce B., Teloglu E., Sonuc G., Yildiz C., Tiftik E., Kilic A., Yildizbas B., Bulut Z. Response of miRNA to treatment with *Hypericum perforatum* L. oil in multiple sclerosis. *Acta Neurobiol Exp.* 2025;84(4):341-351. doi 10.55782/ane-2024-2571

Dunaeva M., Derksen M., Pruijn G.J.M. LINE-1 hypermethylation in serum cell-free DNA of relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):4681-4688. doi 10.1007/s12035-017-0679-z

Duperray A., Barbe D., Raguenez G., Weksler B.B., Romero I.A., Couraud P.O., Perron H., Marche P.N. Inflammatory response of endothelial cells to a human endogenous retrovirus associated with multiple sclerosis is mediated by TLR4. *Int Immunol*. 2015;27(11):545-553. doi 10.1093/intimm/dxv025

Ehtesham N., Rafie M.Z., Mosallaei M. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):246. doi 10.1186/s12883-021-02267-9

Fagnani C., Neale M.C., Nisticò L., Stazi M.A., Ricigliano V.A., Buscarinu M.C., Salvetti M., Ristori G. Twin studies in multiple sclerosis: a meta-estimation of heritability and environmentality. *Mult Scler*. 2015;21(11):1404-1413. doi 10.1177/1352458514564492

Fischer H.J., Schweingruber N., Lühder F., Reichardt H.M. The potential role of T cell migration and chemotaxis as targets of glucocorticoids in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1-2):99-107. doi 10.1016/j.mce.2013.04.001

Flose B.R., Silva K.C.N., Juliano M.A., Trevisani V.F.M., França C.N., Corral M.A., Nali L.H.D.S., Shio M.T. Antibody response against HERV-K polymerase and envelope by patients with multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2026;584:120870. doi 10.1016/j.cca.2026.120870

Forouzanfar P., Hashemian M., Mahmoudian M., Khorsandi M., Rezaei M., Azadeh M. RGS2-related non-coding interaction network modulates the NF-Kappa B signaling pathway in MS patients: a systems biology investigation. *J Mol Neurosci*. 2025;75(4):123. doi 10.1007/s12031-025-02413-9

Freiesleben S., Hecker M., Zettl U.K., Fuellen G., Taher L. Analysis of microRNA and gene expression profiles in multiple sclerosis: integrating interaction data to uncover regulatory mechanisms. *Sci Rep*. 2016;6:34512. doi 10.1038/srep34512

Fritsche L., Teuber-Hanselmann S., Soub D., Harnisch K., Mairinger F., Junker A. MicroRNA profiles of MS gray matter lesions identify modulators of the synaptic protein synaptotagmin-7. *Brain Pathol*. 2020;30(3):524-540. doi 10.1111/bpa.12800

Garcia-Montojo M., Fathi S., Norato G., Smith B.R., Rowe D.B. Inhibition of HERV-K (HML-2) in amyotrophic lateral sclerosis patients on antiretroviral therapy. *J Neurol Sci*. 2021;423:117358. doi 10.1016/j.jns.2021.117358

Grandi N., Tramontano E. Type W Human Endogenous Retrovirus (HERV-W) integrations and their mobilization by L1 machinery: contribution to the human transcriptome and impact on the host physiopathology. *Viruses*. 2017;9(7):162. doi 10.3390/v9070162

Groen K., Maltby V.E., Lea R.A., Sanders K.A. Erythrocyte microRNA sequencing reveals differential expression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Med. Genomics*. 2018;11:48. doi 10.1186/s12920-018-0365-7

Hade M.D., Reátegui E., Brenton J.N., Magaña S.M. Extracellular vesicle miRNA signatures in pediatric onset-multiple sclerosis and obesity-driven immune and metabolic dysregulation. *medRxiv*. 2025. doi 10.1101/2025.07.16.25331404

Hadi N., Seifati S.M., Nateghi B., Ravaghi P., Khosravian F., Namazi F. Study of the correlation between miR-106a, miR-125b, and miR-330 on multiple sclerosis patients by targeting TNFSF4 and SP1 in NF-κb/TNF-α pathway: a case-control study. *Cell J*. 2022;24(7): 403-409. doi 10.22074/cellj.2022.7835

Hartung H.P., Derfuss T., Cree B.A., Sormani M.P., Selmaj K., Stutters J., Prados F., … Kremer D., Küry P., Leppert D., Rückle T., Barkhof F. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler*. 2022;28(3):429-440. doi 10.1177/13524585211024997

Heinrich M.J., Purcell C.A., Pruijssers A.J., Zhao Y., Spurlock C.F. 3rd, Sriram S., Karijolich J., Aune T.M. Endogenous double-stranded Alu RNA elements stimulate IFN-responses in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Autoimmun*. 2019;100:40-51. doi 10.1016/j.jaut.2019.02.003

Hernandez J. Multiple sclerosis treatment review for primary care providers. *Nurse Pract*. 2024;49(7):38-47. doi 10.1097/01.NPR.0000000000000202

Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A., Grady P.G.S., Gershman A., de Lima L.G. From telomere to telomere: the transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022;376(6588): eabk3112. doi 10.1126/science.abk3112

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Network-based multiple sclerosis pathway analysis with GWAS data from 15,000 cases and 30,000 controls. *Am J Hum Genet*. 2013;92:854-865. doi 10.1016/j.ajhg.2013.04.019

Kawano K., Doucet A.J., Ueno M., Kariya R., An W., Marzetta F., Ariumi Y. HIV-1 Vpr and p21 restrict LINE-1 mobility. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(16):8454-8470. doi 10.1093/nar/gky688

Kramer S., Haghikia A., Bang C., Scherf K., Pfanne A., Duscha A., Kaisler J., Gisevius B., Gold R., Thum T., Haghikia A. Elevated levels of miR-181c and miR-633 in the CSF of patients with MS: a validation study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e623. doi 10.1212/NXI.0000000000000623

Laska M.J., Brudek T., Nissen K.K., Christensen T., Møller-Larsen A., Petersen T., Nexø B.A. Expression of HERV-Fc1, a human endogenous retrovirus, is increased in patients with active multiple sclerosis. *J Virol*. 2012;86(7):3713-3722. doi 10.1128/JVI.06723-11

Li Y., Yang J., Shen S., Wang W., Liu N., Guo H., Wei W. SARS-CoV-2-encoded inhibitors of human LINE-1 retrotransposition. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28135. doi 10.1002/jmv.28135

Lima M., Aloizou A.M., Siokas V., Bakirtzis C., Liampas I., Tsouris Z., Bogdanos D.P., Baloyannis S.J., Dardiotis E. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemia? *Rev Neurosci*. 2022;33(7):703-720. doi 10.1515/revneuro-2021-0148

Loomis S.J., Sadhu N., Fisher E., Gafson A.R., Huang Y., Yang C., Hughes E.E., Marshall E., Herman A., John S., Runz H., Jia X., Bhangale T., Bronson P.G. Genome-wide study of longitudinal brain imaging measures of multiple sclerosis progression across six clinical trials. *Sci Rep*. 2023;13(1):14313. doi 10.1038/s41598-023-41099-0

Mameli G., Poddighe L., Mei A., Uleri E., Sotgiu S., Serra C., Manetti R., Dolei A. Expression and activation by Epstein Barr virus of human endogenous retroviruses-W in blood cells and astrocytes: inference for multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44991. doi 10.1371/journal.pone.0044991

McKay K.A., Wijnands J.M.A., Manouchehrinia A., Zhu F., Sereda P., Li J., Ye M., … Gisslén M., Hillert J., Hogg R.S., Tremlett H., Kingwell E. Risk of multiple sclerosis in people living with HIV: an international cohort study. *Ann Neurol*. 2024;95(3):487-494. doi 10.1002/ana.26840

Mohammadinasr M., Montazersaheb S., Molavi O., Kahroba H., Talebi M., Ayromlou H., Hejazi M.S. Multiplex analysis of cerebrospinal fluid and serum exosomes microRNAs of untreated relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) and proposing noninvasive diagnostic biomarkers. *Neuromolecular Med*. 2023;25(3):402-414. doi 10.1007/s12017-023-08744-3

Morandi E., Tanasescu R., Tarlinton R.E., Constantinescu C.S., Zhang W., Tench C., Gran B. The association between human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172415. doi 10.1371/journal.pone.0172415

O'Carroll I.P., Fan L., Kroupa T., McShane E.K., Theodore C., Yates E.A., Kondrup B., Ding J., Martin T.S., Rein A., Wang Y.X. Structural mimicry drives HIV-1 rev-mediated HERV-K expression. *J Mol Biol.* 2020;432(24):166711. doi 10.1016/j.jmb.2020.11.010

Park E.G., Ha H., Lee D.H., Kim W.R., Lee Y.J., Bae W.H., Kim H.S. genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16):8950. doi 10.3390/ijms23168950

Perron H., Geny C., Laurent A., Mouriquand C., Pellat J., Perret J., Seigneurin J.M. Leptomeningeal cell line from multiple sclerosis with reverse transcriptase activity and viral particles. *Res Virol*. 1989; 140(6):551-561. doi 10.1016/s0923-2516(89)80141-4

Perron H., Germi R., Bernard C., Garcia-Montojo M., Deluen C., Farinelli L., Faucard R., … Villoslada P., Chofflon M., Boucraut J., Pelletier J., Hartung H.P. Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease. *Mult Scler*. 2012;18(12):1721-1736. doi 10.1177/1352458512441381

Pinto-Medel M.J., Oliver-Martos B., Urbaneja-Romero P., Hurtado-Guerrero I., Ortega-Pinazo J., Serrano-Castro P., Fernández Ó., Leyva L. Global methylation correlates with clinical status in multiple sclerosis patients in the first year of IFNbeta treatment. *Sci. Rep*. 2017;7(1):8727. doi 10.1038/s41598-017-09301-2

Roubille S., Escure T., Juillard F., Corpet A., Néplaz R., Binda O., Seurre C., … Ganor Y., Magdinier F., Labetoulle M., Lehner P.J., Lomonte P. The HUSH epigenetic repressor complex silences PML nuclear body-associated HSV-1 quiescent genomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024;121(49):e2412258121. doi 10.1073/pnas.2412258121

Saresella M., Rolland A., Marventano I., Cavarretta R., Caputo D., Marche P., Perron H., Clerici M. Multiple sclerosis-associated retroviral agent (MSRV)-stimulated cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(4):443-447. doi 10.1177/1352458508100840

Siegel S.R., Mackenzie J., Chaplin G., Jablonski N.G., Griffiths L. Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6219-6225. doi 10.1007/s11033-011-1441-7

Torres-Iglesias G., López-Molina M., Ayala-Suárez R., Egido B., Laso-García F., Chamorro B., Puertas I., Fernández-Fournier M., Montero-Calle A., Barderas R., Alonso-López E., Díez-Tejedor E., Gutiérrez-Fernández M., Otero Ortega L. Extracellular vesicle-derived microRNAs as a biomarker for therapeutic response in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12(4): e200420. doi 10.1212/NXI.0000000000200420

Tossberg J.T., Heinrich R.M., Farley V.M., Crooke P.S. 3rd., Aune T.M. Adenosine-to-inosine RNA editing of Alu double-stranded (ds) RNAs is markedly decreased in multiple sclerosis and unedited Alu dsRNAs are potent activators of proinflammatory transcriptional responses. *J Immunol*. 2020;205(10):2606-2617. doi 10.4049/jimmunol.2000384

Tsymbalova E.A., Chernyavskaya E.A., Bisaga G.N., Polushin A.Y., Lopatina E.I., Abdurasulova I.N., Lioudyno V.I. LINE-1 methylation status in multiple sclerosis patients is associated with changes in folate metabolism. *Acta Nat*. 2025;17(3):94-103. doi 10.32607/actanaturae.27579

van der Kop M.L. Does antiretroviral therapy for HIV reduce the risk of developing multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):3. doi 10.1136/jnnp-2014-308297

van Horssen J., van der Pol S., Nijland P., Amor S., Perron H. Human endogenous retrovirus W in brain lesions: rationale for targeted therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:11-18. doi 10.1016/j.msard.2016.04.006

Vitturi B.K., Cellerino M., Boccia D., Leray E., Correale J., Dobson R., van der Mei I., Fujihara K., Inglese M. Environmental risk factors

for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(8):513. doi 10.1007/s00415-025-13248-0

Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A., Robertson N., … Wallin M., Helme A., Angood Napier C., Rijke N., Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14): 1816-1821. doi 10.1177/1352458520970841

Watcharanurak P., Mutirangura A. Human RNA-directed DNA methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics*. 2022;14(12):741-756. doi 10.2217/epi-2022-0022

Wu Y., Huang S., Sha Q., Yu J. Emerging and Re-emerging viruses as triggers of human endogenous retrovirus activation: implications for aging and age-related pathologies. *Mol Aspects Med*. 2025;106: 101422. doi 10.1016/j.mam.2025.101422

Xu L., Zhang L.J., Yang L., Yang C.S., Yi M., Zhang S.N., Wang N., Huang C.N., Liu M.Q. Positive association of herpes simplex virus-IgG with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;47:102633. doi 10.1016/j.msard.2020.102633

Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep*. 2020;10(1): 12055. doi 10.1038/s41598-020-68881-8

Zabalza A., Pappolla A., Comabella M., Montalban X., Malhotra S. MiRNA-based therapeutic potential in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2024;15:1441733. doi 10.3389/fimmu.2024.1441733

Zhang M., Sun W., You X., Xu D., Wang L., Yang J., Li E., He S. LINE-1 repression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer through viral-host genome interaction. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(10): 4867-4880. doi 10.1093/nar/gkad203

Zhang L., Bisht P., Flamier A., Barrasa M.I., Friesen M., Richards A., Hughes S.H., Jaenisch R. LINE1-mediated reverse transcription and genomic integration of SARS-CoV-2 mRNA detected in virus-infected but not in viral mRNA-transfected cells. *Viruses*. 2023;15(3): 629. doi 10.3390/v15030629

Zhou Y., Zhu G., Charlesworth J.C., Simpson S. Jr., Rubicz R., Göring H.H., Patsopoulos N.A., … Johnson M.P., Martin N.G., Nyholt D.R., Taylor B.V.; ANZgene consortium. Genetic loci for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 are associated with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(13):1655-1664. doi 10.1177/1352458515626598

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Поступила в редакцию 30.03.2026. После доработки 24.05.2026. Принята к публикации 24.06.2026.