

---

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

---

EDITORIAL ARTICLE BASED ON THE RESULTS  
OF THE STUDY

---

УДК 578.834.1:578.825.1:616-092

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-7-23>

**РОЛЬ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ПОСЛЕДСТВИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

*Е. В. Боева\**, *В. В. Рассохин*, *А. О. Норка*, *А. А. Книжникова*, *З. Р. Коробова*, *Н. А. Арсентьева*, *А. Р. Иванова*,  
*А. М. Клементьев*, *Н. А. Беляков*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург,  
Россия

Представленный аналитический обзор позволяет взглянуть на проблему длительных последствий коронавирусной инфекции с позиции синергического взаимодействия возбудителей герпесвирусных инфекций и SARS-CoV-2. Авторы приводят данные о частоте встречаемости длительного постковидного синдрома (Long COVID), распространенности герпесвирусных заболеваний, возможных патогенетических и клинических пересечениях при формировании поствирусных последствий у человека. Описаны разнообразие клинических проявлений Long COVID, вероятные причины развития данных симптомов, а также представлены данные о потенциальной роли герпесвирусов человека в развитии поражений центральной нервной системы и формировании когнитивных нарушений. Особое внимание уделено иммунологическому звену в патогенезе ряда герпес-ассоциированных заболеваний и Long COVID. В настоящее время изучены и освещены не все механизмы поражений органов и систем при постковидном синдроме, особенно при взаимно усугубляющем влиянии коронавирусов и герпесвирусов человека. Дальнейшие исследования позволят получить новую информацию и более полную картину причинно-следственных связей при описании и объяснении ближайших и отдаленных последствий рассматриваемых вирусных инфекций, формирования Long COVID, а также о потенциальных целях для углубленного обследования пациентов и мерах терапевтических воздействий.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, long COVID, вирусы герпеса, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6)

\* Контакт: *Боева Екатерина Валериевна*, [kathrine.boeva@gmail.com](mailto:kathrine.boeva@gmail.com)

**EDITORIAL ARTICLE BASED ON THE RESULTS OF THE STUDY HUMAN  
HERPES VIRUS REACTIVATION IN THE PATHOGENESIS OF LONG COVID**

*E. V. Boeva\**, *V. V. Rassokhin*, *A. O. Norka*, *A. A. Knizhnikova*, *Z. R. Korobova*, *N. A. Arsent'yeva*, *A. R. Ivanova*,  
*A. M. Klementev*, *N. A. Belyakov*

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The analytical review allows us to look at the problem of long-term consequences of coronavirus infection from the standpoint of synergistic interaction of herpesvirus pathogens and SARS-CoV-2. The authors provide data of the incidence of long-term post-COVID syndrome (Long COVID), the prevalence of herpesvirus diseases, and possible pathogenetic and clinical intersections in the formation of post-viral consequences in humans. The variety of clinical manifestations of Long COVID, possible causes of these symptoms are described, and data of the potential role of human herpesviruses in the development of central nervous system lesions and the formation of cognitive impairment are presented. Particular attention is paid to the immunological link in the pathogenesis of a number of herpes-associated diseases and Long COVID. Currently, not all mechanisms of damage to organs and systems

in post-COVID syndrome have been studied and discovered, especially with the mutually aggravating effects of coronaviruses and human herpesviruses. Further research will provide new information and a more complete picture of cause-and-effect relationships in describing and explaining the immediate and long-term consequences of the viral infections under consideration, the formation of Long COVID, as well as potential targets for in-depth examination of patients and therapeutic measures.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus infection, post-COVID syndrome, long COVID, herpes viruses, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus type 6 (HHV-6)

\* Contact: Boeva Ekaterina Valerievna, [kathrine.boeva@gmail.com](mailto:kathrine.boeva@gmail.com)

© Боева Е.В. и соавт., 2025 г.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Боева Е.В., Рассохин В.В., Норка А.О., Книжникова А.А., Коробова З.Р., Арсентьева Н.А., Иванова А.Р., Клементьев А.М., Беляков Н.А. Роль реактивации вирусов герпеса человека в патогенезе последствий коронавирусной инфекции COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 2. С. 7–23, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-7-23>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Boeva E.V., Rassokhin V.V., Norka A.O., Knizhnikova A.A., Korobova Z.R., Arsent'yeva N.A., Ivanova A.R., Klementev A.M., Belyakov N.A. Editorial article based on the results of the study human herpes virus reactivation in the pathogenesis of long COVID // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 2. P. 7–23, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-7-23>.

**Введение.** Распространение SARS-CoV-2 в 2019 г. стало причиной глобальной пандемии заболевания — новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая имела серьезные медико-социальные и экономические последствия [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на март 2025 года уже зарегистрировано 778 млн случаев COVID-19 и более 7 млн связанных с ней смертей<sup>1</sup>. Вирус оказал значительное воздействие на мировые показатели смертности, особенно среди пожилых людей и тех, кто страдает от наиболее распространенных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и нижних дыхательных путей, сахарного диабета и ожирения, существенно ухудшающих исходы коронавирусной инфекции [2–5].

На протяжении нескольких лет особое внимание уделялось изучению острой фазы COVID-19, однако в последнее время все большую обеспокоенность в медицинском сообществе вызывает длительно сохраняющийся симптомокомплекс у людей, переболевших коронавирусной инфекцией, известный как постковидный синдром, или Long COVID (английская версия одного из названий синдрома) [6, 7]. Согласно определению ВОЗ, Long COVID — это состояние, которое характеризуется сохранением или появлением новых симп-

томов спустя три месяца после первоначального инфицирования SARS-CoV-2, при этом данные проявления длятся не менее двух месяцев без какой-либо другой идентифицируемой причины [6]. В качестве альтернативы ВОЗ определяет Long COVID как состояние у лиц с подозреваемой или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, у которых проявляются постоянные симптомы, длящиеся не менее двух месяцев без альтернативного патофизиологического объяснения [8].

**Распространенность Long COVID.** Отсутствие общепринятого подхода к диагностике Long COVID, которое ассоциировано с широким спектром симптомов, их продолжительностью и факторами риска развития, в значительной мере усложняет обобщение доказательств его существования и оценку его распространенности [9]. Предположительно у 10–20% переболевших COVID-19 впоследствии развивается данное состояние (ВОЗ, 2024), у  $\frac{2}{3}$  выживших после COVID-19 развивается длительный постковидный синдром, особенно среди пациентов, которые перенесли тяжелую форму коронавирусной инфекции, были госпитализированы или имели уже существующие заболевания [10–12].

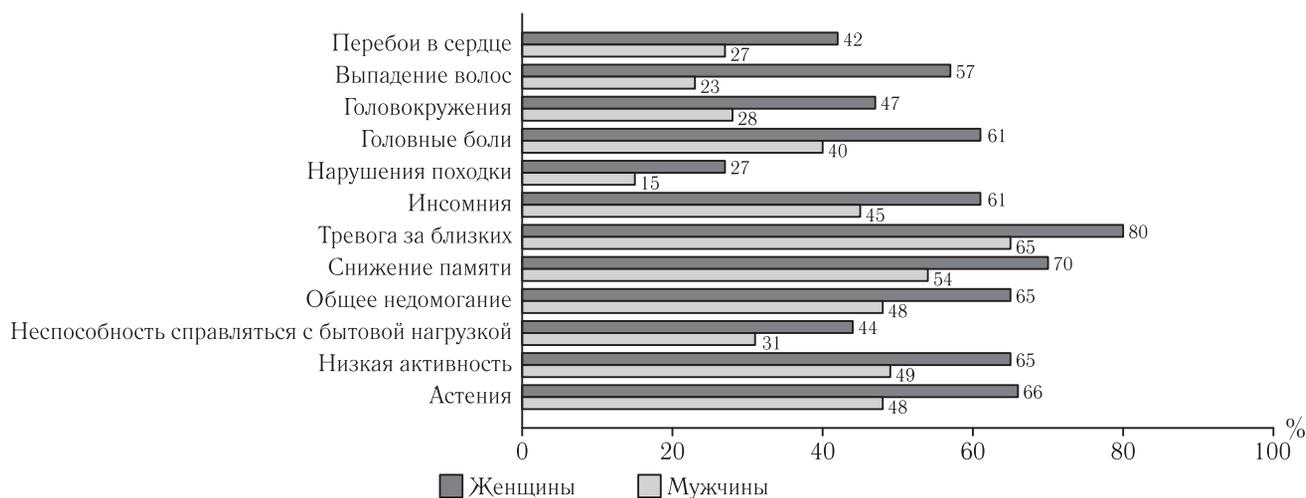
Возраст является независимым фактором риска развития Long COVID, более чем у трети пациентов старше 65 лет, перенесших COVID-19, разви-

<sup>1</sup> <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Дата обращения 30.03.2025 г.

ваются постоянные симптомы, длящиеся более 6 месяцев, что приводит к значительному снижению качества жизни [13]. Однако диагностика данного состояния усугубляется возможным обострением или декомпенсацией ранее существующих коморбидных заболеваний. Важно отметить, что пациенты старше 65 лет в силу физических ограничений могут реже обращаться за медицинской помощью, поэтому впервые возникшие жалобы могут ложно не трактоваться как последствия перенесенного COVID-19 [14, 15].

До настоящего времени не сформировалось единое мнение о влиянии пола, этнической принадлежности, состояния здоровья человека до болезни, инфицирующей дозы вируса или скорости прогрессирования COVID-19 на риск развития долгосрочных последствий заболевания [16, 17]. Однако полученные результаты собственного исследова-

**Клиническая картина Long COVID.** В настоящее время Long COVID характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако нейропсихиатрические симптомы остаются лидирующими. Жалобы, свидетельствующие о вовлечении как центральной, так и периферической нервной системы, беспокоят более чем 33% людей с длительной формой COVID-19. По данным зарубежных исследований, наиболее часто пациенты обращают внимание на «туман в голове» (отсутствие концентрации, нарушение кратковременной памяти, снижение когнитивной остроты), беспокойство, усталость, нарушения сна, памяти, головные боли, вегетативные дисфункции, мышечно-скелетные боли, недомогание после физической нагрузки, боли в груди, кашель, потерю обоняния или вкуса [19]. Из проявлений вегетативной дисфункции с Long COVID связан синдром постуральной ортостатической



**Рис. 1.** Половые различия в частоте жалоб на соматовегетативные, психические, неврологические нарушения в постковидном периоде [18]

**Fig. 1.** Gender differences in the frequency of complaints of somatovegetative, psychopathological, and neurological disorders in the post-COVID period [18]

ния позволяют считать, что женщины могут быть особо подвержены развитию последствий перенесенной коронавирусной инфекции. По сравнению с мужчинами у них чаще наблюдались высокая утомляемость, общее недомогание, неврологические осложнения COVID-19 (нарушения походки, головные боли и головокружения) и, соответственно, более низкая активность и неспособность справиться с бытовой нагрузкой (рис. 1). Также результаты проведенного нашим коллективом исследования показали, что людям с перенесенным заболеванием как в легкой, так и в более тяжелых формах в постковидном периоде было свойственно наличие тех или иных психических отклонений [18].

тахикардии (СПОТ), обычно сопровождающийся увеличением количества сердечных сокращений (на 30 ударов в минуту без снижения артериального давления), головокружениями и одышкой, которые испытывают пациенты чаще при подъеме из положения лежа, реже — после ходьбы [8, 20].

**Потенциальные механизмы формирования Long COVID.** На рис. 2 представлены потенциальные причины формирования Long COVID. В настоящее время продолжается изучение этиологических факторов развития отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции, тем не менее некоторые из них при реализации как по отдельности, так и в сочетании друг с другом,

по мнению большинства исследователей, могут быть тесно связаны с полиморфизмом клинического проявления постковидного синдрома: распространенная микрососудистая эндотелиальная дисфункция, персистирующее слабовыраженное нейровоспаление, сопровождающееся повреждением и нарушением работы митохондрий, аутоиммунные процессы, активация иммунной системы [21].



Рис. 2. Предполагаемые механизмы длительного течения заболевания Long COVID [22]

Fig. 2. Proposed mechanisms of the Long COVID [22]

срочных симптомов [23–25]. У пациентов с COVID-19 дисфункция эндотелия (ДЭ) наблюдается в течение длительного периода времени после острой фазы инфекции и играет решающую роль не только в развитии соматических, но когнитивных нарушений [26, 27]. После перенесенного COVID-19 на фоне ДЭ, микротромбозов и гипоксии смешанного генеза нарушается процесс нейроваскулярного сопряжения — механизма, посредством которого нейронная активность согласуется с кровотоком, обеспечивает получение активными областями головного мозга (ГМ) достаточного количества кислорода и питательных веществ. Считается, что у пациентов с Long COVID микрососудистые повреждения, а также несоответствие между нейронной потребностью и кровоснабжением могут стать причиной нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), проникновения медиаторов воспаления в ЦНС и развития нейровоспаления, что напрямую способствует появлению и сохранению в течение длительного периода времени «тумана в голове», нарушений памяти и снижения когнитивных функций [29].

*Персистирующее нейровоспаление*, даже небольшое по интенсивности, может играть существенную роль в патогенезе Long COVID [30, 31] (рис. 3).

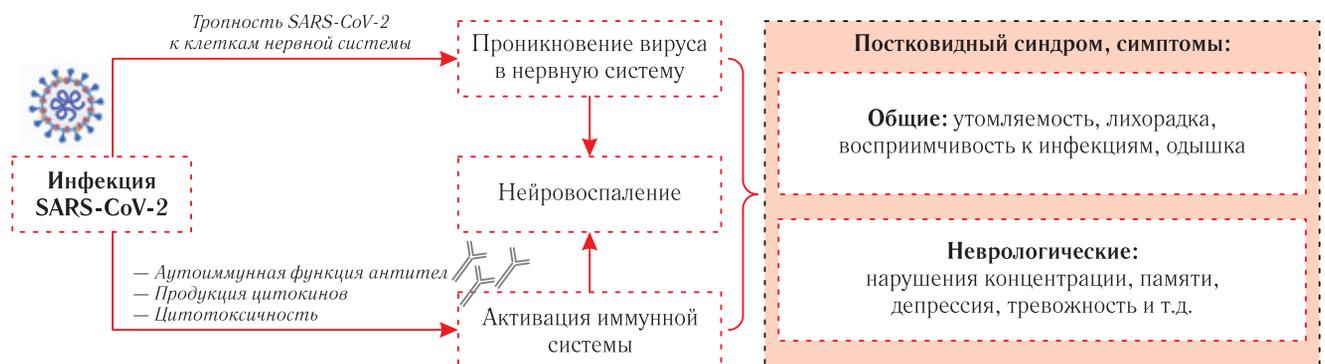


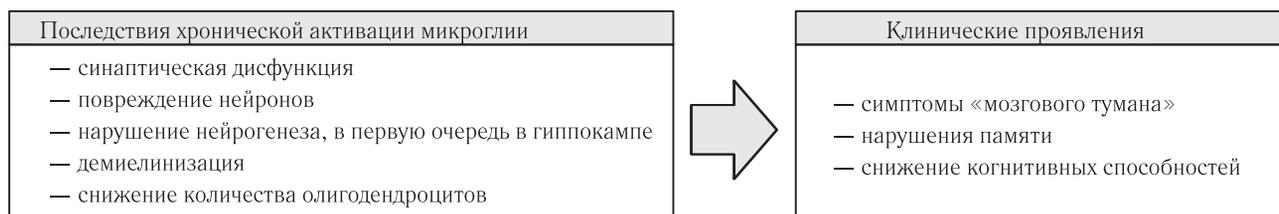
Рис. 3. Модель механизма формирования нейровоспалительных процессов под воздействием SARS-CoV-2 при постковидном синдроме [31]

Fig. 3. The influence of SARS-CoV-2 and immune system factors on the development of the long COVID [31]

*Микрососудистая эндотелиальная дисфункция.* Известно, что SARS-CoV-2 по причине наличия тропизма к эндотелию (прямое и опосредованное влияние) может оказывать воздействие на кровеносные сосуды мелкого и мельчайшего калибра посредством активации эндотелиальных клеток, развития микротромбозов и повышенной проницаемости сосудов, что способствует возникновению обширных системных и органных повреждений, развитию воспалительных реакций и ряда долго-

Результаты многочисленных исследований, публикации зарубежных и отечественных авторов показали, что у людей с перенесенной COVID-19 часто обнаруживаются маркеры продолжающегося воспаления, которые могут лежать в основе многих сохраняющихся неврологических и когнитивных симптомов [1, 32, 33]. Исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови пациентов с Long COVID позволили выявить повышенные уровни провоспалительных цитокинов и хемоки-

нов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и CCL11, что указывает на персистирующее воспалительное состояние в ЦНС [34, 35]. В нашем исследовании было обнаружено повышение показателей ИЛ-5, -8, -13, -17 и хемотаксического фактора 1 (CCL2/MCP-1) в периферической крови у пациентов в постковидном периоде. Отмечено возрастание содержания абсолютного количества НКТ-клеток у пациентов с неврологическими и когнитивными нарушениями, которые перенесли COVID-19 два и более раза, по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание единожды [31]. A. Fernandez-Castaneda и соавт. в образцах мозговой ткани после инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в легкой форме, наблюдали сохраняющуюся активацию микроглии — отличительного признака нейровоспаления, которая была значительно выше среди пациентов с Long COVID и неврологическими симптомами, по сравнению с пациентами без неврологических проявлений. По мнению исследователей, у пациентов с Long COVID хроническая активация микроглии впоследствии может привести к ряду изменений в ГМ и жалобам, о которых сообщают многие пациенты с Long COVID [35] (рис. 4).



**Рис. 4.** Клинико-патогенетические особенности нейровоспалительных процессов пациентов с Long COVID  
**Fig. 4.** Clinical and pathogenetic features of neuroinflammatory processes in patients with Long COVID

Другое исследование образцов ЦСЖ от пациентов с Long COVID и неврологическими симптомами позволило выявить повышенные уровни белка у четверти участников, а у 13% наблюдалась дисфункция ГЭБ, измеренная с помощью коэффициента альбумина ЦСЖ/сыворотки [36].

Эти результаты еще раз подчеркивают важность нейровоспаления при Long COVID и предлагают потенциальные терапевтические цели для управления симптомами, включая противовоспалительное лечение и возможные методы восстановления целостности ГЭБ [37].

**Герпесвирусы и значение их реактивации.**  
*Общие сведения.* Семейство *Herpesviridae* включает в себя более 130 ДНК-содержащих вирусов герпеса, девять из них способны вызывать патологические состояния у человека. Различают три подсемей-

ства герпесвирусов: *Alpha*: вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа и вирус ветряной оспы; *Beta*: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) и 7 типа (ВГЧ-7) и *Gammapherpesvirinae*: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) [38] (табл. 1).

Их распространение в популяции реализуется посредством прямого контакта с восприимчивым организмом, воздушно-капельным и вертикальными путями. Основной жизненный цикл происходит внутри клетки-хозяина [39].

Герпесвирусы распространены по всему миру, и более 90% взрослых людей инфицированы одним или несколькими патогенами, каждый из которых, как правило, вызывает острую или латентную инфекцию у хозяина и переходит к литической реактивации при определенных патофизиологических состояниях.

*Острая фаза* включает в себя непрерывную репликацию вируса, его сборку внутри клетки-хозяина с запуском цитолитического механизма, во время которого вирус высвобождается из клетки. Эта фаза в основном затрагивает клетки эпителия и контролируется адаптивной иммунной системой. Впоследствии вирус в определенных типах клеток

(к которым наиболее тропен) переходит в *латентную фазу*, при этом вирусный геном присутствует в ядре клетки-хозяина без значимой активной репликации [40].

*Биологические механизмы латентности.* Сложные процессы в латентной фазе герпесвирусной инфекции позволяют вирусу пожизненно сохраняться в хозяине, не вызывая активного заболевания [41]. Эта фаза характеризуется поддержанием вирусного генома в состоянии покоя внутри клеток организма, где он уклоняется от иммунной системы. В настоящий момент известны несколько механизмов, способствующих установлению и поддержанию вирусной латентности (табл. 2).

Несмотря на латентное нахождение герпесвирусов в организме, часть скрыто инфицированных клеток может все же продуцировать некоторое

Таблица 1

## Характеристика семейства герпесвирусов человека [38]

Table 1

## Characteristics of the human herpesvirus [38]

Вирус герпеса	Подсемейство	Тип инфицируемых клеток		Патофизиология
		литическая инфекция	латентная инфекция	
Вирус простого герпеса-1	$\alpha$	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные, генитальные инфекции, энцефалит
Вирус простого герпеса-2	$\alpha$	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные, генитальные инфекции, неонатальные инфекции
Вирус варицелла зостер	$\alpha$	Эпителиальные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна–Барр	$\gamma$	В-клетки, эпителиальные клетки	В-клетки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома, карцинома

количество вирионов, которые способны активировать специфический для герпесвирусов Т-клеточный ответ, что может стать причиной развития воспалительных реакций [40].

**Характеристика отдельных герпесвирусов человека.** Вирус Эпштейна–Барр — онкогенный вирус, проявляющий высокий тропизм к эпителию ротоглотки и В-клеткам. У иммуноком-

Таблица 2

## Механизмы латентности и стратегии уклонения от иммунного ответа герпесвирусов человека

Table 2

## Latency mechanisms and immune evasion strategies of human herpesviruses

№ п/п	Механизм	Характеристика
1	Продукция вирусами транскриптов, ассоциированных с латентностью (LAT)	Некодирующие РНК, экспрессируемые во время латентной фазы герпесвирусной инфекции; способны ингибировать апоптоз и модулировать реакцию клетки хозяина на стресс, тем самым обеспечивая выживание инфицированных клеток и вирусного генома [42]
2	Эпигенетические модификации вирусного генома	Метилирование и модификация гистонов; подавляют экспрессию литических генов и поддерживают вирус в состоянии покоя [43, 44]. Данные изменения предотвращают реактивацию вируса в нормальных условиях, но допускают быструю реактивацию при срабатывании специфических стимулов [45]
3	Стратегии уклонения от иммунной системы	Вирусы подавляют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности инфицированных клеток, снижая их распознавание и разрушение цитотоксическими Т-лимфоцитами [46]. Латентные вирусы продуцируют белки, которые подавляют презентацию вирусных антигенов и активацию иммунного ответа [47]. Герпесвирусы регулируют (кодируют) микроРНК, которые могут модулировать экспрессию как вирусных, так и генов хозяина, обладают способностью подавлять экспрессию вирусных литических генов и генов иммунного ответа хозяина, тем самым поддерживая латентность и предотвращая активацию иммунной системы против вируса [48, 49]
4	Установление латентности в определенных клеточных резервуарах, которые с меньшей вероятностью будут атакованы иммунной системой	Клеточные резервуары служат защитной средой для вирусов, позволяя им уклоняться от иммунного надзора и сохраняться в течение всей жизни хозяина [50]. ЦМВ в первую очередь устанавливает латентность в клетках миелоидной линии, включая моноциты, макрофаги и их клетки-предшественники CD34 в костном мозге. Латентная ВЭБ-инфекция, как правило, устанавливается в В-клетках памяти. ВГЧ-6 инфицирует различные типы клеток, включая моноциты, макрофаги и CD4-лимфоциты

Понимание сложных механизмов латентности вирусов герпеса имеет решающее значение для контроля и лечения заболеваний, связанных с ними, особенно в контексте сопутствующих инфекций, таких как SARS-CoV-2.

Латентных пациентов первичная инфекция проходит бессимптомно либо проявляется в виде острого заболевания (инфекционного мононуклеоза) [39]. После инфицирования активированные В-лимфоциты, CD8-лимфоциты и НК-клетки распознают

литические вирусные антигены и латентные клетки, активируя адаптивную иммунную систему и вызывая специфичный для вируса иммунный ответ. После первичной инфекции вирус становится латентным в В-клетках памяти. Во время латентности инфицированные ВЭБ клетки принимают одну из нескольких «программ латентности», ограничивая экспрессию вирусного генома и поддерживая нереплицирующиеся области в высокометилированном состоянии [51]. Во время репликации вируса образуются латентный мембранный белок 1 (LMP1) и латентный мембранный белок 2А (LMP2А), которые имеют высокое диагностическое значение ввиду его онкогенного потенциала [52].

МикроРНК, кодируемые ВЭБ, создают иммуносупрессивную среду, а белки LMP способствуют длительному выживанию В-клеток, непрерывной активации и предотвращению апоптоза через сигнальные пути. Реактивация латентного ВЭБ может происходить в условиях иммунодефицита, острых стрессовых факторов или сопутствующих острых состояний. В большинстве латентных клеток геном ВЭБ присутствует без выраженной репликативной активности; однако некоторые вирусные гены продолжают экспрессироваться, стимулируя онкогенез. Белки, ответственные за цитолитическую фазу, также играют роль в драйверных мутациях. ВЭБ связан с различными лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, включая лимфому Беркитта) и злокачественными новообразованиями эпителиальных клеток (рак носоглотки) [53]. Кроме того, при ВИЧ-ассоциированных лимфомах, особенно первичных лимфомах центральной нервной системы (ПЛЦНС), ВЭБ в злокачественных клетках можно обнаружить примерно в 40–100% случаев [54, 55]. Точный патогенез ПЛЦНС без системного поражения остается не до конца изучен, предложены потенциальные механизмы, которые участвуют в развитии и прогрессировании опухоли в ГМ: продукция злокачественными В-клетками молекул адгезии, таких как VCA-1, сигнального белка и активатора транскрипции 6STAT-6 и ИЛ-4 [56].

ВЭБ связывают с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка — СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, рассеянный склероз), при этом реализация аутоиммунного потенциала ассоциирована со взаимосвязанностью механизмов молекулярной мимикрии в результате перекрестного реагирования антител на ВЭБ и аутоантигены, спе-

цифичные для аутоиммунных заболеваний, и повышением выживаемости В-клеток, на которые воздействуют белки латентности вируса. Так, в исследовании K. Vjognevik и соавт. (2023) было показано, что ВЭБ-инфекция связана с иммунной дисрегуляцией (снижение специфического ответа CD8-лимфоцитов, повышение количества CD4-лимфоцитов). У пациентов с СКВ часто наблюдались повышенные уровни вирусной нагрузки ВЭБ в крови, что является дополнительным доказательством этой связи.

Аналогичная ситуация наблюдалась и между рассеянным склерозом (РС) и инфекцией ВЭБ: у инфицированных ВЭБ риск развития РС в 30 раз выше, чем у тех, кто не инфицирован ВЭБ, при этом высокий титр антител к ВЭБ после заражения являлся сильным предиктором развития РС. Авторы подчеркнули важность периода после первичной инфекции ВЭБ, в течение которого развиваются клональные линии В-клеток и слабый ответ CD8-лимфоцитов, усиления молекулярной мимикрии и распространения эпитопов в аутоиммунных процессах, вовлеченных в патогенез РС [57].

Первичная вирусная инфекция, вызванная *цитомегаловирусом (ЦМВ-инфекция)*, как и в случае с ВЭБ проявляется бессимптомно или в виде инфекционного мононуклеоза. Серопревалентность к ЦМВ увеличивается с возрастом, приближаясь к 100% в развивающихся странах [58]. Во время первичного инфицирования формируется сильный иммунный ответ, включающий как врожденную, так и адаптивную реакции иммунной системы, которая способствует выработке специфических нейтрализующих антител и реакцию со стороны CD4- и CD8-лимфоцитов [59]. Несмотря на выраженный иммунный ответ, ЦМВ устанавливает латентность через следующие механизмы иммуномодуляции: воздействие на прямые распознавания NK-клеток или выработку интерферонов; выработку гомолога ИЛ-10, который ингибирует опосредованную Th1 активацию моноцитов и презентацию главного комплекса гистосовместимости II (МНС-II); подавление активации адаптивной иммунной системы и воздействия на МНС-I и МНС-II за счет генов ЦМВ, экспрессируемых во время литической фазы.

Во время латентной фазы заболевания не происходит активного производства вирионов; экспрессируются только гены и белки, связанные с латентностью (LUNA, UL138, US28, LAvIL-10), а первичный промотор, ответственный за литический цикл, подавляется. Белки, продуцируемые

генами, связанными с латентностью, вызывают реакции CD4-лимфоцитов. CD4-лимфоциты могут распознавать латентно инфицированные моноциты и ограничивать цитотоксичность, связанную с МНС-II [59].

Реактивация ЦМВ обычно происходит в результате ятрогенного воздействия либо в силу развития иммуносупрессивных состояний, что приводит к диссеминированному заболеванию с поражением нескольких органов. Существуют также врожденные формы первичной ЦМВ-инфекции, когда острая вирусная инфекция или ее реактивация приходится на период беременности. Врожденная ЦМВ-инфекция в долгосрочной перспективе способствует зрительным или нейросенсорным нарушениям слуха, умственной отсталости и детскому церебральному параличу. Исследования врожденной ЦМВ показали, что почти все типы клеток в ЦНС восприимчивы к ЦМВ, при этом процесс репликации активно поддерживается в астроцитах и микрососудистой системе [60, 61].

*Вирус герпеса человека 6 типа.* Существует два типа ВГЧ 6 типа — ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, отличающихся по распространенности, клиническим проявлениям, биологическим, молекулярным и генетическим характеристикам [62]. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами, они обнаруживаются более чем у 90% населения в развитых странах, в России антитела к ВГЧ-6 выявлены у 80% здоровых доноров, у 65% людей, живущих с ВИЧ, и 73% онкологических больных [63].

Подобно другим инфекциям, вызванным вирусом герпеса, ВГЧ-6 поражает и размножается в широком диапазоне клеток, в первую очередь в CD4-лимфоцитах. Первичная инфекция, которая обычно является легким, самоограничивающимся заболеванием, возникает почти исключительно из-за ВГЧ-6В в течение первых трех лет жизни. После первичной инфекции вирус устанавливает латентность в системе моноцитов-макрофагов и Т-клеток. Реактивация ВГЧ-6 может происходить при различных иммуносупрессивных состояниях, чаще всего связанных с трансплантацией солидных органов или кроветворных клеток, что приводит к заболеваниям конечных органов, таким как миелосупрессия, энцефалит, пневмонит и гепатит [64].

ВГЧ-6 также связан с рядом неврологических состояний, включая фебрильные судороги, эпилепсию и энцефалит, что объясняется его нейротропными свойствами. Вирус проявляет нейровывивные характеристики, активируя олигодендро-

циты и астроциты, тем самым создавая опосредованное Th1-провоспалительное состояние. Кроме того, ВГЧ-6 связывается с рецептором CD46, способствуя усилению активации системы комплемента, снижению продукции ИЛ-10 и повышению уровня ИЛ-17, тем самым способствуя нейровоспалению и развитию неврологических осложнений. Существуют данные о взаимосвязи ВГЧ-6 с развитием миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ), однако доказательства остаются неубедительными [65].

Отдельное внимание стоит обратить на такой феномен, свойственный ВГЧ 6 типа, как хромосомная интеграция. Геномы герпесвирусов устанавливают латентность как кольцевую эписому, однако было доказано, что ВГЧ-6 специфически интегрируется в теломеры хромосом как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывает так называемую хромосомно-интегрированную ВГЧ-6-инфекцию (хиВГЧ-6, СИННВ-6), которая может передаваться вертикально от матери к ребенку. В зависимости от географического региона распространенность хиВГЧ-6 у людей варьируется от 0,6 до 2% [66].

*Факторы риска реактивации герпесвирусов и дисфункция эндотелия.* Усилению репликации вирусов подсемейства *Herpesviridae* и экспрессии генов могут способствовать различные факторы риска (онкогематологические злокачественные новообразования, стероидная или другая иммуносупрессивная терапия, химиотерапия, облучение, местное повреждение, другие инфекции, воздействие ультрафиолетового света и гормональный дисбаланс), что приводит к фазе реактивации. Как правило, данные триггерные воздействия вызывают длительную или транзиторную иммуносупрессию, создающие условия для возобновления репликативной активности. Кроме того, важную роль играет возрастная деградация иммунной системы, особенно влияющая на клеточный иммунитет. Иммуностарение относится к функциональному снижению иммунной системы и тесно связано с возрастом и повышением восприимчивости к инфекциям и аутореактивным путям пациентов, характеризуется снижением ответов на антигенные стимулы и уменьшением количества эффективных иммунных клеток [67]. Возрастное хроническое воспаление низкой степени тяжести создает провоспалительную среду в различных тканях, способствуя реактивации вирусов герпеса и поддержанию хронического воспаления.

Герпесвирусы (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) имеют высокую тропность (склонность к инфицированию,

сохранение и установление латентности, реактивации) к клеткам эндотелия (КЭ), могут напрямую способствовать воспалению и повреждению сосудов, что является центральным звеном в развитии обострения многих патологических состояний и заболеваний, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом (табл. 3) [68–70].

к ЦМВ у тяжелобольных пациентов по сравнению с общей популяцией, что подчеркивает сложную связь между тяжестью COVID-19 и вероятностью реактивации герпесвируса [77]. Ранее в своем исследовании D. S. Fischer и соавт. (2021) выявили устойчивую реакцию Т-клеточных рецепторов (TCR), специфических для SARS-CoV-2, на ЦМВ, и подчерк-

Таблица 3

### Характеристика последствий поражения эндотелия сосудов при герпесвирусных инфекциях

Table 3

#### Characteristics of the consequences of vascular endothelial dysfunction in herpesvirus infections

№ п/п	Герпесвирусная инфекция	Последствия
1	ЦМВ-инфекция	При поражении КЭ способствует развитию провоспалительного состояния в организме, сопровождающегося экспрессией молекул адгезии и секрецией цитокинов и хемокинов, стимулирующих миграцию лейкоцитов в очаги повреждения. Формирующееся состояние лежит в основе формирования атеросклероза, трансплантационной васкулопатии и других сосудистых заболеваний [71]. Вызывает ДЭ и потенциально нарушает барьерную функцию эндотелия. Не исключена роль в образовании микротромбов [72]
2	ВЭБ-инфекция	Инфицирование КЭ. Изменения в КЭ, которые способствуют ДЭ и воспалению, что приводит к развитию различных сосудистых поражений и заболеваний [70]
3	ВГЧ-6-инфекция	Поражение КЭ приводит к выработке провоспалительных цитокинов и повышению регуляции молекул адгезии [73]

**Реактивация герпесвирусов и Long COVID.** *Взаимосвязь микрососудистой ДЭ, нейровоспаления и реактивации герпесвирусов человека.* Потенциальным фактором, способствующим стойкому нейровоспалению при Long COVID, является реактивация латентных ВЭБ и ЦМВ, которые обладают высокой тропностью к анатомическим структурам и клеткам ЦНС, КЭ сосудов, а реактивация этих вирусов при синергическом влиянии SARS-CoV-2 (в том числе инфицирование КЭ) может усилить ДЭ, вызвать дополнительные иммунные реакции и активацию микроглии с поддержанием процессов нейровоспаления [74–76]. Заражение SARS-CoV-2 может привести к реактивации латентных герпесвирусных инфекций и дополнительному повреждению ЦНС за счет усиления окислительного и нитрозативного стресса, ослабления антиоксидантной защиты, активации системы иммунного ответа, повышения риска активации микроглии и нейровоспаления (повреждение нейронов, опосредованное повышенным уровнем выработки антител, нацеленных на нейрональные антигены).

В исследовании S. Weber и соавт. (2022) при проведении комплексного анализа показателей серопозитивности к ЦМВ среди пациентов с различной степенью тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2, была отмечена более высокая серопозитивность

нули возможную иммуномодулирующую роль герпесвируса в патогенезе COVID-19 [78]. F. Frozza и соавт. при исследовании серологических реакций в ответ на ЦМВ у пациентов с COVID-19 в случаях как легкого, так и тяжелого течения заболевания, выявили иммунный сдвиг с доминированием Th17, повышением уровня специфических для ЦМВ Т-клеточных ответов CD4 и CD8-лимфоцитов, продукции цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) [79].

В ряде исследований была подтверждена тесная связь между герпесвирусными инфекциями и Long COVID, в которых авторы первую очередь упоминали те COVID-19-ассоциированные факторы, которые могут спровоцировать реактивацию латентных вирусов:

- прямое вирусное взаимодействие;
- глубокое нарушение иммунной регуляции, в том числе значительное подавление функции Т-клеток, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), что может реактивировать герпесвирусы, модулируя экспрессию вирусных генов и способствуя переходу от латентности к литическому циклу;
- системное воспаление;
- непосредственное влияние SARS-CoV-2 на реактивацию латентных герпесвирусов через молекулярные взаимодействия;

— возможность вирусных белков SARS-CoV-2 взаимодействовать с клеточными путями, которые регулируют вирусную латентность [80].

В исследовании Z. Liu и соавт. (2023) ранее инфицированных SARS-CoV-2 пациентов разделили на подгруппы в зависимости от тяжести их состояний после COVID-19 (легкое, тяжелое, без хронических симптомов). Эти группы сравнивали со здоровыми донорами и пациентами с МЭ/СХУ. Был выявлен значительно более высокий титр IgG против ВЭБ и ВПГ-1 в группах после COVID-19 по сравнению со здоровыми донорами. Кроме того, в подгруппе МЭ/СХУ наблюдались повышенные титры антител к ВГЧ-6 типа, что указывает на возможную связь между этими вирусными инфекциями и сохранением симптомов у пациентов с Long COVID [81].

*Патогенетические пересечения реактивации герпесвирусов и Long COVID.* Реактивация герпесвирусов в контексте COVID-19 имеет значительные полиморфные патофизиологические и клинические последствия: у пациентов может развиваться ряд симптомов, которые совпадают с симптомами Long COVID или усугубляют их, например, усталость, когнитивные нарушения и заболевания воспалительного генеза.

ЦМВ рассматривается как косвенный фактор, способствующий продолжительному сохранению иммунной дисрегуляции («иммуностарение» специфических для ЦМВ Т-клеток с потерей экспрессии CD28, накоплением CD57 и KLRG1 и др., что снижает эффективность иммунного ответа против SARS-CoV-2), аутоиммунных реакций, воспаления и повреждения тканей посредством молекулярной мимикрии, симптомов Long COVID [78]. Реактивация ЦМВ даже без значительной виремии также может играть роль в формировании когнитивного дефицита, «тумана в голове» и мышечно-скелетного синдрома, связанных с Long COVID [82, 83].

ЦМВ наряду с воздействием SARS-CoV-2 может стать дополнительным фактором поражения КЭ, развития хронической ДЭ, нарушений эндотелий-зависимой регуляции кровотока и функции эндотелиального барьера, что особенно актуально, учитывая растущую важность микрососудистых нарушений в патогенезе Long COVID [84–86].

Постоянное присутствие и активность вируса в КЭ могут поддерживать провоспалительное и протромботическое состояние, способствуя персистенции «тумана в голове», развитию сердечно-сосудистых нарушений. Как было показано ранее, выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов

может привести к слабовыраженному нейровоспалению и нарушению регуляции мозгового кровотока — нейроваскулярным последствиям, обычно наблюдаемым у пациентов с Long COVID. Более того, реактивация ЦМВ в КЭ сосудов мозга может нарушить целостность ГЭБ, в результате чего периферические воспалительные медиаторы и иммунные клетки будут способны проникать в ЦНС [87, 88].

В настоящее время известно о наличии синергизма между SARS-CoV-2 и *вирусом Эпштейна–Барр*. Воздействие SARS-CoV-2 на рецептор АПФ2, к которому он проявляет тропизм, стимулирует транскрипционный активатор Z, который, в свою очередь, способствует реактивации ВЭБ, одновременно, реактивация ВЭБ, способствует увеличению экспрессии АПФ2 на КЭ, и соответственно проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетки. ВЭБ-виремия ранее была зафиксирована среди госпитализированных, тяжелобольных пациентов с COVID-19 и может стать провоцирующим фактором для развития Long COVID [89, 90].

В одном из исследований проводилось серологическое обследование, направленное на количественную оценку антител к ЦМВ и ВЭБ у 280 взрослых, после перенесенного COVID-19. Результаты показали, что усталость и нейрокогнитивная дисфункция были значительно связаны с обнаружением раннего антигена (EA IgG EBV) или с высокими уровнями ядерного антигена (EBNA). В другой работе распространенность реактивации ВЭБ была исследована у пациентов через 21–90 дней и более 90 дней после заражения SARS-CoV-2. Результаты показали, что у 30,3% пациентов были повышены титры антител к ВЭБ, что предполагало сходство симптоматики между реактивацией ВЭБ и состояниями после COVID-19. Напротив, в рамках австрийского исследования с участием 400 ранее инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, из которых у 72 развился Long COVID, не обнаружилось виремии ВЭБ у пациентов с Long COVID и не выявилось существенных различий в серологических результатах в отношении ВЭБ между пациентами с Long COVID и без него [91]. Аналогичные выводы были сделаны в другом исследовании, где молекулярно-генетические методики не позволили обнаружить ВЭБ в промывных водах горла, кале и образцах крови у пациентов с неврологическими симптомами после COVID-19. Однако в исследовании Н. И. Косяковой (2024), в котором приняли участие и были подвержены динамическому клиническому наблюдению, ПЦР-

диагностике герпесвирусных инфекций и определению иммунологических показателей 208 человек в течение 24 месяцев, была продемонстрирована высокая частота реактивации вирусов герпеса, в особенности ВЭБ. При этом активация хронической ВЭБ-инфекции наблюдалась при любом варианте течения COVID-19, и ее клинические проявления мало зависели от тяжести предшествующего инфекционного процесса. В клинической картине ВЭБ-инфекции отмечались более выраженные симптомы интоксикации, стойкая субфебрильная температура, лимфоаденопатия и неоднозначные нарушения в системе противовирусной защиты организма, в системе интерферонового статуса [92].

Проведенные исследования подчеркивают необходимость дальнейших изучений роли ВЭБ в развитии Long-COVID. Учитывая противоречивость полученных ранее результатов, реактивацию ВЭБ возможно рассматривать не как основную причину, а как способствующий фактор, провоцирующий развитие Long COVID. Известно, что системные эффекты ВЭБ предрасполагают к развитию провоспалительных и протромботических состояний, которое может усугубить сосудистую и эндотелиальную дисфункцию, формируя стойкие сердечно-сосудистые и системные симптомы, наблюдаемые при Long COVID, такие как дистония, нарушения сердечного ритма, усталость и непереносимость физических нагрузок. Понимание роли реактивации ВЭБ в патогенезе Long COVID имеет решающее значение для разработки комплексных стратегий лечения [93].

**ВГЧ-6.** Реактивация ВГЧ-6 в условиях иммунного стресса во время или после острой инфекции SARS-CoV-2, способность инфицировать КЭ, нейротропный потенциал вируса могут внести значительный вклад в патогенез Long COVID [94]. В ЦНС реактивация ВГЧ-6 может потенциально способствовать нейровоспалению и когнитивному дефициту, наблюдаемым при Long COVID. Не исключается, что ВГЧ 6 типа может быть триггерным фактором в развитии аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза [22, 95].

Все чаще в научных исследованиях находит подтверждение роль ВГЧ-6 как основного этиологического фактора в патогенезе МЭ/СХУ, подчеркивается важность изучения вклада ВГЧ-6 в поражении мелких кровеносных сосудов, в формировании сложной симптоматики, наблюдаемой при Long COVID [96, 97].

**Заключение.** В настоящее время диагностика такого состояния, как постковидный синдром или Long COVID в его затяжном проявлении, вызывает существенные затруднения. Разнородность клинических симптомов, непонимание четких патогенетических механизмов Long COVID значительно затрудняет разработку эффективных методов лечения и реабилитации таких пациентов.

В силу высокой встречаемости герпесвирусных возбудителей в общей популяции людей, иммунологической зависимости ассоциированных с ними заболеваний и известным воздействием SARS-CoV-2 на защитные силы организма, именно их реактивация кажется наиболее вероятной причиной или осложняющим фактором в развитии Long COVID-19. Наравне с этим важно отметить и выраженную схожесть проявлений постковидного синдрома и фазы реактивации лимфотропных герпесвирусов, вероятность взаимного маскирования симптомов, затрудняющих дифференциальную диагностику. В ряде работ демонстрируются нечастые проявления герпесвирусной виремии, однако многие из них имели факторы, ограничивающие исследования, такие как отсутствие однородности в применяемых методиках, малые размеры выборок или др.

Дальнейшие исследования необходимы для выяснения точных механизмов, с помощью которых эти вирусы взаимодействуют и способствуют формированию Long COVID. Для подтверждения этих результатов и определения конкретных терапевтических целей необходимо проведение крупномасштабных когортных исследований в перспективе.

\* \* \*

*Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества. <https://rscf.ru/project/23-45-10017>.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. 464 с.: ил. [Consequences of the COVID-19 pandemic / edited by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Educational Center, 2023. 464 p.: ill. (In Russ.)].
2. Gáspár Z., Szabó B.G., Ceglédi A. et al. Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *GeroScience*. 2025. Vol. 47. P. 167–187. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01323-9>.

3. Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes // *GeroScience*. 2020. Vol. 42. P. 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Provisional Death Counts for Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/index.htm>. Accessed on 06/23/2024.
5. Russell S.J., Parker K., Lehoczki A. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (long COVID) in older adults // *GeroScience*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01227-8>.
6. WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Accessed at 31.03.2025.
7. Saito S., Shahbaz S., Luo X., Osman M., Redmond D., Cohen Tervaert J.W., Li L., Elahi S. Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome // *Front Immunol*. 2024. Vol. 15. P. 1341843. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341843>.
8. Bello-Chavolla O.Y., Fermin-Martinez C.A., Ramirez-Garcia D., Vargas-Vazquez A., Fernandez-Chirino L., Basile-Alvarez M.R., Sanchez-Castro P., Nunez-Luna A., Antonio-Villa N.E. Prevalence and determinants of post-acute sequelae after SARS-CoV-2 infection (Long COVID) among adults in Mexico during 2022: a retrospective analysis of nationally representative data // *Lancet Reg. Health Am*. 2024. Vol. 30. P. 100688. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100688>.
9. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., Dani M., Ford E., Hull J.H., Lim P.B., McNarry M., Morten K., O'Sullivan O. et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery // *Exp. Physiol*. 2023. Vol. 108. P. 12–27. <https://doi.org/10.1113/EP090802>.
10. Chilunga F.P., Appelman B., van Vugt M., Kalverda K., Smelee P., van Es J., Wiersinga W.J., Rostila M., Prins M., Stronks K. et al. Differences in incidence, nature of symptoms, and duration of long COVID among hospitalised migrant and non-migrant patients in the Netherlands: a retrospective cohort study // *Lancet Reg. Health Eur*. 2023. Vol. 29. P. 100630. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100630>.
11. Tsai J., Grace A., Espinoza R. et al. Incidence of long COVID and associated psychosocial characteristics in a large U.S. city // *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2024. Vol. 59. P. 611–619. <https://doi.org/10.1007/s00127-023-02548-3>.
12. Боева Е.В., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Симбирцев А.С. Глава 15. Анализ вспышек коронавирусных инфекций и пандемии COVID-19 // *Эпидемии и народонаселение России* / Н. А. Беляков, С. Ф. Багненко, Т. Н. Трофимова, А. А. Тотолян, Э. К. Айламазян и др.: под ред. Н. А. Белякова. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2024. 544 с.: ил. [Boeva E.V., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Simbirtsev A.S. Chapter 15. Analysis of outbreaks of coronavirus infections and the COVID-19 pandemic // *Epidemics and population of Russia* / N. A. Belyakov, S. F. Bagnenko, T. N. Trofimova, A. A. Totolyan, E. K. Aylamazyan et al.: ed. N. A. Belyakov. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Educational Center, 2024. 544 p.: ill. (In Russ.)].
13. Shanbehzadeh S., Zanjari N., Yassin M., Yassin Z., Tavahomi M. Association between long COVID, functional activity, and health-related quality of life in older adults // *BMC Geriatr*. 2023. Vol. 23. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03757-w>.
14. Fung K.W., Baye F., Baik S.H., Zheng Z., McDonald C.J. Prevalence and characteristics of long COVID in elderly patients: an observational cohort study of over 2 million adults in the US // *PLoS Med*. 2023. Vol. 20. e1004194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004194>.
15. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. Evolution of the COVID-19 pandemic / ed. by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Educational Center, 2021. 410 p. (In Russ.)].
16. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 7–21 [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1. *HIV infection and immunosuppression*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 7–21 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>.
17. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Симмакина О.Е., Рассохин В.В. Динамика пандемии COVID-19 и формирование постковидного периода в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 7–19 [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Simakina O.E., Rassokhin V.V. The dynamics of the COVID-19 pandemic and formation of the post-covid period in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, Vol. 13, No. 2, pp. 7–19 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-7-19>.
18. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А., Боева Е.В., Бобрешова А.С., Халезова Н.Б., Кушнир Я.Б., Норка А.О. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 53–62. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Totolyan N.A., Boeva E.V., Bobreshova A.S., Khalezova N.B., Kushnir Ya.B., Norka A.O. Delayed mental, neurological and somatic disorders associated with COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 4, pp. 53–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62>.
19. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis // *J. Neurol. Sci*. 2022 Vol. 434. P. 120–162.
20. Campen C., Visser F.C. Long-Haul COVID patients: prevalence of POTS are reduced but cerebral blood flow abnormalities remain abnormal with longer disease duration // *Healthcare (Basel)*. 2022. Vol. 15, No. 4. P. 10. <https://doi.org/10.3390/healthcare10102105>.

21. Altmann D.M., Whettlock E.M., Liu S., Arachchillage D.J., Boyton R.J. The immunology of long COVID // *Nat. Rev. Immunol.* 2023. Vol. 23. P. 618–634. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>.
22. Vojdani A., Vojdani E., Saidara E., Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID // *Viruses.* 2023. Jan 31. Vol. 15, No. 2. P. 400. doi: 10.3390/v15020400. PMID: 36851614; PMCID: PMC9967513.
23. Lee M.H., Perl D.P., Steiner J., Pasternack N., Li W., Maric D., Safavi F., Horkayne-Szakaly I., Jones R., Stram M.N. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain.* 2022. Vol. 145. P. 2555–2568. <https://doi.org/10.1093/brain/awac151>.
24. Qiao H., Deng X., Qiu L., Qu Y., Chiu Y., Chen F., Xia S., Muenzel C., Ge T., Zhang Z. et al. SARS-CoV-2 induces blood-brain barrier and choroid plexus barrier impairments and vascular inflammation in mice // *J. Med. Virol.* 2024. Vol. 96. e29671. <https://doi.org/10.1002/jmv.29671>.
25. Nicolai L., Kaiser R., Stark K. Thromboinflammation in long COVID—the elusive key to postinfection sequelae? // *J. Thromb. Haemost.* 2023. Vol. 21. P. 2020–2031. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.04.039>.
26. Prasad M., Leon M., Lerman L.O., Lerman A. Viral endothelial dysfunction: a unifying mechanism for COVID-19 // *Mayo Clin. Proc.* 2021. Vol. 96. P. 3099–108. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.06.027>.
27. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou TG., Haidich AB., Tsaousi G., Ntousopoulos V. et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: a prospective cohort study // *Vascul. Pharmacol.* 2022. Vol. 144. P. 106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>.
28. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 192. P. 546–553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
29. Owens C.D., Bonin Pinto C., Detwiler S., Olay L., Pinaffi-Langley A., Mukli P., Peterfi A., Szarvas Z., James J.A., Galvan V. et al. Neurovascular coupling impairment as a mechanism for cognitive deficits in COVID-19 // *Brain Commun.* 2024. Vol. 6: fcae080. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae080>.
30. Greene C., Connolly R., Brennan D., Laffan A., O'Keefe E., Zaporojan L., O'Callaghan J., Thomson B., Connolly E., Argue R. et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment // *Nat. Neurosci.* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01576-9>.
31. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27. P. 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
32. Рассохин В.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Боева Е.В., Книжникова А.А., Норка А.О., Халезова Н.Б., Беляков Н.А. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2024. Т. 16, № 4. С. 7–16. [Rassokhin V.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Boeva E.V., Knizhnikova A.A., Norka A.O., Khalezova N.B., Belyakov N.A. Immune dysregulation in long covid may contribute to the development of neurological disorders through the effects of cytokines. *HIV infection and immunosuppression*, 2024, Vol. 16, No. 4, pp. 7–16 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.
33. Reinhold D., Farztdinov V., Yan Y., Meisel C., Sadlowski H., Kuhn J., Perschel F.H., Endres M., Duzel E., Vielhaber S. et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid proteome. RNA and inflammation // *J. Neuroinflammation.* 2023. Vol. 20. P. 30. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02711-2>.
34. Duindam H.B., Mengel D., Kox M., Gopfert J.C., Kessels R.P.C., Synofzik M., Pickkers P., Abdo W.F. Systemic inflammation relates to neuroaxonal damage associated with long-term cognitive dysfunction in COVID-19 patients // *Brain Behav. Immun.* 2024. Vol. 117. P. 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.002>.
35. Nuber-Champier A., Cionca A., Breville G., Voruz P., de Alcantara I.J., Allali G., Lalive P.H., Benzakour L., Lovblad K.O., Braillard O. et al. Acute TNFalpha levels predict cognitive impairment 6–9 months after COVID-19 infection // *Psychoneuroendocrinology.* 2023. Vol. 153. P. 106104. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106104>.
36. Fernandez-Castaneda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J., Yalcin B., Taylor K.R., Dutton S., Acosta-Alvarez L. et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain // *bioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453>.
37. Boesl F., Goeraci Y., Gerhard A., Bremer B., Raeder V., Schweitzer F., Hoppmann U., Behrens J., Bellmann-Strobl J., Paul F. et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with neurological manifestations in post-COVID-19 syndrome // *J. Neurol.* 2024. Vol. 271. P. 59–70. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12092-4>.
38. Bonilla H., Tian L., Marconi V.C., Shafer R., McComsey G.A., Miglis M., Yang P., Bonilla A., Eggert L., Geng L.N. Low-dose naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19 // *Int. Immunopharmacol.* 2023. Vol. 124. P. 110966. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110966>.
39. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.: ил. [Human herpesvirus infections: a guide for doctors / ed. by V. A. Isakov. 2<sup>nd</sup> ed., revised and enlarged. St. Petersburg: SpetsLit, 2013. 670 p.: ill. (In Russ.)]. ISBN 978-5-299-00454-0.

40. Whitley R.J. Herpesviruses // Whitley R.J. *Medical Microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Chapter 68.
41. White D.W., Suzanne Beard R., Barton E.S. Immune modulation during latent herpesvirus infection // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 245. P. 189–208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01074.x>.
42. Неверов В.А. Модификация течения постковидного синдрома, ассоциированная с реактивацией хронической персистирующей Эпштейна–Барр вирусной инфекции и обострением хронического ринофаринготонзиллита смешанной этиологии // *Российский семейный врач*. 2023. Т. 27, № 1. С. 51–56. [Neverov V.A. Modification of the course of post-COVID syndrome associated with reactivation of chronic persistent Epstein–Barr virus infection and chronic nasopharyngotonsillitis of mixed etiology. *Russian Family Doctor*, 2023, Vol. 27, No. 1, pp. 51–56 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/RFD217717>.
43. Thomas S.K., Gough G., Latchman D.S., Coffin R.S. Herpes simplex virus latency-associated transcript encodes a protein which greatly enhances virus growth, can compensate for deficiencies in immediate-early gene expression, and is likely to function during reactivation from virus latency // *J. Virol.* 1999. Vol. 73. P. 6618–6625. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.8.6618-6625.1999>.
44. Rauwel B., Jang S.M., Cassano M. et al. Release of human cytomegalovirus from latency by a KAP1/TRIM28 phosphorylation switch // *Elife*. 2015. Vol. 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.06068>.
45. Groves I.J., Matthews S.M., O'Connor C.M. Host-encoded CTCF regulates human cytomegalovirus latency via chromatin looping // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2024. Vol. 121. e2315860121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2315860121>.
46. Liu X.F., Wang X., Yan S. et al. Epigenetic control of cytomegalovirus latency and reactivation // *Viruses*. 2013. Vol. 5. P. 1325–1345. <https://doi.org/10.3390/v5051325>.
47. Nikolich-Zugich J., Cicin-Sain L., Collins-McMillen D. et al. Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases, and aging // *Geroscience*. 2020. Vol. 42. P. 495–504. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00170-8>.
48. Sandhu P.K., Buchkovich N.J. Human Cytomegalovirus decreases major histocompatibility complex class II by regulating class II transactivator transcript levels in a myeloid cell line // *J. Virol.* 2020. Vol. 94. <https://doi.org/10.1128/JVI.01901-19>.
49. Diggins N.L., Hancock M.H. HCMV miRNA targets reveal important cellular pathways for viral replication, latency, and reactivation // *Noncoding RNA*. 2018. Vol. 4. <https://doi.org/10.3390/ncrna4040029>.
50. Abdalla A.E., Mahjoob M.O., Abosalif K.O.A., Ejaz H., Alameen A.A.M., Elsaman T. Human cytomegalovirus-encoded microRNAs: a master regulator of latent infection // *Infect. Genet. Evol.* 2020. Vol. 78. 104119. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104119>.
51. Goodrum F. The complex biology of human cytomegalovirus latency // *Adv. Virus Res.* 2022. Vol. 112. P. 31–85. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2022.01.001>.
52. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease // *Cell*. 2022. Vol. 185. P. 3652–3670. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>.
53. Смирнова К.В., Дидук С. В., Сеньюта Н. Б., Гурцевич В. Э. Молекулярно-биологические свойства гена *lmp1* вируса Эпштейна–Барр: структура, функции и полиморфизм // *Вопросы вирусологии*. 2015. № 3. [Smirnova K.V., Diduk S.V., Senyuta N.B., Gurtsevitch V.E. Molecular biological properties of the Epstein-Barr virus LMP1 gene: structure, function and polymorphism. *Problems of Virology*, 2015, Vol. 60, pp. 5–13 (In Russ.)].
54. Wen K.W., Wang L., Menke J.R., Damania B. Cancers associated with human gammaherpesviruses // *FEBS J.* 2022. Vol. 289. P. 7631–7669. <https://doi.org/10.1111/febs.16206>.
55. Gloghini A., Dolcetti R., Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology // *Semin. Cancer Biol.* 2013. Vol. 23. P. 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.004>.
56. Рассохин В.В., Некрасова А.В. Патогенетические параллели и клинические взаимосвязи ВИЧ-инфекции и лимфомы Ходжкина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, No 1. С. 7–22. [Rassokhin V.V., Nekrasova A.V. Pathogenetic parallels and clinical relationships of HIV infection and Hodgkin's lymphoma. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 1, pp. 7–22 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-7-22>.
57. Bhagavathi S., Wilson J.D. Primary central nervous system lymphoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132. P. 1830–1834. <https://doi.org/10.5858/132.11.1830>.
58. Bjornevik K., Munz C., Cohen J.I., Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications // *Nat. Rev. Neurol.* 2023. Vol. 19. P. 160–171. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00775-5>.
59. Dioverti M.V., Razonable R.R. Cytomegalovirus // *Microbiol. Spectr.* 2016. Vol. 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
60. Wills M.R., Poole E., Lau B., Krishna B., Sinclair J.H. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? // *Cell Mol. Immunol.* 2015. Vol. 12. P. 128–138. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.75>.
61. Kitamura N., Abbas K., Nathwani D. Public health and social measures to mitigate the health and economic impact of the COVID-19 pandemic in Turkey, Egypt, Ukraine, Kazakhstan, and Poland during 2020–2021: situational analysis // *BMC Public Health*. 2022. Vol. 22. P. 991. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13411-6>.

62. Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T., Natt B., Bhattacharya D., Fain M.J. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes // *Geroscience*. 2020. Vol. 42. P. 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>.
63. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6 // *Viruses*. 2017. Vol. 9. <https://doi.org/10.3390/v9070194>.
64. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2020. 316 с. [Mardarly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinical features and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention. Orekhovo-Zuyevo: Publishing house State Humanitarian and Technological University, 2020. 316 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-87471-360-4. EDN BRNQXO.
65. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7 // *Microbiol. Spectr.* 2016. Vol. 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015>.
66. Ariza M.E. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. <https://doi.org/10.3390/biom11020185>.
67. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // *Инфекция и иммунитет*. 2015. Т. 5, № 1. С. 7–14. [Nikolskiy M.A., Golubcova V.S. Chromosomally integrated Human herpesvirus 6. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2015, Vol. 5, No. 1, pp. 7–14 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14.
68. Thomasini R.L., Pereira D.S., Pereira F.S.M., Mateo E.C., Mota T.N., Guimaraes G.G., Pereira L.S.M., Lima C.X., Teixeira M.M., Teixeira A.L.J. Aged-associated cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation and cytomegalovirus relationship with the frailty syndrome in older women // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. e0180841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180841>.
69. Leskov I.L., Whitsett J., Vasquez-Vivar J., Stokes K.Y. NAD(P)H oxidase and eNOS play differential roles in cytomegalovirus infection-induced microvascular dysfunction // *Free Radic Biol. Med.* 2011. Vol. 51. P. 2300–2308. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.039>.
70. Indari O., Tiwari D., Tanwar M., Kumar R., Jha H.C. Early biomolecular changes in brain microvascular endothelial cells under Epstein-Barr virus influence: a Raman microspectroscopic investigation // *Integr. Biol. (Camb.)*. 2022. Vol. 14. P. 89–97. <https://doi.org/10.1093/intbio/zyac009>.
71. Vallbracht K.B., Schwimmbeck P.L., Kuhl U., Seeberg B., Schultheiss H.P. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation of systemic arteries is impaired in patients with myocardial virus persistence // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 2938–2945. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146891.31481.CF>.
72. O'Connor S., Taylor C., Campbell L.A., Epstein S., Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // *Emerg. Infect. Dis.* 2001. Vol. 7. P. 780–788.
73. King C., Patel R., Mendoza C., Walker J.K., Wu E.Y., Moss P., Morgan M.D., O'Dell Bunch D., Harper L., Chanouzas D. Cytomegalovirus infection is a risk factor for venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis // *Arthritis Res. Ther.* 2022. Vol. 24. P. 192. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02879-7>.
74. Caruso A., Rotola A., Comar M., Favilli F., Galvan M., Tosetti M., Campello C., Caselli E., Alessandri G., Grassi M. et al. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines // *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 67. P. 528–533. <https://doi.org/10.1002/jmv.10133>.
75. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation // *Pathogens*. 2021. Vol. 10. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>.
76. Cheng J., Ke Q., Jin Z., Wang H., Kocher O., Morgan J.P., Zhang J., Crumpacker C.S. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure // *PLoS Pathog.* 2009. Vol. 5. e1000427. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000427>.
77. Firth C., Harrison R., Ritchie S., Wardlaw J., Ferro C.J., Starr J.M., Deary I.J., Moss P. Cytomegalovirus infection is associated with an increase in systolic blood pressure in older individuals // *QJM*. 2016. Vol. 109. P. 595–600. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw026>.
78. Weber S., Kehl V., Erber J., Wagner K.I., Jetzlsperger A.M., Burrell T., Schober K., Schommers P., Augustin M., Crowell C.S. et al. CMV seropositivity is a potential novel risk factor for severe COVID-19 in non-geriatric patients // *PLoS One*. 2022. Vol. 17. e0268530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268530>.
79. Fischer D.S., Ansari M., Wagner K.I., Jarosch S., Huang Y., Mayr C.H., Strunz M., Lang N.J., D'Ippolito E., Hammel M. et al. Single-cell RNA sequencing reveals ex vivo signatures of SARS-CoV-2-reactive T cells through 'reverse phenotyping' // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. P. 4515. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24730-4>.
80. Frozza F.T.B., Fazolo T., de Souza P.O., Lima K., da Fontoura J.C., Borba T.S., Polese-Bonato M., Kern L.B., Stein R.T., Pawelec G., Bonorino C. A high CMV-specific T cell response associates with SARS-CoV-2-specific IL-17 T cell production // *Med. Microbiol. Immunol.* 2023. Feb. Vol. 212, No. 1. P. 75–91. doi: 10.1007/s00430-022-00758-1.
81. Altmann D.M., Whettlock E.M., Liu S., Arachchilage D.J., Boyton R.J. The immunology of long COVID // *Nat. Rev. Immunol.* 2023. Vol. 23. P. 618–634. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>.

82. Liu Z., Hollmann C., Kalanidhi S., Grothey A., Keating S., Mena-Palomo I., Lamer S., Schlosser A., Kaiping A., Scheller C. et al. Increased circulating fibronectin, depletion of natural IgM and heightened EBV, HSV-1 reactivation in ME/CFS and long COVID // *medRxiv*. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.06.23.23291827>.
83. Muller L., Di Benedetto S. Immunosenescence and cytomegalovirus: exploring their connection in the context of aging, health, and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. <https://doi.org/10.3390/ijms25020753>.
84. Mason G.M., Jackson S., Okecha G., Poole E., Sissons J.G., Sinclair J., Wills M.R. Human cytomegalovirus latency-associated proteins elicit immune-suppressive IL-10 producing CD4(+) T cells // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9. e1003635. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003635>.
85. Lebedeva A., Maryukhnich E., Grivel J.C., Vasilieva E., Margolis L., Shpektor A. Productive cytomegalovirus infection is associated with impaired endothelial function in ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Med.* 2020. Vol. 133. P. 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.021>.
86. Gerna G., Lilleri D., Fornara C., d'Angelo P., Baldanti F. Relationship of human cytomegalovirus-infected endothelial cells and circulating leukocytes in the pathogenesis of disseminated human cytomegalovirus infection: a narrative review // *Rev. Med. Virol.* 2024. Vol. 34. e2496. <https://doi.org/10.1002/rmv.2496>.
87. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I. et al. Long COVID-19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study // *Front Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. P. 745758. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.745758>.
88. Blomberg J., Rizwan M., Bohlin-Wiener A., Ellaitouri A., Julin P., Zachrisson O., Rosen A., Gottfries C.G. Antibodies to human herpesviruses in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01946>.
89. Chapenko S., Krumina A., Logina I., Rasa S., Chistjakovs M., Sultanova A., Viksna L., Murovska M. Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *Adv. Virol.* 2012. Vol. 2012. 205085. <https://doi.org/10.1155/2012/205085>.
90. Nunn A.V.W., Guy G.W., Botchway S.W., Bell J.D. SARS-CoV-2 and EBV: the cost of a second mitochondrial «whammy»? // *Immun. Ageing.* 2021. Vol. 18. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12979-021-00252-x>.
91. Peluso M.J., Deveau T.M., Munter S.E., Ryder D., Buck A., Beck-Engeser G., Chan F., Lu S., Goldberg S.A., Hoh R. et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID // *J. Clin. Invest.* 2023. Vol. 133. <https://doi.org/10.1172/JCI163669>.
92. Hoeggerl A.D., Nunhofer V., Lauth W., Badstuber N., Held N., Zimmermann G., Grabmer C., Weidner L., Jungbauer C., Lindlbauer N. et al. Epstein-Barr virus reactivation is not causative for post-COVID-19-syndrome in individuals with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 disease course // *BMC Infect. Dis.* 2023. Vol. 23. P. 800. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08820-w>.
93. Косьякова Н.И. Герпес-вирусная Эпштейна–Барр инфекция в постковидном периоде // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2024. № 3. С. 16–21. [Kosyakova N.I. Herpesvirus epstein-barr virus infection and postcovid-19 syndrome. *International Journal of Applied and Fundamental research*, 2024, No. 3, pp. 16–21 (In Russ.)].
94. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease // *Cell*. 2022. Sep 29. Vol. 185, No. 20, pp. 3652–3670. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026.
95. Brooks B., Tancredi C., Song Y., Mogus A.T., Huang M.W., Zhu H., Phan T.L., Zhu H., Kadl A., Woodfolk J. et al. Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 reactivation in acute COVID-19 patients // *Viruses*. 2022. Vol. 14. <https://doi.org/10.3390/v14091872>.
96. Akhyani N., Berti R., Brennan M.B., Soldan S.S., Eaton J.M., McFarland H.F., Jacobson S. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV-6) increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 182. P. 1321–1325. doi: 10.1086/315893.
97. Williams M.V., Cox B., Ariza M.E. Herpesviruses dUTPases: a new family of pathogen-associated molecular pattern (PAMP) proteins with implications for human disease // *Pathogens*. 2016. Vol. 6. <https://doi.org/10.3390/pathogens6010002>.
98. Maltsev D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis // *Microbiol. Immunol.* 2022. Vol. 66. P. 193–199. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12966>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.04.2025 г.

**Авторство:** вклад в концепцию и план исследования — Е. В. Боева, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков. Вклад в сбор материала, анализ данных и выводы — Е. В. Боева, А. Р. Иванова, А. О. Норка, А. А. Книжникова, З. Р. Коробова, Н. А. Арсентьева. Вклад в подготовку рукописи — Е. В. Боева, В. В. Рассохин, А. О. Норка, А. А. Книжникова, З. Р. Коробова, Н. А. Арсентьева, А. Р. Иванова, А. М. Клементьев, Н. А. Беляков.

**Сведения об авторах:**

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры социально значимых

- инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000–0003–0452–747;
- Рассохин Вадим Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gasdoc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101; SPIN-код 419–014;
- Норка Анна Олеговна* — кандидат медицинских наук, врач-невролог федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: norka-anna@mail.ru; ORCID 0000–0001–6483–7043; SPIN-код 5450–4331;
- Книжникова Анастасия Александровна* — медицинский психолог отделения хронической вирусной инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; аспирант кафедры общей и клинической психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nasya.sur@yandex.ru; ORCID 0009–0005–0049–8448; SPIN-код 5816–0529;
- Коробова Зоя Романовна* — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: zoia-korobova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0535–5014;
- Арсентьева Наталья Александровна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru; ORCID 0000–0003–2490–308X;
- Иванова Анастасия Романовна* — лаборант отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: Shinvy@inbox.ru; ORCID 0000–0002–4794–7475;
- Клементьев Александр Максимович* — врач-инфекционист государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 191124, Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика, д. 10–12, стр. 11; e-mail: aklementev96@mail.ru;
- Беляков Николай Алексеевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; SPIN-код 5974–2630.