

ENTEROVIRAL INFECTION AND ITS RELATIONSHIP WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES

Mallakhodjaev Anvarkhon Adibkhonovich

Samarkand State Medical University, Uzbekistan

[\(mallakhodjaev@gmail.com\)](mailto:mallakhodjaev@gmail.com)

Abstract: Neurodegenerative diseases (NDDs) are becoming increasingly common. They are associated with protein metabolism and structural changes, which lead to the death of neuronal cells. Viral infections affect these cellular processes and can become an etiopathological factor in neurological diseases. Enteroviruses (EV) often infect the central nervous system (CNS). Inflammation, disruption of the host autophagy machinery, and deregulation and protein accumulation/misfolding are the major changes observed following EV infection. We therefore discuss the most recent findings on this issue, exploring the possible role of EVs in the development of NDD.

Key words: enterovirus; neurodegenerative diseases; amyotrophic lateral sclerosis; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются крайне тяжелыми заболеваниями и наиболее распространенной причиной тяжелой и фатальной деменции. Тауопатии, синуклеинопатии и протеинопатии TDP-43 являются наиболее распространенными НДЗ и могут быть классифицированы в первую очередь по клиническим признакам и анатомическому распределению нейродегенерации. Эти расстройства имеют патологические признаки, включая потерю определенных групп нейронов в некоторых областях мозга и повреждение сетевых синаптических связей, что приводит к снижению функции мозга. Кроме того, недавние исследования показывают, что нейровоспаление имеет решающее значение для патогенеза и прогрессирования НДЗ. Еще одним из признаков НДЗ является увеличение внутри- и внеклеточных амилоидных отложений. Амилоидные отложения представляют собой хорошо упорядоченные агрегаты неправильно свернутых белков, которые спонтанно собираются в олигомеры и реорганизуются в богатые бета-слоями фибриллы. Кроме того, окислительный стресс, запрограммированная гибель клеток и протеотоксический стресс, связанный с изменениями в убиквитин-протеасомной и аутофагосомно-лизосомальной системах, существенно влияют на прогрессирование нефропатий.

Большинство неврологических заболеваний возникают спорадически и считаются многофакторными заболеваниями, связанными со старением и сложным взаимодействием эпигенетических факторов, таких как генетика, биологические сети (взаимоотношения между людьми и другими организмами) и проблемы окружающей среды. Наше понимание того, как эти факторы способствуют развитию НДЗ, необходимо улучшить. В последние

годы были проведены многочисленные исследования НДЗ и патогенных организмов. Результаты исследований показали, что вирусы в основном были описаны как факторы риска развития нейродегенерации и деменции. Кроме того, новые данные свидетельствуют о том, что изменения, вызванные в микробиоме кишечника, могут играть значительную роль в развитии НДЗ. Например, многие вирусные инфекции могут вызывать дисбаланс оси микробиом-кишечник-мозг (дисбактериоз) и связаны с нейродегенерацией либо напрямую (через вирусную инфекцию нервных клеток), либо косвенно, поскольку вирусная инфекция может вызвать системное воспаление, увеличивая проницаемость кишечника, что может увеличить уровни циркулирующих липополисахаридов, вызывая высвобождение воспалительных цитокинов в центральной нервной системе.

Нейродегенеративные механизмы, связанные с вирусной инфекцией. Вирусная инфекция может в совокупности вызывать различные изменения в клеточных процессах посредством трех основных механизмов: 1. Она изменяет метаболизм белка, нарушая синтез и деградацию белка (убиквитинирование белка, деградация в протеасоме и аутофагия/аггрефагия). Она также влияет на предотвращение/коррекцию шаперонами неправильного сворачивания белка. 2. Вирусы могут напрямую взаимодействовать с белками, что приводит к структурному преобразованию, началу агрегации и образованию небольших токсичных агрегатов и амилоидных фибрилл. Эти фибриллы могут засеивать агрегацию мономеров, представляя собой процесс саморепликации. Предполагается, что различные молекулы вируса, такие как белки, липиды и нуклеиновые кислоты, демонстрируют это свойство. 3. Вирусы нарушают посттрансляционные модификации белка, модулируя функцию белка и олигомеризацию. Например, гиперфосфорилирование тау, связанное с болезнью Альцгеймера, может быть вызвано вирусной инфекцией, что приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и дисфункции клеток.

Клеточный протеостаз является результатом действия скоординированных сетей, которые поддерживают динамический баланс между трансляцией, сворачиванием и деградацией белка. Обычно клетки избегают формирования агрегатов или, если они уже существуют, клетки уничтожают их, чтобы предотвратить любые потенциально вредные эффекты. Однако сохранение стабильности протеома становится сложной задачей, когда клетки подвергаются воздействию определенных факторов окружающей среды. Вирусная инфекция является одним из таких факторов стресса, когда вирусы захватывают клеточный механизм, изменяют протеостаз, чтобы обеспечить репликацию, а затем покидают клетку, чтобы заразить другие близлежащие клетки.

Некоторые вирусы могут использовать очистку агрегатов для усиления своей репликации или избегания иммунного ответа. Белки теплового шока (HSP), такие как HSP 40, HSP 70 и HSP 90, были тщательно изучены в этой области; они участвуют в различных стадиях вирусной инфекции. Белки теплового шока играют важную роль в жизненном цикле белков, включая сворачивание

и повторное сворачивание белков, транспорт, деградацию, сборку, регуляцию активности и транслокацию, а также деполимеризацию белковых агрегатов. Взаимодействие вирусных белков с HSP может изменять пути апоптоза, в которых они участвуют, что облегчает активацию каскадов каспаз и индукцию апоптоза для высвобождения вирусов и уклонения от иммунной системы.

Кроме того, вирусы изменяют протеасомную систему, предотвращая убиквитинирование вирусных белков, что приводит к их накоплению в клетке. Таким образом, этот сценарий приводит к накоплению клеточных белков, что также вызывает их деградацию, отложение и токсичность, делая клетки более уязвимыми к неправильному сворачиванию белков. Кроме того, противовирусные клеточные реакции, включающие в себя высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, могут приводить к неправильному сворачиванию и агрегации белков, потенциально ускоряя возникновение генетических форм ND и усугубляя уже существующие аномалии.

Вирусные белки могут взаимодействовать с различными биомолекулами внутри клетки, напрямую изменяя активность некоторых белков и влияя на их растворимость и стабильность. В контексте НДЗ, например, HIV-Tat (трансактиватор транскрипционного белка ВИЧ) взаимодействует с пептидом A β *in vitro*, формируя его фибриллярную структуру и увеличивая его токсичность для культур нейронов гиппокампа. Гликопротеин В вируса простого герпеса (HSV-1) может вызывать агрегацию A β , ускоряя образование фибрилл *in vitro*, проявляя токсичность по отношению к нейрональным культурам и может усугубить нейродегенерацию *in vivo*.

Нейротропный вирус гриппа А вызывает превращение клеточного прионного белка (PrP^C) в инфекционный прион скрепи (PrP^{Sc}) и последующую агрегацию при заражении клеток нейробластомы. Известно также, что нуклеиновые кислоты (НК) и липиды вызывают агрегацию белков. В этом контексте экзогенные НК являются сильными кандидатами-индукторами, которые следует учитывать. Таким образом, клетки могут стать более склонными к неправильному сворачиванию белков из-за взаимодействия вирусных факторов с амилоидогенными белками хозяина. Даже если это взаимодействие временное, оно может играть важную пусковую роль, поскольку эти белки самовоспроизводятся при агрегации.

Посттрансляционная модификация (ПТМ) — это хорошо охарактеризованная стратегия клеток для модуляции функции белка. Известно, что неродная ПТМ, как гиперфосфорилирование тау, влияет на его конформацию, что приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и повреждению клеток. Инфекция HSV-1 повышает уровень киназ, ответственных за фосфорилирование тау (GSK3 β -гликогенсинтазы киназы-3 β и PKA-протеинкиназы А) в клетках, инфицированных нейробластомой человека, что приводит к гиперфосфорилированию и потере нейронов в первичной культуре клеток. Лечение ацикловиром, который подавляет репликацию вируса простого герпеса 1 типа, снизило фосфорилирование тау-белка в

клетках. ВИЧ также усиливает фосфорилирование тау-белка у мышей. Таким образом, вирусные инфекции могут модулировать ПТМ, тем самым усиливая нейродегенерацию.

Стоит отметить, что накопление и аномальное расположение токсичных агрегированных белков является одним из клинических признаков нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона (БП). В этой перспективе мы представляем критический взгляд на связь между энтеровирусной инфекцией и нейродегенеративными расстройствами.

Энтеровирусы

Энтеровирусы (ЭВ) являются одной из основных причин вирусных инфекций человека. Они представляют собой небольшие, икосаэдрические, безоболочные, положительно-полярные, одноцепочечные РНК-вирусы с капсидом, состоящим из четырех структурных белков (VP1–VP4), принадлежащие к роду *Enterovirus* и семейству *Picornaviridae*. ЭВ были разделены на пятнадцать видов: ЭВ А1 и человеческие риновирусы АС. Однако известно, что только виды ЭВ А–D и риновирусы вызывают человеческие инфекции. Из-за повторяющихся мутаций и/или рекомбинации эти вирусы демонстрируют высокий уровень геномного разнообразия. В то время как большинство ЭВ передаются в основном фекально-оральным путем и могут распространяться из первичного места заражения (желудочно-кишечного тракта) в другие ткани, некоторые типы EV (например, риновирусы и EV-D68) могут вызывать респираторную инфекцию и распространяться через респираторную секрецию. Хотя инфекции ЭВ у большинства пациентов часто протекают в легкой форме и проходят сами по себе, эти вирусы могут вызывать тяжелые заболевания ЦНС, в частности асептический менингит (АМ), острый вялый паралич (ОВП), энцефалит и острый вялый миелит (ОВМ), которые могут быть фатальными. Энтеровирусы являются наиболее распространенной причиной асептического менингита во всем мире. Большинство существующих инфекций ЦНС, связанных с EV, были вызваны EV-A71, CVA2 и CVA4 (виды EV-A), E6, E11, E30, CVB5 (виды EV-B), EV-C99 и CVA24 (виды EV-C) и EV-D68 (виды EV-D).

Они способны проникать в ЦНС посредством механизма, известного как «троянский конь», или через нервно-мышечные соединения, используя ретроградный аксональный транспорт. Недавно были рассмотрены пути, используемые ЭВ для обхода гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновения в ЦНС, механизмы гибели нейрональных клеток, а также нейропатогенез и иммунология, вызываемые энтеровирусами при инфицировании ЦНС.

Роль энтеровирусной инфекции в нейродегенеративных заболеваниях. Некоторые исследования выявили потенциальную связь между индукцией нейродегенерации и БА посредством активации сигналов Toll-подобных рецепторов (TLR) при энтеровирусных инфекциях. TLR — это группа рецепторов, которые широко экспрессируются в нескольких типах клеток,

включая иммунологические, кишечные, легочные и нервные клетки. Они связаны с воспалительными реакциями и патологическими состояниями, включая нейродегенерацию. Кроме того, реакция развернутого белка (UPR) и окислительный стресс являются двумя факторами, которые связаны с TLR и присутствуют при различных НДЗ. Недавно Луо и его коллеги предположили, что при заражении EV-A71 нервные клетки могут запустить патогенез в мозге (мышей и человека) через путь TLR7, вызывая нейродегенерацию. Другое исследование показало, что инфекция EV-A71 может вызывать задержку PRSS3 в клетках человеческой нейробластомы SH-SY5Y. Эта важная сериновая протеаза действует как сигнальный агент и секретируется и транспортируется через клеточный секреторный путь, играя важную роль в ЦНС. Накопление PRSS3 может привести к усилению цитотоксической функции. На самом деле, инфекция энтеровирусов нарушает механизм аутофагии хозяина на разных этапах и ремоделирует секреторные пути внутри клеток. Нарушение регуляции аутофагии, вызванное ЭВ, может напрямую наносить вред клеткам из-за потери защиты, обеспечиваемой аутофагией. Важно подчеркнуть патогенные роли, связанные с нарушением аутофагии при нескольких НДЗ.

Примечательно, что при заражении EV-A71 нервные клетки мозга мыши подвергались деполяризации аквапорина-4 (AQP4). Помимо контроля водного баланса организма и потока воды в паренхиме мозга и из нее, AQP4 может влиять на несколько путей, а снижение его экспрессии тесно связано с развитием болезни Альцгеймера. Изменения, вызванные инфекцией EV-A71 в AQP4, могут, таким образом, нарушить его способность выводить бета-амилоидные и тау-белки, накопление которых является отличительным признаком болезни Альцгеймера и может начаться за несколько лет до начала заболевания.

Интересно, что недавние исследования показали, что A β является антимикробным пептидом, и была выдвинута гипотеза, что отложение A β может представлять собой эффективную врожденную иммунную реакцию на инфекцию. Таким образом, продукция A β может изначально быть полезной для защиты от микроорганизмов, но она будет становиться все более вредной по мере того, как инфекция становится хронической или реактивируется с течением времени. Что касается активности A β при инфекции ЭВ, недавнее исследование продемонстрировало, что A β ₁₋₄₂ эффективно ингибирует EV-A71 на ранних стадиях (прикрепление и раздевание) вирусного цикла в различных клеточных линиях, включая нервные клетки. Кроме того, инфекция EV-A71 также индуцировала выработку и накопление A β в клетках SH-SY5Y.

Хорошо известно, что несколько вирусов (включая энтеровирусы) связаны как с острым, так и с хроническим вирусным паркинсонизмом, хотя ни один из них не был обнаружен в отложениях телец Леви при *посмертном* исследовании тканей мозга; вместо этого они имитируют признаки и симптомы заболевания. Тем не менее, несколько исследований продемонстрировали, что у людей с анамнезом полиовирусной инфекции со

временем может наблюдаться повышенный риск развития БП. Кроме того, в нейронах ствола мозга пациентов с болезнью Паркинсона были выявлены вирусоподобные частицы и антигены энтеровирусов (полиовируса и вируса Коксаки). В дополнение к прямым нейрональным цитопатогенным эффектам вирусной инфекции, эти результаты показывают, что энтеровирусная инфекция при БП может напрямую или косвенно изменять метаболизм α -синуклеина. Действительно, недавнее исследование показало, что α -синуклеин повышается и связан с образованием включений α -синуклеина и дисфункциональным механизмом аутофагии в нейронах во время инфекции вируса Коксаки В3 (CVB3). Кроме того, авторы наблюдали агрегаты α -синуклеина в телах клеток нейронов среднего мозга мышей, инфицированных CVB3. Эти изменения могут стать причиной развития БП. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) может быть нарушен извне за счет периферических воспалительных медиаторов и дисбиоза, а также изнутри мозга через медиаторы, вырабатываемые нервными клетками, которые были стимулированы инфекциями ЭВ.

БАС — это нейродегенеративное расстройство, для которого существует наибольшее количество доказательств, связывающих его с инфекцией ЭВ. Многочисленные исследования сообщают об обнаружении генома ЭВ в головном/спинном мозге и спинномозговой жидкости пациентов с БАС, хотя имеющиеся данные противоречивы. Кроме того, серопревалентность ЭВ выше у пациентов с БАС, чем в контрольной группе, независимо от прогрессирования заболевания и высокая частота обнаружения ЭВ наблюдается в нейронах спинного мозга и цереброспинальной жидкости этих пациентов. К сожалению, большинство этих исследований демонстрируют разные показатели обнаружения ЭМ, что приводит к противоречивым результатам, которые не всегда воспроизводимы, вероятно, из-за использования свежих тканей по сравнению с архивированными, природы образца и методологических различий. Однако недавнее исследование показало, что сублетальная инфекция (имитирующая персистирующую инфекцию) CVB3 у генетически восприимчивых к БАС мышей привела к раннему началу, усилению двигательных нарушений и сокращению продолжительности жизни. Кроме того, экспрессия генов провоспалительных цитокинов/хемокинов значительно возросла, независимо от инфильтрации иммунных клеток в ЦНС мышей, инфицированных CVB3. Авторы сообщили, что все эти модификации вызвали патологии, связанные с БАС, в ЦНС мышей. Интересно, что при заражении CVB3 TDP-43, основной патологический признак спорадического БАС, также перемещается из ядра в цитоплазму (он преимущественно находится в ядре), в дополнение к его сниженной растворимости и повышенному цитоплазматическому накоплению. Такая транслокация наблюдается у пациентов с БАС.

Заключение

Хотя считается, что ЭВ являются высоколитическими вирусами, которые обычно вызывают острые инфекции, исследования показали, что они могут со временем вызывать стойкую инфекцию во многих тканях, включая

нервные клетки и могут реактивироваться либо спонтанно, либо в ответ на внешние стимулы. Более того, хроническая инфекция ЭВ может продуцировать провоспалительные цитокины и активировать воспалительные реакции в ЦНС. Эти результаты подразумевают, что фактором риска или причиной НДЗ может быть хроническая инфекция ЭВ. В целом, хотя широко признано, что инфекции ЭВ могут вызывать заболевания ЦНС, их участие в развитии нейродегенерации и деменции, включая задействованные механизмы, еще не полностью изучено. Недавние результаты значительно влияют на большинство аспектов и могут предполагать связь между развитием НДЗ и энтеровирусной инфекцией, хотя это следует интерпретировать осторожно. Изменения, наблюдаемые во время инфекций ЭВ, могут привести к уменьшению количества нейронов. Повреждение, вызванное вирусом, может усугубить последствия типичной дегенерации нейронов, связанной со старением, и, таким образом, ускорить симптомы НДЗ. Необходимо провести дополнительные клинические исследования для выявления ЭВ у пациентов с НДЗ, чтобы установить связь между инфекцией ЭВ и НДЗ. Причинно-следственную связь трудно проверить, поскольку инфекция возникает задолго до появления клинических признаков. Также будет интересно понять потенциальное влияние инфекции ЭВ на нервные клетки, включая ее роль в накоплении белка в секреторных пузырьках, нарушении работы аппарата аутофагии и нейровоспалении, а также является ли постоянная инфекция ЭВ одним из факторов, участвующих в развитии НДЗ. Наконец, инфекция ЭВ может привести ко многим другим расстройствам, таким как диабет и дисбактериоз, которые являются факторами риска для НДЗ. Поэтому представляется разумным исследовать потенциальную связь между этими состояниями и нейродегенерацией, вызванной вирусами. Хотя в последние годы был достигнут значительный прогресс, все еще необходимы более убедительные данные, чтобы связать НДЗ с энтеровирусной инфекцией.

Литература:

- Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017; 9(7): a028035.
- Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. Front Pharmacol. 2019; 12(10): 1008.
- Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol Med Rep. 2016; 13(4): 3391-6.
- Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. Nat Neurosci. 2018; 21(10): 1332-40.
- Migliore L, Coppedè F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. Mutat Res. 2009; 667(1-2): 82-97.
- Onisiforou A, Spyrou GM. Identification of viral-mediated pathogenic mechanisms in neurodegenerative diseases using network-based approaches. Brief Bioinform. 2021; 22(6): bbab141.

Негматова Гульзода Шухратовна, Мансурова Гульсум Зайдиновна, Маллаходжаев Анвархон Адибхонович, and Зоиров Шехроз Низомович. "Связь селена и заболеваний щитовидной железы". *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 16 (June 23, 2023): 268–286. Accessed June 24, 2023.

Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature*. 2020; 587(7832): 22-5.

Lotz SK, Blackhurst BM, Reagin KL, Funk KE. Microbial infections are a risk factor for neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021; 7(15): 691136.

Wouk J, Rechenchoski DZ, Rodrigues BCD, Ribelato EV, Faccin-Galhardi LC. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol*. 2021; 166(3): 733-53.

Даминов, Ж. Н., У. У. Содиков, С. Ж. Фаттоев, А. М. Маллаходжаев, and Жамалова Феруза Абдусаломовна. "Сравнительное Изучение Биологических Свойств Стафилококков, Выделенных От Здоровых Носителей И При Различных Клинических Формах Инфекций". *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 3, no. 3 (May 21, 2022): 148-150.

Feruza, Abdusalomova, Yusupov Bobur, Mallakhodzhaev Anvarkhon, and Yusupov Temurbek. "Clinical Significance of Nosocomial Infections in a Hospital Setting". *Middle European Scientific Bulletin* 27 (August 18, 2022): 37-41

Leblanc P, Vorberg IM. Viruses in neurodegenerative diseases: more than just suspects in crimes. *PLoS Pathog*. 2022

Follmer C. Viral infection-induced gut dysbiosis, neuroinflammation, and a-synuclein aggregation updates and perspectives on COVID-19 and neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(24):4012–4016

Тухтаназарова Ш. И., Маллаходжаев А. А., and Бозорова Шахризода Жахонгир кизи. "Роль селена в клеточном цикле и апоптозе". *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 10 (December 26, 2022): 335–350.

Худоярова, Г. Н., Э. В. Мурадова, and А. М. Вахидова. "Принципы лечебной программы пневмонии при инфекции грибами рода PEACILOMYCES у детей раннего возраста." *Журнал теоретической и клинической медицины* 3 (2020): 145-147.

Vakhidova, A., G. Khudayarova, and E. Muradova. "Fungi of the genus paecilomyces and their role in development echinococcosis." *Science and innovation* 2.D3 (2023): 130-136.

Fang P, Kazmi SA, Jameson KG, Hsiao EY. The microbiome as a modifier of neurodegenerative disease risk. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):201–222