



Ярмухамедова Наргиза Анваровна, Маллаходжаев Анвархон Адибхонович  
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ЭНТЕРОВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Ярмухамедова Наргиза Анваровна, Маллаходжаев Анвархон Адибхонович  
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### RELATIONSHIP OF NEURODEGENERATIVE DISEASES WITH ENTOROVIRAL INFECTION

Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna, Mallakhodjayev Anvarkhon Adibkhonovich  
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Сўнги ўн йил ичида дунёнинг кўплаб мамлакатларида энтеровирус инфекцияси (ЭВИ) билан касалланишнинг кўпайиши тенденцияси кузатилди, бу кўплаб мамлакатларда қайд этилган ушбу касалликнинг энг аниқ клиник шакллари эпидемияси ва тарқалишидан далолат беради. ЭВИ географияси жуда кенг ва дунёнинг барча мамлакатларини, шу жумладан СНГ мамлакатларини ҳам қамраб олади. Улар асосан оқсил алмашинуви ва структуравий ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, бу нейрон ҳужайраларининг ўлимига олиб келади. Вирусли инфекциялар бу ҳужайра жараёнларига таъсир қилади ва неврологик касалликларнинг этиологик омилга айланиши мумкин. Энтеровируслар кўпинча марказий асаб тизимини шикастлантиради. Шунинг учун биз ушбу масала бўйича энг сўнги топилмаларни муҳокама қиламиз, нейродегенератив касалликлар ривожланишида ЭВларнинг аҳамияти ўрганилди.

**Калит соʻзлар:** энтеровирус инфекцияси, нейродегенератив касалликлар, амиотрофик склероз, Алтсгеймер касаллиги, Паркинсон касаллиги.

**Abstract.** Over the past decade, in many countries of the world there has been a clear trend towards an increase in the incidence of enterovirus infection, as evidenced by the epidemic rises and outbreaks of the most manifest clinical forms of this disease recorded in many countries. The geography of EVI is extremely wide and covers all countries of the world, including the post-Soviet space. They are mainly 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 etiological factor in neurological diseases. In this perspective, we discuss the most recent findings on the subject, examining the possible role of EVs in the development of NDs, and shedding light on the putative role played by these viruses in developing NDs.

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

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) встречаются все более часто, особенно в популяциях с более высокой продолжительностью жизни. Они 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 упо-

рядоченные 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/агрефагия). 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 участ-

вуют, 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 $\beta$  *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 $\beta$ , 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<sup>C</sup>) в инфекционный прион скрепи (PrP<sup>Sc</sup>) и последующую агрегацию при заражении клеток нейроblastомы. 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 $\beta$ -гликогенсинтазы киназы-3 $\beta$  и PKA-протеинкиназы А) в клетках, инфицированных нейроblastомой 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 нейродегене-

ративных 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 (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 ЭВ (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 ЭВ, 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 «тройной 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 Аβ является антимикробным пептидом, и была выдвинута гипотеза, что отложение Аβ может представлять собой эффективную врожденную иммунную реакцию на инфекцию. Таким образом, продукция Аβ 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 Аβ при инфекции ЭВ, недавнее исследование продемонстрировало, что Аβ 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 Аβ 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  $\alpha$ -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 ЭВ, 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.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний энтеровирусные инфекции (ЭВИ) остаются одной из актуальной проблем инфекционной патологии. Данные действия повсеместно нуждаются в быстрой и точной лабораторной диагностике. Узкая специфичность некоторых противовирусных препаратов также требует быстрой и высокоспецифичной диагностики инфицирующего агента. Так же, для мониторинга противовирусной терапии появилась необходимость в количественных методах определения вирусов. Самое важно то, что помимо установления этиологии заболевания лабораторная диагностика имеет важное значение в организации противозидемических мероприятий и проведении этиопатогенетического лечения. Таким образом, количество методов, используемых для диагностики вирусных инфекций, в том числе энтеровирусов, непрерывно растет. Одни уходят в прошлое и имеют в основном историческое значение, другие совершенствуются. Несомненно, что технический прогресс в оп-

ределении антител, белкового анализа и генодиагностики наряду с расширением наших знаний вирусов и патогенеза вирусных инфекций приведут к появлению новых высокоспецифичных и высокочувствительных методов, удобных для клинического применения

**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:

1. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017; 9(7): a028035.
2. 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.
3. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol Med Rep. 2016; 13(4): 3391-6.

4. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018; 21(10): 1332-40.
5. Migliore L, Coppedè F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* 2009; 667(1-2): 82-97.
6. Onisiforou A, Spyrou GM. Identification of viral-mediated pathogenic mechanisms in neurodegenerative diseases using network-based approaches. *Brief Bioinform.* 2021; 22(6): bbab141.
7. Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature.* 2020; 587(7832): 22-5.
8. Lotz SK et al. Microbial infections are a risk factor for neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci.* 2021; 7(15): 691136.
9. 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.
10. Даминов Ж. Н. и др. "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.
11. 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
12. Leblanc P, Vorberg IM. Viruses in neurodegenerative diseases: more than just suspects in crimes. *PLoS Pathog.* 2022
13. 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
14. 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
15. Chopra G, Shabir S, Yousuf S, Kauts S, Bhat SA, Mir AH, et al. Proteinopathies: deciphering physiology and mechanisms to develop effective therapies for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol.* 2022; 59: 7513-40.
16. Rizaev J. A., Sh A. M. COVID-19 views on immunological aspects of the oral mucosa //European research: innovation in science, education and technology. – 2022. – С. 111-113.
17. Rizaev J. A. et al. Physico-chemical parameters of mixed saliva and their correction in patients in the post-covid period // *Cardiometry.* – 2022. – №. 25. – С. 1168-1173.
18. Rizaev J. A., Tuxtarov B. E., Tulaganov B. B. Improving the prevention of occupational diseases among dentists // *British Medical Journal.* – 2022. – Т. 2. – №. 5.
19. Rizaev J., Usmanbekova G., Nurmatatova Q. Some Issues of Prospective Planning of the Activity of Secondary Medical Staff in the Dental Service in the Republic of Uzbekistan // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* – 2021. – С. 308-314.
20. Rizaev J. A. Features of the aggressive forms of periodontitis course // *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology.* – 2019. – Т. 11. – №. 7. – С. 10-16.
21. Hategan A, Bianchet MA, Steiner J, Karnaukhova E, Masliah E, Fields A, et al. HIV Tat protein and amyloid- $\beta$  peptide form multifibrillar structures that cause neurotoxicity. *Nat Struct Mol Biol.* 2017; 24(4): 379-86.
22. Tetz G, Pinho M, Pritzkow S, Mendez N, Soto C, Tetz V. Bacterial DNA promotes Tau aggregation. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2369.
23. Hara H, et al. Neurotropic influenza A virus infection causes prion protein misfolding into infectious prions in neuroblastoma cells. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 10109.
24. Angelli JN, Passos YM, Brito JMA, Silva JL, Cordeiro Y, Vieira TCRG. Rabbit PrP is partially resistant to in vitro aggregation induced by different biological cofactors. *Front Neurosci.* 2021; 15: 689315.
25. Silva JL, Cordeiro Y. The "Jekyll and Hyde" actions of nucleic acids on the prion-like aggregation of proteins. *J Biol Chem.* 2016; 291(30): 15482-90.
26. Tetz G, Tetz V. Bacterial extracellular DNA promotes  $\beta$ -amyloid aggregation. *microorganisms.* 2021; 9(6): 1301.
27. Riek R, Eisenberg DS. The activities of amyloids from a structural perspective. *Nature.* 2016; 539(7628): 227-35.
28. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz B, Forlenza O. Alzheimer's disease. In: Harris J, editor. Protein aggregation and fibrillogenesis in cerebral and systemic amyloid disease. *Subcellular Biochemistry.* Vol 65. Dordrecht: Springer; 2012.
29. Wozniak MA, Frost AL, Itzhaki RF. Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16: 341-50.
30. Zambrano A, Solis L, Salvadores N, Cortés M, Lerchundi R, Otth C. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2008; 14(3): 259-69.
31. Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, Itzhaki RF. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One.* 2011; 6(10): e25152.

### **СВЯЗЬ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*Ярмухамедова Н.А., Маллаходжаев А.А.*

**Резюме.** В течение последнего десятилетия во многих странах мира наметилась четкая тенденция к увеличению случаев частоты встречаемости энтеровирусной инфекции, о чем свидетельствуют регистрируемые во многих странах эпидемические подъемы и вспышки наиболее манифестных клинических форм этого заболевания. География ЭВИ чрезвычайно широка и охватывает все страны мира, в том числе и постсоветского пространства. Они связаны в основном с метаболизмом белков и структурными изменениями, что приводит к гибели нейронных клеток. Вирусные инфекции влияют на эти клеточные процессы и могут стать этиологическим фактором неврологических заболеваний. Энтеровирусы (ЭВ) часто поражают центральную нервную систему (ЦНС). В связи с этим мы обсуждаем самые последние результаты по этому вопросу, изучая возможную роль ЭВ в развитии НДЗ.

**Ключевые слова:** энтеровирус; нейродегенеративные заболевания; боковой амиотрофический склероз; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона.