НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.83-091.818+623.458-459.6

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ КАК РЕЗУЛЬТАТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ И ПОТЕНЦИАЛ В СОЗДАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Илья Владимирович Лягин

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химической энзимологии; Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, lyaginiv@my.msu.ru

Аннотация. Заболевания, связанные с необратимой дегенерацией мыслительной деятельности, привлекают к себе внимание большого числа исследователей. По своим симптоматическим и патофизиологическим характеристикам они делятся на несколько основных групп. Чаще всего встречаются болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона. Так как для большинства этих заболеваний ключевой эффектор (инициатор) патогенного процесса до сих пор неизвестен, параллельно существует несколько альтернативных гипотез, пытающихся объяснить механизм их протекания. В настоящем обзоре представлены гипотеза инфекционного возникновения нейродегенеративных заболеваний и текущее состояние доказательной базы. Рассмотрены сильные и слабые стороны этой гипотезы, а также, исходя из предполагаемой этиологии, представлены существующие терапевтические средства и предложены возможные методы их усовершенствования. Так, использование противомикробных средств широкого спектра действия показало их низкую эффективность. Требуется разработка более узконаправленных, специализированных, улучшенных препаратов.

Ключевые слова: нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, вирус, бактерия, гриб, терапевтическое средство

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2026-67-6-383-401

Список сокращений: Aβ – бета-амилоидный пептид, AD – болезнь Альцгеймера, ApoE – аполипопротеин E, APP – белок-предшественник амилоида, HSV-1 – вирус простого герпеса 1, MT – микротрубочка, NFT – нейрофибриллярный клубок, $p38^{MAPK}$ – митоген-активируемая киназа p38, PD – болезнь Паркинсона, PDB – база данных белков, α-Syn – альфа-синуклеин, Tau-белок или Tau – тубулин-ассоциированный белок.

Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (тема № 121041500039-8).

Для цитирования: Лягин И.В. Нейродегенеративные процессы как результат воздействия инфекционных агентов и потенциал в создании терапевтических средств // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2026. Т. 67. № 6. С. 383–401.

© Лягин И.В., 2026

SCIENTIFIC REVIEW

NEURODEGENERATIVE PROCESSES AS A RESULT OF ACTION OF INFECTIOUS AGENTS AND THE POTENCY OF DEVELOPMENT OF THERAPEUTICS

Ilya V. Lyagin

Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, lyaginiv@my.msu.ru

Abstract. Neurodegenerative diseases, characterized by irreversible decline in cognitive function, attract significant attention from researchers. Based on their symptomatic and pathophysiological features, these diseases are classified into several main groups, with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases being the most prevalent. Since the key effector (initiator) of the pathological process remains unknown for most of these conditions, multiple alternative hypotheses attempt to explain their mechanisms. This review presents the infectious origin hypothesis of neurodegenerative diseases and the current state of supporting evidence. The strengths and weaknesses of this hypothesis were discussed, and based on the proposed etiology, existing therapeutic approaches were outlined, along with potential methods for their improvement. For instance, the use of broad-spectrum antimicrobial agents demonstrated low efficacy, highlighting the need for the development of more targeted, specialized, and advanced treatments.

Keywords: neurodegeneration; Alzheimer's disease; virus; bacteria; fungus; therapeutics

List of abbreviations: Aβ – beta-amyloid peptide, AD – Alzheimer's disease, ApoE – apolipoprotein E, APP – amyloid-beta precursor protein, HSV-1 – herpes simplex virus 1, MT – microtube, NFT – neurofibrillary tangle, $p38^{MAPK}$ – mitogen-activated protein kinase p38, PD – Parkinson's disease, PDB – Protein Data Bank, α-Syn – alpha-synuclein, Tau-protein / Tau – tubulin-associated protein.

Financial Support. The work was realized under the state assignment of Lomonosov Moscow State University (No. 121041500039-8).

For citation: Lyagin I.V. Neurodegenerative processes as a result of action of infectious agents and the potency of development of therapeutics // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2026. T. 67. № 6. S. 383–401.

Дегенеративные процессы высшей нервной деятельности отмечались как естественные еще в античные времена древнегреческими философами, включая Пифагора (VII в. до н.э.). В последующие две с половиной тысячи лет философы, лекари и другие деятели с Запада и Востока вели неспешное обсуждение по этой теме без каких-либо значимых подвижек или особой заинтересованности. На рубеже XIX–XX в.в. обстоятельства сложились так, что психиатр Алоис Альцгеймер получил возможность провести пятилетние наблюдения за пациенткой психиатрического приюта Франкфурта, которая страдала от раннего наступления деменции. Впоследствии он сделал посмертные гистологические исследования ее головного мозга, результаты которого опубликовал в 1907 г. в научной статье. Уже через несколько лет такое течение патологии назовут его именем – болезнью Альцгеймера (AD). С этого момента можно отсчитывать начало новой, современной эпохи в изучении нейродегенеративных заболеваний.

Эта статья Альцгеймера оказалась эпохальной, так как показала патофизиологические изменения головного мозга, которые можно было экспериментально измерить доступными на тот момент методами. В отличие от этого более ранние методы полагались исключительно на «гуманитарные» тестирования и наблюдения, доступные еще со времен древних греков. Хотя агрегацию

амилоидных белков можно было определить на том уровне технологического развития лишь посмертно, это был неопровержимый факт дегенерации, а значит ее можно попробовать предотвратить или хотя бы притормозить. Немного забегая вперед, следует отметить, что вполне может оказаться, что такие агрегаты являются следствием, а не причиной AD. В пользу этого говорит отсутствие терапевтического эффекта в ходе клинических исследований в течение последних 10 лет [1–3] от введения препарата на основе моноклональных антител к бета-амилоидам (Aβ) и гиперфосфорилированным тубулин-ассоциированным белкам (Tau-белки или Tau), например Адуканумаба (Aduhelm™) и Соланезумаба. Значит, все это время пытались бороться не с самим источником нейродегенерации, а с ее последствиями.

Примечательно, что инфекционная индукция AD предлагалась, по крайней мере, с 1908 г. [4], но эта гипотеза в целом оставалась непопулярной по сравнению с доминировавшими альтернативами. И только прямые исследования, показавшие отсутствие терапевтического эффекта при борьбе с самими амилоидными образованиями, наконец, поколебали основы существовавшей «безальтернативной» парадигмы. Обладая текущими постзнаниями, хочется надеяться на скорейшее обнаружение реальной причины (или номенклатуры причин), индуцирующих развитие нейродегенеративных процессов, включая AD.

Как бы то ни было, по состоянию на 2019 г. во всем мире было зарегистрировано около 57 млн случаев деменции, ожидается, что к 2050 г. это число превысит 150 млн [5]. AD является наиболее распространенной формой деменции и характеризуется прогрессирующей нейродегенерацией, которая начинается в энторинальной коре гиппокампа и распространяется вверх по коре. Механистически она сопровождается образованием внеклеточных бляшек, состоящих из Aβ, и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из Tau, что в совокупности приводит к нейровоспалению и, в конечном итоге, к гибели нейронов [6]. У больного AD постепенно теряется память, а также некоторые когнитивные и исполнительные функции. Несмотря на применение симптоматических (паллиативных) методов лечения, в настоящее время не существует известного метода излечения AD, а последствия считаются необратимыми [7].

Гипотеза инфекционного возникновения AD впервые выдвинута в 1907 г. чешским врачом Оскаром Фишером [8], а в 1908 г. итальянский врач Франческо Бонфильо отметил сходство между проявлениями нейросифилиса (бактерия *Treponema pallidum*) и AD после сравнения образцов мозга, присланных ему Алоисом Альцгеймером [9]. С тех пор было накоплено множество доказательств в пользу этой теории [10–12], в связи с чем многие другие исследователи решительно выступали за дальнейшее изучение антимикробной терапии AD. Сильные и слабые стороны гипотезы инфекционной этиологии AD были проанализированы в ряде обзорных публикаций и, в частности, в недавнем обзоре [4] про инфекционную AD, остроумно названную «MAD». Хотя эта работа весьма глубока и обширна, в ней присутствуют множественные (био)химические лакуны, неточности и откровенные ошибки, требующие исправления.

Целью настоящего обзора стал анализ накопленных к настоящему времени результатов о вкладе инфекционных агентов в развитие нейродегенеративных процессов, а также анализ основных современных направлений создания терапевтических средств. В работе рассмотрены основные участвующие компоненты AD и других нейродегенеративных заболеваний (бета-амилоиды, Tau-белки и аполипопротеин E) с точки зрения их физиологической роли и как ответ на протекание инфекции. Представлены инфекционные агенты, которые могут стать возможными мишенями для терапевтического и профилактического действия. Приведены результаты ряда клинических исследований различных противовирусных и антибактериальных препаратов, использованных для терапии AD. Дана критическая оценка достигнутого уровня текущего развития, сформулированы выводы о перспективных направлениях для дальнейшего развития лечебно-профилактических средств, противодействующих нейродегенеративным процессам.

Бета-амилоиды: роль в нейродегенерации и при инфекции

Бета-амилоиды Aβ представляют собой олигопептиды и состоят из 37–49 аминокислотных остатков (рис. 1), образующихся из более крупного белка-предшественника амилоида (APP), последовательно гидролизуемого β- и γ-секретазами [13], но не α-секретазами, сайт гидролиза которыми расположен посередине Aβ. Эта дифференциальная обработка APP определяется клеточной локализацией каждой секретазы: α-секретазы преимущественно экспрессируются на поверхности клетки, тогда как β- и γ-секретазы в основном локализуются в кислой среде эндолизосомной

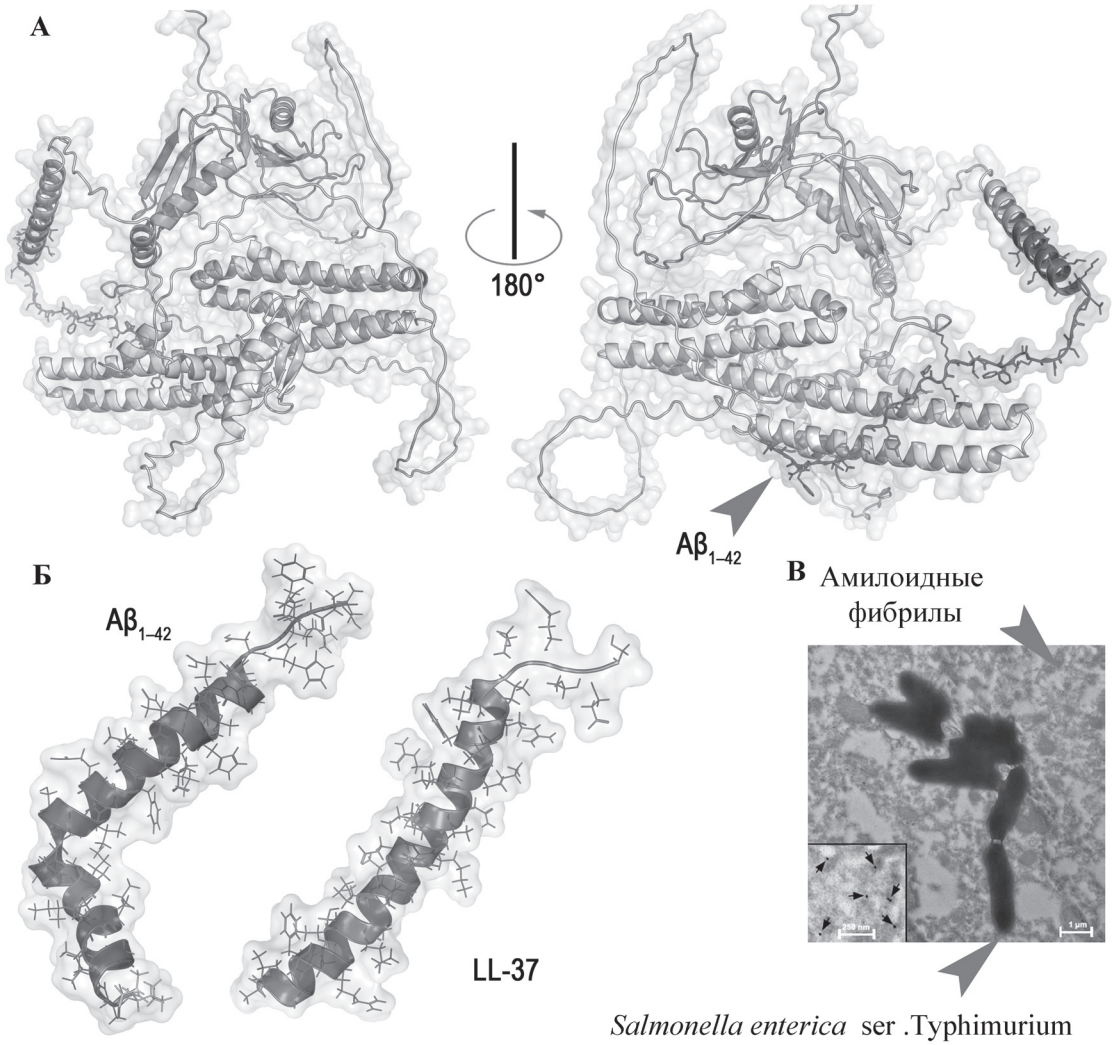


Рис. 1. (А) Строение белка-предшественника амилоида. Пептид, который представляет собой, собственно, $A\beta_{1–42}$, отмечен стрелкой. Структура человеческого белка (P05067) сгенерирована AlphaFold 2 и депонирована в базе данных UniProt (https://www.uniprot.org). (Б) Строение пептида $A\beta_{1–42}$ в сравнении с антимикробным пептидом LL-37. С-концевые остатки 41 и 42 расположены в нижней части. Структуры человеческих пептидов (1IYT и 2K6O, соответственно) приведены согласно рентгеноструктурным данным, депонированным в базе данных белков (PDB, https://www.rcsb.org). (В) Срез мозга мышей 5XFAD, зараженных *Salmonella enterica* серотип Typhimurium (рисунок из дополнительных материалов к статье [44]). Клетки бактерий окружены амилоидными образованиями белка (рекомбинантный из человека), которые специфически визуализированы

системы [14]. Наибольшей токсичностью, а значит и интересом в исследованиях AD, обладают пептиды $A\beta_{1–40}$ и $A\beta_{1–42}$, второй из которых имеет дополнительные остатки изолейцина и аланина на С-конце. $A\beta_{1–42}$ является наиболее амилоидогенной и склонной к фибрилляции и агрегации (олигомеризации) формой [15, 16], легко образующей тримеры и тетрамеры, тогда как $A\beta_{1–40}$ в основном мономерен [17]. Такая агрегация дополнительно стимулируется в присутствии ионов меди [18], естественным образом вовлекая Aβ в модуляцию синаптической пластичности [19]. Этот процесс сам по себе регулируется секрецией меди: при деполяризации нейрона она высвобождается в синаптическую щель в концентрациях до 0,1 ммоль/л, ингибируя активность постсинаптических рецепторов глутамата и γ-аминомасляной кислоты, тем самым предотвращая перевозбуждение в системе отрицательной обратной связи и выполняя защитную функцию [20]. Синаптическая стимуляция также приводит к одновременному высвобождению Aβ в синапсе [19].

Максимальным сродством к ионам меди обладают изоформы $A\beta_{4–x}$, которые образуют высокостабильные окислительно-восстановительные комплексы с медью и способны секвестрировать

ее из пептидов $Aβ_{1–x}$ [21, 22]. При этом фрагмент $Aβ_{4–9}$ является основным продуктом дальнейшего расщепления $Aβ_{1–40}$ неприлизином [22], а потому может считаться одним из первичных агентов, связывающих медь во внеклеточном пространстве мозга. Однако нужно отметить, что сайт связывания ионов металла в Aβ/APP образован боковыми заместителями аминокислотных остатков двух гистидинов и тирозина и может координировать также ионы других присутствующих металлов, например цинка и железа [23]. Особенно важно, что оптимальные уровни Aβ/APP лежат в узком диапазоне, а следовательно, как дефицит, так и избыток могут вызывать нарушения [24]. Более того, именно мономерная форма Aβ, по всей видимости, обладает защитными свойствами, а не олигомеры или более крупные агрегаты, которые оказывают скорее негативное воздействие на когнитивные способности [25, 26].

Бета-амилоиды Aβ, обладающие простейшей структурой (рис. 1) можно сравнить с другим человеческим антимикробным пептидом LL–37 [27], содержащим 37 аминокислотных остатков. Положительно заряженный LL-37 играет ключевую роль в системе врожденного иммунитета и действует, перфорируя клеточную стенку бактерий, что приводит к их гибели. При этом непосредственно в клеточной стенке происходит олигомеризация/самосборка в форме гексамерного канала с заряженным ядром, которое необходимо для физического воздействия на клетку микроорганизма [28, 29]. При патогенезе отрицательно заряженный Aβ подвергается аналогичному процессу олигомеризации, образуя гексамерный цилиндр [30], который также напоминает форму канала в своем протофибриллярном состоянии и обладает нейротоксическими свойствами, как продемонстрировано на примере $Aβ_{1–42}$ [31]. Этот процесс олигомеризации наблюдается и для других пептидов, таких как лактоферрин, который, как было обнаружено [32], агрегирует при амилоидозе роговицы.

Сравнение характеристик LL-37, $Aβ_{1–40}$ и $Aβ_{1–42}$ демонстрирует их сопоставимые величины *in vitro* как у препаратов широкого спектра действия с бактериостатической и/или бактерицидной активностью против различных бактерий и грибов [33]. $Aβ_{1–42}$ оказался более эффективным, чем $Aβ_{1–40}$, против ряда выбранных патогенов. Если AD имеет инфекционную этиологию, это может объяснить снижение соотношения $Aβ_{1–42}/Aβ_{1–40}$, наблюдаемое в сыворотке у пациентов с AD, поскольку антимикробные формы Aβ концентрируются преимущественно в мозге (следовательно, не попадают в сыворотку) в рамках иммунного ответа в ущерб синаптической регуляции и выживанию нейронов [33, 34]. За счет олигомеризации может достигаться стабилизация пептидов к действию бактериальных протеаз, призванных бороться с токсичными для них соединениями по аналогии с другими белковыми токсинами [35]. В случае AD это в конечном итоге становится проблемой даже для самого хозяина. По некоторым данным возможно межмолекулярное связывание LL-37 и $Aβ_{1–42}$, что влияет на пространственно-временные соотношения двух пептидов в условиях заболевания [36].

Помимо прямого воздействия на мембрану, Aβ обладают и другими механизмами антимикробного действия [37]:

индукция агрегации белков внутри самой бактерии, приводящей к ее гибели;

конформационные изменения микробных белков, вызванные взаимодействием с пептидом, что подавляет их функционирование;

объединение микробов в крупные агрегаты.

Более того, последние данные свидетельствуют о том, что Aβ препятствует образованию бактериальной биопленки уропатогенных *Escherichia coli*, поддерживая их в планктонной форме, значительно более уязвимой к антимикробным препаратам [38]. Поскольку биопленки повышают устойчивость микроорганизмов к действию антимикробных препаратов, растворение или предотвращение образования этих биопленок является важной частью антимикробной защиты организма и представляет собой сложную задачу как для иммунной системы хозяина, так и для разрабатываемых терапевтических средств.

Кроме того, возможна перекрестная индукция формирования амилоидных агрегатов между человеческими Aβ и их бактериальными аналогами, сходная с распространением инфекционных прионов [35], когда один амилоид изменяет конформацию других, принимая сходную структуру и агрегируя [39]. Бактериальные белки курли, полученные из *E. coli* и других бактерий, являются неотъемлемой частью их биопленок и, как было показано, ускоряют амилоидоз амилоида А [40], а также индуцируют агрегацию альфа-синуклеина (α-Syn) *in vivo* [41, 42]. Поэтому было бы целесообразным сопоставить человеческие амилоиды с микробными амилоидами, многие из которых являются структурными компонентами биопленок [42].

Защитный эффект Aβ еще более показателен *in vivo*: генетически-модифицированные мыши линии 5XFAD, служащие моделью AD и несущие 5 мутантных человеческих генов, ассоциированных с увеличенным риском передачи заболевания потомству [43], демонстрируют значительно улучшенные профили выживаемости, чем мыши дикого типа в модели менингита, вызванного *Salmonella enterica* серотип Typhimurium (рис. 1), а мыши с нокаутом синтеза APP переносят заболевание хуже, чем мыши дикого типа [44]. Этот защитный эффект проявляется не только против бактериальных (как в случае *Salmonella enterica*) и грибковых инфекций (как в случае *Candida albicans*), но и в случае вирусов. Например, выживаемость мышей 5XFAD продлевается по сравнению с мышами дикого типа при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса 1 (HSV-1) [45]. Через 3 недели после введения нелетальных внутричерепных инъекций HSV-1 у молодых (5–6 недель) особей 5XFAD развивались амилоидные бляшкоподобные структуры, напоминающие те, что формируются в мозге человека при возрастном AD [45]. Аналогичное вирус-стимулированное накопление Aβ наблюдается при заражении мышей 5XFAD генно-модифицированным HSV-1, который инфицирует лишь ограниченные зоны мозга, а потому точнее моделирует поражение людей [46]. Причем вирусный мембранный гликопротеин US7 способен напрямую взаимодействовать с γ-секретазой, активируя ее активность, а следовательно, увеличивая количество Aβ, что может происходить и в случае других вирусов. Также было показано [47], что $Aβ_{1–42}$ ингибирует репликацию вируса гриппа A (штамм H3N2 и H1N1), стимулируя агрегацию вирионов, и приводит к снижению скорости инфицирования эпителиальных клеток, снижению синтеза вирусного белка в инфицированных моноцитах и усилению реакции нейтрофилов на патоген. Таким образом, помимо прямых механизмов воздействия на жизненный цикл вируса, имеет место косвенное иммуноопосредованное усиление в отношении инфекционного агента, и в этом отношении $Aβ_{1–42}$ оказывается чуть более эффективным противовирусным средством, чем $Aβ_{1–40}$ [47]. Предполагается, что $Aβ_{1–42}$ индуцирует агрегацию HSV-1 за счет связывания с определенной областью гликопротеина B, имеющей склонность к агрегации [48]. Это позволило решить обратную задачу и разработать синтетические специфические противовирусные амилоидные пептиды, нацеленные на регионы, склонные к агрегации и уникальные для каждого вируса (вирусы гриппа A различной патогенности и вирус Зика) [49], т.е. получить искусственные прионные белки. Хотя Aβ, как правило, локализуется в области синапсов, данные, полученные при AD и синдроме Дауна с ранними симптомами AD, демонстрируют внутринейрональное накопление $Aβ_{1–42}$, которое предшествует патологии Tau и образованию внеклеточных бляшек Aβ [50–52], что подтверждает гипотезу об $Aβ_{1–42}$ как об интранейрональном механизме защиты от инфекции. Более того, часть внеклеточного Aβ происходит из интранейрональных источников [53]. Таким образом, Aβ защищает от острой инфекции мозга, вызванной различными патогенами, а долгосрочные эффекты, вызванные формированием хронической защитной реакции для борьбы с устойчивыми патогенами и/или связанными с ними токсинами, приводят к AD.

Можно также провести любопытные параллели Aβ с другими амилоидными белками, например прионами, которые проявляют противовирусные свойства против гриппа A и японского вирусного энцефалита *in vivo* [54, 55]. Характерный для болезни Паркинсона (PD) α-Syn защищает мозг от вируса Западного Нила [56] и является ключевым медиатором воспалительного иммунного ответа [57].

Тубулин-ассоциированные белки: роль в нейродегенерации и при инфекции

Тубулин-ассоциированные белки Tau наряду с Aβ считаются ключевыми в патогенезе AD, поскольку составляют основу внутринейрональных NFT, наблюдаемых при AD, и демонстрируют более высокую корреляцию с тяжестью клинических симптомов AD, чем Aβ [58]. В отличие от Aβ, локализованного в синапсе, Tau обнаруживаются в основном в аксональном компартменте, а также в ядрышке нейрона и (в более низких концентрациях) в дендритах и митохондриях [59, 60]. Эта локализация напрямую связана с ролью Tau в поддержании сложной архитектуры нейрона путем стабилизации пучков микротрубочек (MT) посредством взаимодействия с субъединицами тубулина [61] (рис. 2). Консенсусная длина основной изоформы этих белков достигает 758 аминокислотных остатков, которые условно разбивают на четыре домена [62]:

N-концевая область, которая способна встраиваться в липидный бислой, а также участвует в стабилизации MT и содержит домен связывания меди [63, 64];

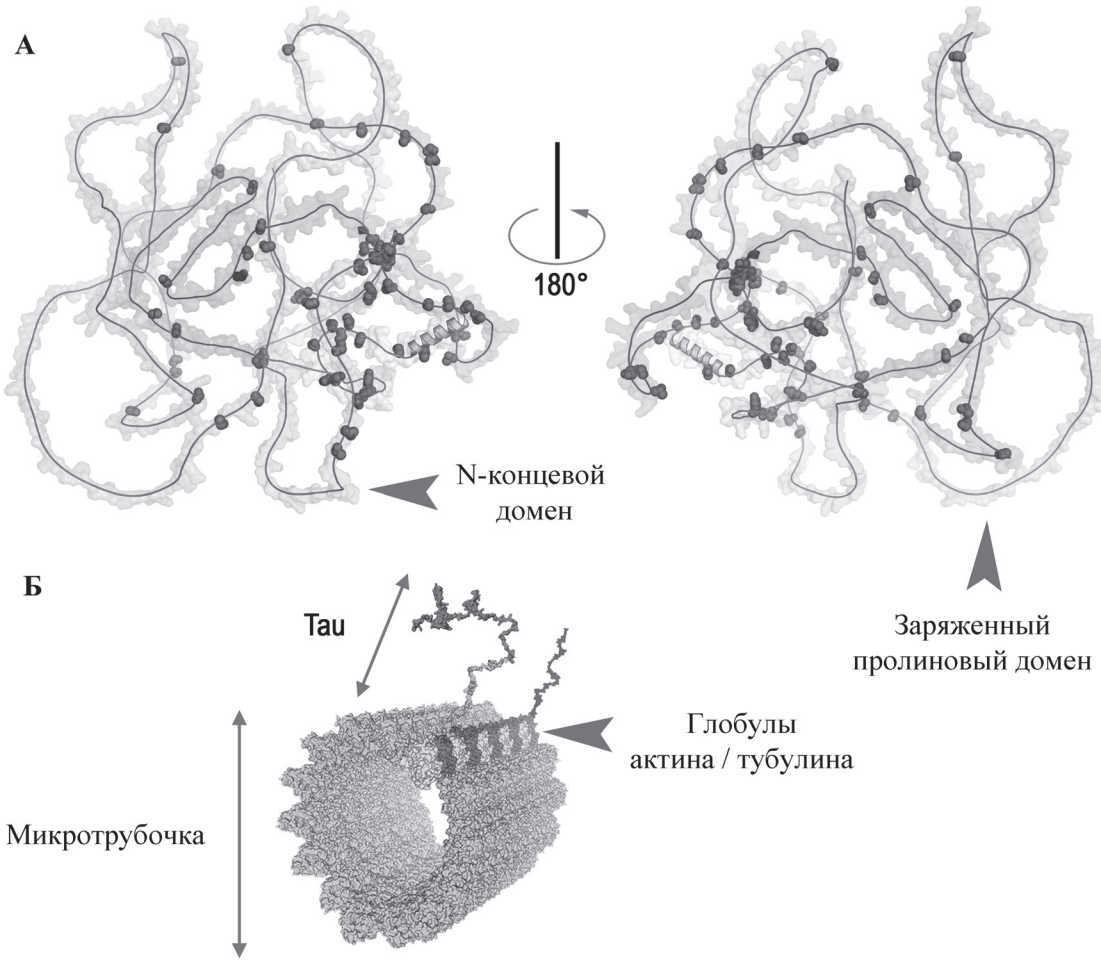


Рис. 2. (А) Строение белка Tau, ассоциированного с микротрубочками. Четыре структурных домена расположены последовательно: N-концевой домен, пролин-содержащий домен, домен связывания с микротрубочками, С-концевой домен. Остатки, по которым происходит фосфорилирование, изображены сферами. Структура человеческого белка (P10636) сгенерирована AlphaFold 2 и депонирована в базе данных UniProt (https://www.uniprot.org). (Б) Схема связывания Tau с микротрубочкой (рисунок из статьи [62] с изменениями)

область, богатая пролином;
домен распознавания и связывания с МТ;
С-концевая область.

Если первый из доменов несет большой отрицательный заряд за счет остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот, то последующие два домена заряжены скорее положительно, что играет роль при взаимодействии с МТ. Все части Tau имеют низкую долю упорядоченных структурных элементов, а особенно N-концевая и пролин-содержащая области, которые являются скорее полностью неупорядоченными [62]. Кроме того, пролиновый домен богат еще и аминокислотными остатками серина и треонина, фосфорилирование которых используется для регуляции функционирования Tau в клетке наряду с другими путями.

В целом, при связывании Tau защищает МТ от деполимеризации и с высокой вероятностью является фактором индукции полимеризации МТ [65], играя, таким образом, ключевую роль в динамике МТ и приводя к увеличению скорости их роста и снижению скорости диссоциации [62]. Кроме того, Tau действует через мостики между МТ и актином посредством своих доменов связывания тубулина, которые способствуют формированию актин-тубулиновых цитоскелетных структур [66].

Другая функция Tau связана с его присутствием в ядре, где он непосредственно колокализуется или даже связывается с нуклеосомами и гетерохроматином, защищая ядерную ДНК от внешних негативных воздействий [67]. Такие взаимодействия модулируются внешними

эффекторами, включая ионную силу, двухвалентные металлы, а также гиперфосфорилирование Tau, которое полностью отключает эту связующую способность и естественную защитную функцию. Возможно, эта функция основывается на том же механизме, который наблюдается при ингибировании деацетилаз, таких как тубулиндеацетилаза в случае микротрубочек и гистондеацетилаза 6 (HDAC6) в случае гетерохроматина, Tau белком: в обоих случаях активность деацетилаз выступает в качестве дестабилизирующего фактора [68].

Когда клетки подвергаются острому стрессу, одним из основных ответов является образование стрессовых гранул [69]. Они состоят из временно нетранслируемых мРНК, которые олигомеризуются РНК-связывающими белками с образованием безмембранных фазово-разделенных матричных рибонуклеарных белковых комплексов, временно останавливающих в неблагоприятных условиях трансляцию мРНК, которая может быть возобновлена позже. Этот процесс образования стрессовых гранул, как минимум, в мозге опосредован Tau, взаимодействующим с РНК-связывающим белком Т-клеточного внутриклеточного антигена 1 (TIA1) [70] и другими РНК-связывающими белками [71], что сопровождается его накоплением в соматодендритном компартменте.

Таким образом, Tau выполняет многофункциональную защитную роль в обеспечении целостности жизненно важных клеточных компонентов, таких как МТ, ДНК и мРНК. Нормальная регуляция его функций осуществляется за счет различных посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование (рис. 2) и ацетилирование [65, 72]. Сбой такой регуляции при развитии AD приводит к гиперфосфорилированному состоянию Tau в NFT, прогрессирование которого коррелирует с патогенезом AD. Интересно, что Aβ также способен индуцировать гиперфосфорилирование Tau в цитозольном и синаптическом компартментах [73, 74], что рассматривается в качестве потенциального механизма прионоподобного «засева» и межнейрональной передачи Tau, который может объяснить появление гиперфосфорилированного Tau в спинномозговой жидкости пациентов с AD. Вследствие гиперфосфорилирования Tau происходит утрата его нормальных физиологических функций и усиливается цитотоксичность [75]. Более того, в нормальных условиях Tau локализуется в том числе в ядре клетки, но при его гиперфосфорилировании происходит транслокация из ядра [67, 76], что напоминает транслокацию ДНК-связывающего белка TDP-43, связанного с боковым амиотрофическим склерозом. Физиологически это выражается постепенным снижением Tau в ядрах нейронов с течением патологии вплоть до полного перехода ядерного Tau в цитозольные NFT (например, в разных областях гиппокампа) [77]. Причем гиперфосфорилированный Tau имеет высокую склонность к агрегации и начинает образовывать первичные олигомеры с неупорядоченной структурой и размером до 500 нм [78]. В свою очередь, именно такие незрелые агрегаты обладают максимальным дестабилизирующим действием на мембраны клеток и цитотоксичностью, активно стимулируя воспалительную реакцию в макрофагах THP-1 через толл-подобный рецептор 4 (TLR4). Потенциально аналогичным образом может происходить активация микроглии в головном мозге человека.

Известно, что фосфорилирование Tau стимулируется в ответ на инфицирование различными агентами. Например, инфекция вирусом HSV-1 индуцирует среди прочих киназу гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) и цАМФ-зависимую протеинкиназу А (PKA), которые фосфорилируют в том числе Tau в пяти сайтах (по 4 серинам и треонину) [79]. В ходе заражения и/или под воздействием других изменяющихся факторов уровень такого фосфорилирования и его локализация меняются (уровень может даже снижаться) [80]. Ввиду похожей реакции, возникающей в ответ на введение химического токсина (ацикловира), было сделано предположение, что Tau таким образом выполняет некую сигнальную функцию при любом поражении клетки (пусть и с небольшими вариациями в зависимости от природы действующего агента). Аналогичный эффект гиперфосфорилирования наблюдается и в ответ на бактериальные инфекционные агенты: *Porphyromonas gingivalis* [81], *Treponema denticola* [82], *Helicobacter pylori* [83] и др.

Внеклеточная ДНК из патогенных микроорганизмов (бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Borrelia burgdorferi*, *P. gingivalis*, *Tetzosporium hominis*, дрожжей *C. albicans*) и условно-патогенных бактерий (*E. coli*, *Tetzerella alzheimeri*) усиливает (в зависимости от ее концентрации) агрегацию генно-инженерного Tau [84] даже без его фосфорилирования.

Особенно важен тот факт, что некоторые из этих микроорганизмов были выделены непосредственно из организма пациентов, имевших

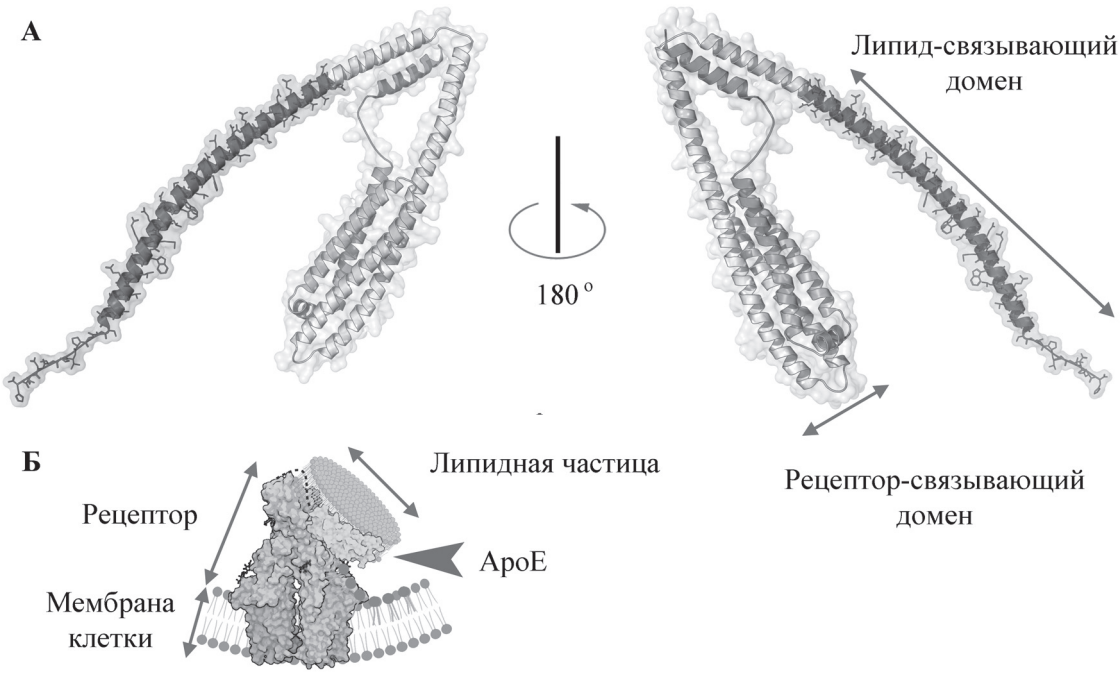


Рис. 3. (А) Строение белка ApoE. С-концевой домен отвечает за связывание с липидными и липопротеиновыми частицами. Структура человеческого белка (P02649) сгенерирована AlphaFold 2 и депонирована в базе данных UniProt (https://www.uniprot.org). (Б) Схема связывания комплекса ApoE с липидной наночастицей и рецептором TTYH2 (рисунок из статьи [91] с изменениями)

подтвержденную AD. Ввиду того, что лишь один штамм бактерий (*E. coli*) из пяти, упомянутых выше и испытанных в работе [85], обладал способностью стимулировать агрегацию $A\beta_{1\text{-}42}$, можно предположить наличие различающейся специфичности у этих двух сосуществующих защитных систем. Хотя в отличие от Aβ конкретные механизмы воздействия Tau на сами микроорганизмы пока что остаются недостаточно исследованными или даже неизвестными. Например, систематический анализ [86] не смог выявить однозначных корреляций, поскольку имеющиеся данные представляются противоречивыми и разрозненными ввиду наличия большого числа факторов, которые к тому же могут действовать одно- или разнонаправленно.

Согласно некоторым данным [87], разные фрагменты пептидной цепи Tau обладают разным потенциалом антимикробного действия в отношении разных микроорганизмов. Причем биологическая активность типично кратно усиливается за счет фосфорилирования. С другой стороны, олигопептиды, склонные к агрегации, могут полностью терять свою антимикробную активность [87] несмотря на то, что содержат фармакологически активный центр [88]. Что касается спектра действия исследованных синтетических пептидов, то он весьма широк: грамположительные (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные (*P. gingivalis*, *E. coli*) патогенные бактерии, а также дрожжи (*C. albicans*). Таким образом, Tau выступает одним из компонентов многоуровневой защиты организма от нежелательных агентов.

Аполипопротеин E: роль в нейродегенерации и при инфекции

Еще одним гликопротеином, связанным с патогенезом AD, является аполипопротеин E (ApoE). Этот белок играет главную роль в липидном обмене, связываясь с липопротеинами разной плотности в зависимости от их изоформы и способствуя их связыванию с различными рецепторами на клеточной поверхности (рис. 3), тем самым облегчая транспорт холестерина и липопротеинов. У человека существуют три основные изоформы: ApoE2, ApoE3 и ApoE4, аллельная частота которых составляет 8, 77 и 15% соответственно [89]. ApoE4 считается основ-

ным фактором риска развития AD и вариантом, усиливающим прогрессирование заболевания; ApoE3 – нормальный вариант; а ApoE2 – «защитный» вариант, по которому люди могут быть либо гомозиготными, либо гетерозиготными. Гомозиготы ApoE4, как правило, подвержены наибольшему риску развития AD [90], в то время как гомозиготы ApoE2 наиболее защищены от AD (но подвержены гиперлипопротеинемии 3-го типа). Эти фенотипические различия проистекают из единичных аминокислотных замен, которые влияют на структуру и, следовательно, на связывающую способность ApoE: ApoE3 содержит Cys112 и Arg158, ApoE2 – Cys112 и Cys158, а ApoE4 – Arg112 и Arg158 [89]. Замена Cys112 на Arg112 в ApoE4 увеличивает его связывающую способность с липопротеинами низкой и очень низкой плотности, тогда как ApoE3 и ApoE2 предпочитают липопротеины высокой плотности, богатые холестерином и фосфолипидами. За связывание ApoE с частицей липопротеина отвечает фрагмент аминокислотной последовательности с остатками 244–272, делеция которого приводит к полной неспособности ApoE связываться с этой частицей. Примечательно, что мозг больных AD содержит укороченную версию ApoE4, неспособную связываться с липопротеинами.

Точные причины подобной специфичности пока что полностью не установлены: столь малые структурные различия между изоформами трудно уловить, используя обычный рентгеноструктурный анализ. Еще сложнее их объяснить (хотя такие попытки предпринимались многократно [6, 89, 90]), особенно с учетом того, что происходит взаимодействие с липидной частицей, отсутствующей в типичном рентгеноструктурном анализе. Впрочем, исследователи уже вплотную приблизились к возможному решению этой застарелой проблемы с помощью криоэлектронной микроскопии [91] (рис. 3).

Большая часть мозгового ApoE (75–80%) продуцируется астроцитами, 15–20% – нейронами, и наименьший вклад вносится олигодендроцитами, эндотелиальными клетками и микроглией [92]. В частности, ApoE помимо основной транспортной функции стимулирует нейрогенез и миелинизацию [89], накапливаясь в местах периферических повреждений нейронов и вблизи синапсов [93]. Кроме того, липопротеиновые частицы могут включать в себя разнообразные нейрональные регуляторные молекулы (наподобие микроРНК), молекулярные строительные блоки (холестерин) и прочие компоненты, которые способствуют нормальному нейрональному функционированию. Например, богатые ApoE астроцитарные везикулы, полученные как у здоровых людей, так и у пациентов с оптиконевромиелитом (т.е. демиелинизацией зрительного нерва и пр.), уменьшают нейровоспаление *in vivo* [94].

Однако при AD возможны значимые изменения в клеточной экспрессии ApoE. В частности, секвенирование ядерной РНК из индивидуальных клеток, взятых из энторинальной коры гиппокампа мозга, при AD выявило подавление экспрессии ApoE в субпопуляциях астроцитов и клеток-предшественников олигодендроцитов, но увеличение экспрессии в микроглии [95].

На генно-инженерной линии астроцитов, моделирующей развитие AD, было установлено, что ApoE4 приводит к накоплению внутриклеточной меди [96]. Однако следует с осторожностью использовать подобные результаты применительно к ApoE, так как на обширном экспериментальном материале (включая не только генно-модифицированные клеточные линии, но и трансгенные организмы) было показано, что тот же человеческий ApoE проявляет сильную токсичность по отношению к организму-хозяину [89] и может приводить к диаметрально противоположным результатам. Тем самым ограничивается возможность экспериментальных испытаний путем вмешательства, но можно проводить наблюдательные (эпидемиологические) и сравнительные исследования. ApoE способен напрямую взаимодействовать как с Aβ, так и с фосфорилированным Tau, с образованием стабильных комплексов [89]. Причем ApoE4 в определенных условиях делает это быстрее и эффективнее, особенно в укороченном с С-конца виде. Такие укороченные ApoE4, попадая в цитоплазму нейронов, индуцируют начало агрегации фибрилл, а проникая в митохондрии вызывают их дисфункцию и последующую гибель.

По аналогии с Aβ и Tau, ApoE также обладает альтернативной функцией антимикробного агента. Антибактериальный эффект ApoE был показан *in vitro* и *in vivo* против *P. aeruginosa* и, гораздо слабее, против *E. coli*, но не против *S. aureus* [97]. Помимо действия на сами клетки, ApoE связывал продуцируемые клетками эндотоксины (липополисахариды и липид А). Пока что осталось неясным, содержалась ли в данном белке липидная часть, а кроме того, была очень большой его эффективная концентрация (0,17 г/л).

Согласно другой работе [98], фрагменты $ApoE_{141–149}$ и $ApoE_{263–286}$ не имели противовирусной активности против HSV-1 и HSV-2. При этом фрагмент $ApoE_{141–149}$ имел антибактериальное действие на *P. aeruginosa*, но не на *S. aureus*. Интересно, что использование фрагмента $ApoE_{141–149}$ с удвоенной длиной приводило к появлению сильной антимикробной активности против этих двух штаммов бактерий, а также противовирусной активности против HSV-1 и HSV-2. N-Концевой фрагмент ApoE массой 22 кДа (~165 аминокислот), получаемый в результате протеолиза тромбином, также имел некоторую противовирусную активность. Механизм такого действия заключался в нарушении связывания вирионов с инфицируемой клеткой, сам же капсид не претерпевал изменений. Здесь нужно отметить, что и фрагмент 22 кДа, и удвоенный пептид $ApoE_{141–149}$ проявляют острую нейротоксичность [99], одним из проявлений которой является внутриклеточное накопление кальция.

Более длинный фрагмент $ApoE_{133–162}$ также проявлял антибактериальную активность против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella* sp. и *S. aureus* [100]. Его последовательное укорочение

$$ApoE_{133–162} > ApoE_{134–159} > ApoE_{134–155} > ApoE_{134–151}$$

снижало эту активность. Наиболее значимыми фармакофорами оказались остатки Arg142 и Arg147, за которыми следовали Arg136 и Arg150.

Клеточные линии генно-инженерных макрофагов, несущих определенные рецепторы, распознающие ApoE, в ответ на этот белок меняют свой фенотип с провоспалительного M1 на противовоспалительный M2 [101]. Такая трансформация опосредована или вовлекает митоген-активируемые киназы p38 ($p38^{MAPK}$). Этот тип внутриклеточных регуляторов отвечает на внешние стимулы самой разной природы как при нормальном функционировании клеток, так и при патологических состояниях [102]. Поэтому неудивительно, что ряд ингибиторов $p38^{MAPK}$ показал какие-то позитивные результаты, в том числе, при терапии AD.

С эпидемиологической точки зрения наблюдается положительная корреляция между возникновением нейродегенеративных заболеваний, включая AD, у носителей аллеля ApoE4 и наличием антител IgG и IgM к HSV-1 [103]. Как ни странно (ввиду наличия какой-то противовирусной активности у фрагментов ApoE), вирионы задействуют этот белок в своей структуре для собственной пользы [104]. В результате на определенном этапе жизненного цикла HSV-1 получают преимущество в виде ускоренного отделения от хозяйской клетки и присоединения к другой, которое оказывается максимальным в случае ApoE3 и ApoE4. Пока что остается неясным влияние липидной части на динамику этого процесса, да и эффективная концентрация (0,17 г/л) была очень большая в сравнении с физиологическими условиями. Тем не менее, эти исследования открывают новые уровни взаимодействия между инфекционными агентами и клетками организма.

Вместе с Aβ, Tau и другими компонентами белок ApoE, по всей видимости, участвует в обеспечении комплексной защиты от патогенов, обладая индивидуальной специфичностью и способностью воздействовать на некоторую небольшую группу инфекционных агентов. Суммарно может достигаться наибольший охват потенциальных мишеней. Кроме того, в норме комплексное синергетическое воздействие должно уменьшить возможность развития у патогенов резистентности к отдельным компонентам. Эти безусловно сильные стороны совместного действия на патогены становятся главной движущей силой при патофизиологической трансформации: от ее индукции до прогрессии.

Потенциальные средства противодействия негативным процессам

Средства противодействия предопределяются спектром инфекционных агентов, которые достоверно, по крайней мере, сопутствуют нейродегенеративным процессам. К настоящему времени накоплен значительный массив экспериментальных данных, многократно систематизированных в ряде обзоров [105, 106], и определен ряд точно установленных патогенов (рис. 4). Важно отметить, что виды микробов, обнаруженных в ЦНС пациентов с AD, различаются у разных пациентов, а значит общие патологии могут быть вызваны различными агентами, часто действующими в синергии. Типичными представителями являются бактерии, грибы, вирусы и их комбинации, в том числе в составе биопленок, причем зачастую существующих в необычных для них условиях обитания (например, *P. gingivalis* из ротовой полости попадает в мозг). Конкретные пути их проникновения, конечно, важны (например, проницаемость гематоэнцефалического барьера,

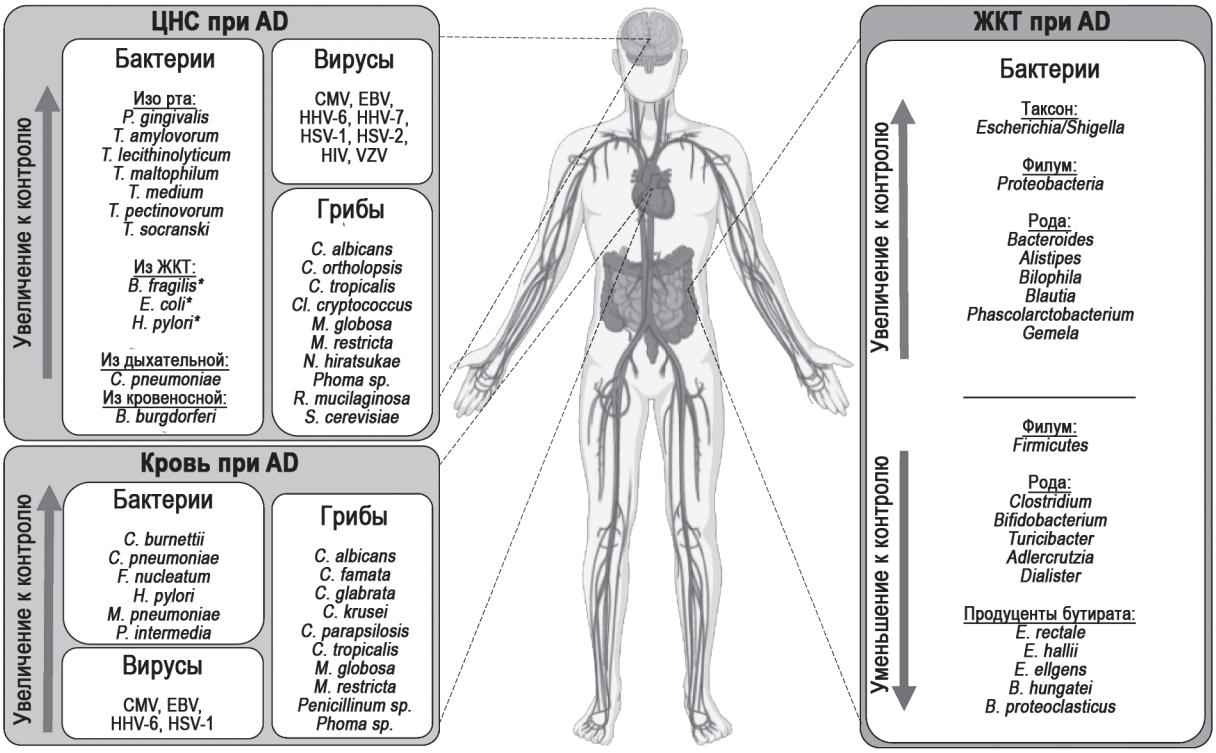


Рис. 4. Примеры инфекционных агентов, ассоциируемых с AD (рисунок из статьи [105] с изменениями и дополнениями по [106]). Звездочкой (*) отмечены микроорганизмы, которые детектированы не в виде живых клеток, а исключительно в виде связанных с ними метаболитов (например, токсинов, липополисахаридов, антител к ним и т.п.)

временное или постоянное ослабление защитных механизмов организма-хозяина, какие-то обходные пути через тройничный нерв и т.д.), но в данный момент представляют вторичный интерес и являются предметом для последующих исследований. Наиболее показательными представляются результаты целого ряда клинических исследований [105, 106].

В работе [107] представлено согласованное когортное исследование впервые диагностированных HSV-позитивных лиц (≥50 лет, 8362 человека). Это исследование проведено в целях изучения влияния различных противогерпетических препаратов (ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, идоксуридин, пенцикловир, тромантадин, валацикловир и валганцикловир) на риск развития деменции. В течение 10-летнего периода наблюдений HSV-позитивные пациенты, принимавшие противогерпетические препараты как в виде монотерапии, так и в комбинации, показали значительно более низкую заболеваемость общей деменцией (AD, сосудистой и другой деменцией) по сравнению с HSV-позитивными лицами, не принимавшими лечение [107]. HSV-1 пожизненно присутствует в тройничных гангли-ях и размножается в мозге при AD, а его активация врожденной иммунной системы коррелирует с повышенным риском AD. В частном случае возможна даже интеграция вирусной ДНК в человеческую хромосому, что, например, известно для вируса HHV-6A у двух человек (брата и сестры) [108]. С течением заболевания наблюдались постепенные нарушения психики и когнитивных функций в ходе очевидного нейродегенеративного процесса. К счастью, несколько своевременных курсов лечения валганцикловиром, начатых в 11 и 23 года, привели к почти полному клиническому восстановлению у обоих пациентов за 5–6 лет. Недавно закончилось еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование (130 человек) валацикловира против HSV-1 и HSV-2 у пациентов с AD [109], но полученные результаты пока не опубликованы.

Ретроспективное когортное исследование в базе данных людей (≥65 лет, 935 887 пар), вакцинированных и не вакцинированных против вируса гриппа в 2009–2019 гг. в США, показало, что вероятность развития AD у невакцинированных несколько больше [110]. Однако механизм (или

механизмы), лежащий в основе предполагаемого защитного эффекта вакцинации, неясен. В этом контексте специфичность вакцины против гриппа в отношении AD должна быть подтверждена сравнением с другими схемами вакцинации. Не исключен также возможный конфликт интересов, как минимум, у некоторых авторов работы [110].

В исследовании [111] на небольшой выборке (12 человек) с AD определили влияние 2-недельного курса антибиотиком циклосерином. По результатам когнитивного тестирования различий с плацебо в двойном слепом эксперименте установить не удалось. Аналогичные выводы были сделаны после 26-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования разных доз циклосерина (≥50 лет, 403 человека) [112]. Единственным исключением стало некоторое улучшение в выполнении вербальных имплицитных задач на память. Это подтвердилось в последующем 10-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (≥60 лет, 91 человек), в котором эти же дозы давались дважды в день [113], а также в 4-недельном исследовании (≥58 лет, 17 человек) [114].

В трехмесячном рандомизированном тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании (≥53 лет, 101 человек) при комбинированном приеме доксициклина и рифампицина у пациентов с легкой и умеренной AD наблюдалась меньшая степень дисфункционального поведения через 3 месяца и меньшее снижение когнитивных показателей через 6 месяцев [115]. Однако пока что не исключено полностью действие этих антибиотиков по другим мишеням, что может способствовать наблюдаемому улучшению клинических результатов AD [105].

В другом двухлетнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (≥60 лет, 544 человека) антибиотик миноциклин имел много побочных эффектов в максимальной дозе и не задержал прогрессирование когнитивных или функциональных нарушений у пациентов с AD [116].

В работе [117] было обнаружено, что у пациентов с диагностированной AD диспропорционально увеличена вероятность обнаружения сопутствующих *H. pylori* (88% vs. 47%). У пациентов (≥60 лет, 28 человек), которых за 1 месяц удалось успешно избавить от этих бактерий с помощью комбинации омепразола с кларитромицином и амоксициллином, через один и два года наблюдалось небольшое восстановление когнитивных способностей, в то время как в аналогичной группе с сохранившимся заражением (как и в контрольной группе с AD) было только ухудшение при фоновом приеме ингибиторов холинэстераз (во всех группах).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [118] на пациентах с AD (43 человека) использовали N-ацетил-L-цистеин, который является антиоксидантом с бактерицидными и антибиопленочными свойствами. Через 3 и 6 месяцев наблюдалось сохранение и даже некоторое улучшение когнитивных показателей, в отличие от контрольной группы. В похожем 9-месячном исследовании [119] на небольшой выборке (12 человек) N-ацетил-L-цистеин, вводимый совместно с витаминами и другими полезными метаболитами, показал сопоставимые результаты.

Помимо прямого воздействия на сами инфекционные агенты лекарственные препараты могут воздействовать на факторы токсичности. Например, в случае *P. gingivalis* такими вторичными метаболитами являются протеазы, называемые гингипаинами, которые могут быть с какой-то селективностью ингибированы. Эта возможность была реализована в серии субстрат-подобных соединений, которые показали многообещающие результаты в лабораторных исследованиях [120]. Однако последующие 4-летние многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования (https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823404) одного из ингибиторов на людях с AD (≥60 лет, 643 человека) завершились безуспешно: несмотря на снижение уровня антител IgG к этим патогенам в крови пациентов, принимавших препарат, улучшения когнитивных способностей не произошло. Более того, выявилась сильная гепатотоксичность ингибитора, так что многие первоначально рекрутированные пациенты выбыли из эксперимента.

Несмотря на обширную базу накопленных данных о прямой детекции грибных патогенов в мозге больных AD и другими заболеваниями [121], пока что никто не проводил направленных клинических исследований противогрибковых препаратов в целях определения их влияния на восстановление когнитивных способностей. Согласно некоторым сведениям [106], вориконазол, флуконазол, флуцитозин и дезоксихолат амфотерицина B обладают хорошей проницаемостью в ЦНС.

Важно отметить, что многие (если не все) микроорганизмы способны образовывать биопленки, тем самым защищаясь от неблагоприятных внешних факторов [122]. Более того, биопленки могут

формироваться несколькими видами микроорганизмов, совместно сосуществующих в таком сообществе в разных вариациях. Если такое же поведение демонстрируют инфекционные агенты, поражающие мозг (а в пользу этого есть весомые свидетельства [106, 123]), тогда ситуация с AD и другими патологиями начинает выглядеть еще более драматичной, потому что потребуется совершенно другое терапевтическое вмешательство. В этом смысле результаты с упоминавшимся N-ацетил-L-цистеином, имеющим некоторую активность против биопленок [124], обретают иное звучание.

Другая крайность – длительный бесконтрольный прием разных антибиотиков. Согласно ретроспективному южнокорейскому исследованию (≥50 лет, 313161 человек) [125], предшествующее (за 8–10 лет) использование антибиотиков в таком режиме, наоборот, повышало риск развития деменции, включая AD. Подобное избыточное применение лекарств (полипрагмазия) является серьезной терапевтической проблемой, с которой сталкиваются пожилые люди [126] и которая может непредсказуемо влиять на эффективность антимикробных препаратов при AD. Действительно, повторные и длительные режимы антимикробной терапии при AD могут еще больше усугубить нарушения уже ослабленной иммунной системы, а также ухудшить состояние кишечника, вызывая его воспаление, и/или увеличить распространенность лекарственно-устойчивых патогенов у пожилых пациентов. Будущие клинические исследования с целенаправленными курсами лечения будут иметь решающее значение.

Заключение

Изучение инфекционной этиологии AD остается сложной задачей. Хотя пока не до конца ясно, каким образом жизнеспособные инфекционные агенты попадают в ЦНС, используют ли они один путь или сразу несколько, являются ли они триггером заболевания и т.п., сомнений в их деятельном содействии негативным процессам уже практически не осталось. И если на время отрешиться от вопроса, что же было первично: ухудшение психического здоровья или заражение организма данным агентом (или их группой), то уже и не так важно, что инициировало этот процесс с положительной обратной связью: увеличение нагрузки – ухудшение состояния. Дополнительную сложность этой запутанной системы добавляют возможные сопутствующие / возрастные заболевания, интоксикации и прочие эффекторы. Стало давно понятно, что простыми решениями не удастся восстановить высшую нервную деятельность, пораженную нейродегенерацией, но можно и нужно попытаться ограничить наносимый ущерб. Вместо исключительного выбора (теория А как противоположность конкурирующей теории Б) наиболее рационален синтетический, интегральный подход. Комбинированная терапия может дать гораздо более позитивные результаты, т.е. хороший лечебно-профилактический препарат должен быть многофункциональным по своему содержанию и действию, а идеальный – вдобавок еще и специализированным. Как показали клинические исследования, мало просто вводить пациентам средство широкого спектра действия – это может привести к нулевому или даже отрицательному результату. Так что нужно, как минимум, обеспечить доставку к месту действия и, как максимум, подавить целевой агент, чего невозможно добиться без соответствующей диагностики, включая определение резистентности инфекционного агента (или их группы). Пока что только исследования антивирусных препаратов позволили реализовать подобные задачи, в то время как в случае противомикробных средств этот важный пункт игнорировался полностью.

Еще одним характерным моментом является использование для клинических исследований сугубо традиционных химических антибиотиков. В то же время сейчас их арсенал стал гораздо шире, имеются препараты, в которых комбинируются разнонаправленные составляющие, включая естественные для самого человеческого организма. Уделом будущего можно считать персонализированные комплексные препараты, которые будут способствовать еще и восстановлению ЦНС.

Компоненты, которые были описаны в настоящем обзоре, конечно, не являются исчерпывающими – имеется огромное многообразие известных и сонм еще не известных соединений, задействованных в защитных механизмах человеческого организма. Тем не менее, даже они могут работать сообща и синергетически, а значит, состояние гиперактивации, сходное с цитокиновым штормом, вполне вероятно на физиологическом уровне. Такая ситуация не может не повлиять на организм, а будет проявляться и восприниматься как развитие патологии. Тем более в случае хронического воздействия в ограниченной и к тому же иммунопривилегированной области, какой

является ЦНС, неизбежно наступают пагубные последствия (апоптоз, некроз, пироптоз, ферроптоз и т.д.), усугубляемые дефицитом энергии (ввиду митохондриальной дисфункции в результате прямого и непрямого воздействия) и отдельных ресурсов. Остается только надеяться, что в обозримом будущем огромные силы и средства, вложенные в борьбу с нейродегенерацией, наконец, воплотятся в реальный препарат, способный помочь людям. Пока такого действенного средства просто нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhillon S. // Drugs. 2021. Vol. 81. N 12. P. 1437 (https://doi.org/10.1007/s40265-021-01569-z).
2. Nonino F., Minozzi S., Sambati L., Del Giovane C., Baldin E., Bassi M.C., De Santis C., Gonzalez-Lorenzo M., Vignatelli L., Filippini G., Richard E. // Cochrane Database Syst. Rev. 2026. N 4. CD016297 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD016297).
3. Sperling R.A., Donohue M.C., Raman R., Rafii M.S., Johnson K., Masters C.L., van Dyck C.H., Iwatsubo T., Marshall G.A., Yaari R., Mancini M., Holdridge K.C., Case M., Sims J.R., Aisen P.S. // N. Engl. J. Med. 2023. Vol. 389. N 12. P. 1096 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305032).
4. Min J.-H., Sarlus H., Harris R.A. // Front. Neurosci. 2024. Vol. 18. e1467333 (https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1467333).
5. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. // Lancet Public Health. 2022. Vol. 7. N 2. P. e105 (https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).
6. Moloney C.M., Lowe V.J., Murray M.E. // Alzheimers Dement. 2021. Vol. 17. N 9. P. 1554 (https://doi.org/10.1002/alz.12321).
7. Conti Filho C.E., Loss L.B., Marcolongo-Pereira C., Rossoni J.V. Jr, Barcelos R.M., Chiarelli-Neto O., da Silva B.S., Ambrosio R.P., de Abreu Quintela Castro F.C., Teixeira S.F., Mezzomo N.J. // Front. Pharmacol. 2023. Vol. 14. e1101452 (https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1101452).
8. Allnutt M.A., Jacobson S. // Drug. Discov. Today Dis. Models. 2020. Vol. 32(part A). P. 21 (https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2019.10.006).
9. Miklossy J. // Front. Aging Neurosci. 2015. Vol. 7. e46 (https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00046).
10. MacDonald A.B. // Med. Hypotheses. 2006. Vol. 67. N 3. P. 592 (https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.035).
11. Itzhaki R.F., Lathe R., Balin B.J., Ball M.J., Bearer E.L., Braak H., Bullido M.J., Carter C., Clerici M., Cosby S.L., Del Tredici K., Field H., Fulop T., Grassi C., Griffin W.S.T., Haas J., Hudson A.P., Kamer A.R., Kell D.B., Licastro F., Letenneur L., Lövheim H., Mancuso R., Miklossy J., Otth C., Palamara A.T., Perry G., Preston C., Pretorius E., Strandberg T., Tabet N., Taylor-Robinson S.D., Whittum-Hudson J.A. // J. Alzheimers Dis. 2016. Vol. 51. N 4. P. 979 (https://doi.org/10.3233/JAD-160152).
12. Fülöp T., Itzhaki R.F., Balin B.J., Miklossy J., Barron A.E. // Front. Genet. 2018. Vol. 9. e362 (https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00362).
13. Chen G.-F., Xu T.-H., Yan Y., Zhou Y.-R., Jiang Y., Melcher K., Xu H.E. // Acta Pharmacol. Sin. 2017. Vol. 38. N 9. P. 1205 (https://doi.org/10.1038/aps.2017.28).
14. Zhang X., Song W. // Alzheimers Res. Ther. 2013. Vol. 5. N 5. e46 (https://doi.org/10.1186/alzrt211).
15. Murray M.M., Bernstein S.L., Nyugen V., Condron M.M., Teplow D.B., Bowers M.T. // J. Am. Chem. Soc. 2009. Vol. 131. N 18. P. 6316 (https://doi.org/10.1021/ja8092604).
16. Qiu T., Liu Q., Chen Y.-X., Zhao Y.-F., Li Y.-M. // J. Pept. Sci. 2015. Vol. 21. N 7. P. 522 (https://doi.org/10.1002/psc.2789).
17. Chang Y.-J., Chen Y.-R. // FEBS J. 2014. Vol. 281. N 11. P. 2674 (https://doi.org/10.1111/febs.12813).
18. Jin L., Wu W.-H., Li Q.-Y., Zhao Y.-F., Li Y.-M. // Nanoscale. 2011. Vol. 3. N 11. P. 4746 (https://doi.org/10.1039/c1nr11029b).
19. Parihar M.S., Brewer G.J. // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 22. N 3. P. 741 (https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101020).
20. D'Ambrosi N., Rossi L. // Neurochem. Int. 2015. Vol. 90. P. 36 (https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.006).
21. Stefaniak E., Bal W. // Inorg. Chem. 2019. Vol. 58. N 20. P. 13561 (https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01399).
22. Stefaniak E., Atrian-Blasco E., Goch W., Sabater L., Hureau C., Bal W. // Chemistry. 2021. Vol. 27. N 8. P. 2798 (https://doi.org/10.1002/chem.202004484).
23. Duce J.A., Tsatsanis A., Cater M.A., James S.A., Robb E., Wikhe K., Leong S.L., Perez K., Johanssen T., Greenough M.A., Cho H.-H., Galatis D., Moir R.D., Masters C.L., McLean C., Tanzi R.E., Cappai R., Barnham K.J., Ciccotosto G.D., Rogers J.T., Bush A.I. // Cell. 2010. Vol. 142. N 6. P. 857 (https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.014).
24. Cai W., Li L., Sang S., Pan X., Zhong C. // Neurosci. Bull. 2023. Vol. 39. N 8. P. 1289 (https://doi.org/10.1007/s12264-022-00985-9).
25. Giuffrida M.L., Caraci F., Pignataro B., Cataldo S., De Bona P., Bruno V., Molinaro G., Pappalardo G., Messina A., Palmigiano A., Garozzo D., Nicoletti F., Rizzarelli E., Copani A. // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. N 34. P. 10582 (https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1736-09.2009).
26. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., Cullen W.K., Anwyl R., Wolfe M.S., Rowan M.J., Selkoe D.J. //

Nature. 2002. Vol. 416. N 6880. P. 535 (https://doi.org/10.1038/416535a).
27. Lee E.Y., Srinivasan Y., de Anda J., Nicastro L.K., Tükel Ç., Wong G.C.L. // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. e1629 (https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01629).
28. Engelberg Y., Landau M. // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. N 1. e3894 (https://doi.org/10.1038/s41467-020-17736-x).
29. Sancho-Vaello E., Gil-Carton D., François P., Bonetti E.-J., Kreir M., Pothula K.R., Kleinekathöfer U., Zeth K. // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. N 1. e17356 (https://doi.org/10.1038/s41598-020-74401-5).
30. Lendel C., Bjerring M., Dubnovitsky A., Kelly R.T., Filippov A., Antzutkin O.N., Nielsen N.C., Härd T. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2014. Vol. 53. N 47. P. 12756 (https://doi.org/10.1002/anie.201406357).
31. Ciudad S., Puig E., Botzanowski T., Meigooni M., Arango A.S., Do J., Mayzel M., Bayoumi M., Chaignepain S., Maglia G., Cianferani S., Orekhov V., Tajkhorshid E., Bardiaux B., Carulla N. // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. N 1. e3014 (https://doi.org/10.1038/s41467-020-16566-1).
32. Ando Y., Nakamura M., Kai H., Katsuragi S., Terazaki H., Nozawa T., Okuda T., Misumi S., Matsunaga N., Hata K., Tajiri T., Shoji S., Yamashita T., Haraoka K., Obayashi K., Matsumoto K., Ando M., Uchino M. // Lab. Investig. 2002. Vol. 82. N 6. P. 757 (https://doi.org/10.1097/01.LAB.0000017170.26718.89).
33. Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M., Hyman B., Burton M.A., Goldstein L.E., Duong S., Tanzi R.E., Moir R.D. // PLoS One. 2010. Vol. 5. N 3. e9505 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505).
34. West T., Kirmess K.M., Meyer M.R., Holubasch M.S., Knapik S.S., Hu Y., Contois J.H., Jackson E.N., Harpstrite S.E., Bateman R.J., Holtzman D.M., Verghese P.B., Fogelman I., Braunstein J.B., Yarasheski K.E. // Mol. Neurodegener. 2021. Vol. 16. N 1. e30 (https://doi.org/10.1186/s13024-021-00451-6).
35. Лягин И.В., Маслова О.В., Сенько О.В., Степанов Н.А., Ефременко Е.Н. // Вестник войск РХБ защиты. 2024. Vol. 8. N 3. P. 256 (https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-8-3-256-269).
36. De Lorenzi E., Chiari M., Colombo R., Cretich M., Sola L., Vanna R., Gagni P., Bisceglia F., Morasso C., Lin J.S., Lee M., McGeer P.L., Barron A.E. // J. Alzheimers Dis. 2017. Vol. 59. N 4. P. 1213 (https://doi.org/10.3233/JAD-170223).
37. Chen D., Liu X., Chen Y., Lin H. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2022. Vol. 106. N 23. P. 7711 (https://doi.org/10.1007/s00253-022-12246-w).
38. Prosswimmer T., Heng A., Daggett V. // Sci. Rep. 2024. Vol. 14. N 1. e5376 (https://doi.org/10.1038/s41598-024-55423-9).
39. Friedland R.P., Chapman M.R. // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13. e1006654 (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654).
40. Lundmark K., Westermark G.T., Olsén A., Westermark P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. N 17. P. 6098 (https://doi.org/10.1073/pnas.0501814102).
41. Chen S.G., Stribinskis V., Rane M.J., Demuth D.R., Gozal E., Roberts A.M., Jagadapillai R., Liu R., Choe K., Shivakumar B., Son F., Jin S., Kerber R., Adame A., Masliah E., Friedland R.P. // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. e34477 (https://doi.org/10.1038/srep34477).
42. Fernández-Calvet A., Matilla-Cuenca L., Izco M., Navarro S., Serrano M., Ventura S., Blesa J., Herráiz M., Alkorta-Aranburu G., Galera S., de Los Mozos I.R., Mansego M.L., Toledo-Arana A., Alvarez-Erviti L., Valle J. // Nat. Commun. 2024. Vol. 15. N 1. e4150 (https://doi.org/10.1038/s41467-024-48309-x).
43. Oblak A.L., Lin P.B., Kotredes K.P., Pandey R.S., Garceau D., Williams H.M., Uyar A., O'Rourke R., O'Rourke S., Ingraham C., Bednarczyk D., Belanger M., Cope Z.A., Little G.J., Williams S.-P.G., Ash C., Bleckert A., Ragan T., Logsdon B.A., Mangravite L.M., Sukoff Rizzo S.J., Territo P.R., Carter G.W., Howell G.R., Sasner M., Lamb B.T. // Front. Aging Neurosci. 2021. Vol. 13. e713726 (https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.713726).
44. Kumar D.K.V., Choi S.H., Washicosky K.J., Eimer W.A., Tucker S., Ghofrani J., Lefkowitz A., McColl G., Goldstein L.E., Tanzi R.E., Moir R.D. // Sci. Transl. Med. 2016. Vol. 8. N 340. e340ra72 (https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059).
45. Eimer W.A., Kumar D.K.V., Shanmugam N.K.N., Rodriguez A.S., Mitchell T., Washicosky K.J., György B., Breakefield X.O., Tanzi R.E., Moir R.D. // Neuron. 2018. Vol. 99. N 1. P. 56 (https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030).
46. Zhao M., Ma G., Yan X., Li X., Wang E., Xu X.-X., Zhao J.-B., Ma X., Zeng J. // Mol. Psychiatry. 2024. Vol. 29. N 5. P. 1491 (https://doi.org/10.1038/s41380-024-02428-5).
47. White M.R., Kandel R., Tripathi S., Condon D., Qi L., Taubenberger J., Hartshorn K.L. // PLoS One. 2014. Vol. 9. e101364 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101364).
48. Cribbs D.H., Azizeh B.Y., Cotman C.W., LaFerla F.M. // Biochemistry. 2000. Vol. 39. N 20. P. 5988 (https://doi.org/10.1021/bi000029f).
49. Michiels E., Roose K., Gallardo R., Khodaparast L., Khodaparast L., van der Kant R., Siemons M., Houben B., Ramakers M., Wilkinson H., Guerreiro P., Louros N., Kaptein S.J.F., Itatí Ibañez L., Smet A., Baatsen P., Liu S., Vorberg I., Bormans G., Neyts J., Saelens X., Rousseau F., Schymkowitz J. // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. N 1. e2832 (https://doi.org/10.1038/s41467-020-16721-8).
50. Takahashi R.H., Nagao T., Gouras G.K. // Pathol. Int. 2017. Vol. 67. N 4. P. 185 (https://doi.org/10.1111/pin.12520).
51. Welikovitch L.A., Carmo S.B., Maglóczky Z., Szocsics P., Lőke J., Freund T., Cuello A.C. // Acta Neu-

ropathol. 2018. Vol. 136. N 6. P. 901 (https://doi.org/10.1007/s00401-018-1922-z).
52. Capetillo-Zarate E., Gracia L., Tampellini D., Gouras G.K. // Neurodegener. Dis. 2012. Vol. 10. N 1-4. P. 56 (https://doi.org/10.1159/000334762).
53. Oddo S., Caccamo A., Smith I.F., Green K.N., LaFerla F.M. // Am. J. Pathol. 2006. Vol. 168. N 1. P. 184 (https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050593).
54. Chida J., Hara H., Yano M., Uchiyama K., Das N.R., Takahashi E., Miyata H., Tomioka Y., Ito T., Kido H., Sakaguchi S. // PLoS Pathog. 2018. Vol. 14. e1007049 (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007049).
55. Hong J.-M., Munna A.N., Moon J.-H., Kim J.-H., Seol J.-W., Eo S.-K., Park S.-Y. // Virus Res. 2023. Vol. 338. e199249 (https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199249).
56. Beatman E.L., Massey A., Shives K.D., Burrack K.S., Chamanian M., Morrison T.E., Beckham J.D. // J. Virol. 2016. Vol. 90. N 6. P. 2767 (https://doi.org/10.1128/JVI.02949-15).
57. Alam M.M., Yang D., Li X.-Q., Liu J., Back T.C., Trivett A., Karim B., Barbut D., Zasloff M., Oppenheim J.J. // Cell Rep. 2022. Vol. 38. N 2. e110090 (https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110090).
58. Congdon E.E., Ji C., Tetlow A.M., Jiang Y., Sigurdsson E.M. // Nat. Rev. Neurol. 2023. Vol. 19. N 12. P. 715 (https://doi.org/10.1038/s41582-023-00883-2).
59. Arendt T., Stieler J.T., Holzer M. // Brain Res. Bull. 2016. Vol. 126(pt 3). P. 238 (https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.018).
60. Guo T., Noble W., Hanger D.P. // Acta Neuropathol. 2017. Vol. 133. N 5. P. 665 (https://doi.org/10.1007/s00401-017-1707-9).
61. Avila J., Lucas J.J., Pérez M., Hernández F. // Physiol. Rev. 2004. Vol. 84. N 2. P. 361 (https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003).
62. Brandt R., Trushina N.I., Bakota L. // Front. Neurol. 2020. Vol. 11. e590059 (https://doi.org/10.3389/fneur.2020.590059).
63. Derisbourg M., Leghay C., Chiappetta G., Fernandez-Gomez F.-J., Laurent C., Demeyer D., Carrier S., Buée-Scherrer V., Blum D., Vinh J., Sergeant N., Verdier Y., Buée L., Hamdane M. // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. e9659 (https://doi.org/10.1038/srep09659).
64. Lukács M., Szunyog G., Grenács Á., Lihi N., Kállay C., Di Natale G., Campagna T., Lanza V., Tabbi G., Pappalardo G., Sóvágó I., Várnagy K. // ChemPlusChem. 2019. Vol. 84. N 11. P. 1697 (https://doi.org/10.1002/cplu.201900504).
65. Barbier P., Zejneli O., Martinho M., Lasorsa A., Belle V., Smet-Nocca C., Tsvetkov P.O., Devred F., Landrieu I. // Front. Aging Neurosci. 2019. Vol. 11. e204 (https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00204).
66. Elie A., Prezel E., Guérin C., Denarier E., Ramirez-Rios S., Serre L., Andrieux A., Fourest-Lieuvin A., Blanchoin L., Arnal I. // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. e9964 (https://doi.org/10.1038/srep09964).
67. Abasi L.S., Elathram N., Movva M., Deep A., Corbett K.D., Debelouchina G.T. // Commun. Biol. 2024. Vol. 7. N 1. e251 (https://doi.org/10.1038/s42003-024-05920-4).
68. Perez M., Santa-Maria I., De Barreda E.G., Zhu X., Cuadros R., Cabrero J.R., Sanchez-Madrid F., Dawson H.N., Vitek M.P., Perry G., Smith M.A., Avila J. // J. Neurochem. 2009. Vol. 109. N 6. P. 1756 (https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06102.x).
69. Wang F., Li J., Fan S., Jin Z., Huang C. // Pharmacol. Res. 2020. Vol. 161. e105143 (https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105143).
70. Vanderweyde T., Apicco D.J., Youmans-Kidder K., Ash P.E.A., Cook C., da Rocha E.L., Jansen-West K., Frame A.A., Citro A., Leszyk J.D., Ivanov P., Abisambra J.F., Steffen M., Li H., Petrucelli L., Wolozin B. // Cell Rep. 2016. Vol. 15. N 7. P. 1455 (https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.045).
71. Kavanagh T., Halder A., Drummond E. // Mol. Neurodegener. 2022. Vol. 17. N 1. e66 (https://doi.org/10.1186/s13024-022-00572-6).
72. Caballero B., Bourdenx M., Luengo E., Diaz A., Sohn P.D., Chen X., Wang C., Juste Y.R., Wegmann S., Patel B., Young Z.T., Kuo S.Y., Rodriguez-Navarro J.A., Shao H., Lopez M.G., Karch C.M., Goate A.M., Gestwicki J.E., Hyman B.T., Gan L., Cuervo A.M. // Nat. Commun. 2021. Vol. 12. N 1. e2238 (https://doi.org/10.1038/s41467-021-22501-9).
73. Bennett R.E., DeVos S.L., Dujardin S., Corjuc B., Gor R., Gonzalez J., Roe A.D., Frosch M.P., Pitstick R., Carlson G.A., Hyman B.T. // Am. J. Pathol. 2017. Vol. 187. N 7. P. 1601 (https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.03.011).
74. Wu H.-Y., Kuo P.-C., Wang Y.-T., Lin H.-T., Roe A.D., Wang B.Y., Han C.-L., Hyman B.T., Chen Y.-J., Tai H.-C. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2018. Vol. 77. N 9. P. 814 (https://doi.org/10.1093/jnen/nly059).
75. Liu M., Sui D., Dexheimer T., Hovde S., Deng X., Wang K.-W., Lin H.L., Chien H.-T., Kweon H.K., Kuo N.S., Ayoub C.A., Jimenez-Harrison D., Andrews P.C., Kwok R., Bochar D.A., Kuret J., Fortin J., Tsay Y.-G., Kuo M.-H. // Mol. Neurobiol. 2020. Vol. 57. N 11. P. 4704 (https://doi.org/10.1007/s12035-020-02034-w).
76. Ulrich G., Salvadè A., Boersema P., Calì T., Foglieni C., Sola M., Picotti P., Papin S., Paganetti P. // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. N 1. e17702 (https://doi.org/10.1038/s41598-018-36374-4).
77. Hernández-Ortega K., Garcia-Esparcia P., Gil L., Lucas J.J., Ferrer I. // Brain Pathol. 2016. Vol. 26. N 5. P. 593 (https://doi.org/10.1111/bpa.12335).
78. Meng J.X., Zhang Y., Saman D., Haider A.M., De S., Sang J.C., Brown K., Jiang K., Humphrey J., Julian L., Hidari E., Lee S.F., Balmus G., Floto R.A., Bryant C.E., Benesch J.L.P., Ye Y., Klenerman D. // Nat. Commun. 2022. Vol. 13. N 1. e2692 (https://doi.org/10.1038/s41467-022-30461-x).
79. Wozniak M.A., Frost A.L., Itzhaki R.F. // J. Al-

zheimers Dis. 2009. Vol. 16. N 2. P. 341 (https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0963).
80. Powell-Doherty R.D., Abbott A.R.N., Nelson L.A., Bertke A.S. // J. Virol. 2020. Vol. 94. N 9. e01874-19 (https://doi.org/10.1128/JVI.01874-19).
81. Tang Z., Liang D., Cheng M., Su X., Liu R., Zhang Y., Wu H. // J. Mol. Neurosci. 2021. Vol. 71. N 1. P. 89 (https://doi.org/10.1007/s12031-020-01629-1).
82. Tang Z., Cheng X., Su X., Wu L., Cai Q., Wu H. // J. Dent. Res. 2022. Vol. 101. N 8. P. 992 (https://doi.org/10.1177/00220345221076772).
83. Wang X.-L., Zeng J., Yang Y., Xiong Y., Zhang Z.-H., Qiu M., Yan X., Sun X.-Y., Tuo Q.-Z., Liu R., Wang J.-Z. // J. Alzheimers Dis. 2015. Vol. 43. N 1. P. 153 (https://doi.org/10.3233/JAD-140198).
84. Tetz G., Pinho M., Pritzkow S., Mendez N., Soto C., Tetz V. // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. N 1. e2369 (https://doi.org/10.1038/s41598-020-59364-x).
85. Tetz G., Tetz V. // Microorganisms. 2021. Vol. 9. N 6. e1301 (https://doi.org/10.3390/microorganisms9061301).
86. Jungbauer G., Stähli A., Zhu X., Alberi L.A., Sculean A., Eick S. // Periodontol. 2000. 2022. Vol. 89. N 1. P. 59 (https://doi.org/10.1111/prd.12429).
87. Kanagasingam S., von Ruhland C., Welbury R., Singhrao S.K. // J. Alzheimers Dis. 2022. Vol. 89. N 4. P. 1279 (https://doi.org/10.3233/JAD-220486).
88. Kobayashi N., Masuda J., Kudoh J. // Biocontrol Sci. 2008. Vol. 13. N 2. P. 49 (https://doi.org/10.4265/bio.13.49).
89. Huang Y., Mahley R.W. // Neurobiol. Dis. 2014. Vol. 72(pt A). P. 3 (https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.025).
90. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. // Neuron. 2009. Vol. 63. N 3. P. 287 (https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.026).
91. Sukalskaia A., Karner A., Pugnetti A., Weber F., Plochberger B., Dutzler R. // Nature. 2025. Vol. 644. N 8075. P. 273 (https://doi.org/10.1038/s41586-025-09200-x).
92. Blumenfeld J., Yip O., Kim M.J., Huang Y. // Nat. Rev. Neurosci. 2024. Vol. 25. N 2. P. 91 (https://doi.org/10.1038/s41583-023-00776-9).
93. Konings S.C., Torres-Garcia L., Martinsson I., Gouras G.K. // Front. Neurosci. 2021. Vol. 15. e734001 (https://doi.org/10.3389/fnins.2021.734001).
94. Jiang S., Li X., Li Y., Chang Z., Yuan M., Zhang Y., Zhu H., Xiu Y., Cong H., Yin L., Yu Z.-W., Fan J., He W., Shi K., Tian D.-C., Zhang J., Verkhratsky A., Jin W.-N., Shi F.-D. // Sci. Transl. Med. 2024. Vol. 16. N 736. eadg5116 (https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg5116).
95. Grubman A., Chew G., Ouyang J.F., Sun G., Choo X.Y., McLean C., Simmons R.K., Buckberry S., Vargas-Landin D.B., Poppe D., Pflueger J., Lister R., Rackham O.J.L., Petretto E., Polo J.M. // Nat. Neurosci. 2019. Vol. 22. N 12. P. 2087 (https://doi.org/10.1038/s41593-019-0539-4).
96. Blades B., Hung Y.H., Belaidi A.A., Volitakis I., Schultz A.G., Cater M.A., Cheung N.S., Bush A.I., Ayton S., La Fontaine S. // J. Neurochem. 2024. Vol. 168. N 9. P. 3284 (https://doi.org/10.1111/jnc.16198).
97. Petruk G., Elvén M., Hartman E., Davoudi M., Schmidtchen A., Puthia M., Petrlova J. // J. Lipid Res. 2021. Vol. 62. e100086 (https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100086).
98. Dobson C.B., Sales S.D., Hoggard P., Wozniak M.A., Crutcher K.A. // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 193. N 3. P. 442 (https://doi.org/10.1086/499280).
99. Tolar M., Keller J.N., Chan S., Mattson M.P., Marques M.A., Crutcher K.A. // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. N 16. P. 7100 (https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-16-07100.1999).
100. Azuma M., Kojimab T., Yokoyama I., Tajiri H., Yoshikawa K., Saga S., Del Carpio C.A. // Peptides. 2000. Vol. 21. N 3. P. 327 (https://doi.org/10.1016/S0196-9781(00)00165-0).
101. Baitsch D., Bock H.H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., von Eckardstein A., Nofer J.-R. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011. Vol. 31. N 5. P. 1160 (https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.222745).
102. Falcicchia C., Tozzi F., Arancio O., Watterson D.M., Origlia N. // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. N 16. e5624 (https://doi.org/10.3390/ijms21165624).
103. Linard M., Letenneur L., Garrigue I., Doize A., Dartigues J.-F., Helmer C. // Alzheimers Dement. 2020. Vol. 16. N 1. P. 200 (https://doi.org/10.1002/alz.12008).
104. Liu L., Bano F., Conca D.V., Thorsteinsson K., Jayaweera S.W., Avinens D., Pace H., Lövheim H., Olofsson A., Bally M. // Npj Viruses. 2025. Vol. 3. N 1. e13 (https://doi.org/10.1038/s44298-025-00099-9).
105. Catumbela C.S.G., Giridharan V.V., Barichello T., Morales R. // Transl. Neurodegener. 2023. Vol. 12. N 1. e37 (https://doi.org/10.1186/s40035-023-00369-7).
106. Vigasova D., Nemergut M., Liskova B., Damborsky J. // Microb. Cell Fact. 2021. Vol. 20. N 1. e25 (https://doi.org/10.1186/s12934-021-01520-7).
107. Tzeng N.S., Chung C.H., Lin F.H., Chiang C.P., Yeh C.B., Huang S.Y., Lu R.-B., Chang H.-A., Kao Y.-C., Yeh H.-W., Chiang W.-S., Chou Y.-C., Tsao C.-H., Wu Y.-F., Chien W.-C. // Neurotherapeutics. 2018. Vol. 15. N 2. P. 417 (https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x).
108. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S., Lunn M.R., Loomis K.S., Pritchett J.C., Polsky B., Medveczky P.G. // J. Clin. Virol. 2012. Vol. 55. N 1. P. 40 (https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.016).
109. Devanand D.P., Andrews H., Kreisl W.C., Razlighi Q., Gershon A., Stern Y., Mintz A., Wisniewski T., Acosta E., Pollina J., Katsikoumbas M., Bell K.L., Pelton G.H., Deliyannides D., Prasad K.M., Huey E.D. // BMJ Open Br. Med. J. Publ. Group. 2020. Vol. 10. N 2. e032112 (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032112).
110. Bukhbinder A.S., Ling Y., Hasan O., Jiang X., Kim Y., Phelps K.N., Schmandt R.E., Amran A., Coburn R.,

Ramesh S., Xiao Q., Schulz P.E. // J. Alzheimers Dis. 2022. Vol. 88. N 3. P. 1061 (https://doi.org/10.3233/jad-220361).
111. Randolph C., Roberts J.W., Tierney M.C., Bravi D., Mouradian M.M., Chase T.N. // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1994. Vol. 8. N 3. P. 198 (https://doi.org/10.1097/00002093-199408030-00006).
112. Fakouhi T.D., Jhee S.S., Sramek J.J., Benes C., Schwartz P., Hantsburger G., Herting R., Swabb E.A., Cutler N.R. // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1995. Vol. 8. N 4. P. 226 (https://doi.org/10.1177/089198879500800405).
113. Schwartz B.L., Hashtroudi S., Herting R.L., Schwartz P., Deutsch S.I. // Neurology. 1996. Vol. 46. N 2. P. 420 (https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.420).
114. Tsai G.E., Falk W.E., Gunther J., Coyle J.T. // Amer. J. Psych. 1999. Vol. 156. N 3. P. 467 (https://doi.org/10.1176/ajp.156.3.467).
115. Loeb M.B., Molloy D.W., Smieja M., Standish T., Goldsmith C.H., Mahony J., Smith S., Borrie M., Decoteau E., Davidson W., McDougall A., Gnarpe J., O'Donnell M., Chernesky M. // J. Am. Geriatr. Soc. 2004. Vol. 52. N 3. P. 381 (https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52109.x).
116. Howard R., Zubko O., Gray R., Bradley R., Harper E., Kelly L., Pank L., O'Brien J., Fox C., Tabet N., Livingston G., Bentham P., McShane R., Burns A., Ritchie C., Reeves S., Lovestone S., Ballard C., Noble W., Wilcock G., Nilforooshan R. // Efficacy Mech. Eval. 2020. Vol. 7. N 2. eme07020 (https://doi.org/10.3310/eme07020).
117. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E., Zavos C., Grigoriadis N., Deretzi G., Tzilves D., Katsinelos P., Tsolaki M., Chatzopoulos D., Venizelos I. // J. Neurol. 2009. Vol. 256. N 5. P. 758 (https://doi.org/10.1007/s00415-009-5011-z).
118. Adair J.C., Knoefel J.E., Morgan N. // Neurology. 2001. Vol. 57. N 8. P. 1515 (https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1515).
119. Remington R., Chan A., Paskavitz J., Shea T.B. // Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2009. Vol. 24. N 1. P. 27 (https://doi.org/10.1177/1533317508325094).
120. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L.J., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M.I., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker G.D., Reynolds E.C., Faull R.L.M., Curtis M.A., Dragunow M., Potempa J. // Sci. Adv. Am. Assoc. Adv. Sci. 2019. Vol. 5. N 1. eaau3333 (https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333).
121. Góralska K., Blaszkowska J., Dzikowiec M. // Infection. 2018. Vol. 46. N 4. P. 443 (https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2).
122. Efremenko E., Stepanov N., Senko O., Maslova O., Lyagin I., Domnin M., Aslanli A. // Microorganisms. 2024. Vol. 12. N 8. e1650 (https://doi.org/10.3390/microorganisms12081650).
123. Miklossy J. // J. Alzheimers Dis. 2016. Vol. 53. N 4. P. 1459 (https://doi.org/10.3233/jad-160451).
124. Venkatesh M., Rong L., Raad I., Versalovic J. // J. Med. Microbiol. 2009. Vol. 58(Pt 7). P. 936 (https://doi.org/10.1099/jmm.0.009761-0).
125. Kim M., Park S.J., Choi S., Chang J., Kim S.M., Jeong S., Park Y.J., Lee G., Son J.S., Ahn J.C., Park S.M. // Front. Pharmacol. 2022. Vol. 13. e888333 (https://doi.org/10.3389/fphar.2022.888333).
126. Fahmi A., Wong D., Walker L., Buchan I., Pirmohamed M., Sharma A., Cant H., Ashcroft D.M., van Staa T.P. // PLoS ONE. 2023. Vol. 18. N 2. e0281466 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281466).

Информация об авторе

Илья Владимирович Лягин – ст. науч. сотр. кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ, сотр. ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, канд. хим. наук (lyaginiv@my.msu.ru).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 26.12.2025;
одобрена после рецензирования 20.04.2026;
принята к публикации 20.05.2026