

**С.С. Островська,
В.Ф. Шаторна,
Є.О. Лихолетов***

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ТЛІ ГЕРПЕС ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ (огляд літератури)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки
(зав. – д. біол. н., проф. В.Ф. Шаторна)
кафедра психіатрії, наркології і медичної психології*
(зав. – д. мед. н., проф. Л.М. Юр'єва)
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany
Department of Psychiatry, Addiction and Medical Psychology*
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: s.ostr2018@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 1. С. 40-46

Cited: *Medicni perspektivi*. 2021;26(1):40-46

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, вірус герпесу, генетичні дослідження
Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, вирус герпеса, генетические исследования
Key words: Alzheimer's disease, herpes virus, genetic research

Реферат. Внутриклеточные пути развития болезни Альцгеймера на фоне герпес вирусных инфекций (обзор литературы). Островская С.С., Шаторная В.Ф., Лихолетов Е.А. Концепция вирусной этиологии болезни Альцгеймера (БА) впервые была предложена в 1982 году. Её автор М.Д. Валл предположил, что вирус простого герпеса (HSV1) может быть вовлечен в патогенез БА, обнаружив, что области мозга, поврежденные при остром герпетическом энцефалите, такие же, как и те, которые поражаются при БА, а больные, пережившие энцефалит, обычно страдают от потери памяти и других когнитивных нарушений, типичных для БА. В последующем во всех посмертных образцах мозга (височная, лобная и гиппокампальная) были обнаружены вирусные последовательности гена вирусной тимидинкиназы в высокой пропорции (70-100%) как при БА, так и у пожилых людей без неё, при этом у молодых людей и детей вирус обнаруживался в очень низких величинах. Было высказано предположение, что HSV1 поступает из периферических ганглиев, где вирус может оставаться в неактивной форме в течение многих лет, затем поступает в головной мозг в более старшем возрасте, вследствие снижения активности иммунной системы. Высокий риск развития БА связан с наличием в головном мозге HSV1 и носительством специфического генетического фактора – аллеля-ε4 гена аполипопротеина Е4 (APOE-ε4). Сами по себе ни HSV1, ни аллель APOE-ε4 не были обнаружены как факторы риска развития БА, однако их комбинация увеличивала риск развития БА в 12 раз и составляла 60% у пациентов с БА. Феноменами, вовлеченными в патофизиологию БА, являются нейродегенеративные изменения, которые возникают в результате фибриллизации и отложения амилоид-β-пептида (Aβ) и нейрофибриллярных клубков – скопления агрегированных фосфорилированных тау-белков (P-тау), приводящие к атрофии мозга вследствие гибели нейронов. Традиционно Aβ характеризовался как катаболический побочный продукт. Однако недавно было показано, что Aβ-пептид обладает противовирусной активностью и защитными эффектами против HSV-инфекций в головном мозге. Шестнадцатилетнее исследование в Таиланде с участием более 33 000 пациентов показало, что длительное применение противовирусных препаратов снижает риск развития деменции, в том числе у пациентов с БА, инфицированных HSV1. Больные с HSV1-инфекцией, получавшие антигерпетические препараты, показали пониженный риск всех типов деменции по сравнению с группой без лечения этими препаратами. Подтверждено их положительное влияние на прекращение накопления бета-амилоида и тау-белка в организме. В связи с этим предполагается, что вакцинация от HSV1 может быть полезной не только для лечения, но и для профилактики БА.

Abstract. Intracellular ways of development of Alzheimer's disease against the background of herpes viral infections (literature review). Ostrovska S.S., Shatorna V.F. Liholetov E.O. The concept of the viral etiology of Alzheimer's disease (AD) was first proposed in 1982. Its author MJ Ball suggested that the herpes simplex virus (HSV1) may be involved in the pathogenesis of AD, finding that the areas of the brain damaged in acute herpetic encephalitis are the same as those that are affected in AD, and those who survived usually suffer from memory loss and other

cognitive impairment typical of AD. Subsequently, in all postmortem brain samples (temporal, frontal, and hippocampal) viral sequences of the viral thymidinekinase gene were found in a high proportion (70-100%) both in AD and in elderly people without it, while in young people and children the virus was found in very low proportions, so it was suggested that HSV1 comes from the peripheral ganglia, where the virus can remain inactive for many years, then enters the brain at an older age due to a decrease in the activity of the immune system. The increased risk of AD is associated with the presence of HSV1 in the brain and the carriage of a specific genetic factor – allele-ε4 of the apolipoprotein E4 gene (APOE-ε4). By themselves, neither HSV1 nor the APOE-ε4 allele were found as risk factors for the development of AD but their combination increased the risk of AD development by 12 times and made up 60% in patients with AD. The phenomena involved in the pathophysiology of AD are neurodegenerative changes that occur as a result of fibrillation and deposition of amyloid-β-peptide (Aβ) and neurofibrillary tangles – accumulations of aggregated phosphorylated tau-proteins (P-tau), leading to brain atrophy due to neuronal death. Traditionally, Aβ has been characterized as a catabolic by-product. However, it has recently been shown that Aβ-peptide has antiviral activity and protective effects against HSV infections in the brain. A 16-year study in Thailand with more than 33,000 patients showed that long-term use of antiherpetic drugs reduces the risk of dementia, including AD patients infected with HSV1. Patients with HSV1 infection who received antiherpetic drugs showed a lower risk of all types of dementia compared with the group without these drugs. Their positive effect on stopping the accumulation of amyloid beta and tau protein in the body has been confirmed. In this regard, it is assumed that vaccination against HSV1 may be useful not only for treatment, but also for the prevention of AD.

Серед безлічі факторів, відповідальних за патогенез хвороби Альцгеймера (ХА), велика увага приділяється ролі інфекційних агентів, наприклад, розвитку ХА при дії різних пародонтальних патогенів з орального мікробіому, результатом чого є персистуюча інфекція, що проникає в мозок та ушкоджує нервові клітини й судини мікроциркуляторного русла [2]. Однак численні епідеміологічні, експериментальні дані і клінічні спостереження свідчать про те, що однією з головних причин виникнення ХА є постійні рецидиви інфекції вірусу простого герпесу типу 1 (herpes simplex virus 1- HSV1) [10, 14, 16, 17, 21].

Концепція про роль вірусів у розвитку ХА була вперше запропонована кілька десятиліть назад. Відомо, що первісне зараження HSV1 звичайно відбувається в ранньому дитинстві і після зараження вірус зберігається в латентному стані протягом усього життя в нервовій системі з дуже обмеженою транскрипцією і з дуже низьким або нульовим синтезом білка. Автор концепції припустив, що латентний HSV1 може реактивуватися в периферичних гангліях і підніматися по відомих нервових шляхах у лімбічну систему та ділянки мозку, які є найбільш ураженими при ХА [7]. Вірус розповсюджений приблизно серед 90% дорослого населення, що також сполучається з високою поширеністю ХА. Реактивування HSV1 може періодично провокуватися такими факторами, як імуносупресія, периферична інфекція або запалення, і кумулятивний збиток цих ушкоджень мозку призводить, в остаточному підсумку, до розвитку ХА, переважно в людей старшого віку [27].

У мозку пацієнтів з ХА патогномонічні ураження нейронів, особливо у великій кількості, виникають у межах лімбічної системи, у тих же

скроневих ділянках, що переважно уражаються HSV1 при гострому герпетичному енцефаліті, а ті хворі, хто переживають його, звичайно страждають від втрати пам'яті і когнітивних порушень, типових для ХА. Це є доказом того, що HSV1 може транспортуватися в центральну нервову систему (ЦНС) з периферичної нервової системи [13]. Ці дані підтверджуються тим фактом, що рецептори HSV1 вибірково експресуються в лімбічній системі [20]. Для пошуку ДНК HSV1, зокрема гена вірусної тимідинкінази (ТК), у головному мозку людей використовували високочутливий метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР). В усіх посмертних зразках мозку (скронева, лобова і гіпокампадна) були виявлені вірусні послідовності ТК у високій пропорції (70-100%) як при спорадичній (неспадкоємній формі) ХА, так і в людей похилого віку без ХА. При цьому в молодих людей та дітей вірус виявлявся в дуже низьких величинах, і тому було висловлене припущення, що HSV1 надходить у мозок людей більш старшого віку внаслідок зниження активності імунної системи [15, 19]. Особливим ризиком виникнення ХА є наявність у головному мозку HSV1 і носійство специфічного генетичного фактора – алеля-ε4 гена аполіпопротеїну Е4 (APOE-ε4). Як показано в посмертних дослідженнях мозку хворих на ХА [5, 11], самі по собі HSV-1 та алель (APOE-ε4), як правило, не можуть бути самостійними факторами ризику розвитку ХА. Однак їх сполучений вплив збільшував цей ризик у 12 разів [12] і становив 60% при ХА [5]. Порівнювали генотипи APOE в 40 людей з рецидивами герпесу й у 33 пацієнтів, що не страждали на це захворювання, частоти APOE-ε4 становили 36% і 9% відповідно (p<0,001). Ці дані також свідчать про те, що сильним провокуючим фактором розвитку ХА є

наявність HSV1 у мозку і носійство алеля АРОЕ-ε4, і що саме їх сумісний вплив найбільше ушкоджує нервову систему [5].

Дослідження на АРОЕ-трансгенних мишах, інфікованих HSV1, також показали, що тварини з наявністю АРОЕ-ε4 виявляють більший потенціал для вірусного ушкодження. Мишам інюкулювали HSV1 і вимірювали концентрацію ДНК вірусу в головному мозку. Через тридцять сім днів після зараження концентрація ДНК HSV1 у мозку мишей АРОЕ +/+ дикого типу була в 13,7 раза вище, ніж у мишей з нокаутом АРОЕ -/-. Концентрація ДНК HSV1 у мозку трансгенних мишей з АРОЕ-ε4 була в 13,6 раза вище, ніж у мишей з АРОЕ-ε3. Аполіпропротеїн-ε4, очевидно, значно полегшує латентність HSV1 у мозку, ніж аполіпропротеїн-ε3, а дози білка прямо корелюють з концентрацією HSV1 у мозку. Пізніше було показано також, що аполіпропротеїн взаємодіє з HSV1 на тваринних моделях, збільшуючи вірусне навантаження в головному мозку. Так, двомісячні нокаутні миші дикого типу були інфіковані HSV1 і спостерігалися протягом 16 місяців. Було виявлено, що вірусне навантаження збільшується з віком. У старих самок мишей АРОЕ +/+ дикого типу показники HSV1 були в 43 рази вище, ніж у самок мишей АРОЕ -/-. Хоча між 18-місячними інфікованими мишами МРТ не виявив нейропатологічних і морфологічних розходжень головного мозку порівняно з контрольною групою, але в мишей, інфікованих HSV1, у ЦНС спостерігався зв'язаний з цим дефіцит пам'яті і зниження метаболічних показників здоров'я ЦНС [8, 9]. Ці дослідження на тваринах, що пов'язують АРОЕ-ε4 з підвищеним вірусним навантаженням HSV1 у головному мозку, підтверджують вищенаведені посмертні дослідження на людях [5] і вказують на те, що спільна наявність HSV1 у мозку і носійство алеля АРОЕ-ε4 беруть участь у патогенезі ХА. Ген АРОЕ, точніше його форма АРОЕ-ε4, дуже цікавий і важливий сам по собі. Він є в кожній четвертій людині. Ген АРОЕ кодує білок аполіпропротеїн Е, що є важливим компонентом ліпопротеїнів. Він синтезується в основному в печінці, у клітках головного мозку і регулює метаболізм ліпопротеїнів. Варіанти гена аполіпропротеїна Е добре вивчені. Усі гени представлені парами, по одному від кожного з батьків. Таким чином, існує шість можливих комбінацій алелів гена АРОЕ: АРОЕ: ε2/ε2, ε2/ε3, ε3/ε3, ε4/ε2, ε4/ε3, ε4/ε4. Люди, що несуть, принаймні, одну копію алеля ε4, мають підвищений ризик розвитку ХА порівняно з особами без нього. При наявності двох копій ε4 (ε4/ε4) ризик

розвитку ХА значно збільшується, ніж при одній копії ε4 [26]. У людей з ХА, що були носіями ε4, рівень білка АРОЕ в крові нижче [23], хоча низькі рівні білка АРОЕ в плазмі збільшують ризик розвитку ХА незалежно від генотипу АРОЕ [25]. Присутність алеля АРОЕ-ε4 впливає також на ризик серцево-судинних захворювань. При наявності хоча б одного алеля АРОЕ-ε4 зростає імовірність розвитку атеросклерозу. Носійство АРОЕ-ε4 також пов'язано з поганим відновленням після черепно-мозкової травми й інсульту. Носійство АРОЕ-ε4 прискорює нейродегенерацію і старіння кровоносних судин. У цілому для генотипу ε4/ε4 установлене десятикратне збільшення ризику ХА і збільшення ризику серцево-судинних хвороб на 40%. Знання генотипу за АРОЕ дозволяє оцінити ризик розвитку патологічних станів і правильно визначити тактику їхньої профілактики [1].

Найбільш описаними феноменами, залученими в патофізіологію ХА, є нейродегенеративні зміни, що виникають у результаті фібрилізації і відкладення амілоїд-β-пептиду (Аβ) у вигляді β-амілоїду і нейрофібрилярних клубків (NFT) – скупчення агрегованих фосфорильованих таубілків (Р-тау), що макроскопічно призводять до атрофії мозку внаслідок загибелі нейронів [3]. Традиційно Аβ характеризувався як не функціональний катаболічний побічний продукт. Однак недавно Аβ ідентифікували як антимікробний пептид (AMP), і що відкладення Аβ може бути захисною уродженою імунною відповіддю на інфекцію. Фізіологічна роль Аβ в якості AMP також збігається з дивно високим збереженням пептиду в еволюції. Людський Аβ має вік щонайменше 400 мільйонів років і виявляється в 60-70% видів хребетних [24]. Показано, що Аβ має в тому числі противірусну і захисну дію проти HSV-вірусу в головному мозку, запобігаючи злиттю вірусу з плазматичною мембраною, при цьому інфекція може не тільки ініціювати, але й різко прискорювати відкладення β-амілоїду. При ХА нормальні захисні антимікробні шляхи, опосередковані олігомеризацією Аβ, надмірно активуються, і подальше відкладення Аβ викликає нейрозапалення, що призводить до невропатології і широко розповсюдженій загибелі нейронів [4]. Аβ-опосередковану противірусну активність тестували на моделі енцефаліту в трансгенних мишей (5XFAD) і моделях інфекції на клітинних культурах. Показано, що Аβ-олігомери зв'язують поверхневі глікопротеїди герпес-вірусу, прискорюючи відкладення β-амілоїду. Ці дані підтверджують думку про те, що Аβ може

відігравати захисну роль в уродженому імунитеті ЦНС, і підтверджують етіологічний механізм ХА, при якому інфекція herpes viridae може безпосередньо стимулювати амілоїдоз Аβ. Показано також, що олігомери Аβ зв'язують і аглютинують віруси HSV1 і HHV6 та ідентифікують глікопротеїди оболонки herpes viridae в якості мішені для зв'язування. Аβ-олігомери, таким чином, слугують уродженим посередником внутрішньої стійкості ЦНС, що захищають мозок від герпес вірусної інфекції [4].

Використовували культури клітин нейроглиоми (Н4) як модель *in vitro* для дослідження того, чи продукується Аβ клітинами нейроглиоми і чи може це привести до захисної активності проти інфекції HSV1. Результати показали, що клітини Н4 секретують Аβ у відповідь на зараження HSV1. Крім того, комбінація Аβ і HSV1 індукувала в клітинних лініях вироблення протизапальних цитокінів TNF α , IL-1 β і IFN α . Антивірусний захист Аβ був виявлений також в експериментах з використанням кондиціонованого середовища, що забезпечувало Аβ-залежний захист від реплікації HSV1 у культурах *de novo* клітин Н4, заражених HSV1. Клітини нейроглиоми Н4 продукували Аβ у відповідь на інфекцію HSV1, інгібуючи вторинну реплікацію вірусу. Цей механізм може відігравати роль в етіології ХА [24].

Зміни, виявлені в культурах клітин, інфікованих HSV1, також показали, що реактивований HSV1 може викликати підвищене утворення Аβ і Р-тау, при цьому ДНК HSV1 специфічно локалізується в амілоїдних бляшках [17, 28]. Для герпес вірусних інфекцій у людей захист мозку, що забезпечується захопленням Аβ-пептидом вірусних часток, у довгостроковій перспективі несе ризик розвитку патогенного β -амілоїдозу, що характерно для ХА. Можливі фактори, що сприяють переходові від захисного до невропатологічного відкладення Аβ, включають вірулентність і стійкість самого патогена, а також генетику хазяїна і фактори навколишнього середовища. Нейропатогенез ХА опосередковує уроджені імунні шляхи Аβ, націлені на вірусні патогени, що узгоджується з гіпотезою амілоїдного каскаду й даними, що показують роль Аβ при патології ХА [4].

16-річне дослідження за участю більше ніж 33 000 пацієнтів показало, що тривале застосування протигерпетичних препаратів знижує ризик розвитку деменції, у тому числі в пацієнтів з ХА, інфікованих HSV1. Хворі з HSV1 інфекцією, що одержували антигерпетичні препарати, показали знижений ризик розвитку всіх типів деменції, таких як ХА, VAD (судинна деменція) і

ряд інших, порівняно з групою без лікування цими препаратами. У цілому, у пацієнтів з коротким (<30 днів) або тривалим (≥ 30 днів) терміном лікування антигерпетичними препаратами зменшувався ризик розвитку деменції, при цьому тривалість лікування прямо впливала на зменшення ризику розвитку деменції [6]. Для профілактики HSV1 звичайно призначають ацикловір, пенцикловір або фоскарнет. Підтверджений позитивний вплив цих препаратів на припинення нагромадження Аβ і тау-білка в організмі [18]. У зв'язку з цим передбачається, що вакцинація від HSV1 може бути корисною не тільки для лікування, але й для профілактики ХА. Роль антигерпетичного медикаментозного лікування для профілактики ХА в минулому не вивчалася, хоча засновник вірусної концепції ХА стверджував, що противірусні препарати при нейродегенеративних захворюваннях можуть бути новою парадигмою, націленою на лікування ХА [7]. В останні роки активно вивчається ефективність потенційних лікарських препаратів для лікування ХА. У Швеції, наприклад, для лікування пацієнтів з ХА використовується валацикловір (valaciclovir). Це відкрите пілотне дослідження, в якому 36 учасників одержували препарат протягом 4 тижнів. Доза препарату становила 500 мг три рази на день у перший тиждень і 1000 мг три рази на день у наступні 2-4 тижні. Важливими критеріями включення пацієнтів у дослідження є носійство HSV1, алеля $\epsilon 4$ гена аполіпопротеїну Е4 і достатня функція нирок (передбачувана швидкість клубочкової фільтрації вище 30 мл/хв). Учасники обстежувалися з використанням різних методик до і після періоду лікування, включаючи: мініпсихічний стан для оцінки когнітивної функції, біомаркери цереброспинальної рідини, позитронно-емісійну томографію / комп'ютерну томографію для виявлення активної інфекції HSV1 у ЦНС [22].

ПІДСУМОК

Таким чином, накопичені значні дані, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між реактивацією HSV1 у ЦНС і ХА-подібним зниженням когнітивних функцій, а також той факт, що рецидивуюча інфекція HSV1 у головному мозку відіграє критичну роль у патогенезі ХА, прямо активуючи внутрішньоклітинні шляхи, що ведуть до розвитку ХА. Робиться висновок про те, що зв'язок HSV1 з ХА – уже більше, ніж гіпотеза [14], і тому варто приділяти підвищену увагу інфекційним й особливо вірусним агентам серед факторів навколишнього середовища, що сприяють патогенезові ХА.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беловешкин А. Ген АРОЕ-ε4: как избежать болезни Альцгеймера. URL: <https://www.beloveshkin.com/2017/06/apoe-4.html> Дата публікації: 06. 2017.
2. Aguayo S., Schuh C., Vicente B., Aguayo L. G. Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018. Vol. 65, No. 1. P. 29-46. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-180319>
3. Alzheimer's disease / C. Ballard et al. *Lancet*. 2011. Vol. 9770, No. 377 P. 1019-1031. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
4. Alzheimer's Disease-Associated β-Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection / W. A. Eimer et al. *Neuron*. 2018ю Vol. 99, No. 1. P. 56-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
5. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis / W. R. Lin et al. *Alzheimers Report*. 1998. Vol. 1. P. 173-178.
6. Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections-a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan / N. S. Tzeng et al. *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15, No. 2. P. 417-429. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>
7. Ball M. J. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpes virus involved? *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1982. Vol. 9. P. 303-306. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0317167100044115>
8. Burgos J., Ramirez C., Sastre I., Valdivieso F. Effect of Apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA. *Journal of Virology*. 2006. Vol. 80. P. 5383-5387. DOI: <https://dx.doi.org/10.1128%2FJVI.00006-06>
9. Guzman-Sanchez F., Valdivieso F., Burgos J. S. Aging-related neurostructural, neuropathological, and behavioral changes associated with herpes simplex virus type 1 brain infection in mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012. Vol. 30. P. 779-790. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120070>
10. Harris S. A., Harris E. A. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic. *J. Alzheimer's Disease*. 2015. Vol. 48, No. 2. P. 319-353. DOI: <https://dx.doi.org/10.3233%2FJAD-142853>
11. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease / R. F. Itzhaki et al. *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 241-244. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)10149-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)10149-5)
12. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy / E. H. Corder et al. *Nature Medicine*. 1998. Vol. 4. P. 1182-1184. DOI: <https://doi.org/10.1038/2677>
13. Hokkanen L., Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychology Review*. 2000. Vol. 10. P. 151-167. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1009079531196>
14. HSV-1 and Alzheimer's disease: more than a hypothesis / R. Piacentini et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2014. Vol. 5. P. 97. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphar.2014.00097>
15. In vivo reactivation of latent herpes simplex virus 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion / H. W. Yao et al. *Journal of Virology*. 2014. Vol. 88. P. 11264-11270. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01616-14>
16. Itzhaki R. F. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018. Vol. 10. P. 324. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00324>
17. Itzhaki R. F. Herpes and Alzheimer's Disease: Subversion in the Central Nervous System and How It Might Be Halted. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016. Vol. 54, No. 4. P. 1273-1281. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-160607>
18. Itzhaki R. F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014. Vol. 6. P. 202. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00202>
19. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains / G. A. Jamieson et al. *Journal of Medical Virology*. 1991. Vol. 33. P. 224-227. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890330403>
20. Lathe R., Haas J. G. Distribution of Cellular Hsv-1 Receptor Expression in Human Brain. *Journal For Neurovirology*. 2017. Vol. 233. P. 376-384. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13365-016-0504-x>
21. Lathe R., Tzeng N. S., Itzhaki R. Herpes Infections and Dementia: Rebutting Alternative Fact. *Neurotherapeutics*. 2019. Vol. 16, No. 1. P. 176-179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00700-5>
22. Lovheim H. Feasibility and Effects of Valaciclovir Treatment in Persons with Early Alzheimer's Disease (Valz-Pilot). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02997982>. Accessed 21 Feb 2018.
23. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease / C. Wang et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e89041. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089041>
24. Protective Effect of Amyloid-Beta Peptides against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model / K. Bourgade et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016. Vol. 504. P. 1227-1241. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-150652>
25. Rasmussen K. L. Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G., Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Annals of Neurology*. 2015. Vol. 77. P. 301-311. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24326>
26. White matter microstructure in late middle-age: Effects of apolipoprotein E4 and parental family history of Alzheimer's disease / N. Adluru et al.

Neuroimage Clinical. 2014. Vol. 4. P. 730-742.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.008>

27. Wozniak M. A., Itzhaki R. F. Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2010. Vol. 3. P. 141-152.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1177%2F1756285610370069>

28. Wozniak M. A., Mee A. P., Itzhaki R. F. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *The Journal of Pathology*. 2009. Vol. 217. P. 131-138.
DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2449>

REFERENCES

1. Beloveshkin A. [The APOE-ε4 gene: how to avoid Alzheimer's disease]. Available from: <https://www.beloveshkin.com/2017/06/apoe-4.html>

2. Aguayo S, Schuh C, Vicente B, Aguayo LG. Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;65(1):29-46.
doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-180319>

3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019-31.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)

4. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ et al. Alzheimer's Disease-Associated β-Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*. 2018;99(1):56-63.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>

5. Lin WR, Graham J, Mac Gowan SM, Wilcock GK, Itzhaki RF. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis. *Alzheimers Report*. 1998;1:173-8.

6. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Chiang CP, Yeh CB, Huang SY, et al. Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):417-29.
doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>

7. Ball MJ. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpes virus involved? *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1982;9:303-6.
doi: <https://doi.org/10.1017/S0317167100044115>

8. Burgos J, Ramirez C, Sastre I, Valdivieso F. Effect of Apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA. *Journal of Virology*. 2006;80:5383-7.
doi: <https://dx.doi.org/10.1128%2FJVI.00006-06>

9. Guzman-Sanchez F, Valdivieso F, Burgos JS. Aging-related neurostructural, neuropathological, and behavioral changes associated with herpes simplex virus type 1 brain infection in mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;30:779-90.
doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120070>

10. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;48(2):319-53.
doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-142853>

11. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Fagher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:241-4.
doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)10149-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)10149-5)

12. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nature Medicine*. 1998;4:1182-4. doi: <https://doi.org/10.1038/2677>

13. Hokkanen L, Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychology Review*. 2000;10:151-67.
doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009079531196>

14. Piacentini R, De Chiara G, Li Puma DD, Ripoli C, Marcocci ME, Garaci E, et al. HSV-1 and Alzheimer's disease: more than a hypothesis. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5:97.
doi: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphar.2014.00097>

15. Yao HW, Ling P, Tung YY, Hsu SM, Chen SH. In vivo reactivation of latent herpes simplex virus 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion. *Journal of Virology*. 2014;88:11264-70. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01616-14>

16. Itzhaki RF. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:324.
doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00324>

17. Itzhaki RF. Herpes and Alzheimer's Disease: Subversion in the Central Nervous System and How It Might Be Halted. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;54(4):1273-81. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-160607>

18. Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6:202. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00202>

19. Jamieson GA, Maitland NJ, Wilcock GK, Craske J, Itzhaki R F. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *Journal of Medical Virology*. 1991;33:224-7.
doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890330403>

20. Lathe R, Haas JG. Distribution of Cellular Hsv-1 Receptor Expression in Human Brain. *Journal For Neurovirology*. 2017;233:376-84.
doi: <https://doi.org/10.1007/s13365-016-0504-x>

21. Lathe R, Tzeng NS, Itzhaki R. Herpes Infections and Dementia: Rebutting Alternative Fact. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):176-9.
doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00700-5>

22. Lovheim H. Feasibility and Effects of Valaciclovir Treatment in Persons with Early Alzheimer's Disease (Valz-Pilot). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02997982>. Accessed 21 Feb 2018.

23. Wang C, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Tan CC, Meng XF. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease. PLoS One. 2014;9:e89041. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089041>

24. Bourgade K, Le Page A, Bocti C, Witkowski JM, Dupuis G, Frost EH. et al. Protective Effect of Amyloid-Beta Peptides against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;504:1227-41.

doi: <https://doi.org/10.3233/jad-150652>

25. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. Annals of Neurology. 2015;77:301-11.

doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24326>

26. Adluru N, Destiche DJ, Lu SY, Doran ST, Birdsill AC, Melah KE. White matter microstructure in late middle-age: Effects of apolipoprotein E4 and parental family history of Alzheimer's disease. Neuroimage Clinical. 2014;4:730-42.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.008>

27. Wozniak MA, Itzhaki RF. Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2010;3:141-52.

doi: <https://dx.doi.org/10.1177%2F1756285610370069>

28. Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. The Journal of Pathology. 2009;217:131-8. doi: <https://doi.org/10.1002/path.2449>

Стаття надійшла до редакції
19.09.2020

