

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.034>
УДК 616.83:578.8



Семёнов В.М.¹ ✉, Дмитраченко Т.И.¹, Зенькова С.К.¹, Егоров С.К.¹, Иванова А.А.¹,
Ильющенко В.В.¹, Ерашова В.В.¹, Кубраков К.М.²

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Роль Torque Teno вируса в развитии заболеваний центральной нервной системы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Семенов В.М., Дмитраченко Т.И. – общая концепция статьи, анализ информации, коррекция текста; Зенькова С.К., Егоров С.К., Иванова А.А., Ильющенко В.В., Ерашова В.В., Кубраков К.М. – поиск источников информации, перевод и анализ информации.

Подана: 29.02.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: vmsemenov@mail.ru

Резюме

Вирус Torque Teno (TTV) и родственные ему анелловирусы за последние 26 летполнили список возбудителей, вызывающих хронические продуктивные инфекции и высокий уровень виремии у людей. Многие аспекты патогенеза этих вирусов до сих пор остаются малоизученными. В данном обзоре литературы мы кратко представили общие свойства анелловирусов, а также рассмотрели известную в настоящее время информацию об их взаимодействии с центральной нервной системой (ЦНС). В результате анализа имеющихся данных можно сделать предположение о том, что TTV играет роль в таких заболеваниях, как энцефалит, миелит, менингоэнцефалит. Большой интерес вызывает роль TTV в патогенезе рассеянного склероза (РС). Информация, представленная в анализируемой литературе, указывает на необходимость дальнейших тщательно спланированных исследований для точного понимания того, как часто и при каких условиях анелловирусы проникают через ГЭБ в ЦНС, учитывая их низкую встречаемость в ЦНС в нормальных условиях. Это является необходимым условием для выяснения возможных патогенетических последствий их проникновения, а также имеет решающее значение для улучшения ведения пациентов и разработки эффективных мероприятий по профилактике и лечению данной инфекции.

Ключевые слова: TTV, ЦНС-инфекция, СМЖ, менингит, энцефалит

Semenov V.¹ ✉, Dmitrachenko T.¹, Ziankova S.¹, Yahorov S.¹, Ivanova A.¹, Ilyushenka V.¹, Erashova V.¹, Kubrakov K.²

¹ Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

The Role of Torque Teno Virus in the Development of Diseases of the Central Nervous System

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Semenov V., Dmitrachenko T. – general concept of the article, information analysis, text correction; Ziankova S., Yahorov S., Ivanova A., Ilyushenka V., Erashova V., Kubrakov K. – search for sources of information, translation and analysis of information.

Submitted: 29.02.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: vmsemenov@mail.ru

Abstract

Torque teno virus (TTV) and related anelloviruses have joined the list of pathogens causing chronic productive infections and high levels of viremia in humans over the past 26 years. Many aspects of the pathogenesis of these viruses still remain poorly understood. In this literature review, we have summarized the general properties of anelloviruses and reviewed the currently known information on their interaction with the central nervous system (CNS). As a result of analyzing the available data, it can be suggested that TTV plays a role in diseases such as encephalitis, myelitis, and meningoencephalitis. The role of TTV in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) is of great interest. The information presented in the analyzed literature indicates the need for further carefully designed studies to accurately understand how often and under what conditions anelloviruses pass through the blood-brain barrier into the CNS, given their low occurrence in the CNS under normal conditions. This is necessary for elucidating the possible pathogenetic consequences of their penetration and is also crucial for improving patient management and for developing effective interventions to prevent and treat this infection.

Keywords: TTV, CNS-infection, CSF, meningitis, encephalitis

■ ВВЕДЕНИЕ

У здоровых людей мозг считается привилегированным органом, который отделен от остального организма прочным анатомическим барьером, через который, как известно, большинству вирусов нелегко проникнуть. При преодолении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) различные патогены, включая вирусы, получают доступ к центральной нервной системе, что приводит к таким заболеваниям, как менингит, энцефалит или миелит.

Активное использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) показало, что TTV легко обнаруживается во многих тканях и органах человека, а также в большинстве биологических жидкостей, не имея при этом четкой связи с конкретным заболеванием [1]. Однако это не обязательно означает, что TTV способен реплицироваться во всех тканях, где он может быть обнаружен. Поскольку TTV сопровождается

длительной или постоянной вирусемией у большинства, если не у всех, инфицированных, обнаружение ДНК ТТV в тканях может просто выявить вирус, который был пассивно занесен в ткань из плазмы крови.

Таким образом, очевидно, что крайне важно определить, насколько часто и при каких условиях ТТV может быть обнаружен в ЦНС пациентов с конкретными неврологическими заболеваниями, а также взаимосвязь уровня ТТV в ЦНС с выраженностью патологического процесса. В результате данный обзор литературы представляет актуальную и важную информацию о роли ТТV в различных заболеваниях ЦНС, что может быть полезно для специалистов в области неврологии и инфекционных заболеваний, а также может служить подспорьем для дальнейших исследований в данной области.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данной обзорной статьи состоит в выявлении взаимосвязи между ТТ-вирусом и различными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска научной информации были изучены библиографические базы данных Web of Science, Scopus и Medline. В данном обзоре литературы представлены данные исследований ученых из Германии, Италии, Швейцарии, Японии, Китая, Франции, США, Бразилии за 2002–2023 гг.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый человеческий ТТV был обнаружен в сыворотке крови пациента с посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии в 1997 г. и охарактеризован как небольшой вирус сферической формы 30–50 нм, геном которого представлен одноцепочечной ДНК, имеющей кольцевую структуру [2]. Свое название ТТV-вирус получил в честь японского пациента с инициалами ТТ, от которого он был выделен. Позднее для более точного описания природы кольцевидного генома вирусу было дано название «вирус Torque Teno» (от латинских слов *torques* – «ожерелье» и *tenuis* – «тонкий»), что не изменило его первоначальной аббревиатуры [3]. Открытие ТТV привлекло внимание медицинской общественности во всем мире и способствовало появлению серии исследований, в результате которых были получены данные о том, что вирус имеет относительно равномерное распространение по всему миру, обладает высокой геномной гетерогенностью и очевидным пантропизмом [3]. За этими значимыми открытиями последовало обнаружение большой и разнообразной постоянно пополняющейся популяции анелловирусов, которые сегодня включают 30 родов и 155 видов. Для человека доказана колонизация представителями 3 родов анелловируса: *Alphatorquevirus* (вирус Torque Teno, ТТV, открыт в 1997 г.), *Gammatorquevirus* (вирус Torque Teno Midi, TTMDV, 2000 г.) и *Betatorquevirus* (вирус Torque Teno Mini, TTMV, 2007 г.) [4]. В 2021 г. Международным комитетом по таксономии вирусов было принято решение об изменении названия данных вирусов. Таким образом вирус Torque Teno был переименован в *Alphatorquevirus homin*, вирус Torque Teno Midi – в *Gammatorquevirus homidi*, а вирус Torque Teno Mini – в *Betatorquevirus homini* [2]. Проведенные исследования позволили предположить, что ТТV может

быть связан не только с посттрансфузионными гепатитами, как полагалось ранее, но и с другими различными заболеваниями, такими как респираторные, гематологические, аутоиммунные, а также с онкопатологией. Это представляет большой интерес для многих ученых, которые работают над изучением взаимосвязи вирусной инфекции с соматической патологией, а также над разработкой методов профилактики и лечения данной инфекции.

Несмотря на все усилия, приложенные исследователями для определения роли ТТ-вируса в развитии заболеваний, однозначных данных на этот счет все еще нет. Рядом исследователей ТТ-вирус отнесен к представителям нормальной человеческой микрофлоры, практически лишенной патологического потенциала [1, 5, 6]. Сложности определения патогенности данного вируса обусловлены его высокой распространенностью в общей популяции, присутствием в различных тканях, существованием многочисленных видов и вариантов вируса, частым возникновением ко-инфекции 2 или более такими вариантами, а также широким диапазоном вирусных нагрузок, которые могут обнаруживаться у разных людей без видимых причин [1].

Как говорилось ранее, ТТ-вирус обладает пантропизмом в организме хозяина и может обнаруживаться в крови, слюне, фарингеальной слизи, генитальном секрете, слезной жидкости, коже, волосяных фолликулах, грудном молоке [7–9]. Эти наблюдения послужили основанием для проведения дополнительных исследований, направленных на оценку того, может ли ТТV быть обнаружен в ЦНС так же легко, как и в других органах.

ДНК ТТV была обнаружена Pollicino T. и соавт. в 2003 г. при исследовании образцов тканей головного мозга, полученных при аутопсии ребенка, перенесшего острую респираторную инфекцию [10]. В 2005 г. Sospedra M. с коллегами исследовали образцы тканей головного мозга 11 пациентов с рассеянным склерозом (РС) и 1 пациента, умершего от энцефалита, вызванного герпес-вирусом человека 6-го типа (HHV-6). При использовании ПЦР в 5 образцах тканей головного мозга пациентов с РС и образце головного мозга пациента с энцефалитом была обнаружена ДНК ТТV, и, что примечательно, в 3 из 5 биоптатов, полученных от пациентов с РС, выявили одинаковые последовательности ДНК ТТV [11].

В то же время при исследовании СМЖ была получена иная картина. Maggi F. с соавторами в 2001 г. исследовали 32 парных образца СМЖ и сыворотки крови пациентов с неврологическими заболеваниями, преимущественно с РС, с использованием метода ПЦР в реальном времени. Ни у одного из испытуемых, у которых сыворотка крови была отрицательна на ТТV, вирус не был обнаружен в СМЖ. Только у 3 из 24 пациентов (12,5%), сыворотки которых были положительны на ТТV, в СМЖ была обнаружена ДНК ТТV. Важно отметить, что среди ТТV-положительных образцов СМЖ, один содержал эритроциты, что свидетельствует о его возможной контаминации кровью. Вторым образцом был получен от пациента с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией при СПИД, у него были выявлены многочисленные маркеры, указывающие на нарушение мозгового барьера. В третьей ТТV-положительной СМЖ, полученной от пациента с клиническим диагнозом «медленно прогрессирующая деменция с экстрапирамидными признаками», уровень ДНК ТТV в ликворе был лишь незначительно ниже, чем в сыворотке крови пациента и, следовательно, мог быть сопоставим с истинной инфекцией ЦНС. Важно отметить, что филогенетический анализ показал, что ТТV, обнаруженный в данном образце СМЖ, генетически

отличался от TTV, обнаруженного в крови пациента. Полученные данные могут указывать на то, что TTV в ЦНС и крови могли быть генетически дискордантными и частично или полностью являться результатом неодномоментного инфицирования и развиваться независимо друг от друга [12].

Что касается взаимоотношений анелловирозов человека с ЦНС, то создается впечатление, что проведенные до сих пор исследования лишь поверхностно коснулись этой проблемы. Пути, которые TTV может использовать для проникновения в ЦНС, – вопрос, который еще не решен окончательно. Рассматриваются следующие возможные механизмы проникновения TTV в ЦНС: в результате постоянного перемещения в кровотоке в виде бесклеточного вируса, а также внутри мигрирующих клеток. Было показано, что TTV в значительной степени ассоциирован с лейкоцитами и может реплицироваться в активированных моноклеарных клетках [13, 14].

Взаимосвязь, которую TTV устанавливает с центральной нервной системой инфицированных хозяев, не ясна, но предполагается, что инфицирование ЦНС TTV приводит к усилению локальной экспрессии медиаторов воспаления, которые могут играть определенную роль в патогенезе рассеянного склероза. Так, TTV, постоянно продуцируемый клетками на периферии, может стимулировать Toll-like рецепторы-9 (TLR9) к высвобождению повышенного уровня специфических провоспалительных медиаторов, что в конечном итоге может повлиять на функции ЦНС. Также предполагается, что TTV может вызывать повторную экспансию отдельных клонов CD4 Т-клеток, которые распознают эпитопы, экспрессируемые в ЦНС, а также вирусные эпитопы [15].

В течение длительного времени обсуждается вопрос о роли вирусных инфекций в патогенезе рассеянного склероза, так как исследователи всегда подозревали, основываясь на наблюдениях, что клинические рецидивы часто следуют за обычными вирусными инфекциями. Ряд герпес-вирусов был исследован в качестве этиологических факторов РС. Активация вируса ветряной оспы (VZV) была продемонстрирована во время обострений РС [16, 17]. Предполагалось, что вирус герпеса 6-го типа играет непосредственную роль в развитии РС, но впоследствии это было поставлено под сомнение, так как не было отмечено никаких различий в распространенности HHV-6 между пациентами и контрольной группой, хотя не исключена его возможная роль в причине начала заболевания. Гликопротеин HHV-6, экспрессируемый на поверхности инфицированных Т-лимфоцитов, обеспечивает их слияние с олигодендроцитами и астроцитами, экспрессирующими рецептор CD46, который необходим для проникновения вируса в организм [18]. Также сообщалось о перекрестной реакции HHV-6 и миелина [19]. В качестве возможного этиологического агента часто рассматривается вирус Эпштейна – Барр (EBV) [20], также в этом контексте обсуждается и TTV [21]. Тем не менее механистические аспекты остаются нерешенными.

Исследования, проведенные в прошлом, были сосредоточены на отдельных вирусных инфекциях как этиологических факторах РС, в то время как взаимодействия между вирусами в патогенезе не рассматривались. На основании этого группа немецких ученых во главе с Silvia S. Borkosky в 2012 г. решила проанализировать взаимосвязь между данными вирусами, а также проследить их влияние на возникновение и течение РС. Они выделили серию полноразмерных геномов TTV из пораженного мозга пациентов с РС и трансфицировали 2 из этих TTV в клеточные линии, несущие EBV. Две EBV-отрицательные клеточные линии использовались в качестве

контроля. Полученные ими результаты количественной ПЦР указывают на статистически значимое усиление репликации TTV в EBV-положительных клеточных линиях по сравнению с EBV-негативными. Это позволяет предположить вспомогательный эффект EBV-инфекции в репликации TTV и дает представление о возможном взаимодействии EBV и TTV в этиологии и прогрессировании рассеянного склероза [22].

Взаимосвязь TTV с заболеваниями ЦНС также заинтересовала итальянских ученых, которые в 2013 г. проанализировали распространенность и вирусную нагрузку TTV в крови и спинномозговой жидкости 207 пациентов с РС и 93 здоровых контрольных лиц, сопоставимых по возрасту и полу, с помощью ПЦР. ДНК TTV не была обнаружена в СМЖ. Частота обнаружения TTV в сыворотке крови у пациентов с РС (76,8%) была одинаковой по сравнению со здоровыми лицами (76,3%). Анализ, проведенный при обследовании пациентов с РС, стратифицированных по клиническим фенотипам, показал, что виремия TTV была значительно ниже у лиц с рецидивирующим ремиттирующим заболеванием по сравнению с хроническим прогрессирующим. Примечательно, что уровень виремии был выше у пациентов с первично-прогрессирующим течением заболевания по сравнению с вторично-прогрессирующим РС. Более того, TTV исчезал из кровотока пациента во время ремиссии, чтобы вновь появиться в более поздние сроки, хотя не установлено, было ли это результатом реактивации или реинфекции [11]. В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что, хотя TTV встречается с одинаковой частотой у пациентов с РС и здоровых людей, уровень репликации вируса при РС различен и коррелирует с клиническими формами и течением заболевания [23].

Поскольку РС считается аутоиммунным заболеванием, в основном опосредованным CD4 Т-лимфоцитами, реагирующими на миелин и/или другие аутоантигены, группа швейцарских ученых во главе с Sospedra M. в 2005 г. попытались охарактеризовать клоны Т-клеток, которые в большей степени были представлены в СМЖ пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС, с целью выявления причины, которая вызвала их экспансию [11]. Это было достигнуто клонированием Т-клеток, полученных из СМЖ пациента. Было исследовано 5 клонов Т-клеток. Три из пяти клонов (60%) распознали большое количество предполагаемых пептидов TTV и TTMV. Интересно, что некоторые из этих вирусных пептидов распознавались 2 или даже 3 различными клонами Т-клеток, хотя и с разным сродством, при этом подавляющее большинство (96%) распознанных пептидов относилось к короткой последовательности (74 аминокислотных остатка) в N-терминальной области вирусной открытой рамки считывания-1 (ORF-1). Примечательно, что этот участок особенно богат положительно заряженными аминокислотами, в основном аргинином, и является высококонсервативным у различных анелловирусов. Этот сегмент основной ORF-1 TTV среди прочих функций, как полагают, опосредует транспорт вирусной ДНК в ядро. Богатые аргинином последовательности присутствуют в нескольких аутоантигенах и, хотя они отсутствуют в миелине, хорошо представлены в белках ЦНС. На основании этого Sospedra M. и соавт. выдвинули гипотезу о том, что, помимо демиелинизации, важную роль в РС играют такие элементы, как повреждение аксонов, глиоз и воспаление, и что эти изменения могут быть вызваны CD4 Т-клетками, реагирующими на богатые аргинином последовательности [11].

В 2019 г. японские ученые, в свою очередь, решили исследовать связь между TTV и воспалительными заболеваниями ЦНС. Они описали клинический случай

асептического менингита у двухмесячного ребенка, который был доставлен в больницу с жалобами на раздражительность, сонливость, кашель, вялость, повышение температуры тела до 37,5 °С. Биохимический анализ крови показал немного повышенный уровень СРБ (7,6 г/л), в общем анализе крови был также повышен уровень лейкоцитов ($13,9 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании СМЖ был обнаружен нейтрофильный плеоцитоз (673 клетки в мкл), 91% клеток в котором составили нейтрофилы, при нормальном уровне белка и глюкозы. Остальные лабораторно-инструментальные исследования не выходили за пределы физиологической нормы, включая результаты компьютерной томографии головного мозга [24]. Данная группа ученых под руководством Yoji Ikuta исследовали образец СМЖ, полученный от пациента при поступлении. Они использовали метод секвенирования для выявления метагеномной РНК и обнаружили 3 коротких считывания, гомологичных последовательности TTV, что указывало на присутствие вируса. Затем при использовании ПЦР было показано, что вирус Torque teno имеет цельную геномную последовательность длиной 2810 нт. При исследовании иммунного ответа пациента на специфический GP2 антиген TTV ни IgM-, ни IgG-антитела в СМЖ не были обнаружены, хотя сыворотка крови содержала специфические антитела обоих классов. Как известно, сывороточный IgG ребенок в основном получает от матери, поэтому присутствие специфических IgM, имевшее место у данного пациента, явилось подтверждением наличия TTV-инфекции. Авторы предположили, что TTV способен проникать в СМЖ только при нарушении ГЭБ, а в младенческом возрасте этому может способствовать незрелость ГЭБ [24].

Причина острого энцефалита/менингоэнцефалита у педиатрических пациентов часто остается невыясненной, несмотря на многочисленные исследования в отношении широкого перечня возбудителей. С целью возможного влияния вирусов на развитие патологического процесса в ЦНС Eibach D. с соавт. в 2019 г. исследовали вирусы образцов спинномозговой жидкости 70 лихорадящих детей с клиническим диагнозом энцефалит/менингоэнцефалит в Южной Африке. У 14 из 70 пациентов (20%) был обнаружен какой-либо анелловирус [4]. С использованием ПЦР со специфическими праймерами и секвенирования были выявлены и генетически охарактеризованы 3 новых вида Torque teno mini (TTMV-G1-G3) человека. Как оказалось, TTMV-G1-G3 были широко распространены среди пациентов с лихорадкой и энцефалитом, но отсутствовали в когорте здоровых, что позволило сделать вывод об ассоциации видов TTMV с поражениями ЦНС и лихорадкой. В то же время TTV-G4 выявлялся как у лихорадящих детей с энцефалитом (16%), так и у здоровых афебрильных пациентов контрольной группы (3%). В 2 случаях менингоэнцефалита, связанных с коинфекцией *S. pneumoniae*, наблюдалось присутствие всех 4 анелловиров. Хроническая инфекция и коинфекция несколькими видами или генотипами вирусов считаются общими признаками анелловиров [25]. Однако надежных доказательств их болезнетворного потенциала в человеческих популяциях, в основном из-за их повсеместного распространения, до сих пор нет [4].

В статье исследователей из Китая (Hui Liu и соавт., 2022) был подробно описан случай менингоэнцефалита, вызванного вероятной TTV-инфекцией, у взрослого мужчины с X-сцепленной агаммаглобулинемией. Пациент прошел тщательную диагностику, однако обычные методы не позволили установить этиологию заболевания, хотя клиническая картина, результаты нейровизуализации и анализ ликвора свидетельствовали о вирусном менингоэнцефалите. При использовании технологии

высокопроизводительного секвенирования после выравнивания с референсными последовательностями более 9000 микроорганизмов, включая энтеровирусы, астро-вирусы, коронавирусы и даже вирус паротита, был обнаружен только TTV. Таким образом, другие бактериальные и вирусные инфекции, кроме TTV, были исключены. Это позволило предположить, что TTV может оказывать патогенное воздействие у пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями [26].

Другой группой китайских ученых (Zhiliang Hu и соавт., 2022) была исследована роль вирусов в этиологии и патогенезе оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Как известно, оппортунистические инфекции ЦНС являются важными причинами заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Своевременная и точная этиологическая диагностика в этом случае имеет решающее значение для сохранения жизни пациента, однако по многим причинам эта цель труднодостижима. Было высказано предположение, что метагеномное секвенирование СМЖ может быть полезным инструментом для диагностики инфекции ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Из 80 анализов СМЖ отрицательный результат был получен в 7 случаях (8,8%), а в 73 образцах (91,2%) был выявлен хотя бы 1 возбудитель, при этом у 42 пациентов (52,5%) было обнаружено наличие сразу нескольких патогенов. Большая часть (72,4%) выявленных этиологических агентов относились к различным вирусам. Вирус Эпштейна – Барр (EBV) был самым распространенным патогеном и выявлялся в 42 из 80 образцов СМЖ (52,5%). Следующими по частоте обнаружения патогенами были цитомегаловирус (CMV) – 24 пациента (30%), вирус Torque teno – 12 (15%), *Toxoplasma Gondii* (TG) – 6 (7,5%) и *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) – 5 (6,3%). Из 12 пациентов с положительным тестом на ДНК TTV у 7 были сопутствующие оппортунистические инфекции ЦНС: CMV-энцефалит (4), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (1), криптококковый менингит (1), туберкулез ЦНС (1). Уровень ДНК TTV обратно коррелировал с количеством CD4-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет считать вирусную нагрузку TTV потенциальным маркером, отражающим степень нарушения иммунитета. Однако окончательный вывод о том, вносит ли TTV непосредственный вклад в развитие неврологических расстройств или является лишь признаком нарушения иммунитета, сделать трудно [27].

В статье французских ученых (François Mallet и соавт., 2021) были представлены результаты исследований, направленных на определение взаимосвязи между вирусами герпеса (HSV1, EBV, CMV, HHV6) и TTV и ее влияния на тяжесть состояния пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение с признаками сепсиса, ожогами, тяжелой травмой или после сложных оперативных вмешательств. Авторами установлено, что кумулятивная частота вирусной ДНКемии увеличилась с менее чем 4% при поступлении в отделение интенсивной терапии до 35% в течение первого месяца для всех анализируемых герпесвирусов. Наиболее часто выявляемым вирусом оказался EBV, за ним следовали HSV1 (вирус простого герпеса 1-го типа), HHV6 и CMV, которые в конце первого месяца были выявлены у 18, 12, 10 и 9% пациентов соответственно. Высокое нарастание вирусной нагрузки сопровождалось ухудшением состояния пациента: более высокими баллами оценки тяжести состояния, более высокой потребностью в поддерживающей терапии, а также увеличением риска летального исхода. Примечательно, что высокая вирусная нагрузка TTV в сочетании с реактивацией герпес-вируса в отделении интенсивной терапии ассоциировалась с

внутрибольничной инфекцией уже с первой недели поступления, что отмечалось в более ранние сроки по сравнению с выявлением только герпесвируса. Кроме того, высокая ранняя виремия ТТV коррелировала с нарушением иммунного статуса. Хотя причина такой связи не ясна, можно предположить, что у лиц с одномоментной реактивацией нескольких латентных вирусов наблюдается более высокий уровень иммуносупрессии и, следовательно, они подвержены большему риску развития внутрибольничных инфекций [28].

В течение длительного времени исследуется возможная роль вирусной инфекции в развитии онкологических заболеваний головного мозга, хотя до настоящего времени она остается неясной. Американские ученые в 2017 г. описали случай опухоли головного мозга, которая метастазировала из меланомы кожи и была носителем 2 новых видов анелловирусов человека – Torque teno mini virus Emory1 (TTMV Emory1) и Emory2 (TTMV Emory2). Не удалось установить, происходят ли вирусы из крови или из первичной опухоли кожи. Их геномы имели 63–67% идентичности с другими ТТМV, а филогенетическая кластеризация позволила отнести их к роду Betatorquevirus, но объективных доказательств роли вновь обнаруженных вирусов в патогенезе метастатической меланомы, в которой они были идентифицированы, предоставлено не было. В некоторых исследованиях было высказано предположение, что ТТМV могут оказывать косвенное канцерогенное действие, модулируя иммунный ответ Т-клеток, возможно, через экспрессию специфических мРНК (микроРНК), подавляющих интерфероновый ответ [29].

Привлекает внимание работа бразильских ученых Nicollas Nunes Rabelo и соавт. 2023 г., которые обнаружили ДНК ТТ-вируса в стенках внутричерепных аневризм. Образцы стенок аневризм были получены после микрохирургического клипирования у 35 пациентов с внутричерепными аневризмами (22 разрыва / 13 случаев без разрыва). ТТV был обнаружен в 15 случаях (42,85%), причем у 10 пациентов (45,4%) это были разрывы, а у 5 (38,4%) – неразорвавшиеся поражения. Пять пациентов (17,2%) имели множественные аневризмы. Связь между наличием вируса и разрывом аневризмы не была статистически значимой, однако данное исследование продемонстрировало относительно высокую частоту встречаемости вирусной ДНК в стенках внутричерепных аневризм [30].

ТТV кодирует микроРНК, которые обнаруживаются как при виремии, так и при ее отсутствии, являясь потенциально идеальным инструментом для обхода вирусом реакции иммунной системы и поддержания хронической инфекции в организме хозяина. Итальянские ученые (Neri L. и соавт., 2020 г.) при использовании ПЦР и методов секвенирования исследовали нагрузку ДНК ТТV и экспрессию ТТV-мРНК в СМЖ пациентов с рассеянным склерозом, энцефалитом, миелитом и асептическим менингитом. ДНК ТТV была обнаружена лишь в 11 из 93 СМЖ (12%), в 29 образцах СМЖ (31%) была выявлена хотя бы 1 ТТV-мРНК, а 15 образцов (16%) содержали все исследуемые ТТV-мРНК (t1a, t3b и tth8). Наиболее часто в образцах СМЖ присутствовала ТТV-мРНК tth8, которая была обнаружена в 62% случаев, за ней следовали ТТV-мРНК t3b (56%) и t1a (29%). Интересно, что ТТV-мРНК были обнаружены в 4 образцах СМЖ, в которых ДНК ТТV не выявлялась [31]. Полученные результаты проливают свет на связь между ТТV и центральной нервной системой и указывают на необходимость дальнейших исследований потенциальной роли ТТV-мРНК в развитии неврологических заболеваний, а также дают надежду на разработку новых методов лечения и профилактики

заболеваний ЦНС, которые зачастую приводят к инвалидизации пациентов или значительному ухудшению качества жизни.

Результаты доступных, опубликованных в настоящее время исследований проливают свет на связь между TTV и патологией центральной нервной системы и указывают на необходимость дальнейшего изучения потенциальной роли TTV в развитии неврологических заболеваний.

■ ВЫВОДЫ

1. Имеющаяся в настоящее время информация о взаимосвязи между ТТ-вирусом и заболеваниями центральной нервной системы является крайне неполной и в значительной степени противоречивой. Однако это вызывает еще больший интерес у ученых и побуждает их исследовать особенности TTV и его взаимосвязь с различными заболеваниями.
2. С момента активного внедрения в практику ПЦР и методов секвенирования научных работ по исследованию TTV стало гораздо больше и с каждым годом публикуется все новая информация, которая освещает важные аспекты, относящиеся к особенностям течения заболеваний, их диагностике и лечению.
3. Основываясь на том, что, несмотря на активную работу исследователей в области изучения роли TTV у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, достоверных и однозначных данных по данному вопросу недостаточно, а многие из них противоречивы, необходимы дальнейшие тщательно спланированные исследования для разрешения этих противоречий.
4. В настоящее время перспективным направлением для исследования многие ученые видят изучение роли TTV-мРНК в патогенности данного вируса и возможность использования вирусной нагрузки TTV и уровня TTV-мРНК для определения иммунного статуса пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maggi F, Bendinelli M. Human anelloviruses and the central nervous system. *Rev. Med. Virol.* 2010;20(6):392–407.
2. Varsani A., Kraberger S., Opriessnig T., Maggi F., Celer V., Okamoto H., & Biagini P. Anelloviridae taxonomy update 2023. *Archives of virology.* 2023;168(11):277.
3. Spandole S., et al. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Archives of Virology.* 2015;160(4):893–908.
4. Eibach D., et al. Viral metagenomics revealed novel betatorquevirus species in pediatric inpatients with encephalitis/meningoencephalitis from Ghana. *J. of Scientific Reports.* 2019;9(1):2360.
5. Simmonds P. TT virus infection: a novel virus-host relationship. *J. of Medical Microbiology.* 2002;51(6):455–458.
6. Mushahwar I.K. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J. of Medical Virology.* 2001;62(4):399–404.
7. Goto K., et al. Detection rates of TT virus DNA in serum of umbilical cord blood, breast milk and saliva. *Tohoku J. of Exp. Med.* 2000;191(4):203–207.
8. Emre S., et al. Transfusion-transmitted virus DNA in serum, tear and aqueous humour of patients undergoing cataract operation. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2007;35(8):759–762.
9. Osowski C., Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. *Hepatology Research.* 2000;16(2):155–162.
10. Pollicino T., et al. TT virus has a ubiquitous diffusion in human body tissues: analyses of paired serum and tissue samples. *J. of Viral Hepatitis.* 2003;10(2):95–102.
11. Sospedra M., et al. Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and its role in autoimmunity. *J. PLoS Pathogens.* 2005;1(4):335–348.
12. Maggi F., et al. Low prevalence of TT virus in the cerebrospinal fluid of viremic patients with central nervous system disorders. *J. of Medical Virology.* 2001;65(2):418–422.
13. Mariscal L.F, et al. TT virus replicates in stimulated but not in nonstimulated peripheral blood mononuclear cells. *Virology.* 2002;301(1):121–129.
14. Maggi F., et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J. of Medical Virology.* 2001;64(2):190–194.
15. Schneider-Schaulies J., Schneider-Schaulies S., Meulen V. ter. Infections of the central nervous system. *J. of NeuroVirology.* 2003;9(2):247–252.
16. Sotelo J., Ordóñez G., Pineda B. Varicella-zoster virus at relapse of multiple sclerosis. *J. of Neurology.* 2007;254():493–500.

17. Mancuso R., et al. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *J. of Medical Virology*. 2007;79(2):192–199.
18. Cassiani-Ingoni R., et al. CD46 on glial cells can function as a receptor for viral glycoprotein-mediated cell-cell fusion. *J. of Glia*. 2005;52(3):252–258.
19. Tejada-Simon M.V., et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *J. of Annals of Neurology*. 2003;53(2):189–197.
20. Handel A.E., et al. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *J. PLoS ONE*. 2010;5(9):e12496.
21. Mancuso R., et al. Torque teno virus (TTV) in multiple sclerosis patients with different patterns of disease. *J. of Medical Virology*. 2013;85(12):2176–2183.
22. Borkovsky S.S., et al. Epstein-Barr Virus Stimulates Torque Teno Virus Replication: A Possible Relationship to Multiple Sclerosis. *J. PLoS One*. 2012;7(2):e32160.
23. Mancuso R., et al. Torque teno virus (TTV) in multiple sclerosis patients with different patterns of disease. *J. of Medical Virology*. 2013;85(12):2176–2183.
24. Ikuta Y., et al. Aseptic meningitis caused by torque teno virus in an infant: a case report. *J. of Medical Case Reports*. 2019;13(1):302.
25. Biagini P. Classification of TTV and related viruses (anelloviruses). *Curr. Topics in Microbiol. and Immunol*. 2009;331:21–33.
26. Liu H., et al. An X-linked agammaglobulinemia (XLA) patient with fever and disturbance of consciousness: infection with Torque teno virus? *International J. of Infectious Diseases*. 2022;115:26–29.
27. Zhu Y., et al. Metagenomic next-generation sequencing for identification of central nervous system pathogens in HIV-infected patients. *J. of Frontiers of Microbiology*. 2022;13(1055996).
28. Mallet F., et al. Herpes DNAemia and TTV Viraemia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study. *J. of Frontiers of Immunology*. 2021;12(698808).
29. Fei Fan Ng T., et al. Two new species of betatorqueviruses identified in a human melanoma that metastasized to the brain. *J. Oncotarget*. 2017;8(62):105800–105808.
30. Rabelo N.N., et al. Torque Teno virus DNA is found in the intracranial aneurysm wall. Is there a causative role? *J. of Frontiers in Medicine*. 2023;10(1047310).
31. Neri L., et al. Torque teno virus microRNA detection in cerebrospinal fluids of patients with neurological pathologies. *J. of Clinical Virology*. 2020;133(104687).