

9. In vitro Mixed Biofilm of *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* Impacts Antibiotic Susceptibility and Modulates Virulence Factor Gene Expression / Y. Wang, S. Gong, X. Dong [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 507.
10. Lindgren, J. K. Arginine deiminase in *Staphylococcus epidermidis* functions to augment biofilm maturation through pH homeostasis / J. K. Lindgren // *J. Bacteriol.* – 2014. – Vol. 196. – P. 2277–2289.
11. Nobbs, A. H. Generic determinants of *Streptococcus* colonization and infection / A. H. Nobbs, H. F. Jenkinson, D. B. Everett // *Infect. Genet. Evol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 361–370.
12. Page, R. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence / R. Page, W. Peti // *Nat. Chem. Biol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 208–214.
13. Persister Cells Resuscitate Using Membrane Sensors that Activate Chemotaxis, Lower cAMP Levels, and Revive Ribosomes / R. Yamasaki, S. Song, M. J. Benedik, T. K. Wood // *iScience.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 100792.
14. Reduced virulence is an important characteristic of biofilm infection of *Streptococcus suis* / Y. Wang, W. Zhang, Z. Wu [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2011. – Vol. 316. – P. 36–43.
15. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors / A. Gaurav, P. Bakht, M. Saini [et al.] // *Microbiology (Reading).* – 2023. – Vol. 169, № 5. – P. 001333.
16. Song, Y. Metabolite-driven reprogramming of bacterial persisters: Mechanisms and therapeutic opportunities for overcoming antibiotic tolerance / Y. Song, Z. Ye, Y. Wang // *Drug Resist Updat.* – 2026. – Vol. 84. – P. 101322.
17. The role of bacterial metabolism in antimicrobial resistance / M. Ahmad, S.V. Aduru, R. P. Smith [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* – 2025. – Vol. 23, № 7. – P. 439–454.
18. Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent *Streptococcus suis* / N. Fittipaldi, M. Segura, D. Grenier [et al.] // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 259–279.
19. Zhang, Y. Persisters, persistent infections and the Yin-Yang model / Y. Zhang // *Emerg. Microbes Infect.* – 2014. – Vol. 3. – P. e3.

ВИРУСЫ И МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Вирусы – наиболее многочисленные и распространенные биологические организмы в мире, обладающие огромным разнообразием генетического материала и способностью инфицировать различные виды. В результате коэволюции вирусы разработали различные механизмы для облегчения вирусной репликации [11]. Один из этих механизмов основан

на манипулировании метаболизмом хозяина путем нарушения критически важных метаболических путей и воздействия на основные регуляторные белки метаболизма. Сигнальные пути, регулирующие метаболические потоки, являются основными процессами принятия решений, координируют клеточную сигнализацию; транскрипцию генов, а точная модуляция этих путей жизненно важна для организмов. Вирусы эволюционировали в своем воздействии на эти пути, развивая способности изменять метаболизм.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами и, очевидно, что их размножение полностью зависит от интенсивности синтеза вирусных компонентов, таких как нуклеиновые кислоты, белки и компоненты мембран клеткой.

Большинство вирусов состоят из одноцепочечной РНК или двухцепочечной ДНК, геном которых окружен либо капсидными белками (безоболочечные вирусы), либо капсидными белками и липидно-белковой мембраной (оболочечные вирусы). После прикрепления к клетке-хозяину вирусы интернализуются с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза или микропиноцитоза и впоследствии выходят из эндосомальной вакуоли в цитозоль. Вирусный геном высвобождается и затем транспортируется в клеточные компартменты, где происходит репликация вируса: ДНК-вирусы и некоторые РНК-вирусы (например, вирус гриппа) проникают в ядро, тогда как большинство РНК-вирусов реплицируются в цитозоле. После синтеза вирусного генома и капсидных белков, которые собираются в новые вирусные частицы (вирионы), инициируется сложный процесс высвобождения/выхода из клетки-хозяина: оболочечные вирусы выходят путем почкования или экзоцитоза, тогда как большинство безоболочечных вирусов высвобождается путем лизиса клетки-хозяина [3].

Репликация вируса зависит от активности метаболизма и способности клетки-хозяина обеспечивать необходимые низкомолекулярные метаболиты: нуклеотиды, аминокислоты, жирные кислоты/липиды и АТФ. Большинство вирусов кодируют белки, позволяющие им манипулировать метаболизмом клетки, чтобы реализовать биосинтетические потребности посредством «провирусных метаболических изменений». С другой стороны, клетки-хозяева, напротив, разработали метаболические стратегии, которые ингибируют репликацию вируса посредством «противовирусных метаболических изменений» [10]. Чтобы обеспечить репликацию вирусов необходимым количеством субстратов в течение длительного периода времени, клетка-хозяин должна соответствовать как минимум двум важным требованиям:

- 1) обладать необходимыми переносчиками (транспортерами) питательных веществ (особенно глюкозы и глутамина) и активированными катаболическими/анаболическими путями;

- 2) способностью блокировать апоптоз, несмотря на программы стресса, которые могут быть вызваны инфекцией.

Однако эти метаболические условия в ряде ситуаций не применимы к клеткам-хозяевам, с которыми вирусы сталкиваются во время инфекций *in vivo*. Большинство таких клеток представляют собой терминально

дифференцированные клетки, находящиеся в состоянии стабильного метаболизма, т. е. проявляющие низкую катаболическую и анаболическую активность. Другие возможные клетки-хозяева могут находиться в метаболически активированном состоянии, которое, однако, неблагоприятно для пролиферации большинства внутриклеточных бактериальных патогенов. Среди клеток иммунной системы исключения, по-видимому, составляют лимфоциты, особенно $CD4^+$ T -клетки и B -клетки, а также альтернативно активированные $M2$ -макрофаги. Активированный метаболизм этих иммунных клеток обеспечивает эффективную репликацию некоторых вирусов (например, ВИЧ, в $CD4^+$ T -клетках и вируса Эпштейна-Барр в B -клетках) [2].

Большинство непролиферирующих, терминально дифференцированных клеток млекопитающих, которые могут выступать в качестве потенциальных клеток-хозяев для вирусов, при низких уровнях факторов роста находятся в метаболически стабильном состоянии. В этих условиях клетки принимают в основном катаболический метаболизм, при котором глюкоза расщепляется до пирувата и окисляется большей частью до CO_2 . Анаболическая активность в этих условиях очень низкая. Повышенные концентрации факторов роста, активация (прото)онкогенов или ингибирование опухолевых супрессоров перепрограммируют клеточный метаболизм в сторону более выраженного анаболического режима, который имеет решающее значение для роста и пролиферации клеток. Подобная метаболическая программа включает повышенный транспорт нутриентов (в основном глюкозы, часто в сочетании с увеличением потребления глутамина) и увеличение потока глюкозы через гликолитический и пентозофосфатный пути, обеспечивая предшественники для биосинтеза аминокислот и нуклеотидов, а также НАДФН. В отличие от покоящихся клеток, активированные клетки продуцируют АТФ в основном за счет субстратного фосфорилирования и в меньшей степени за счет окислительного фосфорилирования. В условиях «аэробного гликолиза» (также известного как «эффект Варбурга») большая часть пирувата превращается в лактат, который регенерирует НАД, необходимый для продолжения окисления глюкозы [8].

Регулирующие метаболизм факторы и пути могут взаимодействовать и функционально влиять друг на друга. Очевидно, что регуляторные факторы и пути, контролирующие потоки углерода и энергии, а также экспрессию и/или активность ключевых метаболических ферментов, представляют собой первоочередные мишени для вирусных эффекторных (неструктурных) белков. Ключевые промежуточные продукты катаболических путей и (изо)ферменты также выполняют важные регуляторные функции для базовых метаболических процессов (особенно тех, которые участвуют в защите хозяина), например:

- ✓ гликолитический фермент гексокиназа 1 взаимодействует с инфламмасомой, тем самым активирует каспазу 1, которая генерирует провоспалительные интерлейкины (IL) $IL-1\beta$ и $IL-8$ из соответствующих процитокинов;

- ✓ фермент гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа связывается с мРНК, кодирующей интерферон- γ ($IFN-\gamma$), и ингибирует его

синтез. После индукции гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа высвобождается из этого комплекса и используется в гликолизе, одновременно позволяя осуществлять трансляцию мРНК *IFN-γ*;

✓ изофермент пируваткиназы 2, индуцируемый усиленным гликолизом, замедляет гликолитический поток в пируват, что приводит к накоплению промежуточных продуктов гликолиза, необходимых для иных биосинтетических путей;

✓ ключевым регулятором пентозофосфатного пути является углеводный киназоподобный белок, обладающий седогептулозокиназной активностью. Индукция этого фермента (в M2-макрофагах) ограничивает поток через пентозофосфатный путь.

В одних клетках один и тот же вирус может осуществлять эффективную литическую инфекцию, производя большое количество вирусного потомства, тогда как в других клетках он может проявлять длительную, в конечном счете, пожизненную персистенцию (бессимптомная латентная инфекция) или персистенцию с рецидивирующей симптоматической инфекцией (хроническая инфекция). Очевидно, что синтез большого количества вирионов потребует существенно большей степени активации метаболизма в клетках-хозяевах [5].

Вирусы используют разные стратегии для удовлетворения этих метаболических потребностей, но большинство вирусов на определенном этапе своего цикла репликации взаимодействуют с сигнальными механизмами, для торможения гибели клеток-хозяев и/или модуляции клеточного метаболизма. Один из таких этапов контролирует АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК), активность которой зависит от энергетического статуса клетки и которая, вследствие этого, является центральным регулятором энергетического обмена. Существуют и другие механизмы регуляции, особенно это относится к онкогенным ДНК-содержащим вирусам, которые связаны с активацией клеточных (прото)онкогенов (например, *Мус*) или инактивацией опухолевых супрессоров (например, *p53*). На репликацию некоторых ДНК- и РНК-вирусов оказывает влияние стабилизация гипоксия-индуцируемого фактора-1α (*HIF-1α*).

Аутофагия – это конститутивный клеточный процесс деградации, необходимый для поддержания гомеостаза и обновления отработанных органелл и агрегированных белков. Для некоторых вирусов этот процесс может носить противовирусный характер, разрушая вирусные белки или сами вирионы. Для многих других вирусов индукция аутофагического процесса приносит пользу и способствует репликации вируса. Большинство вирусов блокируют аутофагическую деградацию, которая представляет собой стратегию «изменяй, но не ломай», инициирующую, но ограничивающую потенциально противовирусный ответ. Почти во всех случаях именно другие эффекты перенаправленного аутофагического механизма приносят пользу этим вирусам. Так, быстрый механизм образования небольших двухмембранных везикул может быть использован для формирования мембран, необходимых для репликации вирусного генома и созревания вирионов. Аутофагия в поддержании клеточного гомеостаза имеет решающее значение для начала

инфекции, поскольку вирусы эволюционировали и способны размножаться в нормальных, здоровых клетках. Ингибирование аутофагической деградации важно и после начала инфекции. Хотя истинная деградативная функция аутофагии, вероятно, является негативным фактором для большинства вирусов, инициирование образования недеградативных аутофагических мембран приносит пользу широкому кругу вирусов [4].

В совокупности опосредованное вирусом метаболическое перепрограммирование вынуждает клетки-хозяева производить повышенное количество нуклеотидов, необходимых для репликации вирусных нуклеиновых кислот, аминокислот для синтеза белков, необходимых для сборки вириона, и липидов для образования мембран. Кроме того, для образования инфекционных вирусных частиц могут потребоваться специфичные для вируса модификации макромолекул (например, путем гликозилирования).

Основным механизмом провирусных изменений в клетке является индукция поглощения и катаболизма глюкозы при взаимодействии специфических вирусных факторов с метаболическими путями хозяина, который включает:

- 1) активацию центральных сигнальных каскадов, модулирующих клеточный метаболизм специфическими вирусными факторами;

- 2) ингибирование или деградацию опухолевого супрессора *p53* за счет непосредственного взаимодействия со специфическими вирусными белками (ингибируя тем самым транскрипционную активность *p53*) или с механизмом протеасомной деградации (тем самым усиливая деградацию *p53*);

- 3) прямое взаимодействие вирусных факторов со специфическими метаболическими ферментами;

- 4) взаимодействие вирусных факторов со специфическими регуляторами метаболизма, такими как углевод-чувствительный элемент-связывающий белок и/или регуляторный стерол элемент-связывающий белок.

Внедрение вируса в клетку в обязательном порядке стимулирует транспорт глюкозы, ее окисление и метаболизм через пентозофосфатный путь. Одновременно, активируется метаболизм глутамина, что позволяет не только поддерживать метаболизм азота, но и поставлять субстраты для ЦТК, увеличивая количество образующегося цитрата, используемого для синтеза жирных кислот [9].

Гамма-герпесвирусы, вирус Эпштейна-Барр (*EBV*) и герпесвирус саркомы Капоши (*KSHV*), вызывают пожизненную латентную инфекцию у человека и являются причиной многих типов рака. *EBV* инфицирует *B*-клетки и является этиологическим агентом инфекционных *B*-клеточных лимфом, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфомы у лиц с ослабленным иммунитетом (после трансплантации и связанные с ВИЧ), а также эпителиальных раков, включая рак носоглотки и рак желудка. *KSHV* может вызывать саркому Капоши, первичную лимфому с выпотом и мультицентрическую болезнь Кастлемана. Клеточным происхождением саркомы Капоши являются инфицированные веретенообразные эндотелиальные клетки, в то время как первичная лимфома с выпотом и мультицентрическая

болезнь Кастлемана происходят из инфицированных В-клеток.

Инфекция вирусами *EBV* и *KSHV* связана с изменениями в многочисленных метаболических путях. В частности, инфекция *EBV* В-клеток инициирует состояние гиперпролиферации. Это состояние гиперпролиферации является транзиторным, поскольку быстрая пролиферация истощает внутриклеточные запасы нуклеотидов, что приводит к метаболическому торможению, которое способствует преждевременному старению или апоптозу. Метаболический профиль В-клеток важен для транзиторного характера состояния гиперпролиферации.

Инфекция вируса гепатита С (*HCV*) может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы и ускорять прогрессирование цирроза печени. Поскольку печень является центральным органом, регулирующим и интегрирующим метаболизм многих тканей и органов в организме, инфекция печени или иммунные реакции, направленные на клетки печени, могут оказывать более широкое метаболическое воздействие. Инфекция *HCV* изменяет активность практически всех метаболических путей и, в частности, усиливает липогенез. Перестройка липидного обмена, в результате инфекции *HCV*, генерирует липиды, необходимые для построения нового потомства вирионов. Поскольку репликация *HCV* изменяет метаболизм, включая усиление синтеза липидов и холестерина, хроническая инфекция может создать метаболическое состояние, которое снижает метаболический барьер для онкогенеза, т.е. инфекция *HCV* создает метаболическую микросреду, которая способствует инициации или росту карцином [13].

Высокорисковые подтипы вируса папилломы человека (*HPV*), такие как *HPV16*, вызывают рак шейки матки у женщин. Инфекция также может приводить к другим типам рака как у женщин, так и у мужчин. Гены *HPV E6* и *E7* являются онкогенными, в то время как другие гены *HPV* способствуют репликации вирусной ДНК и поддерживают образование частиц, а также потенциально влияют на пролиферацию клеток. При *HPV16* усиливается метаболизм глюкозы частично за счет увеличения активности транспортера глюкозы 1. Индуцированные *HPV* структурные изменения в митохондриях могут изменять их метаболические функции. В гипоксических клетках *HPV* усиливает стабилизацию гипоксия-индуцируемого фактора *1α* (*HIF1α*). Белки *HPV* необходимы для индуцированного гипоксией потребления глюкозы и синтеза лактата. Так, *HPV E7* может связываться с пируваткиназой *M2*, снижая ее метаболическую активность, что приводит к накоплению метаболитов гликолиза. Известно, что пируваткиназа выполняет функции, выходящие за рамки ее ферментативной роли в метаболизме. Например, в активированных макрофагах пируваткиназа связывается с *HIF1α* в ядре. Благодаря этому взаимодействию пируваткиназа может способствовать регуляции многочисленных генов, в том числе и генов метаболизма. Возможно, что *HPV E7* изменяет функцию пируваткиназы для последующей регуляции экспрессии генов хозяина. В целом, эти наблюдения предполагают, что онкогенные серотипы *HPV* изменяют поглощение и утилизацию глюкозы [7].

Вирус Денге (*DENV*) избегает обнаружения иммунной системой, подавляя передачу сигналов интерферона через неструктурные белки (*NS1*, *NS4B* и *NS5*) [6]. Для активной репликации вирус *DENV* полагается, как на окисление жирных кислот, так и на синтез жирных кислот. Два неструктурных белка *DENV*, *NS4A* и *NS3*, соответственно, участвуют в индукции расщепления липидных капель (с образованием триглицеридов) и активации синтазы жирных кислот, соответственно. В то время как триглицериды используются для производства энергии путем окисления жирных кислот, синтез жирных кислот, по-видимому, необходим для образования *DENV*-специфического цитозольного репликационного комплекса (в дополнение к рекрутированию и ремоделированию клеточных мембран) [14].

Таким образом, вирус-индуцированное перепрограммирование метаболизма клеток-хозяев в целом поддерживает репликацию вируса. Доказано, что вирус-индуцированные метаболические программы запускаются взаимодействием одного или нескольких специфических вирусных факторов с ключевыми регуляторными факторами и путями, а также ключевыми метаболическими ферментами, которые контролируют центральный углеродный метаболизм соответствующих клеток-хозяев. Эти метаболические вмешательства, по-видимому, специфичны для каждого отдельного вируса и клетки-хозяина.

Интерфероны (*IFN*) – это жизненно важные противовирусные цитокины, эволюционировавшие у позвоночных. В ответ на вирусные инфекции клетки хозяина секретируют три типа пептидов *IFN* (т.е. *IFN I*, *II* и *III* типов). Персистирующие вирусные инфекции возникают в результате того, что вирус ускользает от иммунного клиренса и чтобы избежать чрезмерного повреждения переходит в стадию сосуществования внутри клеток хозяина. Механизмы поддержания персистирующих вирусных инфекций изучены не полностью, но, вероятно, включают как модуляцию действия вируса, так и перепрограммирование метаболических и иммунных ответов хозяина. У мышей, инфицированных норовирусом (*MNV*) и вирусом лимфоцитарного хориоменингита (*LCMV*), интерфероны играют системную роль в контроле репликации и клиренса вируса. Ответы *IFN* во время острой фазы вирусных инфекций являются иммуностимулирующими и противовирусными; однако длительная выработка *IFN* (особенно *IFN* типа *I*) в ответ на персистенцию вируса вызывает воспаление и иммуносупрессию [1, 12]. Антагонизм к системе *IFN* хозяина представляет собой основной механизм вмешательства вирусов, способных к персистенции или даже использованию в качестве компонентов микробиоты хозяина (вириобиоты). Длительный *IFN* ответ, наблюдаемый при большинстве хронических вирусных патогенезов, может лежать в основе, по крайней мере частично, иммунной дисфункции, которая инициирует метаболические расстройства [12]. *IFN-γ* может напрямую перепрограммировать метаболизм в макрофагах путем частичного подавления *mTORC1* (*mechanistic Target of Rapamycin*) что приводит к подавлению трансляции многих мРНК, но также к усилению трансляции специфических мРНК, участвующих в противовирусных эффектах. Известно, что *IFN-γ* (и, в меньшей степени, *IFN*

I типа) активирует индоламин-2,3-диоксигеназу 1 (*IDO*) в макрофагах и дендритных клетках. *IDO* расщепляет триптофан (*Trp*) до кинуренина (*Kyn*) и производных *Kyn*, тем самым истощая внутриклеточный пул *Trp*. Это может оказывать двойное влияние на репликацию вируса:

1) повышенный уровень клеточного *Kyn* может вызывать иммуносупрессию, что способствует вирусным инфекциям;

2) истощение *Trp* может снизить метаболическую активность клетки-хозяина, что будет ингибировать репликацию вируса.

Дефицит внутриклеточного *Trp* может подавлять активацию *mTORC1*, тем самым уменьшая трансляцию множества белков, включая те, которые необходимы для вирусной пролиферации. *IFN-γ* также может подавлять экспрессию НАД-зависимой деацетилазы *SIRT-1* (сиртуин 1), которая является критическим координатором клеточного метаболизма, действуя преимущественно путем деацетилирования. Снижение уровня *SIRT-1* нарушает экспрессию ряда метаболических генов, что также может способствовать противовирусному эффекту, оказываемому *IFN-γ* [15].

Таким образом, внутриклеточные патогены в целом должны перепрограммировать метаболизм своих клеток-хозяев, чтобы размножаться или сохраняться в этих инфекционных нишах. Это достигается у вирусов главным образом путем взаимодействия разнообразных, отчасти четко определенных вирусных факторов, со специфическими элементами контроля метаболизма клетки-хозяина, прежде всего онкопротеинами (онкогенами) и опухолевыми супрессорами, или путем введения вирусных онкогенов в клетку-хозяина. Очевидно, что метаболические потоки определяются активностью соответствующих ферментов, которые контролируются, в частности, посттранскрипционными и посттрансляционными процессами. Это означает, что даже точные данные транскриптов имеют ограниченную ценность для определения фактического метаболизма двух партнеров. Помимо очевидной важности генетики в инфекционном процессе, метаболомика – мощный альтернативный (или дополнительный) метод анализа происходящих событий, но в отношении метаболизма слабыми местами являются точное отнесение важнейших метаболитов к двум партнерам и различная стабильность метаболитов, что делает реконструкцию точных метаболических потоков у двух партнеров затруднительной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anes, E. Role of Type I Interferons during Mycobacterium tuberculosis and HIV Infections / E. Anes, J. M. Azevedo-Pereira, D. Pires // *Biomolecules*. – 2024. – Vol. 14, № 7. – P. 848.
2. Cellular metabolism hijacked by viruses for immunoevasion: potential antiviral targets / J. Li, Y. Wang, H. Deng [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1228811.
3. Human Genetic Determinants of Viral Diseases / A. D. Kenney, J. A. Dowdle, L. Bozzacco [et al.] // *Annu Rev Genet*. – 2017. – Vol. 51. – P. 241–263.

4. Jassey, A. Viruses and autophagy: bend, but don't break / A. Jassey, W. T. Jackson // *Nat Rev Microbiol.* – 2024. – Vol. 22, № 5. – P. 309-321.
5. Lotfi, R. A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2) / R. Lotfi, R. Kalmarzi, S. Roghani // *Immunol Res.* – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 213–224.
6. Morrison, J. Innate immunity evasion by dengue virus. / J. Morrison, S. Aguirre, A. Fernandez-Sesma // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 397–413.
7. Purdy, J. G. Reprogramming of cellular metabolic pathways by human oncogenic viruses / J. G. Purdy, M. A. Luftig // *Curr Opin Virol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 60–69.
8. Qin, C. Metabolic Enzymes in Viral Infection and Host Innate Immunity / C. Qin, T. Xie // *Viruses.* – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 35.
9. Sanchez, V. Human Cytomegalovirus Egress: Overcoming Barriers and Co-Opting Cellular Functions / V. Sanchez, W. Britt // *Viruses.* – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 15.
10. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19 / E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, V. Chereshevnev // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1716.
11. Thaker, S.K. Viral hijacking of cellular metabolism / S. K. Thaker, J. Ch'ng, H. R. Christofk // *BMC Biol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 59.
12. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity / Y. Tian, J. Jennings, Y. Gong, Y. Sang // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9, № 11. – P. 726.
13. What role for cellular metabolism in the control of hepatitis viruses? / O. Diaz, P. Vidalain, C. Ramière [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1033314.
14. Xie, Y. Dengue virus and lipid metabolism: unravelling the interplay for future therapeutic approaches / Y. Xie, L. Jiao, Q. Sun // *Emerg Microbes Infect.* – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 2477647.
15. Zhong T. Metabolic regulation of interferon-mediated innate antiviral immunity / T. Zhong // *Front Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1680688.

СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)

Ярошевич Т.В., Нагулевич В.Н., Лелевич В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Проблема алкоголизма в современной медицине и социологии сохраняет свою критическую остроту. Это тяжелое, прогрессирующее заболевание мозга, проявляющееся неконтролируемым компульсивным влечением к этанолу, формированием зависимости и развитием тяжелого алкогольного абстинентного