

УДК 577.112.083.3

А.В. Гуменна

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

ПРІОНИ. НОВА ЕРА РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ, БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

Ключові слова: пріони, пріонові
інфекції, білкові заразні частинки,
повільні інфекції.

Резюме. В огляді висвітлено історію відкриття пріонів. Дано загальну характеристику інфекційних та неінфекційних пріонів, вказано клінічні прояви захворювань, що провокуються патологічними пріонами. Також висвітлюється потенційна небезпека пріонів у медичній та фармакологічній галузях.

У 1982 році американський молекулярний біолог, професор Стенлі Прюзинер зробив відкриття нового типу інфекційних агентів - пріонів, що стало одним з видатних наукових досягнень ХХ сторіччя. За це відкриття він отримав Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини [4,5,8].

Це відкриття започаткувало нову еру розвитку мікробіології, біології і медицини, оскільки виявлений принципово новий тип інфекційних захворювань, який відрізняється своєю природою виникнення і розвитку. За ступенем складності своєї будови пріони належать до найпростіших з відомих на сьогодні інфекційних агентів, у зв'язку з невідворотною летальністю спричинених ними захворювань і відсутністю ефективного лікування. Розробка перспективних методів фармако-терапії пріонових хвороб стала одним з найпрогресивніших напрямків у теоретичній та експериментальній фармакології [6,7].

Пріони (від англ. proteinaceous infectious particles - білкові заразні частинки) - особливий клас інфекційних агентів, чисто білкових (тобто таких, що не містять нуклеїнових кислот), що викликають тяжкі захворювання центральної нервової системи в людей і ряду вищих тварин (т.зв. "повільні інфекції"), які відрізняються від звичайних білків просторовою структурою [1,2,3].

Одним із перших детально охарактеризованих пріонних білків став PrP (від англ. prion-related protein або protease-resistant-protein). Відомо, протеїн-пріон (PrP) існує в двох формах. Перша - у вигляді нормальної, неінфекційної форми "здоровий" - PrP^C, яку він має в нормальних клітинах (С- від англ. Cellular - "клітинний"), в якій переважають альфа-спіралі. Клітинний протеїн-пріон (PrP^C) зустрічається у головному мозку як в нормі, так і в інфікованих хворих. Друга - у інфекційній формі, ізоформі, "патологічний" - PrP^{Sc}, власне пріонний (від Scrapie - хвороби овець), накопичується в головному мозку тільки у хворих людей і тварин, для якої характерна наявність великої кількості бета-тяжів [9,10].

Інфекційний білок має аномальну тривимірну структуру і здатний прямо каталізувати струк-

турне перетворення гомологічного йому нормального клітинного білка в собі подібний (пріонний), приєднуючись до білка-мішені і змінюючи його конформацію. Як правило, пріонний стан білка характеризується переходом α -спіралей білка в β -складчатість [3,11,12].

При потраплянні в здорову клітину, PrP^{Sc} каталізує перехід клітинного PrP^C у пріонну конформацію. Накопичення пріонного білка супроводжується його агрегацією, утворенням високовпорядкованих фібрил (амілоїду), що зрештою призводить до загибелі клітини. Пріони, що вивільнилися, виявляються здатними проникати в сусідні клітини, також викликаючи їх зараження і загибель [6,13].

До кінця механізм спонтанного виникнення пріонних інфекцій не з'ясований. Вважається (але ще не повністю доведено), що пріони утворюються в результаті помилок у біосинтезі білків. Мутації генів, що кодують пріонний білок (PrP), помилки трансляції, процеси протеолізу - вважаються головними кандидатами на механізм виникнення пріонів.

Є дані, які дають підстави вважати, що пріони є не тільки інфекційними агентами, але й мають функції в нормальних біопроцесах. Так, наприклад, існує гіпотеза, що через пріони здійснюється механізм генетично зумовленого стохастичного старіння [2,13,14].

Роль нормального протеїн-пріона (PrP) у здорових індивідуумів ще до кінця невідома. Пріон-протеїн необхідний для нормальної синаптичної функції. Припускається, що пріони беруть участь у міжклітинному розпізнаванні і клітинній активації. Дехто вважає, що їхньою функцією є пригнічення вікових процесів, і тому пріонові хвороби подібні за своїми клінічними та морфологічними характеристиками з геронтологічними захворюваннями [15].

Пріони дуже стійкі до різних фізико-хімічних впливів, у тому числі до звичайних методів дезінфекції. Іонізуюче, ультрафіолетове або мікрохвильове випромінювання на них практично не діє. Дезінфекційні засоби, що зазвичай викорис-

товуються в медичній практиці, діють на них лише дуже обмежено. Навіть при автоклавуванні при 134 °C протягом 18 хв. неможливо досягти повного руйнування пріонів, і пріони "виживають" у формі, здатній викликати зараження. Стійкість до високих температур зростає ще більше, якщо пріони засохнуть на поверхні металу або скла, або якщо зразки перед автоклавуванням були піддані дії формальдегіду. Пріони стійкі при кип'ятінні протягом 30-60 хв, висушуванні - до 2 років, заморожуванні - у 3 рази більше, ніж відомі віруси, а також стійкі при хімічній обробці спиртами, формальдегідом, кислотами. Також пріони проявляють стійкість при УФ-опроміненні, гамма-випромінюванні, гідролізі ферментами. Надійно їх ліквідують дезінфікуючі реактиви - сильні окиснювачі, які руйнівні діють на протеїни, що стійкі до високих температур. Найефективніший вплив виявляється в дозах, що денатурують практично всі білки. Інакше кажучи, з усього живого пріон гине останнім [11,12,13].

Людина може заразитися пріонами, що містяться в їжі, так як вони не руйнуються ферментами травного тракту. Безперешкодно проникаючи через стінку тонкого кишечника, вони, в кінцевому результаті, потрапляють у центральну нервову систему. Так переноситься новий варіант хвороби Крейтцфельда-Якоба, якою люди заражаються після вживання в їжу яловичини, що містить нервову тканину з голів худоби, хворої на губчасту енцефалопатію великої рогатої худоби [12,13,14,15].

Є дані, що джерелом розповсюдження можуть бути стоматологічні та інші медичні процедури, пов'язані з попаданням пріонів у кров'яне русло.

Під підозрою потрапив також лецитин тваринного походження, що викликало скорочення застосування його в фармакологічній промисловості, і витіснення рослинним (в основному соєвим) лецитином.

У Великобританії з цих причин вже використовуються одноразові хірургічні інструменти для тонзилектомії [13].

Дуже важливий аспект, пов'язаний із епідеміологією пріонних інфекцій - це безпека груп ризику, які так або інакше стикаються із зараженим матеріалом тварин або хворими людьми. До цієї групи належать ветеринарні і медичні хірурги, патологоанатоми, ветсанексперти, працівники м'ясопереробної промисловості та деякі інші категорії осіб, які контактують з потенційно можливими джерелами інфекційного пріона.

До теперішнього часу встановлено, що пріонні білки викликають захворювання у людей та тва-

рин. Пріонові захворювання - це генетично та інфекційно зумовлена група хронічних, прогресуючих, фатальних синдромів, що характеризуються ураженням центральної нервової системи, м'язової, лімфоїдної та, ймовірно, інших тканин. Причиною цих синдромів є різноманітні патологічні ізоформи пріонів [11,12,13,16,17].

Так наприклад, пріонна хвороба Крейтцфельда-Якоба (ХКЯ) є підгостра енцефалопатія, яка характеризується повільною прогресуючою загибеллю нейронів. Хвороба виявляється в основному в дорослих і характеризується швидким розвитком деменції, що супроводжується пірамідальними та екстрапірамідальними симптомами. Захворювання є спорадичним і зустрічається з частотою 1:1000000; рідше зустрічаються родинні та ятрогенні випадки захворювання. У 1968 році була доведена трансмісивна (інфекційна) природа цієї недуги в приматів. Діапазон тривалості перебігу недуги коливається від декількох тижнів до восьми років. Однак середня тривалість життя від початку хвороби - шість місяців.

Хвороба Куру - найтипівіший приклад трансмісивних пріонних захворювань людини. Це неврологічне захворювання зустрічається винятково серед мешканців племен гірської місцевості Окапа і Форес (острова Папуа-Нова Гвінея), які відрізняються близькородинними зв'язками, серед яких до нещодавня існував ритуал канібалізму. Найімовірніша гіпотеза відносно походження і поширення Куру серед ізольованих племен Нової Гвінеї полягає в тому, що це захворювання почалося спонтанно в одного представника племен як випадок спорадичної ХКЯ, а після цього трансмісивно передалося іншим членам племені в зв'язку з ритуальним канібалізмом.

З моменту першого описання цієї хвороби Гайдушеком і Зигасом у 1957 році до сьогодні від хвороби Куру загинуло понад 2500 людей (майже 10 % популяції деяких селищ), щорічно вмирало біля 200 людей. Її трансмісія здійснювалася під час ритуального обряду канібалізму, пов'язаного з розчленуванням і з'їданням трупів. Хвороба фактично зникла з припиненням ритуального канібалізму.

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера - винятково рідкісне родинне захворювання, що передається за автосомно-домінантним типом. Воно було вперше описане в 1936 році. Спочатку вважали, що це захворювання родинне, але тепер відома також спорадична форма. Цей синдром зустрічається в осіб у віці 40-50 років і характеризується, головним чином, мозочковою атаксією, розладами ковтання і фонації, деменцією

протягом від 6 до 10 років (середня тривалість хвороби становить 50 місяців), після чого настає смерть.

Морфологічні зміни при цьому синдромі аналогічні зі звичайними трансмісивними підгострими спонгіформними енцефалопатіями. Характерною його рисою є наявність великої кількості концентричних амілоїдних пластин, які виявляються частіше в молекулярному шарі кори мозочка, але їх також можна виявити і в корі мозку. Імунопозитивні бляшки можуть бути величиною від 150 до 500 мікрон у діаметрі.

Фатальне родинне безсоння - це спадково зумовлена, невиліковна пріонова хвороба, що була описана всього 30 років назад, в 1986 році. Зустрічається дуже рідко. Має автосомно-домінантний тип успадкування, тобто уражаються обидві статі і відсутні носії. Якщо людина має патологічний ген, то захворювання обов'язково розвивається, однак ступінь його вираженості може значно варіювати.

При фатальному родинному безсонні уражається таламус, який є комунікатором зв'язків між корою півкуль і тілом, що пропускає сигнали в обидвох напрямках у необхідні зони кори або частини тіла. Вважається, що при засипанні знижується ефективність проведення імпульсів через таламус. При родинному фатальному безсонні відбувається порушення цієї функції, а також порушуються інші циркадні ритми, що впливають на кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, температуру тіла і гормональні ритми. Відсутнє вироблення слізної рідини, знижуються больова чутливість і рефлекторна активність, розвивається деменція, на шкірі інколи появляються висипання. Порушення сну може призвести до галюцинацій і коми.

Хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку або хвороба Альперса є рідкісною хронічною прогресуючою енцефалопатією, яка поєднується з ураженням печінки, розвивається в дитячому та юнацькому віці (від народження до 18 років) і триває в середньому 8 місяців (до 1 року). Також описані випадки, коли захворювання розвивалося в пренатальному періоді, при цьому спостерігалися виражена мікроцефалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, акінезія плоду, мікро- і ретрогнатія, порушення рухливості суглобів. Захворювання є спадковим і має автосомно-рецесивний тип успадкування. Розвиток захворювання в більш пізньому періоді життя зустрічається дуже рідко. Клінічна картина характеризується сильним головним болем, порушенням зору, множинними інсульто-подібними станами (з епілептиформними випадками), прог-

ресивною гіпотонією, ураженням печінки (хронічний гепатит з виходом в цироз), інколи розвивається геморагічний панкреатит. Смерть здебільшого настає в результаті печінкової недостатності.

Гістологічно виявляється спонгіоз, подібний за морфологією до хвороби Крейтцфельда-Якоба, дистрофічні зміни нейронів і астрогліоз кори потиличної області, смугастого тіла, у невеликому ступені - тім'яної області, склероз рогів Аммона, дистрофічні зміни в задніх стовпах спинного мозку і невелике зменшення кількості клітин Пуркінє в мозочку. У печінці виявляються поширені центролобулярні некрози. Хвороба трансмісивна. Вона була відтворена на хом'яках при внутрішньочеребральному введенні субстрату, отриманого від хворих дітей.

Спонгіформний міозит з пріон-асоційованими включеннями. У 1993 році в значній групі вікових міопатій була звернута увага на осіб, які страждали на міозит з незвичайними включеннями - тільцями. Ці захворювання нерідко описують як прогресуючу хворобу м'язового виснаження в літніх людей. Найчастіше міозит з включеннями виявляється у віці від 50 до 60 років і старших. Захворювання характеризується поволі прогресуючою слабкістю, часто супроводжується міалгією, яка не проходить при стероїдній терапії. У деяких випадках клініка блискавична. Відомі і спорадичні, і родинні форми.

Гістологічно виявляється некротична міопатія з наявністю вакуоль. Ці вакуолі в заморожених зрізах містять спіралевидні конгофільні нитки. При електронній мікроскопії ці вакуолі є чітко обмежені маси амілоїдоподібних філаментів. Імуногістохімічно амілоїдні маси складаються з пріон-протеїнів PrP, Ab-пептидів і аполіпопротеїну E. Крім того, ці речовини виявляються в м'язових волокнах у вигляді ниткоподібних депозитів. У літературі висловлюється припущення про можливе існування інших пріонових захворювань м'язової тканини.

Патоморфологічні зміни. Макроскопічно в усіх випадках пріонових енцефалопатій відзначене несуттєве зменшення маси головного мозку, в окремих спостереженнях мала місце помірна атрофія звивин, головним чином в осіб із пролонгованим перебігом захворювання [13,18,19].

Мікроскопічно пріонова спонгіформна енцефалопатія характеризується наявністю безлічі овальних вакуоль (спонгіоз) від 1 до 50 мікрон у діаметрі в будь-якому шарі кори мозку. Це можуть бути окремі вакуолі або групи, розподілені на ділянки. На парафінових зрізах вакуолі виглядають оптично порожніми, однак у деяких з

них при забарвленні гематоксилином і еозином нерідко виявляється дрібна зернистість. Вакуолі можуть зливатися в мікроцисти (200 мікрон і більше), у результаті чого істотно спотворюється цитоархітекtonіка кори. У цитоплазмі великих нейронів кори також може виявлятися вакуолізація [14,20,21,22].

Незважаючи на те, що пріонові захворювання є рідкісними але залишається ризик виникнення "повільних" інфекцій для людини. Необхідно розвивати використання в медицині одноразового інструментарію при проведенні операційних втручань, скорочувати використання в фармакологічній промисловості біологічного матеріалу, який отримали від тварин.

Література. 1. Шкундіна І.С., Пріони / І.С. Шкундіна, М.Д. Тер-Аванесян // Успіхи біологічної хімії - 2006. - Т. 46 - С. 3-42. 2. Сервешкий К.Л. Пріонні інфекційні хвороби / К.Л. Сервешкий, С.В. Нікітін, Т.В. Чабан // Сучасні інфекції - 2006. - № 3/4. - С.43-52. 3. Покровський В.І. Пріони і пріонні хвороби / В.І. Покровський, О.І. Кисельов, Б.Л. Черкаський. - РАМН, 2004. - 384 с. 4. Microscopic "holes" are characteristic in prion-affected tissue sections, causing the tissue to develop a "spongy" architecture режим доступу: <http://www.icd9data.com/getICD9Code.ashx?icd9=0465>. Krull I.S., Brian K.N. Prions and mad cow disease / I.S.Krull, K. N. Brian // New York, N.Y: Marcel Dekker - 2004. p.413. 6. Malaga-Trillo E. Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein / E. Malaga-Trillo, G.P. Solis, Y. Schrock [et al] // PLoS Biology - 2009. - Vol.7 (3) режим доступу:<http://www.plosbiology.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pbio.1000055> 7. Qin K. Doppel: more rival than double to prion / K. Qin, M. O'Donnell, R.Y. Zhao // Neuroscience - 2006. - Vol.141 (1). - P.1-8. 8. Kuwata K. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion / K.Kuwata, N. Nishida, T. Matsumoto [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2007. - Vol.104 (29). - P. 11921 - 11926. 9. Jones D.R A Camelid Anti-PrP Antibody Abrogates PrPSc Replication in Prion-Permissive Neuroblastoma Cell Lines / D.R. Jones, W.A. Taylor, C. Bate [et al.] // PLoS ONE. - 2010. - Vol.5 (3): e9804. doi:10.1371/journal.pone.0009804. PMC 2842437. PMID 20339552. 10. Johnson C.J. Degradation of the disease-associated prion protein by a serine protease from lichens / C.J. Johnson, J.P. Bennett, S.M. Biro [et al.] // PLoS ONE. - 2011. - Vol.6 (5): e19836. doi:10.1371/journal.pone.0019836. PMC 3092769. PMID 21589935. 11. Gill O.N., Spencer Y., Richard-Loendt A. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: Large scale survey / O.N. Gill, Y. Spencer, A. Richard-Loendt / BMJ. - 2013. - Vol.347. f5675. doi:10.1136/bmj.f5675. PMC 3805509. PMID 24129059. 12. Aguzzi A. The Prion's elusive reason for being. / A. Aguzzi, F. Baumann, J. Bremer // Annu Rev Neurosci. - 2008. - Vol.31. - P. 439-477. 13. Rivera-Milla E. Disparate evolution of prion protein domains and the distinct origin of Doppel - and prion-related loci revealed by

fish-to-mammal comparisons. / E. Rivera-Milla, B. Oidtmann, C.H. Panagiotidis [et al.] // FASEB J. - 2006. - Vol.20. - P.317 - 319. 14. Linden R. Physiology of the prion protein. / Linden R., Martins V.R., Prado M.A., et al. // Physiol Rev. - 2008. Vol.88. - P. 673 -728. 15. Kincaid A.E. Rapid Transepithelial Transport of Prions following Inhalation / A.E. Kincaid, K.F. Hudson, M.W. Richey [et al.] // J. Virol. - 2012. - Vol.86 (23). - P.12731 - 12740. 16. Bessen R.A. Role of the lymphoreticular system in prion neuroinvasion from the oral and nasal mucosa / R.A. Bessen, S. Martinka, J. Kelly [et al.] // J. Virol. - 2009. - Vol. 83. - P.6435 - 6445. 17. Bessen R.A. Prion shedding from olfactory neurons into nasal secretions / R.A. Bessen // PLoS Pathog. - 2010. - e1000837. doi:10.1371/journal.ppat.1000837. 18. Denkers N.D. Aerosol and nasal transmission of chronic wasting disease in cervidized mice / N.D. Denkers, D.M. Seelig, G.C. Telling [et al.] // J. Gen. Virol. - 2010. - Vol.91. - P.1651-1658. 19. Donaldson D.S. M cell-depletion blocks oral prion disease pathogenesis / D.S. Donaldson, A. Kobayashi, H. Ohno [et al.] // Mucosal Immunol. - 2012. - Vol.5. - P.216 - 225. 20. Maddison B.C. Environmental sources of scrapie prions / B.C. Maddison // J. Virol. - 2010. - Vol.84. - P.11560 - 11562. 21. Maddison B.C. Prions are secreted into the oral cavity in sheep with preclinical scrapie / B.C. Maddison // J. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 201. - P.1672 - 1676. 22. Makarava N. Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals / N. Makarava // Acta Neuropathol. - 2010. - Vol.119. P.177 - 187.

ПРИОНЫ. НОВАЯ ЭРА РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

А.В. Гуменная

Резюме. В обзоре отражена история открытия прионов. Дана общая характеристика инфекционных и неинфекционных прионов, указаны клинические проявления заболеваний, вызываемые патологическими прионами. Также освещается потенциальная опасность прионов в медицинской и фармакологической отраслях.

Ключевые слова: Прионы, прионовые инфекции, белковые заразные частицы, медленные инфекции.

PRIONS. NEW ERA OF THE DEVELOPMENT OF MICROBIOLOGY, BIOLOGY AND MEDICINE

A.V.Gumennna

Abstract. The review covers the history of the discovery of prions. The general characteristics of infectious and non-infectious prions is given, the clinical manifestations of the diseases provoked by abnormal prions are indicated too. The potential prions'hasard in the medical and pharmaceutical industries are also elucidated.

Key words: Prion, prion infections, infectious protein particles slow infection.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.240-243.

*Надійшла до редакції 20.05.2015
Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький*

© А.В. Гуменная