

УДК 577.112.083.3

А.В. Гуменна

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

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

## ПРІОНИ. НОВА ЕРА РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ, БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

**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<sup>c</sup>, яку він має в нормальних клітинах (С- від англ. Cellular - "клітинний"), в якій переважають альфа-спіралі. Клітинний протеїн-пріон (PrP<sup>c</sup>) зустрічається у головному мозку як в нормі, так і в інфікованих хворих. Друга - у інфекційній формі, ізоформі, "патологічний" - PrP<sup>Sc</sup>, власне пріонній (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 а-спіралей білка в уβ-складчатість [3,11,12].

При потраплянні в здорову клітину, PrP<sup>Sc</sup> каталізує перехід клітинного PrP<sup>c</sup> 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 кодуєть 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 біопроесах. 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. Пріоншутеїн необхідний для нормальної синаптичної функції. Припускається, що пріони беруть участь у міжклітинному розпізнаванні і клітинній активності. 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-



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 підгострим\*!сножіформними 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 та юнацького віці (від народження до 18 років) є рідкісною хронічною прогресуючою енцефалопатією, яка поєднується з ураженням печінки, розвивається в дитячому та юнацькому віці (від народження до 18 років). 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 астроліоз 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 внутрішньocereбральному 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 вакуолей. 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 можливість існування інших пріонових захворювань м'язової тканини.

У випадках пріонових енцефалопатій відзначено 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 вакуолей (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

их при забарвленні гематоксиліном і еозином ерідко виявляється дрібна зернистість. Вакуоли ожуть зливатися в мікроцисти (200 мікрон і більше), у результаті чого істотно спотворюється итоархітектоніка кори. У цитоплазмі великих ейронів кори також може виявлятися вакуоліація [14,20,21,22].

Незважаючи на те, що пріонові захворювання рідкісними але залишається ризик виникнення повільних" інфекцій для людини. Необхідно розвивати використання в медицині одноразового нструментарію при проведенні операційних втруань, скорочувати використання в фармакоюгічній промисловості біологічного матеріалу, ікий 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. Сервецький К.Л. Пріонні інфекційні хвороби / К.Л. Сервецький, Є.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.aspx?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.RACamelid 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 appendix 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 RevNeurosci. - 2008. - Vol.31. - P. 439-477. 13. Rivera-Milla J.V. j-yisparate evolution Oi prion protein uomams anu tnc 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 prion scrapie (B.C. Maddison // J. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 201. - P. 1672 -1676. 22. MakaravaN. 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**

*A.B. 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.Gumenna*

**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, andexperim. pathol- 2015.- Vol. 14, №2 (52).-R240-243.*

*Надійшла до редакції 20.05.2015  
Рецензент - проф. В. Ф. Мислицький  
©А.В. Гуменна*