

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Нурғалиева Лида Иманкуловна, кандидат медицинских наук, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, г. Алматы. E-mail: Lida.nur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 15.02.2023.

Принята к публикации: 02.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Nurgalieva Lida, Candidate of Medical Sciences, NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty. E-mail: Lida.nur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4397-2419>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 15.02.2023.

Accepted for publication: 02.03.2023.

УДК: 579.2
МРНТИ: 34.27.01.

DOI: 10.24412/2790-1289-2023-1-79-82

ПРИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

* Г. Серибеккызы, В. Галимуллин

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Прионные заболевания – заболевания, связанные с патологическими белками и в основе, которой лежит белок с аномальной третичной структурой. Прионы являются особым классом инфекционных патогенов, не имеющих при этом нуклеиновых кислот в своем составе. Они встречались у широкого спектра видов млекопитающих, включая человека. Прионные заболевания человека могут возникать спорадически, быть наследственными или приобретенными. Sporadические прионные заболевания человека включают болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), бессонницу со смертельным исходом и прионопатию, чувствительную к различным протеазам. Приобретенные прионные заболевания человека составляют лишь 5% случаев прионной болезни человека. Они включают куру, ятрогенный CJD и новую разновидность CJD, которая была передана людям от пораженного крупного рогатого скота при употреблении мяса, особенно головного мозга. В этом обзоре представлена информация об истории открытия, структурное строение и механизм размножения приона, видах прионных заболеваний.

Ключевые слова: прион, прионные заболевания, инфекция, белок.

Введение. Прионные заболевания – одни из самых редких, но в тоже время опасных инфекционных заболеваний, которые были открыты сравнительно недавно если сравнивать их с другими заболеваниями, такими как вирусы, которые открыл в 1892 году Д. И. Ивановский, или бактерии, которые были открыты в 1676 году Антони ван Левенгуком [1]. Прионы, как отдельные опасные инфекционные патогены были открыты лишь в 1982 году Стенли Прузинером, после чего он соответственно получил Нобелевскую премию по физиоло-

гии или медицине. Однако, гипотезы о существовании еще одного патогена, не связанного с уже открытыми, была еще в 1700-х годах, когда у овец была обнаружена губчатая энцефалопатия, которая получила название скрепи, или же аналогичное название – почесуха овец. Симптоматика данного инфекционного заболевания характеризовалась тем, что животные страдали от зуда, вследствие чего животные начинали непрерывно чесаться о деревья, камни и другие предметы. Кроме того, при более поздних стадиях, овцы, или реже, козы, чув-

ствовавали боль при сгибании и разгибании суставов ног и при финальных стадиях развития болезни страдали от сильнейших припадков [2]. Позже энцефалопатия была обнаружена у лабораторных мышей, в 1967 году, Чандлером. Кроме того, в скором времени прионные заболевания стали находить и у человека. Первым открытием прионного заболевания считается инфекция, открытая в 1920-х годах Гансом Герхардом Крейтцфельдом и Альфонсом Марией Якобом. Они смогли открыть болезнь, которая оставляла полости в нервной ткани, в итоге, заболевание получило имена его открывателей. Следующим этапом открытия прионных заболеваний стало открытие 1957 года в стране Папуа-Новая Гвинея, где у высокогорья жило племя форе, которое страдало неизвестным неврологическим синдромом, при этом у пациента наблюдалась непрерывная сократимость мышц и атаксия, к тому же в последующих стадиях заболевания добавлялась деменция, и после этого болезнь заканчивалась летальным исходом. Причиной распространения данного заболевания стал каннибализм, когда потомки, съедали головной мозг своего предка, в результате чего, прион попадал в организм человека через пищу [3].

Первые, кто выдвинул белковую теорию происхождения инфекционного заболевания, стали радиобиолог ТикваАльпер и биофизик Джон Стенли Гриффит. Их утверждения были обоснованы тем, что данный тип инфекции не погибает от ионизирующего излучения, а значит имеет очень маленькие размеры, значительно меньше, чем вирус, и тем более меньше чем бактерия. В конце концов в 1982 году Прузинер из Калифорнийского университета, наконец смог выделить белковую структуру приона, вместе с его группой. Таким образом, именно Прузинер сформировал теорию о том, то такое прион, и первым доказал его белковое строение [4].

Строение всех прионов приблизительно одинаково, так как все прионы строятся из белка под названием PrP. Сначала может показаться, что данный белок безобиден, и не сможет навредить человеку, или другому животному, так как присутствует во многих тканях в качестве мембранного белка. Это абсолютно верно, но мы говорим об аномальном белке, который носит название PrP^{Sc}. Особенность данной изоформы белка заключается в том, что она способна перенастраивать белок PrP, так, чтобы он действовал не по мембранной функции, а по инфекционной. Кроме того, пространственная структура данного белка до сих пор неизвестна. Такие ненормальные изоформы объединяются в высокоструктурированные амилоидные волокна, которые затем формируют бляшки. Конец каждого волокна представляет собой затравку, для присоединения других белковых молекул, в результате чего фибрилла только набирает массу и увеличивается в размерах [5].

На данный момент не известен точный механизм размножения прионов, однако существует две гипотезы, которые довольно близки к объяснению данного процесса. Первая гипотеза, которая может объяснить размножение прионов без участия других молекул, а также, без нуклеиновых кислот, была гетеродимерная модель. Согласно этой модели, одна прионная форма PrP, то есть инфекционная, присоединяется к здоровой форме PrP и образует из здорового белка его прионную форму [6]. Однако модель репликации прионов должна объяснять не только механизм размножения самих прионов, но и то, почему спонтанное появление прионов бывает настолько редко. Фибриллярная модель подразумевает наличие прионного белка только в форме фибрилл, где при этом концы данных фибрилл превращают здоровую PrP в инфекционную. Скорость роста числа инфекционных частиц прионов пропорциональна величине квадратного корня из концентрации PrP^{Sc} [7].

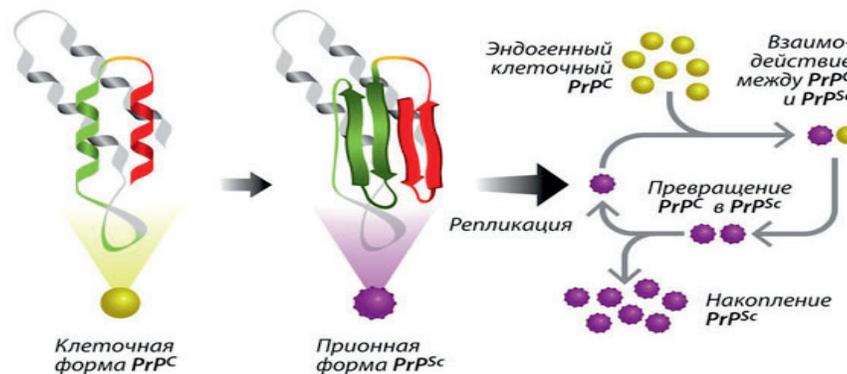


Рисунок 1. Механизм размножения прионов.

Прионные болезни человека.

Болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD). CJD, впервые описанный в 1920 году, может быть приобретенным, наследственным или спорадическим. В большинстве случаев CJD является спорадическим.

Вариант болезнь Крейтцфельда-Якоба (vCJD). Этот тип CJD можно получить, употребляя в пищу зараженное мясо коровы.

Фатальная семейная бессонница (FFI). FFI влияет на таламус, который является частью вашего мозга, которая контролирует циклы сна и бодрствования. Одним из основных симптомов этого состояния является ухудше-

ние бессонницы. Мутация наследуется доминантно, что означает, что вероятность того, что пострадавший передаст ее своим детям, составляет 50%.

Синдром герстмана-Строслера-Шейнкера (GSS). GSS также наследуется. Как и FFI, он передается доминантно. Он влияет на мозжечок, который является частью мозга, которая контролирует баланс, координацию и равновесие.

Куру. Куру был идентифицирован в группе людей из Новой Гвинеи. Болезнь передавалась посредством ритуального каннибализма, при котором потреблялись останки умерших родственников [8].

Таблица 1. Прионные болезни человека.

Болезнь	Хозяин	Механизм патогенеза
Kuru	Люди	Заражение через ритуальный каннибализм.
CJD	Люди	Инфекция от зараженного прионами гормона роста, трансплантатов твердой мозговой оболочки и т.д.
vCJD	Люди	Инфекция от прионов крупного рогатого скота.
FFI	Люди	Мутация зародышевой линии в гене PrP (D178N, M129).
GSS	Люди	Мутации зародышевой линии в гене PrP.

Факторы риска этих заболеваний включают:

Генетика. Если у кого-то в вашей семье есть наследственное прионное заболевание, вы также подвержены более высокому риску мутации.

Возраст. Спорадические прионные заболевания обычно развиваются у пожилых людей.

Продукты животного происхождения. Употребление продуктов животного происхождения, загрязненных прионами, может заразить вас прионной болезнью.

Медицинские процедуры. Прионные заболевания могут передаваться через зараженное медицинское оборудование и нервную ткань. Случаи, когда это происходит, включают пересадку зараженной рогаковицы или передачу через трансплантаты твердой мозговой оболочки [9-11].

Лечение. В настоящее время лекарства от прионной болезни нет. Но лечение направлено на поддержку.

Примеры такого ухода включают:

Лекарства. Некоторые лекарства могут быть назначены для лечения симптомов. Примеры включают:

- уменьшение психологических симптомов с помощью антидепрессантов или седативных средств;
- облегчение боли с помощью опиатов;
- облегчение мышечных спазмов с помощью таких препаратов, как вальпроат натрия и клоназепам.

Помощь. По мере прогрессирования болезни многим людям нужна помощь в уходе за собой и выполнении повседневных дел.

Увлажнение и обеспечение питательными веществами. На поздних стадиях заболевания могут потребоваться внутривенные жидкости или зонд для кормления.

Ученые продолжают работать над поиском эффективного лечения прионных заболеваний.

Некоторые потенциальные методы лечения, которые будут изучены, включают использование антител против прионов «антиприонов», которые ингибируют аномальную репликацию PrP [12].

Заключение. В заключении хочется сказать, что на данный момент данное инфекционное заболевание является самым загадочным на фоне других болезней. В первую очередь, это обуславливается тем, что прион имеет маленькие размеры, кроме того, его структура еще до конца не изучена, а самым проблемным пунктом является тот факт, что данное заболевание до сих пор не излечимо. Однако, надеемся что в будущем ученые найдут способ лечения данной болезни, также как когда-то нашли лечение от бактериальных и вирусных инфекций.

Список литературы:

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. - М.: Медицина, 1999. – 192 с. [Zuev V.A., Zavalishin I.A., Rojhel' V.M. Prionnye bolezni cheloveka i zhivotnyh. - M.: Medicina, 1999. – 192 s.]
2. Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. – М.: Изд-во РАМН, 2004. – 384 с. [Pokrovskij V.I., Kisel'ov O.I., Cherkasskij B.L. Priony i prionnye bolezni. – M.: Izd-vo RAMN, 2004. – 384 s.]
3. Imran M., Mahmud S. Review of prion diseases of animals. *Viroi J.* 2011, 8: 493. 10.1186/1743- 422X-8-493.
4. Sigurdsson C.J., Miller M.V. Other prion diseases of animals. *Brit Med Bull* 2003, 66: 199-212. 10.1093/bmb/66.1.199.
5. Smirnovas V., Barongs, Offerdahl D.K., Raymond G.J., Kochi B., Surevich V.K. The structural organization of mammalian prions obtained from the brain was investigated by the method of hydrogen-deuterium exchange. *Natural Structure of MolBiol* 2011, 18:504-506. 10.1038/nsmb.2035.
6. Linden R., Martins V.R., Prado M.M., Komarova M., Izquierdo I., Brentani R.R. Physiology of prion protein. *Physiol Rev.* 2008, 88: 673-728. 10.1152/physrev.00007.2007.
7. Collinge J., Clark A.R. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Nauka* 2007, 318:930-936.10.1126/nauka.1138718.
8. Макаров В.В., Прионы и прионные болезни / В.В. Макаров // Российский ветеринарный журнал. - 2018. - №1. - С. 29-34. [Makarov V.V., Priony i prionnye bolezni / V.V. Makarov // Rossijskij veterinarnyj zhurnal. - 2018. - №1. - S. 29-34.]
9. Стойда Н.И., Завалишин И.А. Прионные болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112(92):5963. [Stojda N.I., Zavalishin I.A. Prionnye bolezni. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2012; 112(92):5963.]
10. Collinge J. A new variant of prion disease / Collinge J, Rossor M. // *Lancet.* 1996 Apr 6; 347(9006): 916-7.
11. Bradley R. Prion Diseases / Bradley R.; eds. J. Collinge, M.S. Palmer. Oxford, 1997. P. 89 – 129.
12. Prusiner S.B. Prion diseases and the BSE crisis / Prusiner S.B.// *Science.* 1997. V.278. P.245-251.

ПРИОН АУРУЛАРЫ. ПРИОН АУРУЛАРЫНЫҢ ҚОЗДЫРҒЫШТАРЫ

* Г.Серибекқызы, В. Галимуллин

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

Түйінді

Прион аурулары – патологиялық ақуыздармен байланысты және аномальды үшінші реттік құрылымы бар ақуызға негізделген аурулар. Приондар құрамында нуклеин қышқылдары жоқ жұқпалы қоздырғыштардың ерекше класы болып табылады. Олар сүтқоректілердің көптеген түрлерінде, соның ішінде адамдарда кездеседі. Адамның прион аурулары тұқым қуалауы немесе жүре пайда болуы мүмкін. Адамның спорадикалық прион ауруларына Крейцфельдт-Якоб ауруы (CJD), өлімге әкелетін ұйқысыздық және әртүрлі протеазаларға сезімтал прионопатия жатады. Адамның жүре пайда болған прион аурулары жалпы ауру жағдайларының тек 5% құрайды. Оларға куру, ятрогенді CJD және ет өнімдерін, әсіресе миды тұтыну арқылы ірі қара малдан адамдарға берілетін CJD жаңа түрі кіреді. Бұл шолуда ашылу тарихы, прионның структуралық құрылымы мен көбею механизмі, прион ауруларының түрлері туралы ақпарат берілген.

Кілт сөздер: прион, прион аурулары, инфекция, ақуыз.

PRION DISEASES. PATHOGENS OF PRION DISEASES

* Gulzinat Seribekkyzy, Vladislav Galimullin

NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Summary

Prion diseases are diseases associated with pathological proteins and based on a protein with an abnormal tertiary structure. Prions are a special class of infectious pathogens that do not have nucleic acids in their composition. They have been found in a wide range of mammalian species, including humans. Human prion diseases can occur sporadically, be hereditary or acquired. Sporadic human prion diseases include Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), fatal insomnia, and prionopathy sensitive to various proteases. Acquired human prion diseases account for only 5% of human prion disease cases. These include chicken, iatrogenic CJD, and a new variety of CJD that has been transmitted to humans from affected cattle by eating meat, especially the brain. This review provides information about the history of discovery, the structural structure and mechanism of reproduction of the prion, types of prion diseases.

Key words: prion, prion diseases, infection, protein.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Корреспондирующий автор. Серибекқызы Гульзинат, НУО «Қазақстанско-Российский медицинский университет», Қазақстан, Алматы. E-mail: gulzinat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 25.02.2023.

Принята к публикации: 17.03.2023.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Corresponding author. Seribekkyzy Gulzinat, NEI «Kazakh-Russian Medical University» Kazakhstan, Almaty. E-mail: gulzinat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8430-1318>.

Contribution of the authors. All authors have made an equal contribution to the development of the concept, implementation, processing of results and writing of the article. We declare that this material has not been published before and is not under consideration by other publishers.

Financing. Absent.

Article submitted: 25.02.2023.

Accepted for publication: 17.03.2023.