

УДК 579.61:616.98:616.831-003.8-076-036.22

О.В. Коцар

Харківський національний медичний університет

ПРІОНИ І ПРІОННІ ХВОРОБИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Огляд присвячений пріонам – інфекційним білкам, що є збудниками ряду трансмісивних нейродегенеративних хвороб тварин і людини, які характеризуються тривалим інкубаційним періодом, прогресуючим перебігом, патологічними змінами, винятково в нервовій тканині, при відсутності ознак інфекційного запалення та імунної відповіді з неминучим летальним кінцем.

Ключові слова: пріони, пріонні хвороби, епідеміологічний нагляд, перспективи прижиттєвої діагностики.

Вступ

Пріонні хвороби – нейродегенеративні захворювання людей і тварин, що викликаються інфекційними білками – пріонами (Pr). До них відноситься група губчастих енцефалопатій, схожих за клінічними проявами та неврологічними змінами, які закінчуються летальним кінцем. Взагалі ці хвороби зустрічаються рідко, реєструються у вигляді спорадичних випадків, інфекційних і спадкових форм. У деяких випадках для розвитку захворювання необхідна комбінація спадкових і інфекційних чинників [1].

Історія пріонних захворювань бере початок у 1933 році, коли ісландські фермери закупили велику партію овець у Німеччині. Через кілька років серед цих тварин спостерігалася масова загибель. Причину цього захворювання вперше в 1954 р. вивчив доктор Б. Сігурдсон, який описав основні ознаки інфекційної хвороби: тривалий інкубаційний період, повільний прогресуючий характер, незвичайність ураження органів ЦНС та неминучість летального кінця [2]. Через три роки американський вчений Д. Гайдусек описав подібне захворювання, що спостерігалось у гірських районах на островах Малої Гвінеї серед канібалів. У той час це захворювання було відомо під назвою «куру». Уперше в 1959 р. американський вчений Б. Хедлоу звернув увагу на патологічну схожість між захворюваннями куру у людей та скрепі у овець [2]. Отже, проблема пріонної інфекції стала актуальною і для людської медицини.

Термін «пріон» (від лат. «protein») вперше запропонував Стенлі Б. Прузінер. Назва «пріон» означає, що це маленька білкова інфекційна частка. Пріони являють собою новий вид інфекційних агентів, що відрізняються від простіших, грибів, бактерій та вірусів. Вони не мають власної нуклеїнової кислоти і тому не розглядаються як традиційні збудники інфекції [3]. Етіологічним фактором цих захворювань є інфекційний білок (PrP^{Sc}), що виникає на посттрансляційному етапі внаслідок зміни нормального білка хазяїна (PrP^C). За своєю фізико-хімічною структурою білок PrP^C є сіалоглікопротеїном, який входить до складу зовнішньої клітинної мембрани, і приймає участь в ендцитозі та катаболізмі клітин. Найбільш високий рівень PrP^C знаходиться в нейронах, його можуть виробляти й інші клітини організму. Роль протеїн-пріону в організмі людини до кінця однак не вивчена. Вважають, що PrP^C є необхідним для нормальної функції, а також участі в міжклітинному розпізнаванні та клітинній активації. Існують дані, що у ссавців пріони здатні не тільки викликати різні захворювання та навіть призводити до смерті, а й виконувати корисні функції, наприклад, активувати вроджений клітинний імунітет, забезпечувати довготривалу пам'ять, сприяти утворенню стресу під час дії несприятливих умов для клітини [4].

Вчені з'ясували, що накопичення в організмі білка PrP^{Sc} відбувається за типом ланцюгової реакції шляхом зміни в третинній структурі білкової молекули нормального біл-

© О.В. Коцар, 2018

ка PrP^c. При цьому відбувається всього лише перетворення α -спіральних доменів у β -втягнуті тяжі, які злипаються один з одним, утворюючи нерозчинні агрегати. При перетворенні нормального білка в пріонний змінюється тільки просторова структура молекули білка, але не змінюється його амінокислотний склад [5]. Відомо, що в патологічному білку PrP^c кількість β -тяжів складає 43% проти 30% α -спіралей, у той час як нормальний білок PrP^c має інше співвідношення: 3% β -тяжів проти 42% α -спіралей. У результаті цього в клітині зростає кількість неправильно складених білків, які пошкоджують її. Білок PrP^c є нейротоксичним, накопичення його і його фрагментів у нейронах призводить до апоптозу і загибелі клітин.

Пріони здатні приймати різні конфігурації, у тому числі і у вигляді амілоїдних фібрил, які можуть бути в якості «матриці» та інфікувати інші білки як всередині, так і між клітинами головного мозку, а також і між організмами. Амілоїдні фібрили представляють собою закручені у спіраль антипаралельні листи подібно циліндру. Крім інфекційних амілоїдів (пріонів), виявлено низку неінфекційних амілоїдів, що викликають летальні захворювання людини і тварин [6]. Вченими було проведено дослідження по вивченню дії пріонного білка на тканину головного мозку для вирішення питання, чи беруть участь пріони в утворенні бляшок або це їх дія на осадження амілоїду. Результати дослідження показали, що саме пріонний білок сприяє утворенню бляшок, але цей механізм ще недостатньо вивчений [7].

Пріонна форма білка надзвичайно стабільна і здатна накопичуватися в пошкоджених тканинах й викликати їх загибель. Стабільність такої форми пояснюється високою резистентністю до дії протеолітичних ферментів, задача яких полягає в знищенні віджитих білкових молекул. Пріони видержують кип'ятіння протягом 30–60 хв. У висушеному виді зберігаються до двох років, у замороженому – протягом 10 років. Вони стійкі до дії спирту, формальдегіду, кислот та ультрафіолетового опромінення. Отже, знищити пріони або стримати їхній ріст досить важко.

Для пріонних хвороб характерний ряд негативних ознак: відсутність продукції до них інтерферону та нечутливість до імуносупресуючої або імунопотенціюючої дії адренокортикотропного гормону, кортизону, циклофосфаміду, γ -променів, антилімфоцитарної си-

риватки, тімектомії та спленектомії [8–10], своєрідність пріонних хвороб.

Для знищення пріонів необхідна стерилізація, яка повинна включати їх денатурацію до стану, в якому б вони були нездатні змінювати конфігурацію інших білків. Встановлено, що дезінфекція пріонів може бути ефективною, якщо застосовувати гідроліз або пошкоджувати чи руйнувати їх третинну структуру. Цього можна досягти обробкою хлорним вапном, гідроксидом натрію і кислотиючими речовинами. Перебування протягом 18 хв при температурі 134 °C в герметичному паровому автоклаві не може деактивувати пріони. Як потенційний метод для деактивації і денатурації пріонів у даний час випробовується озонна стерилізація. Але в деяких штучних умовах було зафіксовано повне відновлення денатурованого пріону [9].

Встановлено, що амінокислотна послідовність нормального клітинного білка PrP у різних видів ссавців і людини майже не різниться. Цей факт вказує на можливість передачі пріонних захворювань від хворих тварин до людей, у тому числі через заражене м'ясо. Встановлено також, що пасивними переносниками пріонів можуть бути комахи, домашній птах і організми, що харчуються падлом [10]. Отже, пріонні білки можуть потрапити в їжу як з рослинними компонентами, так і з немитих рук. На сьогоднішній день відомо декілька шляхів проникнення патогенного пріону в організм людини: інтрацеребральний, інтравенозний, інтраперитонеальний, підшкірний та пероральний. Також є дані, які вказують на розповсюдження пріонів при наданні стоматологічної допомоги, що обумовлює їхнє потрапляння в кров'яне русло [11].

Слід звернути увагу на застосування безпечних біопрепаратів, які отримують від різних тварин. Розмір пріонів коливається від 33 до 35 кД, тому всі препарати, що містять білкові молекули менше цих розмірів, не становлять небезпеку в якості джерела зараження. При вирішенні питання про можливу небезпеку застосування того чи іншого біопрепарату слід, перш за все, звертати увагу на молекулярні характеристики компонентів, що входять до його складу, та методи обробки матеріалу, що служить основою для його створення [12].

Клінічна картина пріонних захворювань в основному схожа. Для неї характерно своєрідне ураження органів і тканин (в основному ЦНС), відсутність інфекційно-запальних ознак і імунної відповіді, тривалість інкубацій-

ного періоду, неухильне прогресування захворювання, неминучість летального кінця. Патологічні зміни в нервовій тканині проявляються вираженим первинно-дегенеративним процесом в головному і спинному мозку, загибеллю нейронів, накопиченням амілоїдних бляшок, вираженим гліозом [13].

Серед тварин пріони здатні викликати такі захворювання: скрепі серед овець, трансплантаційну енцефалопатію серед норок, губчасту енцефалопатію або «божевільну хворобу корів», екзотичну енцефалопатію та котячу губчасту енцефалопатію.

Серед людей пріони викликають наступні захворювання: куру, хвороба Крейтцфельда–Якоба (спорадична, сімейна та ятрогенна форми), синдром Гертсмана–Штреусслера–Шейнкера та фатальну сімейну інсомнію.

Куру. Ця хвороба означає «тремтіння» від холоду, страху або лихоманки. Хвороба колись була ендемічною в одному із племен Папуа з Нової Гвінеї. Захворювання виникало головним чином у дітей і жінок, які практикували канібалізм, споживаючи мозок померлих членів сім'ї. Чоловіки жили окремо і рідко брали участь у цьому звичаї. Протягом декількох років була поліпшена промислова інфраструктура, але, незважаючи на це, спостерігалися нові випадки цієї хвороби. Виникнення цього захворювання було зафіксовано у людей, які були народжені до 1959 р. (до припинення канібалістичної практики). Інкубаційний період був різної тривалості – від 4,5 до 30–40 років. Захворювання починалося з головного болю, болі в суглобах. Через 6–12 тижнів відбувалося тремтіння і атаксія, а з часом спостерігалися виражена проблема з їжею та порушення функції мозочка. Хворі не могли стояти, підтримувати вертикальне положення та ходити. Смерть була як наслідок виснаження, ускладнень язв на шкірі, септицемії та пневмонії. Порушення поведінки було від веселощів до неадекватних змін у настрої. Серед канібалів захворювання спочатку називалося *pegi pagi* (дурна людина), що означало «з яких сміється смерть». Хвороба визначалася безповоротно прогресуючою з безперервним погіршенням. Більшість хворих гинуло протягом 6–9 місяців, а інші протягом двох років після розвитку симптомів [14].

Хвороба Крейтцфельда–Якоба характеризується ураженням ЦНС. Існує три клінічні форми хвороби.

Спорадична форма трапляється повсюдно з частотою 0,5–2/1000000 на рік. Хвороба ре-

еструється у всіх вікових групах, але частіше в групі сімдесятирічних. І чоловіки, і жінки підвержені стражданню однаково. Клінічна картина характеризується тріадою: прогресуючою деменцією з міоклонусом, що супроводжується мозочковими, пірамідальними або екстрапірамідальними ознаками та періодичними змінами на електроенцефалографі. У 40–60% пацієнтів з'являються порушення зору, різні опорно-рухові розлади, сенсорні та слухові, нюхові або смакові порушення центрального походження. Порушення сну відбувається у формі прогресуючого безсоння, що нерідко приводить до психомоторного збудження та галюцинацій. У 10–20% випадків з'являються епілептичні припадки, що можуть виникнути на дію різних сенсорних подразників. По мірі розвитку хвороби психічні розлади можуть варіювати від невгамовності й делірію до ступору та деменції. Прогресуюча психічна та фізична слабкість призводить до смерті протягом одного року після настання симптомів у 95% пацієнтів, решта (5%) помирає протягом наступного року. Мало хто із хворих жив більше 5 років. Не існує ніяких повідомлень про одужання після цієї хвороби [14].

Сімейна форма вперше була описана в 1924 р. В усьому світі визначалося три великих скупчення сімей з цією формою хвороби – у Чилі, Словаччині та Ізраїлі. Захворювання було обумовлене мутаціями в генах [15].

Ятрогенна форма хвороби вперше була зафіксована в 1974 р. у пацієнта від донора рогівки, який помер від даної хвороби. В 1977 р. Стенлі Прузінером була встановлена внутрішньомозкова передача пріонних хвороб при застосуванні електродів. У 1985 р. таке захворювання спостерігалось серед пацієнтів, які лікувались людським гормоном росту, який було отримано від інфікованих хворих. У 1987 р. був описаний випадок, пов'язаний з пересадкою людської твердої оболонки головного мозку. З тих пір ще багато подібних випадків захворювань було виявлено і зареєстровано в усьому світі, більшість із них у повідомленнях з Японії. Інкубаційний період в ятрогенних випадках коливався від 1,5 до 6 років після нейрохірургічних процедур, а після складних втручань трансплантатів – від 4,5 до 25 років. Основні клінічні симптоми були схожими з симптомами інших форм пріонних захворювань [16].

Нові форми хвороби Крейтцфельда–Якоба. Клінічні та невропатологічні симптоми

цієї форми хвороби значно відрізняються від таких спорадичної форми. Ранніми клінічними ознаками є психіатричні розлади зі зміною поведінки, депресія, а також сенсорні розлади, такі як парестезія, у той час як атаксія, прогресуюча деменція та міоклонус є запізнілими симптомами. Тривалість хвороби складала 1–3 роки, тобто була довшою, ніж при спорадичній формі. До грудня 2001 р. було зафіксовано 118 випадків з новими варіантами хвороби Крейцфельда–Якоба, із них у Великобританії – 113, у Франції – 3, в Ірландії – у одного китайського громадянина Гонконгу, який жив кілька років у Великобританії.

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера. Це гетерогенне, домінантно-спадкове захворювання, яке пов'язане з мутаціями пріонного гена. Раніше визначалося як «спинномозкова атаксія» з деменцією та бляхоподібними відкладеннями. Вперше синдром був описаний в австрійській сім'ї Герстманн у 1928 р. Географічно хвороба була розповсюджена в Європі, США, Канаді та Японії. Основні клінічні симптоми – мозжечкові та екстрапірамідальні порушення, рідко спостерігаються міоклонії. Морфологічно визначаються амілоїдні бляшки, спонгіоформні порушення, атрофія провідникової системи спинного мозку, стовбура мозку, а також ядер підкорки.

Фатальна сімейна інсомнія – аутодомінантне захворювання, яке характеризується невиліковним прогресуючим безсонням, симпатичною гіперактивністю (гіпертензією, гіпертермією, гіпергідрозом, тахікардією), тремором, атаксією, міоклонією, порушенням уваги, пам'яті, дезорієнтацією та галюцинаціями. Смертельне сімейне безсоння було вперше описано в 1986 р. в італійській сім'ї. Хвороба починалася у віці від 25 до 71 року. У хворих були порушені циркадні ритми, секреція мелатоніну, гормону росту, адренкортикотропного гормону та кортизолу. В усіх обстежених хворих була виявлена мутація в кодоні 178. Однак в останні роки описані випадки фатальної сімейної інсомнії без мутацій в кодонах, але з характерними порушеннями в головному мозку. При гістопатологічному обстеженні померлих від цієї хвороби спостерігалась атрофія передніх вентральних і медіадорсальних таламусних ядер. Тривалість захворювання складала від 7 до 25 місяців [17].

З урахуванням структурної близькості інфекційного пріонного білка і його нормальної форми стає зрозумілим, що при розвитку пріонних захворювань в організмі людей і тварин

не продукуються антитіла на пріонний білок PrP^{sc}, який імунною системою сприймається як «свій». Цей фактор ускладнює лабораторну діагностику захворювань, їхню імунотерапію та імунoproфілактику [18]. Збудник локалізується переважно в довгастому мозку, не виділяючись у спинномозкову рідину, кров і сечу в кількостях, достатніх для його виявлення. Тому лабораторну діагностику цієї хвороби здійснюють постмортально по виявленню типових гістологічних змін і пріонів з тканини головного мозку. Пріонні захворювання відносяться до групи губчастих енцефалопатій через те, що їх розвиток супроводжується вакуолізацією і некрозом нейронів, які надають мозку схожість з губкою [19]. Скринінг великої кількості проб мозку тварин з метою діагностики губчастих енцефалопатій в даний час проводять переважно імуноферментним або імунолюмінесцентним методом. Для скринінгу губчастих енцефалопатій досліджують препарати стовбурової частини головного мозку, оскільки в ній відбувається максимальне накопичення PrP^{sc} і найбільшою мірою порушується структура клітин і тканини. Якщо ці тести дали позитивний або сумнівний результат, то для підтвердження діагнозу застосовують метод імуноблотингу, імуногістохімічний або гістологічний методи, що дозволяють виявити PrP^{sc} в ЦНС до появи в ній морфологічних змін. Відомий метод вібраційно-індукованого конверсійного аналізу розроблений вченими лабораторії NIAID (США, Монтана). Цей метод дозволяє виявити *in vitro* пріонний білок у мінімальній концентрації, але це дорога процедура, яка вимагає спеціальної підготовки тварин і не може бути рекомендована для широкого застосування [20].

Зараз застосовують три основних ефективних методи активної діагностики губчастих енцефалопатій. Перш за все, це біопроба. Зазвичай її проводять за допомогою інтрацеребральної інокуляції досліджуваного матеріалу мишам, у яких інкубаційний період при такому способі зараження в середньому дорівнює 150 днів. Такий метод має ряд недоліків: він потребує затрат часу, праці і коштів, а також може помилково привести до негативних результатів або до подовження інкубаційного періоду. Другий метод активної діагностики заснований на виявленні інфекційної форми пріонів за допомогою культур клітин. Даний метод не тільки значно дешевше біопроб на мишах, але й дозволяє отримати результат в десятки разів швидше. Зазвичай з цієї метою

використовують лінію клітин нейробластоми мишей N2a, яка виявляє високу чутливість до PrPsc. Третій метод активної діагностики пріонних хвороб – циклічна ампліфікація PrPsc, що міститься в дослідженій пробі [21]. Невелику кількість інфекційного матеріалу вносять у гомогенат мозку, отриманого від неінфікованої тварини, і трансформують *in vitro* з PrPc у PrPsc. Утворені агрегати PrPsc поділяють на окремі молекули ультразвуком. Звільнені молекули служать приманкою для наступної стадії реакції. Метод принципово схожий на полімеразну ланцюгову реакцію. Тест дозволяє *in vitro* багаторазово збільшувати кількість PrPsc, завдяки чому вдається виявляти хворих, які знаходяться в інкубаційному періоді інфекції, коли клінічні ознаки хвороби ще відсутні, а інші методи діагностики дають негативні результати [22].

Проте багато важливих кроків у патогенезі пріонних захворювань відбуваються в лімфатичних органах і передують вторгненню у ЦНС. За останні два десятиліття було вивчено багато клітинних і молекулярних механізмів пріонної лімфоінвазії, що є діагностично корисним і полегшує доклінічну діагностику. Більш того, рання колонізація лімфоїдних органів може бути використана для профілактики пріонних інфекцій.

На сьогодні пріонні хвороби продовжують вважатися невиліковними, але підходи до створення нових препаратів привертають все більшу увагу дослідників і активно розробляються. Для губчастої енцефалопатії характерна відсутність імунної відповіді на пріонну інфекцію, що теж є певним предиктором створення специфічної групи фармацевтичних препаратів. Стійкість пріонів до традиційних методів дезінфекції – іонізуючого, ультрафіолетового та мікрохвильового випромінювання, є передумовою для синтезу та вироблення відповідних препаратів. Застосування різних засобів, таких як амфотерицин НРА-23 (інгібітор синтезу вірусного глікопротеїду), кортикостероїдів, противірусних препаратів та антибіотиків, лише збільшує час інкубаційного періоду та на недовгий час продовжує життя.

Для профілактики пріонних захворювань рекомендують запобігати використанню ліків тваринного походження. В деяких країнах ввели обмеження на трансплантацію твердої оболонки головного мозку. Для медичних співробітників при роботі з інфікованим біологічним матеріалом необхідно використовувати

гумові рукавички. Для запобігання інфікуванню медичного інструментарію пріонами його слід стерилізувати при температурі 132 °C протягом однієї години, при температурі 125 °C протягом 4,5 годин або рекомендується занурювати інструменти в розчин гідроксиду натрію на одну годину при кімнатній температурі.

На сьогодні епідеміологічний нагляд відбувається у трьох напрямках [23].

1. Здійснення заходів безпеки для груп ризику (особи, які спілкуються з хворими на губчасту енцефалопатію: ветеринари і медичні працівники, патологоанатоми, робітники м'ясопереробних підприємств, ветеринарно-санітарні експерти, інші особи, які можуть бути в контакті з потенційними джерелами інфекції (великою рогатою худобою). Для профілактики інфікування патогенами I–II ступеня небезпеки, до яких відноситься пріонотрансмісивна губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби, необхідно постійне забезпечення стерильним матеріалом і обладнанням для попередження інфікування і захворювання.

2. Контроль харчового ланцюга. Недопущення попадання сировини від потенційно інфікованої худоби, жорстка система маркірування, ідентифікація перероблюваних тварин, ветеринарний контроль, сертифікація продуктів тваринного походження.

3. Контроль медикаментозного ланцюга. Відомо, що потенційну проблему можуть складати медичні препарати, які виготовлені для парентерального споживання з мозкової або лімфоїдної тканини великої рогатої худоби (гормони, ферменти, біогенні стимулятори та ін.) для лікування хворих, а також використання різної біопродукції (тканини, сироватка крові) у вакциносироватковій справі і науково-дослідній роботі.

Отримане знання про дослідженні пріонних хвороб може бути використано для визначення причин інших нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона. Розробка швидкого і доступного аналізу, який міг би надійно ідентифікувати хворих людей і тварин на доклінічних стадіях хвороби, сприяв би зниженню ступеня ризику передачі збудника або повністю усунув би цю небезпеку. Все вказане є додатковим і дуже важливим аргументом для більш поглибленого пошуку і створення ефективних препаратів з метою радикального вирішення проблеми пріонних хвороб XXI століття.

Література

1. Прионные болезни на современном этапе и исследования, проводимые в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН / В.М. Ройхель, В.В. Погодина, В.Я.Карамышева и др. // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 3 (50). – С. 23–25.
2. *Завалишин И.А.* Прионы и прионные болезни / И.А. Завалишин, И.Е. Шитикова, Т.Д. Жученко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 2 (2). – С. 12–19.
3. *Воробьев А.А.* Прионные инфекции: важнейшие медицинские и ветеринарные аспекты / А.А. Воробьев, В.В. Макаров // Вестн. РАМН. – 1997. – № 6. – С. 3–11.
4. *Nevilly Vassallo.* Cellular prion protein function in copper homeostasis and redox signalling at the synapse / Nevilly Vassallo, Jochen Herms // Journal of Neurochemistry. – 2003. – № 86. – P. 538–544.
5. *Glenn L. Millhauser.* Cooper and prion protein: methods, structures, function and disease / Glenn L. Millhauser // Annual Reviews of Physical Chemistry. – 2007. – № 58. – P. 299–320.
6. *Татарникова О.Г.* Бета-амилоид и тау-белок структура, взаимодействие и приноподобные свойства / О.Г. Татарникова, М.А. Орлов, Н.В. Бобкова // Успехи биологической химии. – 2015. – № 55. – С. 351–390.
7. *Леонова З.А.* Прионы и прионовые заболевания / З.А. Леонова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76). – С. 169–174.
8. *Коган Е.А.* Прионные болезни: современный взгляд на проблему / Е.А. Коган // Архив патологии. – 2002. – № 6 (64). – С. 3–9.
9. *Тер-Аванесян М.Д.* Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами / М.Д. Тер-Аванесян // Биохимия. – 1999. – Т. 64. – С. 1638–1647.
10. *Зуев В.А.* Прионы – проблема, которая грозит стать бедствием / В.А. Зуев // Российский медицинский вестник. – 1998. – № 1. – С. 44–46.
11. *Petr J.* Прион и полость рта / J. Petr // Новое в стоматологии. – 2004. – № 6. – С. 77.
12. *Шкундина И.С.* Прионы / И.С. Шкундина, М.Д. Тер-Аванесян // Успехи биологической химии. – 2006. – № 46. – С. 3–42.
13. *Афанасьева Е.Г.* Межвидовая передача прионов / Е.Г. Афанасьева, В.В. Кушников, М.Д. Тер-Аванесян // Успехи биологической химии. – 2011. – № 51. – С. 3–24.
14. *Зуев В.А.* Медленные инфекции / В.А. Зуев // Вопросы вирусологии. – 2014. – № 5. – С. 5–12.
15. *Gough K.C.* Prion transmission / K.C. Gough, B.C. Maddison // Prion. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 275–282.
16. *Циганенко А.Я.* Приони і прионні хвороби: навч. посібник / А.Я. Циганенко. – 3-тє вид. – Харків: Основа, 2004. – 80 с.
17. Современный взгляд на проблему прионовых болезней / А.В. Шевченко, К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, Т.М. Ахмедова // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 31–42.
18. *Лян Н.А.* Стенли Прузинер / Н.А. Лян // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 6–9.
19. *Мудрикова Ю.В.* Прионные заболевания крупного рогатого скота / Ю.В. Мудрикова, С.А. Тустугашева // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – № 1 (20). – С. 1–5.
20. Идентификация патологического приона при губчатообразной энцефалопатии крупного рогатого скота / В.В. Влизло, В.В. Стадник, Х.Я. Майор и др. // Biotechnol. acta. – 2008. – № 2. – С. 75–80.
21. *Федоров Е.И.* Прионні хвороби людини: діагностичні аспекти проблеми / Е.И. Федоров // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 4. – С. 6–60.
22. *Sigurdson C.* Prion strain discrimination using luminescent conjugated polymers / Sigurdson C., Nilsson K Peter, Hornemann S. et al // Nature methods. – 2007. – № 4. – P. 1023–1030.
23. *Гайдаш І.С.* Медична вірологія: підручник / І.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, Н.К. Казимірко. – Луганськ, 2002. – 357 с.

References

1. Roichel V.M., Pohodina V.V., Karamysheva V.Ya., Zavalishin I.A., Kondakova L.I., Fokina N.I., Sobolev S.H. (2005). Prionnyie bolezni na sovremennom etape issledovaniya, provodimyie v Institute poliomieliita i virusnykh encephalitov im. M. P. Chumakova RAMN [Prion diseases at the present stage

and studies conducted at the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. M.P. Chumakova RAMS]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*, № 3 (50), pp. 23–25 [in Russian].

2. Zavalishin I.A., Shitikova I.Ye., Hutchenko T.D. (2000). Priony i prionnyie bolezni [Prions and prion diseases]. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia – Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, № 2 (2), pp. 12–19 [in Russian].

3. Vorobiov A.A., Makarov V.V. (1997). Prionnyie infektsii: vazhneishiie meditsinskiie i veterinarnyie aspekty [Prion infections: the most important medical and veterinary aspects]. *Vestnik RAMN – Herald RAMN*, № 6, pp. 3–11 [in Russian].

4. Vassallo N., Herms J. (2003). Cellular prion protein function in copper homeostasis and redox signalling at the synapse. *Journal of Neurochemistry*, № 86, pp. 538–544.

5. Glenn L. Millhauser (2007). Cooper and prion protein: methods, structures, function and disease. *Annual Reviews of Physical Chemistry*, № 58, pp. 299–320.

6. Tatarnikova O.H., Orlov M.A., Bobkova N.V. (2015). Beta-amiloid i tau-belok struktura, vzaimodeistviie i prionopodobnyie svoistva [Beta-amyloid and tau-protein structure, interaction and prion-like properties]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 55, pp. 351–390 [in Russian].

7. Leonova Z.A. (2010). Priony i prionnyie zabolevaniia [Prions and prion diseases]. *Biulleten VSNTS SO RAMN – Bulletin VSSC of the RAMS*, № 6 (76), pp. 169–174 [in Russian].

8. Kohan E.A. (2002). Prionnyie bolezni: sovremennyi vzgliad na problemu [Prion diseases: a modern view of the problem]. *Arkhiv patologii – Archive of pathology*, № 6 (64), pp. 3–9. [in Russian].

9. Ter-Avanessian M.D. (1999). Priony: infektsionnyie belki s heneticheskimi svoistvami [Prions: infectious proteins with genetic properties]. *Biokhimiia – Biochemistry*, vol. 64, pp. 1638–1647 [in Russian].

10. Zuiev V.A. (1998). Priony – problema, kotoraiia hrozit stat bedstviem [Prions – a problem that threatens to become a disaster]. *Rossiiskii meditsinskii vestnik – The Russian medical bulletin*, № 1, pp. 44–46 [in Russian].

11. Petr J. (2004). Prion i polost rta [Prion and mouth]. *Novoie v stomatologii – New in dentistry*, № 6, pp. 77 [in Russian].

12. Shkundina I.S., Ter-Avanessian M.D. (2006). Priony [Prions]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 46, pp. 3–42 [in Russian].

13. Afanasieva E.H., Kushnirov V.V., Ter-Avanessian M.D. (2011). Mezhhidovaia peredacha prionov [Interspecies transfer of prions]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 51, pp. 3–24 [in Russian].

14. Zuiev V.A. (2014). Medlennyye infektsii [Slow infections]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*, № 5, pp. 5–12.

15. Gough K.C. Maddison B.C. (2010). Prion transmission. *Prion*, vol. 4, № 4, pp. 275–282.

16. Tsihanenko A.J. (2004). *Priony i prionni hvoroby [Prions and prion diseases]*. (3rd ed.). Kharkiv: Osnova, 80 p.

17. Shevchenko A.V., Voronkova K.V., Pilaieva O.A., Ahmedova T.M. (2010). Sovremennyi vzgliad na problemu prionovykh bolezney [Modern view on the problem of prion diseases]. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii – Russian Journal of Pediatric Neurology*, vol. 5, № 2, pp. 31–42 [in Russian].

18. Lian N.A. (2015). Stenli Prusiner [Stanley Prusiner]. *Allerholoiiia i immunoloiiia v pediatrii – Allergology and Immunology in Pediatrics*, № 3, pp. 6–9 [in Russian].

19. Mudrikova U.V., Tustugasheva S.A. (2011). Prionnyie zabolevaniia krupnogo rohatoho skota [Prion diseases of cattle]. *Tekhnika i tekhnologiia pishchevykh proizvodstv – Technique and technology of food production*, № 1 (20), pp. 1–5 [in Russian].

20. Vlizlo V.V., Stadnik V.V., Maior H.J., Verbitskii P.I., Stoika R.S. (2008). Identifikatsiia patolohicheskoho priona pri hubchatoobraznoi encephalopatii krupnogo rohatoho skota [Identification of pathological prion in spongiform encephalopathy of cattle]. *Biotechnol. acta*, № 2, pp. 75–80 [in Russian].

21. Fedorov Ye.I. (2001). Prionni hvoroby liudyny: diahnostychni aspekty problemy [Prion human diseases: diagnostic aspects of the problem]. *Laboratorna diahnostika – Laboratory diagnostics*, № 4, pp. 6–60 [in Ukrainian].

22. Sihurdson Christina J., Nilsson K. Peter, Hornemann S., Manco H., Polymenidou M., Schwartz P. et al. (2007). Prion strain discrimination using luminescent conjugated polymers. *Nature methods*, № 4, pp. 1023–1030.

23. Gaidash I.S., Flehontova V.V., Kazimirko N.K. *Medychna virolohiia* [Medical virology]. Lugansk, 357 p. [in Ukrainian].

Е. В. Коцарь

ПРИОНЫ И ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Обзор посвящён прионам – инфекционным белкам Proteinaceous infectious particle (PrP). Они являются возбудителями трансмиссивных нейродегенеративных заболеваний животных и людей, характеризуются длительным инкубационным периодом, прогрессирующим течением заболевания, патологическими изменениями исключительно в нервной ткани при отсутствии признаков инфекционного воспаления и иммунного ответа с летальным исходом.

Ключевые слова: прионы, прионные болезни, эпидемиологический контроль, перспективы прижизненной диагностики.

О. V. Kotsar

PRIONS AND PRION DISEASES: A MODERN LOOK AT THE PROBLEM

A review devoted to prions – infectious proteins Proteinaceous infectious particle (PrP). They are the causative agents of the transmissible neurodegenerative diseases of animals and humans and are characterized by a long incubation period, a progressive course of the disease, pathological changes exclusively in the nervous tissue, in the absence of signs of infectious inflammation and immune response at the lethal end.

Keywords: prions, prion diseases, epidemiological control, perspectives of intravital diagnosis.

Надійшла до редакції 26.07.18

Контактна інформація

Коцарь Олена Василівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. професора Д.П. Гриньова.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4

E-mail: kotsar_76@ukr.net.