

*Дзагахова Агунда Владимировна*

студентка

*Джабиева Лаура Паатовна*

студентка

ГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия»

г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания

DOI 10.21661/r-115103

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИИ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

***Аннотация:** статья посвящена проблеме профилактики и лечения прионных заболеваний. В работе рассмотрены основные особенности прионов. Раскрыты причины прионных заболеваний. Автором отмечена необходимость дальнейших исследований этиологии, патогенеза и клиники прионных заболеваний для создания новейших препаратов с целью решения данной проблемы.*

***Ключевые слова:** прионы, прионные заболевания, инфекция.*

Сегодняшние актуальные проблемы фармации и фармакологии связаны с лечением и профилактикой заболеваний, которые относятся к совершенно новой группе заболеваний и отсутствием соответствующих фармакологических препаратов. Это относится к прионным заболеваниям.

Пути переноса причинных факторов болезни, механизм проникновения прионов в организм, патогенез, не говоря о проблемах фармакологической профилактики и лечения остаются недостаточно изученными на сегодняшний день. В 1997 году американцу С. Прузинеру за изучение прионов была присуждена Нобелевская премия [2; 3; 5; 7; 8].

Прионы (proteinaceous infectious particles) являются белковыми заразными частицами. Они представляют особый класс инфекционных агентов, состоящих из чисто белковых соединений, которые не содержат нуклеиновые кислоты. При-

оны вызывают тяжёлые заболевания центральной нервной системы как у человека, так и многих млекопитающих, которые названы «медленными инфекциями».

Прионный белок, обладая аномальной трёхмерной структурой, прямо катализирует структурные превращения аналогичных ему гомологичных нормальных клеточных белков в себе подобных (прионных). Он присоединяется к белку-мишени и изменяет его конформацию. Само прионное состояние белка характеризуют переходом  $\alpha$ -спирали белка в  $\beta$ -слой.

Формально прионные болезни известны в далеком прошлом. Более 280 лет назад описана в Англии. «Классический» вариант прионной болезни-наличие скрепи у овец. С 1899 года доказана инфекционная природа скрепи. Однако истинное изучение медленных инфекций началось только с середины XX века, когда Б. Сигурдсон обнародовал результаты своих исследований. Несмотря на вариабельность симптоматики, ему удалось обнаружить определенное сходство в необычно продолжительном инкубационном периоде (в течение многих лет), медленно прогрессирующего характера течения патологического процесса, необычности поражений органов и тканей и неизбежная летальность, которые являются основой названия «медленных инфекций» [1; 4; 6; 9].

Со второй половины XX века обнаружены необычные заболевания человека, которые сопровождались постепенным прогрессированием разрушения головного мозга, которые происходили за счет гибели нейронов. Эта патология была названо губчатой энцефалопатией. Похожая симптоматика была известна раньше, но она наблюдалась у животных в виде скрейпи овец, в связи с этим долго не находилась достаточно обоснованная связь. Важным событием в открытии прионных болезней стало широкое распространение, так называемого «Коровьего бешенства». К 2001 году это заболевание охватило многие европейские государства. Заболевание связывалось с тем, что использовалась «прионизированная» костная мука в корме и премиксах, изготовленных из туш животных, которые пали или болели этой болезнью, которые не имели явные признаки заболевания [1; 4; 6; 9].

Несмотря на то, что основная структурная особенность, формирующая амилоидные волокна и высокая степень специфичности блокирует передачу прионов от одного вида к другому виду организмов, но механизм передачи у них общий. Необходимо учесть то, что прионы, отвечающие за коровье бешенство, могут передаваться от вида к виду. Гипотетический механизм «размножения» прионов изображен на схеме 1.

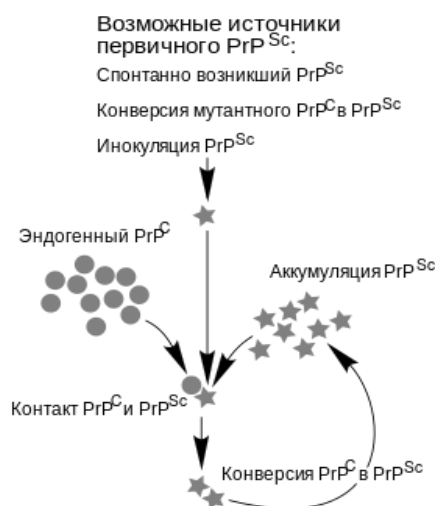


Рис. 1. Схема размножения прионов

Исследования, показали, что прионы не содержат нуклеиновые кислоты, а представляет собой простой белок. Один из первых прионных белков стал PrP (prion-related protein или protease-resistant protein). Белок PrP обладает способностью существовать в двух видах конформации: «здоровой», когда PrP<sup>C</sup>, имеющаяся в нормальных клетках (С- «клеточный»), где преобладает α-спираль; и «патологический» PrP<sup>Sc</sup> (Sc – собственно прионный), обладающий большим количеством β-тяжей. Попадание в здоровые клетки PrP<sup>Sc</sup> является катализирующим фактором перехода клеточных PrP<sup>C</sup> в прионные конформации. Накопление прионных белков сопровождается агрегацией, наличием высокоупорядоченных фибрилл амилоида, что является причиной гибели клетки. Высвободившиеся прионы, как предполагается, способны проникать в здоровые клетки, вызывая их гибель.

Роль белка PrP<sup>C</sup> в здоровых клетках до сих пор не определена. Механизм спонтанных возникновений прионных инфекций также до конца не ясен. Предполагают, что прионы образуются при ошибках, происходящих при биосинтезе белков. Мутация генов, которые кодируются прионным белком PrP<sup>Sc</sup>, ошибка при трансляции и протеолиз относят к основным кандидатам в механизме возникновения прионов. Существуют основания, предполагающие, что прионы не только инфекционные агенты, но что и им присуща определенная функция в нормальном биопроцессе. Одна из существующих гипотез гласит, что прионами опосредованы механизмы генетически обусловленных стохастических старений [7].

Человек может подвергнуться заражению прионами, которые содержатся в пище, потому что они остаются не разрушенными ферментами пищеварительной системы. Они беспрепятственно проникают тонкокишечную стенку и попадают в ЦНС. Такой механизм характерен переносу нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба (nvCJD). Заражение людей этой болезнью происходит после употребления говядины, которая содержит нервную ткань головного мозга скота, болеющего стертыми формами бычьей губчатой энцефалопатии (BSE – коровье бешенство) (рис. 2).

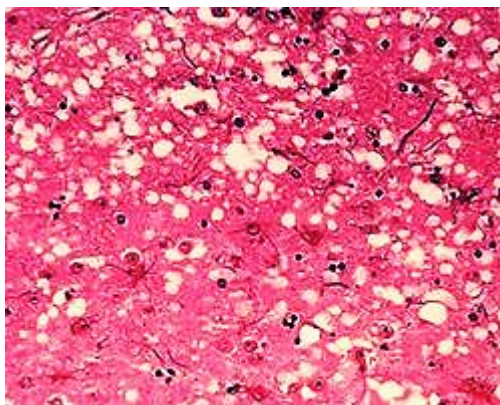


Рис. 2. Поражение мозга прионами. Образование характерной губчатой структуры ткани

Прионам также характерна возможность проникновения в организм парентеральным путем. Описаны случаи, когда к заражению приводило внутримы-

шечное введение препаратов, приготовленные из человеческого гипофиза (гормон роста при лечении карликовости), заражения мозга инструментами при нейрохирургической операции, так как прионам характерна устойчивость к термическому и современному химическому методу стерилизации. Также при определенном стечении обстоятельств и еще неизвестных условиях в организме возможна спонтанная трансформация прионного протеина в прион. Это является причиной спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба (sCJD). Спонтанное возникновение такой формы болезни связывают с тем, что в нормальных условиях возникает некоторое количество прионов, которое подвергается эффективной ликвидации Аппаратом Гольджи. Причина возникновения болезни Крейтцфельдта-Якоба кроется при этом в нарушении функции этих органелл [7].

Особая группа прионовых заболеваний представлена наследственными (врожденными) болезнями, вызванными мутацией генов прионного протеина, которым обусловлено возникновение прионного протеина более подверженного спонтанным изменениям пространственной конфигурации и их превращения в прионы (болезнь Крейтцфельдта-Якоба – fCJD). При прионовых патологиях наивысшее содержание прионов обнаруживается в нервной и лимфатической ткани. Присутствие прионов в биологической жидкости однозначно еще не подтверждено. Предполагается, что новые более чувствительные методы позволят обнаружить прионы, разбросанные по различным тканям [7]. Для фармакологии современности и создания новых препаратов может являться важным знание того, что распространение прионов зависит от их типа. Они отличаются по составу аминокислот, посттрансляционной модификацией и степенью гликозилирования базовых белковых цепочек. От посттрансляционной модификации значительно зависит характеристика самих прионов и она обуславливает разницу между прионовыми родами. Предполагается, что при попадании бычьих прионов в организм человека, можно ожидать возникновение новых вариантов с иной, отличающейся от известных, симптоматикой и клиникой [2; 3; 5; 7; 8].

Несмотря на наличие незначительного количества случаев прионных заболеваний людей, многими специалистами признано наличие высокой степени

опасности «медленных» инфекций для человеческой популяции. По свидетельству некоторых данных, возможно распространение посредством стоматологических процедур, обуславливающих попадание прионов в кровяное русло. Подозревается также, что лецитин животного происхождения сократил его применение в фармакологической промышленности и привел к его вытеснению растительными формами – соевым лецитином.

Сегодня прионные болезни продолжают считаться неизлечимыми, но подходы к созданию новых препаратов привлекают все большее внимание исследователей и активно разрабатываются. Губчатой энцефалопатии характерно отсутствие иммунного ответа на прионную инфекцию, что тоже является определенным предиктором создания специфической группы фармпрепаратов. Стойкость прионов к традиционным методам дезинфекции – к ионизирующему, ультрафиолетовому и микроволновому излучению, является предпосылкой для синтеза и выработки соответствующих препаратов.

Большая сложность решения этой проблемы заключается в лечении пациентов, принадлежащих к группам риска – лица, которым выполнялись операции с использованием потенциально заражённой твёрдой мозговой оболочкой, пациенты из семьи с болезнью Крейтцфельдта-Якоба. До сих пор ВОЗ в таких случаях не требует никаких специальных мер. Британским Консультационным научным комитетом по губчатой энцефалопатии в 1998 году сочтена возможность ограничения более тщательной очисткой и обеззараживанием инструментов, сочетающейся с более длительным автоклавированием.

Все вышесказанное является дополнительным и весьма важным аргументом для более углубленного поиска и создания новейших препаратов с целью радикального решения этой проблемы медицины XXI века.

### ***Список литературы***

1. Григорьев В.Б. Прионные болезни человека и животных / В.Б. Григорьев // Вопросы вирусологии. – 2004. – №5. – С. 4–12.
2. Зуев В.А. Медленные инфекции человека и животных / В.А. Зуев // Вопросы вирусологии. – 2014. – №5. – С. 5–12.

3. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти / В.А. Зуев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2001. – №11. – С. 46–49.
4. Зуев В.А. Прионы – новый класс возбудителей инфекционных заболеваний / В.А. Зуев // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – №10. – С. 33–38.
5. Зуев В.А. Прионы – особый класс возбудителей медленных инфекций человека и животных / В.А. Зуев // Русский медицинский журнал. – 2013. – №30. – С. 1559–1566.
6. Зуев В.А. Прионы – проблема, которая грозит стать бедствием для человечества / В.А. Зуев // Российские медицинские вести. – 1998. – №1. – С. 44–46.
7. Ковалев Н.А. Вирусы и прионы в патологии животных и человека / Н.А. Ковалев, П.А. Красочко. – Минск: Белорусская наука, 2012. – 427 с.
8. Ройхель В.М. Глиоз как пусковой механизм патоморфологических изменений при прионных болезнях / В.М. Ройхель, В.А. Зуев, Н.Г. Игнатова // Вопросы вирусологии. – 2003. – №4. – С. 35–37.
9. Galkin A.P. Yeast prions, mammalian amyloidoses, and the problem of proteomic networks / A.P. Galkin, L.N. Mironova, G.A. Zhuravleva, S.G. Inge-Vechtomov // Genetica. – 2006. – 42 (11).