

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.
АСФЕНДИЯРОВА

Микробиология кафедрасы

БАЯУ ИНФЕКЦИЯЛАРДЫҢ ҚОЗДЫРҒЫШТАРЫ. ПРИОНДЫҚ АУРУЛАР.

Тексерген: А.А

Тапсырған: Сагимбекова Қ.

Тобы: ЖМ15-012-1

Жоспар:

- ① 1. Вирустық баяу инфекциялар туралы қысқаша мәліметтер
- ② 2. Приондар, негізгі қасиеттері, ерекшеліктері
- ③ 3. Приондық аурулар. Куру. Крейтцфельд-Якоб ауруы. Герцман-Штраусслер-Шейнкер синдромы. Тұқым қуалайтын өліммен аяқталатын ұйқысыздық.
- ④ 4. Микробиологиялық диагноз қою тәсілдері.
- ⑤ 5. Алдын алу принциптері.

- Вирустық баяу инфекциялар өте ауыр түрде өтеді, олар орталық жүйке жүйесінің (ЦНС) зақымдануымен байланысты. Қазіргі кезде олардың 30-дан астам түрлері белгілі болды.
- Егер де вирустардың бәрі жоғары вирулентті болса иесінің өлімімен аяқталатын биологиялық тұйық болар еді. Жоғарғы вирулентті вирустар олардың өсіп-өнуіне жағдай жасау үшін, ал латентті вирустар – олардың сақталуы үшін қажет деген түсінік бар.
- Баяу инфекциялардың қоздырғыштарына дәстүрлі вирустық аурулардың қоздырғыштарымен қатар табиғи немесе жасанды мутациялық процестер нәтижесінде пайда болатын инфекцияндық құрылымдар (приондар, вириоидтар, плазмидалар, транспозондар) жатады.

Вирустық баяу инфекциялардың дамуына жедел вирустық инфекциялардың қоздырғыштары сияқты вирустар себепкер болады.

Қоздырғыш	Ауру аттары
Қызылша вирусы	Склероз қоздырушы жеделдеу панэнцефалит
Қызамық вирусы	Туа біткен үдемелі (прогрессивті) қызамық, қызамықтың үдемелі панэпцефалит
Кенелік энцефалит вирусы	Кенелік энцефалиттің прогрессивтік түрі
Қарапайым ұшық вирусы	Ұшықтық жеделдеу энцефалит
Адамдардың иммундық тапшылық вирусы	АИВ-инфекция, ЖИТС(СПИД)
HTLV	Т-жасушалық лимфома
Полиомавирус	Үдемелі көп ошақты лейкоэнцефалопатия

Вирустық баяу инфекциялар келесі белгілермен сипатталады:

- Жасырын кезеңі өте ұзақ (айлар, жылдарға созылады);
- Әр түлі ағзаларда (әсіресе ОЖЖ-де) және тіндерде бұзылыстар туғызу қабілеттілігі болады;
- Кесел тоқтаусыз үдемелі түрде өтеді;
- Соңында өліммен аяқталады.

Приондардың құрылымы

- Приондар – жұқпалы ақуыздық бөлшектер (ағыл.: proteinaceous infection particle). Приондық ақуыз (Pr P) екі қалыпта болады: адамдар мен сүтқоректілер организмінде табылған жасушалық - Pr P_c ; приондық ауруға шалдыққандардың организмінде - Pr P_{sc} патологиялық, инфекцияндық-ағылшын сөзі – scrapie – ол ешкілер мен қойлардың табиғатта кең таралған приондық ауруының аты – қышыма ауруы).

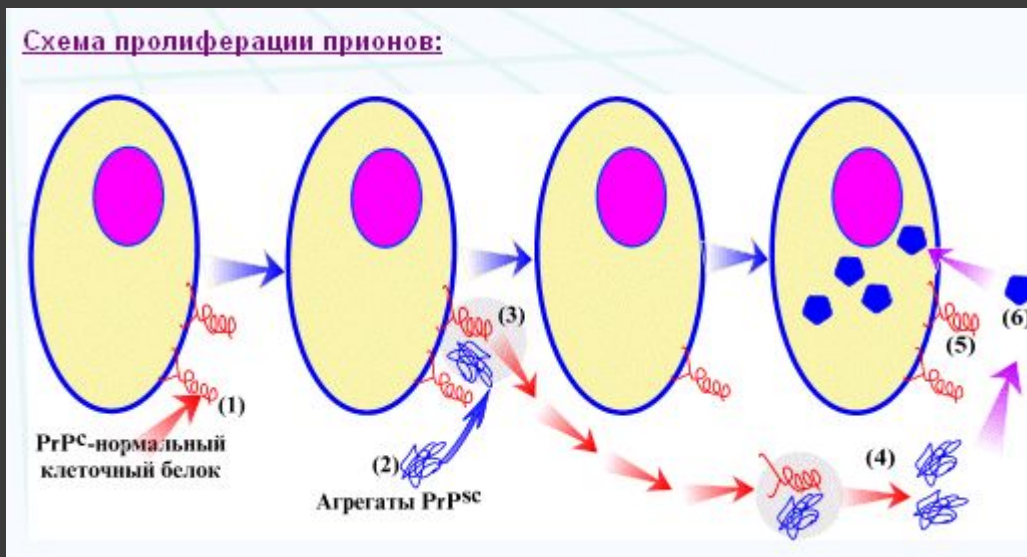
- Pr P – PRNP-ті кодтайтын ген адамның 20-хромосомасының қысқа иығында орналасады. Ол 253 кодонды, 20 шақты мутацияларды және приондық инфекцияларға қатысты көптеген инверсияларды кодтайтын 759 нуклеотидтерден тұрады.
- Приондар (Pr P) – сиалогликопротеид, молекулалық салмағы 33-35 кД, көптеген (254) амин қышқылынан тұрады, олардың бүйірлік тізбекшелеріне қанттық қалдықтар қосылған.
- Pr P - жасушаның сыртқы мембранасының құрылымына кіреді және организмнің көптеген жасушаларының компоненті болып табылады. Олардың максимальді концентрациясы нейрондарда кездеседі. Pr P_c– деп белгілінеді, оның екі түрі анықталған: трансмембраналық және секреторлық.

- ◎ Pr Pс-тың (cellular prion protein – қалыпты жасушалық, жұқпалысыз ақуыз) физиологиялық функциясы:
- ◎ Циркалдық ритмді реттейді(жасушада ағзада, бүкіл организмде тәулктік циклдың белсенділігін және тыныштығын реттеп отырады), сигналдық қызмет атқарады;
- ◎ Оксидативті стреске кедергі жасайды және есте сақтауды қалыптастыруға қатысады;
- ◎ Протеазаның әсеріне сезімтал, ОЖЖ-де мыс метаболизміне қатысады;
- ◎ Жасушааралық танып білу (распознавание) процесіне және ұйқыны реттеуге қатысады, ал оны кодтайтын ген – қартаю процестеріне бақылау жүргізеді.

- Pr Psc (scrapie prion protein) – посттрансляциялық модификациялық өзгеріске ұшыраған, молекулалық салмағы 27-30 кД приондық ақуыздардың патологиялық изоформалары Pr Psc құрамында 30% б-спиральдар және 43% -в-құрылымдар, ал Pr Pс-те 42% б-спиральдар және 3% - в-құрылымдар болады, құрылымның негізгі өзгерістері бірінші 2 б-спиральдарда пайда болады. Сонымен, прионды аурулар б-спиральдары бұзылысқа ұшыраған және в-құрылымдар пайда болған қалыпты жасушаның ақуызда трансляцияланудан соң болатын конформациялық өзгерістерге негізделген. Осы кезге дейін приондық ауруларға байланысты PRNP генінде 20 мутациялар тіркелген, олар Pr Pс-ң полипептидті тізбекшесінде бір-екі амин қышқылдарының нәтижесінде болады (мыс:пролинді лейкінге алмастыру).

- ◎ **Репликациялануы.**
- ◎ Приондар N-терминалдык реттілігімен жасуша мембранасының сыртқы беткейіне қосылады, эндоцитоз жолымен жасушаға енеді. Жасушада Pr Psc жинақталуы үшін, Pr Psc-нің қалыпты ақуызы қажет (PRNP геннің болуы). Приондар алдымен лимфоидты тіндерде (лимфа түйіндерінде, тимуста, В-жасушалық аймақта) пайда болады → жартылай репродукцияланады → нерв бойымен → аксондарға жетеді → көбейеді → күніне 1 мм жылдамдықпен таралады → нейрондарда және глиядық жасушаларда толық репликациялануы басталады.
- ◎ Pr Psc бас миында жасуша ішілік шоғырлануынәтижесінде нейрондар дегенрациялық бұзылыстарға ұшырайды, астроцитоз дамиды. Жасушадан тыс диаметрі 10-60 мкм Pr Psc-ң амилоидты түйіншелері табыла бастайды (оның диагностикалық маңызы бар).

Приондардың пролиферациясының сызбанұсқасы



Приондардың ерекшеліктері:

- Молекулалық салмағы төмен (30кД) жұқпалы ақуыздар;
- Нуклеин қышқылы жоқ;
- Қабыну процесін қоздырмайды;
- Иммундық жауап туғызбайды;
- Жоғарғы температураның, УКС-нің формальдегидтің және басқалардың әсеріне (иондаушы, радиация, ультрадыбыс) төзімді;
- Пртеазаның әсеріне төзімді;
- ОЖЖ-де ұқсас зақымданулар – губка тәріздес энцефалопатиялар қоздырады. Сондықтан приондар қоздыратын аурулардың (ТГЭ – трансмиссивті губка тәріздес энцефалопатиялар) ортақ қасиеттері бар.

Берілу жолдары:

- Тұқым қуалаушылық(аутосомды-доминантты тип бойынша);
- Алиментарлық инфицирленген өнімдерді пайдаланғанда,
- Парэнтеральді(ятрогенді) – инфицирленген медициналық саймандарды және ірі қара малдың миынан және лимфоидты тіндерінен дайындалған препараттарды пайдаланғанда;
- Орган алмастырғанда;
- Тағамдық, фармацевтік және косметикалық өндірісте жануарлардан алынған өнімдерді (желатин, коллаген т.б.) пайдаланғанда жұғу.

Адамдардың приондық аурулары

Аурудың аты	Жұғу жолдары
Куру	Өлікті жерлеу салты бойынша каннибализм кезінде
Крейтцфельд-Якоб ауруы(жұқпалы КЯА)	Өсіру гормонын инъекциялау, ми қабықшасын алмастыру (пересадка) кезінде
Тұқым қуалайтын КЯА	PRNP геніндегі мутациялану нәтижесінде
ГШШС (СГШШ)	PRNP геніндегі мутациялану нәтижесінде
Өліммен аяқталатын тұқым қуалайтын ұйқысыздық	PRNP геніндегі мутациялар кезінде

Жануарлардың приондық аурулары

Аурудың аты	Иесі	Жұғу жолдары
Сирепа	Қойлар	Генетикалық аурулары бар түрлерінен жұғу
Сиырлардың спонгиозды энцефалопатиясы	Сиырлар	Қоректік қоспалар, ет-сүйектен жасалған ұн арқылы жұғу
Қара күзендердің трансмиссивті энцефалопатиясы	Қара күзен	Жем-шөп арқылы қойлар мен сиырлардан, ет арқылы инфицирлену
Созылмалы арықтану қоздыратын ауру	Бұғылар, бұландар	Белгісіз
Мысықтардың губкатәріздес энцефалопатиясы	Мысықтар	Инфицирленген сиыр етімен немесе ет-сүйектерден дайындалған ұнмен қоректенгенде
Тұяқтылардың экзотикалық энцефалопатиясы	Киіктер	Хайуанаттардың ет-сүйектерден дайындалған ұн арқылы жұғу

- ТГЭ-ге жататын ауруларда кездесетін патогенетикалық және клиникалық көріністері: үдемелі деменция (ақылсыздық), атаксия (қозғалыс координациясының бұзылуы), мінез құлқының өзгеруі, психощ, зағип болу, бас миының нейрондарының губкатәріздес дегенерациялануы, глиоз және астроцитоз (астроциттардың өсіңкі жойылуы), тіндердің атрофиялануы және склероздануы, ақуыздың аномальдық қосындыларының жинақталуы – прионардың шоғырлануы (диаметрі 10-60 нм амилоидты түйіншектер).

Куру ауруы

- Куру ауруы - өткен ғасырдың 50 жылдарында белгілі болды. Папуа аралындағы (Жаңа Гвинея) тұрғындары арасында ғана кездесетін ауру. Кейбір тайпалар арасында өлікті жерлеу кезінде мәйіттің миын және ішкі ағзаларын тағам ретінде пайдалану (каннибализм) дәстүрі сақталған - приондар осындай кезде алиментарлы жолмен беріледі. Ауру негізінде қозғалыс қызметінің бұзылуымен және эйфориямен – “өлімдік күлкімен” сипатталады. Инфекция көзі – брын КЯА-ға шалдыққан адамдар.

- Крейтцфельд-Якоб ауруы (КЯА-БКЯ) – 1920 ж бері белгілі. Бұл ауру көптеген елдерде кездеседі. Инфекция көзі – губкатәріздес энцефалопатиямен ауырған қойлар және сиырлар (“сиыр құтырмасы”). Жеткілікті дәрежеде термиялық өңделмеген жоғарыда айтылған малдардың етін және миын пайдаланғанда жұғады. Қозғалыс қызметі бұзылады және деменция (жарыместік) дамиды. Көбіне 60-65 жастағылар ауырады. Инкубациялық кезеңі – 20 жылға дейін. Органдар алмастырғанда, жеткілікті стерильденбеген инструменттер арқылы да берілуі мүмкін. Pr P – ң гиперпродукциясы кезінде Pr Pс-ң Pr Pсc-ге айналуына себепкер болатын факторлардың әсерінен дамуы мүмкін, генетикалық фактор да әсер етеді.

Герцман-Штраусслер-Шейнкер синдромы

- Герцман-Штраусслер-Шейнкер синдромы (ГШШС-СГШШ) – 1928 жылдан белгілі.
- ГШШС – тұқым қуалайтын патологиялар қоздыратын приондық ауру (отбасылық ауру). Деменция (жарыместік), гипотония, жұтынуының бұзылуы, дизартрия дамуымен көрініс береді. Көбінесе отбасылық ауру ретінде тіркеледі. Инкубациялық кезеңі – 5-тен 30 жылға дейін. Ауру басталғаннан кейін 4-5 жылдан соң өлім туғызады.

- ◎ 1955 ж – Жанұялық фатальды (өлім туғызатын) ұйқысыздық – аутосомды доминантты тип бойынша берілетін (178 кодонда мутация болатын), тұқым қуалайтын ауру, алғашқы рет 1980 ж анықталды. Ауру 25-тен 71 жастағылар арасында басталады. Клиникалық көріністері: үдемелі(прогрессивті) ұйқысыздық, нерв жүйесінің бұзылыстары, ауырты сезімдерінің бұзылуы – гипертензия, гипертермия, гипергидроз, тахикардия, тремор, атаксия, миоклония, галлюцинация (елермелеу) т.б. Жүрек-тамыр қызметінің жеткіліксіздігінен өліммен аяқталады (аурудың ұзақтығы шамамен 18 ай).

- Қорыта келгенде КЯА (БКЯ) алғашқы рет 1920 ж, ГШШС (СГШШ) - 1928 ж, Куру өткен ғасырдың 50 жылдарында, жанұялық ұйқысыздық – 1955 жылдан белгілі болды. 1954 ж Б. Сигурдсон баяу инфекцияларға тән сипаттарын анықтар берді. 1976 жылы америкалық ғалымдар Б.Гайдузек (КЯА және Куру ауруын жан-жақты зерттеген) және 1997 жылы С.Прузинер (қоздырғышын бөліп алып, прион деп атады) физиология және медицина саласы бойынша Нобель сыйлығының иегері болды.

Микробиологиялық диагноз қою тәсілдері

- Клиникалық белгілері, анамнез, эпидемиялық мәліметтерге негізделіп – болжамдау диагноз қойылады.
- Вирусологиялық диагноз қю әдістері жоқ
- Микроскопиялық әдіс – патологиялық материалдардан жағынды-препарат жасап болғанда - мидың губкатәріздес өзгерістері, астроцитоз (глиоз) байқалады, қабыну инфильтранттары болмайды.
- Мида амилоид түйіршіктерін табу.
- Жұлын сұйықтығында приондық ақуыз маркерлері анықталады – моноклональді антиденелер көмегімен ИФТ, иммунды блоттинг қойылады.
- Приондық гендерді генетикалық талдау тәсілімен (ПТР-ПЦР) Pr P –ны анықтайды.

Емдеу принциптері

- ◎ Pr Psc синтезделуін және жасуша бетіне оның тасымалдануын тежей отырып, Pr Psc-ң қалыптасуын болдырмау;
- ◎ Pr Psc құрылымын тұақтандыру;
- ◎ Pr Psc– ні протеаза әсеріне сезімтал ету;
- ◎ Pr Psc-ң Pr Psc-пен және басқа молекулалармен өзара әсерлесуіне тосқауыл қою;
- ◎ Организмнен Pr Psc-ті шығарып тастау,
- ◎ Жаңа дәрілер(в-доменді блокаторлар) қолдану
- ◎ Амфотерацин В немесе доксореуцин т.б. қолдану.

Алдын алу принциптері

- Гендік-инженерлік гормонды препараттарды ғана пайдалану;
- Тіндер мен ағзалар трансплантациясын шектеу, қатал талап қою;
- КЯА-мен науқастанғандарға қолданылған хирургиялық саймандарды қайта пайдалануға жол бермеу;
- Құрамында инфекциялық приондық ақуыз болуы мүмкін тағамдарды пайдалануға тиым салу;
- Приондарға резистентті үй жануарларының тұқымын өсіру, т.б.
- Вакцина жасауға мүмкіндік жоқ, өйткені приондарға қарсы иммундық жауап қалыптаспайды.