

Біотехнологія, мікробіологія та інфекційні хвороби

УДК 619:001.5:616.988.25:636.22/28

І.К. Авдосьєва

к.вет.н., пров.н.с.

О.С. Калініна

к.вет.н., доцент

Державний науково-дослідний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів

ГУБЧАСТОПОДІБНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ: ІНФЕКЦІЙНЕ ЧИ АУТОІМУННЕ ЗАХВОРЮВАННЯ?

*Представлені нові гіпотези виникнення ГЕ ВРХ. Згідно з гіпотезою молекулярної мімікрії, пріонні хвороби тварин і людини є результатом аутоімунної відповіді організму, що спричинена сапрофітними бактеріями роду *Acinetobacter*. Пошкодження головного мозку – це наслідок розвитку аутоімунної хвороби, а тому яловичина не становить небезпеку для людей стосовно зараження атиповою формою ХКЯ.*

Постановка проблеми

Губчастоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби (ГЕ ВРХ, “хвороба скажених корів”, “коров’ячий сказ”) зареєстрована вперше в 1986 р. у Великобританії й тільки в цій країні набула епізоотичного поширення. До кінця 1997 р. 60% молочних і 16% м’ясних стад Великобританії виявилися неблагополучними, а до грудня 2000 р. були утилізовані біля 179 тис. корів [4].

Аналіз досліджень та публікацій

Проведені дослідження з самого початку вказували на спільне джерело епізоотії. При цьому враховували різноманітні фактори, які могли пояснити зв’язок між окремими випадками ГЕ ВРХ, а саме: 1) використання біопрепаратів і с.-г. хімікатів; 2) занесення збудника з імпортованими тваринами, спермою або тваринницькою продукцією; 3) зараження ВРХ на фермах при сумісному утриманні з вівцями.

Результати епізоотологічних досліджень та подібність ГЕ ВРХ до хвороби скреїпі дозволили констатувати зараження ВРХ збудником, який містився в м’ясо-кістковому борошні (МКБ), отриманому з туш вбитих хворих або загиблих овець. На даний час більшість фахівців дотримується цієї гіпотези [1–4].

На основі епізоотологічних і лабораторних даних виникли дві гіпотези щодо походження збудника ГЕ ВРХ: посилена дія на організм ВРХ збудника скреїпі та зростання впливу невідомого до цього часу збудника [4].

Експериментально доведена роль МКБ, контамінованого збудником скреїпі, у виникненні ГЕ ВРХ. Комп'ютерне моделювання показало, що в 1981–1982 рр. почалася дія збудника скреїпі, цілком достатня для того, щоб викликати епізоотію ГЕ ВРХ. Важливим фактором у виникненні хвороби були радикальні зміни технології приготування МКБ, що не забезпечувало інактивацію збудника скреїпі: виключення екстракції жиру органічними розчинниками, тривала волога обробка при 80–90 °С замість швидкої сухої обробки при 140–160 °С.

Після введення у Великобританії в червні 1988 р. заборони на згодовування жуйним тваринам МКБ різко знизилася кількість випадків захворювання, спочатку серед молодняка, а потім – в інших вікових групах (до 8-річного віку). Так у тварин, народжених у 1990 р., відмічено 5246 випадків ГЕ, в 1991 р. – 3611, у 1992 – 1289, у 1993 – 174 і в 1994 р. – 2 [3, 4].

Проте у Великобританії захворіли на ГЕ понад 34 тис. голів ВРХ, які народилися після заборони на згодовування МКБ, причому більшість – у сезон отелення 1988–1989 рр. Ймовірними причинами цього могли бути: 1) тривалий інкубаційний період хвороби; 2) деяка кількість інфікованого корму, який вже знаходився у харчовому ланцюгу після введення заборони; 3) випадкова контамінація корму. Останнє припущення зробили тому, що найбільша кількість випадків ГЕ ВРХ зареєстрована в тих регіонах, де була велика кількість свиней і птиці, в раціон яких продовжували вводити МКБ.

Проте, на думку опонентів, зниження кількості випадків ГЕ ВРХ через 5 років після введення заборони не є вагомим аргументом, оскільки будь-яка епізоотія, незалежно від походження, досягає кульмінаційної точки, а потім йде на спад. У Великобританії ГЕ ВРХ усе ще не ліквідована, хоча в 1996 р. введена додаткова заборона на згодовування МКБ усім сільськогосподарським і свійським тваринам.

Деякі фахівці висловлюються проти ролі МКБ у виникненні ГЕ ВРХ, мотивуючи це наступними аргументами. По-перше, ГЕ ВРХ викликає збудник, який за біологічними властивостями відрізняється від 20 відомих штамів збудника скреїпі, виділених у різних географічних зонах. По-друге, якщо скреїпі в овець може з'явитися при проведенні селекційної роботи, то не виключена аналогічна ситуація і з ВРХ.

Значну кількість прихильників має припущення, що ГЕ ВРХ виникла у Великобританії спонтанно, а потім переросла в епізоотію при потрапленні її збудника в корм із МКБ. Поодинокі випадки ГЕ ВРХ спостерігали з квітня 1985 р. ще до початку епізоотії. З 1984 р. до складу МКБ стали додавати субпродукти, отримані при забої ВРХ, у тому числі і головний

мозок, що містить високу концентрацію збудника GE ВРХ. Не можна виключити, що частина забитої ВРХ була хворою на GE або хвороба знаходилася в інкубаційному періоді. Не виключають її виникнення в результаті згодовування МКБ, одержаного при переробці туш хворих на GE тропічних тварин, яких імпортували у Великобританію на початку 1980-х рр.

Існує гіпотеза виникнення GE ВРХ внаслідок потрапляння в організм тварин збудника хвороби Крейтцфельда–Якоба (ХКЯ). При отриманні після досліджень на тваринах антитіл до деяких гормонів, зокрема гормонів гіпофізу людини, застосовували погано очищені препарати антигену. Не можна гарантувати відсутність у цих препаратах агента ХКЯ. Після закінчення дослідів тварин могли використати для приготування МКБ. Головним контраргументом даної гіпотези є відмінність пріонних білків при GE ВРХ і типовому перебігу ХКЯ.

Хоча пріонна концепція GE, обґрунтована S.B. Prusiner у 1982–1993 рр., на даний час загально визнана, проте за останні 18 років нагромадилося багато даних щодо ролі інших факторів у виникненні GE ВРХ. Аналіз публікацій підтверджує припущення, що GE ВРХ виникла у Великобританії в результаті дії комплексу факторів. Насамперед ураженою була худоба графств на півдні країни, де знаходилися державні служби зі штучного осіменіння. Графства з високим рівнем захворюваності на GE ВРХ часто межували з графствами, вільними від хвороби. В уражених стадах частіше хворіли тварини, які народилися від матерів свого стада, ніж від корів, закуплених з інших стад. Це вказує на присутність елементів родинної GE ВРХ, що передається за спадковістю. Можливо, пусковим механізмом GE ВРХ став генетичний дефект, отриманий випадково або, ймовірніше всього, комбінація генетичного дефекту з дією навколишнього середовища.

До зовнішніх факторів належить хронічне отруєння фосфорорганічними інсектицидами, зокрема фталімідом, який порушує синтез нормального пріонного білка (PrP^{C}). Унаслідок дії цієї речовини на PrP^{C} , що міститься в центральній нервовій системі ембріона корови, утворюється аномальна форма пріонного білка (PrP^{SC}), яка проявляє свою інфекційність у дорослому віці тварини. Непрямим доказом цієї гіпотези є поширення GE ВРХ у Великобританії. Хворобу частіше реєстрували в тих зонах, де вели інтенсивну боротьбу зі шкірним оводом і на всіх фермах тварин в обов'язковому порядку обробляли фосфорорганічними інсектицидами. На думку британського еколога M.Purdey (1996), тривала експозиція з фосфорорганічними сполуками, можливо, стала пусковим механізмом GE ВРХ.

Заслуговує на увагу гіпотеза J.Axelrad (1998), що інфекційна форма PrP є результатом аутоімунної відповіді організму на змінений пріонний білок. Унаслідок дії деяких хімічних речовин (наприклад, фосфорорганічних пестицидів) PrP^{C} настільки змінюється, що після відділення від мембрани

підлягає дії імунної системи. В результаті механізму самозахисту у PrP^C метіонін замінюється на валін. Це викликає зміну конформації PrP^C і підвищує стійкість його до протеаз, що є ознакою аномальної форми пріонного білка. Нагромадження молекул PrP^{Sc} у головному мозку призводить до нейродегенеративних змін, характерних для пріонних хвороб.

Встановлено, що глікозилювання зменшує ймовірність конверсії PrP^C у PrP^{Sc}. На думку деяких авторів, GE ВРХ могла виникнути внаслідок зниження рівня глікозилювання PrP^C інгібіторами лужної глікозидази (ІЛГ). Як показали дослідження А.А. Watson (1997), з 250 перевірених рослин ІЛГ виявили в 17, у тому числі в картопляних очистках, що потрапляли в корм ВРХ. Солодка картопля, яку у великих кількостях споживають папуази Нової Гвінеї, містить значну кількість ІЛГ, що, можливо, сприяло виникненню куру.

Викликає зацікавлення версія, що пов'язана з надходженням токсичних речовин у навколишнє середовище. Перші випадки GE ВРХ з'явилися в Смардені в 5 милях від заводу з виробництва метилброміду.

Деякі автори вважають, що виникненню GE сприяє недостача одного з металів: міді, селену або цинку. Так недостача міді призводить до неврологічних порушень у ВРХ, які описані під назвою "ендемична атаксія". Як показали дослідження М. Purdey (2000), GE частіше зустрічається у диких і свійських тварин у регіонах Європи і Північної Америки з підвищеним вмістом марганцю. Його застосовували у Великобританії як кормову добавку для курей при промисловому утриманні. Багаторічне використання курячого посліду при виробництві кормів для ВРХ могло спричинити виникнення і поширення GE ВРХ.

T. Stockdale (2001) припускає участь у виникненні GE ВРХ бактерій та їхніх токсинів. Наприклад, E. coli O157 на епітелії кишечника формує колонії та виділяє холероподібні токсини, які надходять у кров. Ці токсини мають ідентичний АДФ-рибозильному фактора компонент, що проникає в головний мозок і викликає в нейронах характерні для GE ВРХ зміни.

Цікава гіпотеза молекулярної мімікрії британського імунолога А. Ebringer (1998). Згідно з нею, деякі GE (в тому числі GE ВРХ) є аутоімунними хворобами, що індукуються сапрофітними бактеріями, які населяють кишечник: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Ruminococcus albus*, *Agrobacterium tumefaciens* та *Escherichia coli*. Їхні антигени містять амінокислотні послідовності, які імітують антигенні детермінанти деяких білків мозкової тканини, зокрема мієліну, та викликають утворення антитіл. Останні реагують з мієліном, що призводить до загибелі нейронів. Кількість цих бактерій в кишечнику може різко зростати при згодовуванні тваринам контамінованих ними кормів.

Найбільше вивчено зв'язок пріонних хвороб і бактерій роду *Acinetobacter*. Згідно з гіпотезою А. Ebringer (1998), GE ВРХ не є

інфекційною хворобою, що не узгоджується з концепцією про пріони. GE ВРХ. хвороба Крейтцфельда–Якоба, куру і розсіяний склероз – це аутоімунні хвороби, які виникають у результаті перехресної реакції антитіл, вироблених проти ґрунтових бактерій роду *Acinetobacter*, із білком нервових клітин мієліном [7–10].

Бактерії роду *Acinetobacter* широко розповсюджені в продуктах тваринного походження, у воді, ґрунті та повітрі. Тому цілком зрозуміла смерть завзятих вегетаріанців від атипової форми ХКЯ, яка має безпосередній зв'язок із GE ВРХ. На думку А.Еbringer, із покращенням санітарно-гігієнічних умов пов'язано різке зниження випадків куру серед папуасів Нової Гвінеї, які раніше вживали дуже забруднену воду.

Поживним середовищем для бактерій роду *Acinetobacter* може бути силос. При його зберіганні в теплому тваринницькому приміщенні створюються сприятливі умови для розмноження бактерій. Це стосується і комбікормів, навіть якщо вони не містять МКБ. Бактерії роду *Acinetobacter* швидко розмножуються при зберіганні в м'ясі та м'ясних продуктах (шинка, ковбаса). Потрапляючи в шлунково-кишковий тракт тварини або людини, бактерії індують синтез антитіл, які діють на клітини головного мозку. Для людини і тварин вміст в організмі великої кількості бактерій роду *Acinetobacter* є ризикованим. Тому при годівлі тварин необхідно звернути особливу увагу на контамінацію даним сапрофітом силосу, комбікорму та питної води.

Група під керівництвом А.Еbringer (2000) розробила метод MAN (Mielin–*Acinetobacter*–Neurofilament), за допомогою якого в 1 мл крові тварини визначають наявність антитіл до бактерій роду *Acinetobacter*. На основі титру антитіл до *Acinetobacter* можна зробити висновок про наявність або відсутність GE ВРХ із ймовірністю помилки 10^{-6} . Встановлено, що в крові хворих тварин міститься висока концентрація антитіл до *Acinetobacter* [5, 6].

Титр антитіл до бактерій роду *Acinetobacter* може служити індикатором, який показує наявність у людини розсіяного склерозу, хвороби Крейтцфельда–Якоба або куру, GE у ВРХ і, можливо, скреїпі в овець і кіз. Ступінь ураження людини або тварини можна визначити за рівнем антитіл до бактерій роду *Acinetobacter* і динамікою нагромадження їх. Чим більше виробляється антитіл, тим сильніше їхня дія на ЦНС. При цьому змінені пріони є побічним продуктом хвороби, а не її причиною [5–10].

Висновки

1. Згідно з гіпотезою А.Еbringer, GE ВРХ та атипова форма ХКЯ не є інфекційними хворобами, які спричинені пріонами.

2. Пошкодження головного мозку – це наслідок розвитку аутоімунної хвороби, а тому яловичина не становить небезпеку для людей стосовно зараження атиповою формою ХКЯ.

3. Необхідно проводити контроль продуктів тваринництва на контамінацію бактеріями роду *Acinetobacter*.

Перспективи подальших досліджень слід зосередити на проведенні аналізів, що показують:

- яка кількість бактерій роду *Acinetobacter* знаходиться в свіжому м'ясі;
- наскільки збільшується рівень контамінації м'яса в кінці розробки і перед термообробкою;
- вплив різних процесів термообробки на імунологічну активність антигенів бактерій роду *Acinetobacter*;
- можливість розмноження бактерій роду *Acinetobacter* на стадії зберігання і транспортування готової продукції;
- які зміни в технологічному процесі треба зробити, щоб споживачі отримували продукти з мінімальною кількістю бактерій роду *Acinetobacter*.

Література

1. Взаємозв'язок між пріонними захворюваннями тварин і людини / В.В. Влізло, П.І. Вербицький, Ю.О. Поспішіль, В.І. Вовк // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 10 – С. 16–17.
2. Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота / В.Н. Сюрин, Я.А. Самуйленко, Б.В. Соловьев, Н.В. Фомина // Вирусные болезни животных. – М.: ВНТИБП, 1998. – С. 884–891.
3. *Рыбаков С.С., Непоклонов Е.А.* Гипотезы возникновения губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота // Ветеринария. – 2003. – № 9. – С. 20–25.
4. Этиология и эпизоотология губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота / В.М. Авиллов, А.Н. Панин, А.А. Гусев, С.С. Рыбаков // Ветеринария. – 1999. – № 3. – С. 50–57.
5. Antibody responses to *Acinetobacter* sp. and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: prospects for diagnosis using the Myelin-Acinetobacter-Neurofilament (MAN) antibody index / L.E. Hughes, S.Bonell, R.S. Natt et al. // J Neuroimmunology submitted. – 2000 p.
6. A simple test for the diagnosis of BSE: the MAN (Myelin-Acinetobacter-Neurofilaments) antibody assay distinguishes BSE affected from healthy animals / A.Ebringer, H.Tiwana, C.Wilson et al. // Infection and Immunity Submitted. – 2000 p.
7. Autoantibodies to brain components and antibodies to *Acinetobacter calcoaceticus* are present in bovine spongiform encephalopathy (BSE) / H.Tiwana, C.Wilson, S.J. Pirt et al. // Infection and Immunity. – 1999. – 67, 12. – Pp. 6591–6595.
8. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Comparison between the "prion"

- hypothesis and the autoimmune theory / A.Ebringer, J.Pirt, C.Wilson, C.Thorpe et al. // J. of Nutritional and Environmental Medicine. – 1998. – 8. – Pp. 267–275.
9. *Ebringer A.* BSE as an autoimmune disease Creutzfeldt-Jakob Disease // Support Network Newsletter. – 1999. – 6. – Pp. 11–12.
10. *Ebringer A., Rashid T., Wilson C.* Bovine spongiform encephalopathy, multiple sclerosis and Creutzfeldt-Jakob disease are probably autoimmune diseases evoked by *Acinetobacter* bacteria // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. – Jun, 1050. – Pp. 417–428.