

БІОЛОГІЧНА ЗБРОЯ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ. МЕДИКОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПАТОГЕНІВ

В. В. Бендас, Я. П. Стефак, В. Д. Мойсюк

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
біологічна зброя,
пріони,
молекулярні
патогени,
індикація.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №2
(64). С.135-140.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.2.64.2018.119

E-mail: microbiology
@bsmu.edu.ua

Резюме. Робота присвячена актуальній проблемі сьогодення - боротьбі з біотероризмом. В огляді літератури розглядається ймовірність застосування молекулярних патогенів пріонів як біологічної зброї. У статті розкриті питання історії відкриття патогенних біологічних агентів, їх медико-біологічні властивості, шляхи потрапляння, способи можливого застосування та методи індикації.

Мета роботи - дослідити питання про можливість застосування пріонів як біологічної зброї.

Висновки. На підставі вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей, особливостей патогенезу, можливих шляхів потрапляння, способів застосування пріонів, можна стверджувати про ймовірність застосування їх як біологічної зброї.

Ключевые слова:
биологическое
оружие, прионы
молекулярные
патогены,
индикация.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №2
(64). С.135-140.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОРУЖИЕ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ. МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАТОГЕНОВ

В. В Бендас, Я. П Стефак, В. Д. Мойсюк

Цель работы - изучая медикобиологические свойства прионов, исследовать вопрос о возможности их применения в качестве биологического оружия.

Выводы. На основании изучения физико-химических и биологических свойств особенностей патогенеза, возможных путей попадания, способов применения прионов возможно сделать заключение о вероятности применения их в качестве биологического оружия.

Keywords:
biological
weapon, prions,
molecular
pathogens,
indication.

Clinical and
experimental
pathology, Vol.17,
№2 (64). P.135-140.

BIOLOGICAL WEAPON OF THE THIRD GENERATION. MEDICAL-BIOLOGICAL ASPECTS OF THE MOLECULAR PATHOGENS USE

V. V Bendas, Ya. P. Stefak, V. D. Moysiuk

Abstract. The paper is dedicated to the actual problem of the present time - fighting against bioterrorism. Probability of the use of the prions' molecular pathogens in the capacity of biological weapon is considered in the literature review. Questions of the history of the pathogenic biological agents' discovery, their medical-biological properties, ways of getting, modes of possible use and methods of indication are revealed in the article. -

Objective- studying medical-biological properties of the prions, to investigate the question concerning their use as biological weapon.

Conclusions. On the grounds of studying physical-chemical and biological properties, peculiarities of the pathogenesis, possible ways of getting, mode of the prions use it is possible to draw a conclusion about probability of their use as a biological weapon.

Вступ

Біологічна зброя істотно відрізняється від інших видів зброї масового ураження (ядерної, хімічної), оскільки живі мікроорганізми здатні до швидкої зміни свого генетичного матеріалу, розмноження і поширення в популяції осіб, що є сприйнятливими до них. Раніше з метою створення біологічної зброї використовувалися лише природні патогени (збудник чуми, сибірки, вірус віспи) - це перше покоління біологічної зброї. Тепер, коли з'явилися новітні технології створення генетично

модифікованих організмів (ГМО), такі експерименти стають усе більш небезпечними, з'явилася нова загроза, пов'язана з можливістю синтезувати мікроорганізми за допомогою комп'ютерного моделювання. Вважається, що існує ймовірність вдосконалення патогенів у результаті генетичних маніпуляцій, що, у свою чергу, може призвести до появи більш стійких і вірулентних ГМО, яких можна зарахувати вже до другого покоління біологічної зброї. Використання методів молекулярної біології вже зараз може призвести до отримання нових,

потенційно небезпечних патогенів, яких можна віднести до третього покоління біологічної зброї - молекулярної зброї. У якості такого виду зброї можливе використання пріонів. Використання такої зброї терористами ймовірно ще й тому, що його створення є дешевшим і не вимагає спеціального обладнання. Небезпеки, які несуть у собі новітні технології, зокрема генетично модифіковані організми, постійно вивчаються і вдосконалюються [1].

На сьогодні біологічну безпеку від дій біотерористів слід очікувати в будь-який момент часу. Наша країна не стоїть осторонь питань біологічної безпеки та біологічного захисту населення, тому МОЗ, Міноборони, МВС, СБУ, МЗС, Мінфін, Мінагрополітики, Мінекології та Міносвіти співпрацюють щодо створення нової системи біологічної безпеки в Україні. Створена комісія з біобезпеки та біологічного захисту при РНБО, яка в першому кварталі 2018 року повинна представити Стратегію біологічної безпеки та біологічного захисту до 2020 року.

Мета роботи

Дослідити питання про можливість застосування пріонів як біологічної зброї на основі вивчення їх медикобіологічних властивостей.

Основна частина

Історія відкриття молекулярних патогенів. Під час дослідження місцевої хвороби "куру" у представників племені Форє в Новій Гвінеї у хворих людей та овець виявили особливий білок, який дістав назву "пріон". Виявилось, що захворювання виникають внаслідок потрапляння в організм цього інфекційного білка.

Пріони - таку назву запропонував, С. Прузінер, який їх відкрив у 1982 р. та описав пріонні захворювання, за що пізніше був удостоєний Нобелівської премії. Пріони це низькомолекулярні білки, які не містять нуклеїнових кислот, складаються з особливого білка, який існує у вигляді двох ізомерів. Один з них - нормальний клітинний протеїн. Він складається з 254 амінокислотних залишків і, на думку вчених, бере участь у регуляції добових циклів багатьох гормонів.

Задовго до їх відкриття вчені у своїх роботах досліджували низку патологій людини і тварин, причину яких довгий час не могли встановити. У XVIII столітті на території Великобританії було зареєстровано захворювання тварин під назвою "свербець" овець, так як вони страждали від сильного свербіння, порушення руху і випадків, які вказували на ураження центральної нервової системи (ЦНС). У 1957 році Карлтон Гайдушек описав недугу в племені Форє, жителі якого мешкали у високогір'ях Папуа Нової Гвінеї. Патологія була пов'язана з канібалізмом і передавалася від однієї людини до іншої. З 1986 року в Англії, а потім і в багатьох інших країнах учені зафіксували кілька спалахів захворювання, що отримало пізніше назву "коров'ячий сказ". Воно переважно вражало велику рогату худобу. "Коров'ячий сказ" через невеликий проміжок часу набував масштабів епідемії, а причиною його виникнення стали пріони. У 90-ті роки XX ст. фахівці довели передачу цієї

недуги людині разом з молоком і м'ясом великої рогатої худоби. На сьогодні докладне вивчення захворювань з невиявленими причинами посприяло тому, що вчені висловили ряд пропозицій щодо пріонної природи розвитку. До їх числа належить і патологія Крейтцфельдта-Якоба, хвороба Альцгеймера. Симптоми і ознаки цих недуг мають багато спільного. Незважаючи на масштабні успіхи у вивченні цих розладів, багато чого ще залишається поза межею доступності [4,5,7].

Загальна характеристика пріонів: як і деякі віруси, пріони є збудниками повільних летальних інфекцій, що викликають ураження центральної нервової системи (ЦНС) людини і тварин, об'єднані в групу "підгострих трансмісивних губкоподібних енцефалопатій". Вони включають чотири хвороби людини (Куру, Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штрейснера, аміотрофічний лейкоспондіоз) і чотири захворювання тварин (скреїпи овець, губкоподібну енцефалопатію корів ("сказ" корів), трансмісивну енцефалопатію норок і хронічну виснажуючу хворобу лосів, що знаходяться в неволі, і чорнохвостого оленя) [7].

Пріони являють собою поліпротеїди з невеликою молекулярною масою. Особливістю інфекційного процесу є відсутність асоційованих з пріонами нуклеїнових кислот, а також наявність довготривалого інкубаційного періоду, що свідчить про очікування віддалених клінічних наслідків через рік, а можливо й через роки. Мабуть, на відміну від інфекційних захворювань бактерійного або вірусного походження, у разі так званих неканонічних вірусних інфекцій, саме білки є безпосередніми збудниками захворювання і саме їх виявляють в уражених органах (передусім у ЦНС) у великих кількостях.

Згідно з гіпотезою лауреата Нобелівської премії 1997 року Стенлі Прузінера, механізм запуску процесу патогенезу в разі неканонічних інфекцій пов'язаний з тим, що екзогенний білок (пріон), потрапляючи в клітину, змінює конформацію клітинних білків (які в нормі вбудовуються в мембрану клітини) відповідно до власної структури і накопичуються в клітині у високих концентраціях, викликаючи непоправні зміни нейронів. Відрізняючись досить високою стійкістю до термічної обробки, пріони можуть ініціювати патологічні процеси при вживанні м'ясних продуктів, які не пройшли достатньої термічної обробки. Не можна залишати поза увагою також гіпотезу про те, що пріони можуть бути продуктами депресії яких-небудь "сплячих" клітинних генів, що блокують нормальне функціонування клітинного геному.

Фізико-хімічні властивості пріонових білків: ультрамікроскопічні розміри (здатні проникати через бактеріальні фільтри), стійкі до УФ опромінення, стійкі до нагрівання до 80° С (неповна інактивація при 100° С), стійкі до 0,1 - 0,5 мл NH₂OH, повна інактивація при автоклавуванні при 136° С протягом 18 хв. інактивація сухим жаром при 160° С протягом 2-4 год. інактивуються 1N розчином питної соди протягом 1 год. при 20° С; інактивуються 100 % фенолом, інактивуються 3 - 8 M розчином сечовини, інактивуються 1 - 10 % SDS, інактивуються 2,5 % розчином гіпохлориду натрію.

Біологічні властивості пріонових білків: відсутність екліпс-фази, тривалий інкубаційний період (від місяців до десятків років), хронічна прогресуюча патологія (повільна інфекція), відсутність запальних реакцій, відсутність ремісій і одужання: неминуче летальна інфекція, відсутність продукції інтерферону, нечутливість до інтерферону, відсутність антигенності, відсутність білків, відмінних від білків хазяїна, не викликають імунної відповіді (як гуморальної, так і клітинної) ураженого організму, відсутність патогенної дії на клітини *in vitro*, різні чутливість, вірулентність і патогенез (ураження різних зон мозку у різних видів), зміна кола хазяїв при пасивуванні; реплікація до титрів 10⁵-10¹¹ у мозку, відтворення як в клітині, так і в штучній безклітинній системі автокаталітичним шляхом.

Особлива будова білкових молекул призводить до того, що організм людини не може з ними боротися. Він не здатний продукувати антитіла проти пріонів, не атакує їх лімфоцитами, ніби не помічає. Це означає, що проникнення таких молекул в організм людини призводить до виникнення того або іншого захворювання [4,9].

Особливості патогенезу губкоподібних енцефалопатій. Спочатку реплікується в селезінці й інших органах у деяких видів (в овець і мишей для збудника скреїпі), специфічне коло хазяїв у кожного штаму, наявність штамів з різним колом хазяїв і вірулентністю.

Відповідно до гіпотези лауреата Нобелівської премії 1997 року Стенлі Прузінера, механізм патогенезу пов'язаний із формуванням у корі головного мозку структур, які на гістологічному зрізі нагадують губку. Окрім потрапляння ззовні (наприклад, з їжею, переливанням крові та її замінників, введенням гормональних препаратів), пріонова інфекція може бути "запущена" мутацією гена, що кодує в нормі синтез одного з мембранних білків - PrP-с. Нормальний клітинний білок - PrP-с - кодується єдиним геном, розташованим у людини в 20 хромосомі. Складається білок приблизно з 254 амінокислотних залишків, включаючи 22-членний N-термінальний сигнальний пептид. Нормальна форма є мембранним білком нервових клітин, схильним до швидкого виведення і протеолітичного розщеплення на поверхні клітин. Мутантна ізоформа пріонового білка PrP-с - інфекційний пріоновий білок PrP-Sc - має молекулярну масу, аналогічну нормальній пріон-протеїну і кодується тим же геном. Обидві форми стійкі до дії протеаз. Спектроскопічний аналіз засвідчив, що PrP-с і PrP-Sc мають різну конформацію: У PrP-с домінує α -спіралізація і в дуже малих кількостях виявляються β -складчасті структури (3 %), тоді як PrP-Sc має високий вміст β -структур (до 43 %). Патогенна форма пріона має здатність дифундувати крізь клітинну мембрану і накопичуватися як у середині нервових клітин, так і поза ними. Патогенній формі пріонів властива здатність до утворення міжмолекулярних асоціатів, що зумовлюють, зокрема, утворення амлоїдів в уражених нервових тканинах [7,10,11].

Вирогідні шляхи потрапляння біологічних засобів в організм людини. Застосування пріонів пов'язане з їх властивостями проникати в організм людини і тварини

такими шляхами: 1) з повітрям через органи дихання - повітряно-крапельний шлях; 2) з продуктами харчування: молоком, м'ясом, з водою через шлунково-кишковий тракт - аліментарний шлях; 3) через пошкоджену шкіру в результаті укусів заражених кровососних членистоногих (вошей, бліх, комарів, москітів, кліщів) або хворих гризунів - трансмісійний шлях; 4) контактнo-пoбутовий - зараження людей і тварин відбувається після контакту із зараженими предметами, технікою, рослинами, кормами, продуктами харчування, хворими людьми і тваринами. Вовна, шкури, одержані від хворих або уражених тварин, можуть бути джерелом інфекції й одним із шляхів поширення збудника й осередку ураження.

Можливі способи бойового застосування молекулярних патогенів. З військовою метою вивчені й запропоновані такі способи бойового застосування біологічних засобів: 1) розпилення біологічних рецептур для зараження приземного шару повітря, місцевості, особового складу та військової техніки частинками аерозолу - аерозольний спосіб. Біологічний аерозоль створюється за допомогою спеціальних біологічних бомб та генераторів. 2) трансмісійний спосіб - розсіювання штучно заражених біологічними засобами кровососних переносників, випуск хворих гризунів, птахів і доставка їх за допомогою ентомологічних боєприпасів. 3) зараження біологічними засобами повітря і води в замкнутих просторах (об'ємах) за допомогою диверсійного спорядження - диверсійний спосіб. Такі способи використання можуть призвести до зараження повітря над великими площами і спричинити масові ураження людей, тварин та рослинного світу.

Індикація (визначення, діагностика) генетичної зброї. У діагностиці патогенів у медицині використовують такі методи молекулярної біології: прямий імуноферментний аналіз, непрямий імуноферментний аналіз, реакція імунодифузії в агарі та полімеразно-ланцюгова реакція. Історично склалося, що одним з перших факторів визначення видів патогенів (бактерій) став нуклеотидний склад ДНК. Тому генотипування (ДНК-типування) - це процес діагностики геному організму (геномна ДНК). Молекулярні методи діагностики стали використовувати з середини минулого сторіччя. У 1984 р. Schwartz, Cantor запропонували метод гелелектрофорезу у пульсуючому полі, що базувався на розділенні значних фрагментів ДНК (10-800 тис. пар нуклеотидів). Цей метод широко використовується у молекулярній епідеміології завдяки відтворюваності результатів та високій дискримінуючій потужності для диференціації та типування великої кількості різних штамів патогенів (грамнегативні, грампозитивні бактерії а також гриби). Цей метод дає змогу аналізувати близько 90 % бактеріальної хромосоми, що дало йому право вважатися стандартним. Цей метод є складним внаслідок тривалості аналізу (5-6 днів), значних витрат - як матеріальних статків, так і фізичних.

Плазмідний аналіз. Плазміди - це невеликі кільцеві молекули ДНК, які є автономними і характеризуються резистентністю до антибіотиків та визначають фактор вірулентності бактерій. У 1986 р. Schaberg, Zervos вико-

ристалі плазмідний аналіз (перший молекулярний метод для типування грам позитивних та грам негативних бактерій). При цьому значення мали кількість і розмір плазмід. В епідеміології цей метод дає змогу розрізняти ендемічні та епідемічні штами, а також є фактором щодо визначення стійкості до антибіотиків.

Метод поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Цей метод базується на визначенні набору смуг різної довжини для неспоріднених бактеріальних штамів, застосовується для їх диференціації. При використанні з полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) з ген-специфічними праймерами метод поліморфізму довжини рестрикційних ферментів надає можливість генотипування патогенних мікроорганізмів за допомогою визначення специфічних локусів ДНК, встановлення вірулентності штамів, а також локального розповсюдження різних генотипів конкретного патогена. Недоліком цього методу є його дискримінуюча потужність, що дає перевагу іншим методам, таким як риботипування та ампліфікація ДНК з випадковими праймерами.

Риботипування. У 1989 р. Т. Чеку та С. Олтмену вручено Нобелівську премію за відкриття ферментної активності рибонуклеїнових кислот (рибозимів). Медичні та біологічні дослідження рибозимів і антисмислових РНК (асРНК) виявили ефективність їх використання для інгібування репродукції патогенних вірусів [2,3]. З цього погляду ці комплекси адресних рибополінуклеотидів являють собою потенційно могутній інструмент у медичній і ветеринарній практиці, тому що можуть бути використані в генетичній терапії, а також дають реальну можливість для створення порід трансгенних тварин, стійких до декількох вірусних інфекцій. Метод риботипування - різновид саузерн-блотингу, у якому фрагменти ДНК гібридизуються з оперонами рибосомальної ДНК, що кодує гени 16S та/або 23S рРНК та мають висококонсервативні послідовності. У зв'язку з тим, що кількість цих послідовностей у різних видів бактерій змінюється, існує можливість ідентифікації епідемічних штамів, їх ідентифікації та диференціювання внаслідок значного числа оперонів. Недоліком цього методу є те, що дискримінуюча потужність рибосом незначна для типування бактерій з обмеженою кількістю оперонів (мікобактерії або ентерококи). Для більш широкого застосування цього методу обмеженням є відсутність колекції стандартизованих типових штамів.

Секвенування. Цей метод розроблений у 70-х рр. минулого сторіччя для визначення нуклеотидної послідовності ДНК. Sanger, Coulson у 1975 р. запропонували метод прямого ферментного секвенування. У 1977 р. Maxam, Gilbert для секвенування запропонували специфічну хімічну деградацію фрагмента. Тепер секвенування відбувається автоматизовано, що залежить від типу секвенатора та методу і дає змогу визначати послідовності довжиною від 400 до 1000 і більше нуклеотидів, що значно менше порівняно з довжиною хромосомної ДНК. Для типування мікроорганізмів та розділення штамів шляхом секвенування ідентифікують варіабельний фрагмент геномної ДНК, який не передається горизонтально до інших штамів. Наприклад, короткі охарактеризовані фрагменти ДНК вірусів, які

використовуються для їхнього типування. У бактерій секвенування, крім типування, дає можливість виявити мутацію в генах, що пов'язані зі стійкістю до ліків. У зв'язку з високою дискримінуючою здатністю та відтворюваністю, цей метод є перспективним для вивчення організмів, які не культивуються з невизначеними фенотиповими ознаками [2,3]. Недоліком цього методу є значна матеріальна вартість.

Метод ампліфікації поліморфної ДНК із застосуванням випадкових праймерів. Williams у 1990 р. запропонував використання цього методу для генотипування бактерій та проведення цілеспрямованих епідеміологічних досліджень штамів патогенів, що культивуються на штучних живильних середовищах. Метод базується на застосуванні ампліфікації випадкових фрагментів геному в умовах несупорядкованого зв'язування емпірично визначених праймерів (олігонуклеотиди довжиною 10-15 нуклеотидів) з ДНК мішенню внаслідок низької температури. Недоліком цього методу є ймовірність отримання неістинних результатів, що заперечує використання його як стандартного методу.

Поліморфізм довжини ампліфікаційних фрагментів. Спочатку цей метод використовувався для ідентифікації геномів рослин, потім його стали використовувати і для типування бактерій. Метод базується на проведенні вибіркової ампліфікації фрагментів, отриманих після обробки екстрагованої та очищеної бактеріальної ДНК ферментами рестрикції та лінійованих з олігонуклеотидами - лінкерами, що містять сайт-рестрикції, з використанням комплементарних їх праймерів, які мітяться при використанні флуоресцентної та радіоактивної мітки для подальшої візуалізації отриманих паттернів рестрикції.

За практичних умов можлива візуалізація за допомогою гел-електрофорезу. Порівняно з іншими методами генотипування, цей метод є об'єктивним у диференціації штамів з можливістю швидкого отримання відтворюваного результату.

Поліморфізм конформації одноланцюгової ДНК. У 1989 р. Orita, Iwahama та ін. запропонували метод аналізу конформаційної одноланцюгової ДНК для визначення на різній електрофоретичній рухливості невеликих одноланцюгових фрагментів ДНК з однаковою їх довжиною, але різною конформацією внаслідок нуклеотидної заміни. У зв'язку з тим, що цей метод є простим та має незначну вартість, його широко застосовують для ідентифікації штамів бактерій, генотипування тварин тощо. [2,3].

Полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР). Успіхи, досягнуті за останні роки сучасною біологічною медициною та ветеринарією, призвели до створення нового методу дослідження в молекулярній біології гена - полімеразно-ланцюгової реакції. Метод ПЛР, за відкриття якого у 1993 р. K.Mullis була присуджена Нобелівська премія з хімії, докорінно змінив молекулярну генетику та біологію. Головна ідея ПЛР полягає в ідентифікації специфічного фрагменту молекули ДНК з наступним багатократним (105-108 разів) його копіюванням за допомогою термостабільної ДНК-полімерази та праймерів, фланкуючих ділянку ДНК. Досягненню макси-

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №2 (64)

мально високих результатів дослідження сприяє оптимальний вибір "конфігурації" ПЛР-аналізу.

Висновки

На підставі вивчення фізико-хімічних властивостей, особливостей патогенезу, біологічних властивостей, можливих шляхів потрапляння, способів застосування пріонів, можна зробити заключення про ймовірність застосування їх як біологічної зброї з віддаленими клінічними наслідками.

Список літератури

1. Горбатенко ІЮ, Шамрасв КВ, Гиль МІ. Перспективність застосування рибозимів у епідеміології вірусних хвороб у процесі використання модифікованих організмів. В: Матеріали наук.-практ. семінару Проблеми отримання та використання модифікованих і клонованих організмів; 2004 Бер 11; Біла Церква. Біла Церква; 2004, с. 62-64.
2. Горбатенко ІЮ. Методи молекулярної біології в детекції та типуванні вірусів та бактерій. Вісник аграрної науки Причорномор'я. 2013;3:174-9.
3. Лиманская ОЮ, Лиманский АП. Детекция вируса лейкоза КРС с использованием полимеразно-цепной реакции. Вісник аграрної науки. 1999;9:35-9.
4. Покровский ВИ, Киселев ОИ, Черкасский БЛ. Прионы и прионные болезни. Москва: Издательство РАМН; 2004. 384 с.
5. Гуменна АВ. Приони. Нова ера розвитку мікробіології, біології та медицини. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(2):240-3.
6. Козьярин ИП, Вернер ОМ. Прионные болезни и их профилактика. Семейная медицина. 2006;1:46-9.
7. Федоров ЄІ, Коваль ТІ. Прионові інфекції: навч. посіб. Харків; 2001. 28 с.
8. Maddison BC, Rees HC, Baker CA, Taema M, Bellworthy SJ, Thorne L, et al. Prions are secreted into the oral cavity in sheep with preclinical scrapie. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1672-6. doi: 10.1086/652457
9. Makarava N, Kovacs GG, Bocharova O, Savtchenko R, Alexeeva I, Budka H, et al. Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals. *Acta Neuropathol.* 2010;119(2):177-87. doi: 10.1007/s00401-009-0633-x
10. Jones D, Taylor W, Bate C, David M, Tayebi M. A Camelid AntiPrP Antibody Abrogates PrPSc Replication in Prion-Permissive Neuroblastoma Cell Lines. *PLoS One* [Internet]. 2010[cited 2018 Apr 27];5(3):e9804. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009804> doi: 10.1371/journal.pone.0009804
11. Johnson C, Bennett J, Biro S, Duque-Velasquez JC, Rodriguez CM, Bessen RA, et al. Degradation of the disease-associated prion protein by a serine protease from lichens. *PLoS One* [Internet]. 2011[cited 2018 May 19];6(5):e19836. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0019836> doi: 10.1371/journal.pone.0019836

Відомості про авторів:

- Бендас В. В. - асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
 Мойсюк В. Д. - асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
 Стефак Я. П. - асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Сведения об авторах:

- Бендас В. В. - асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", г. Черновці
 Мойсюк В. Д. - асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", г. Черновці
 Стефак Я. П. - асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", г. Черновці

Information about authors:

- Bendas V.V. - assistant professor of the department of microbiology and virology Higher State Educational Institution of Ukraine
 Клинічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №2 (64)

2011[cited 2018 May 19];6(5):e19836. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0019836> doi: 10.1371/journal.pone.0019836

References

1. Horbatenko Iu, Shamraiev KV, Hyl' MI. Perspektivnost' zastosovannia rybozymiv u epidemiolohii virusnykh khvorob u protsesi vykorystannia modyfikovanykh orhanizmv [The promising use of ribozymes in the epidemiology of viral diseases in the use of modified organisms]. V: Materialy nauk.-prakt. seminaru Problemy otrymannia ta vykorystannia modyfikovanykh i klonovanykh orhanizmv; 2004 Ber 11; Bila Tserkva. Bila Tserkva; 2004, s. 62-64. (in Ukrainian).
2. Horbatenko Iu. Metody molekuliarnoi biolohii v detektsii ta typuvanni virusiv ta bakterii [Methods of molecular biology in detects and typing in bacteria]. *Visnyk ahrarnoi nauky Prychornomor'ia.* 2013;3:174-9. (in Ukrainian).
3. Limanskaya OYu, Limanskiy AP. Detektsiya virusa leykoza KRS s ispol'zovaniem polimerazno-tsepnoy reaktivatsii [Detection of the bovine leukemia virus using a polymerase chain reaction]. *Visnyk ahrarnoi nauky.* 1999;9:35-9. (in Russian).
4. Pokrovskiy VI, Kiselev OI, Cherkasskiy BL. Priony i prionnye bolezni [Prions and prion diseases]. Moskva: Izdatel'stvo RAMN; 2004. 384 s. (in Russian).
5. Humenna AV. Priony. Nova era rozvytku mikrobiolohii, biolohii ta medytsyny [Prions. New era of the development of microbiology, biology and medicine]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia.* 2015;14(2):240-3. (in Ukrainian).
6. Kozyarin IP, Verner OM. Prionnye bolezni i ikh profilaktika [Prion diseases and their prevention]. *Simeina medytsyna.* 2006;1:46-9. (in Russian).
7. Fedorov YeI, Koval' TI. Prionovi infektsii [Prions of infection]: navch. posib. Kharkiv; 2001. 28 s. (in Ukrainian).
8. Maddison BC, Rees HC, Baker CA, Taema M, Bellworthy SJ, Thorne L, et al. Prions are secreted into the oral cavity in sheep with preclinical scrapie. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1672-6. doi: 10.1086/652457
9. Makarava N, Kovacs GG, Bocharova O, Savtchenko R, Alexeeva I, Budka H, et al. Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals. *Acta Neuropathol.* 2010;119(2):177-87. doi: 10.1007/s00401-009-0633-x
10. Jones D, Taylor W, Bate C, David M, Tayebi M. A Camelid AntiPrP Antibody Abrogates PrPSc Replication in Prion-Permissive Neuroblastoma Cell Lines. *PLoS One* [Internet]. 2010[cited 2018 Apr 27];5(3):e9804. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009804> doi: 10.1371/journal.pone.0009804
11. Johnson C, Bennett J, Biro S, Duque-Velasquez JC, Rodriguez CM, Bessen RA, et al. Degradation of the disease-associated prion protein by a serine protease from lichens. *PLoS One* [Internet]. 2011[cited 2018 May 19];6(5):e19836. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0019836> doi: 10.1371/journal.pone.0019836

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Mosyuk V. D. - ssistant professor of the department of medicine kastorozof and military Medicine Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Stefak Y. P. - assistant professor of the department of medicine kastorozof and military medicine Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 29.04.2018

Рецензент – проф. О.В. Цигкало

© В. В. Бендас, Я. П. Стефак, В. Д. Мойсюк, 2018