

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Молекулярные аспекты синдрома Рея как одного из  
осложнений вирусных инфекций

**Рябчиков Н.С., 3 курс**

Научный руководитель – к.б.н., доц. Е.А. Шейко

Г. Симферополь, 2020 г.

**Актуальность.** Синдром Рея - острая энцефалопатия у детей и подростков - осложнение инфекций, вызываемых вирусом гриппа А или В, герпесвирусом *Varicella-zoster*, при их лечении салицилатами. Несмотря на, что пик заболеваемости пришёлся на 1980 год, в настоящее время всё ещё встречаются случаи заболевания.

**Цель:** Изучить взаимосвязь мутации гена *ACADM* с предрасположенностью к возникновению синдрома Рея.

### Задачи

```
graph TD; A[Задачи] --> B[Изучить патогенез синдрома Рея на молекулярном уровне.]; A --> C[Изучить роль продуктов экспрессии гена ACADM.]; A --> D[Изучить взаимосвязь мутации гена с развитием синдрома.]
```

Изучить патогенез синдрома Рея на молекулярном уровне.

Изучить роль продуктов экспрессии гена *ACADM*.

Изучить взаимосвязь мутации гена с развитием синдрома.

Синдром Рея представляет собой редкое, но потенциально смертельное заболевание, характеризующееся печёночной недостаточностью и печёночной энцефалопатией.

Впервые данное клинко-патологическое состояние было описано в 1963 году австралийским патологом Дугласом Реем.



**REYE'S  
SYNDROME**

Впервые данное клинико-патологическое состояние было описано в 1963 году австралийским патологом Дугласом Реем у ребёнка, умершего от инфекции, вызванной Influenzavirus A.

Подобное состояние было описано им, как «нарушение сознания, лихорадка, судороги, рвота, нарушение мышечного тонуса, дисфункция ритма дыхания

В КАЧЕСТВЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА ДАННОГО СОСТОЯНИЯ БЫЛИ ВЫДВИНУТЫ ТРИ ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ:

- ✓ ВНУТРЕННИЙ ТОКСИН, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДИСФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ
- ✓ ВНЕШНИЙ ТОКСИН, УСУГУБЛЯЮЩИЙ КЛАССИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
- ✓ ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНОМА

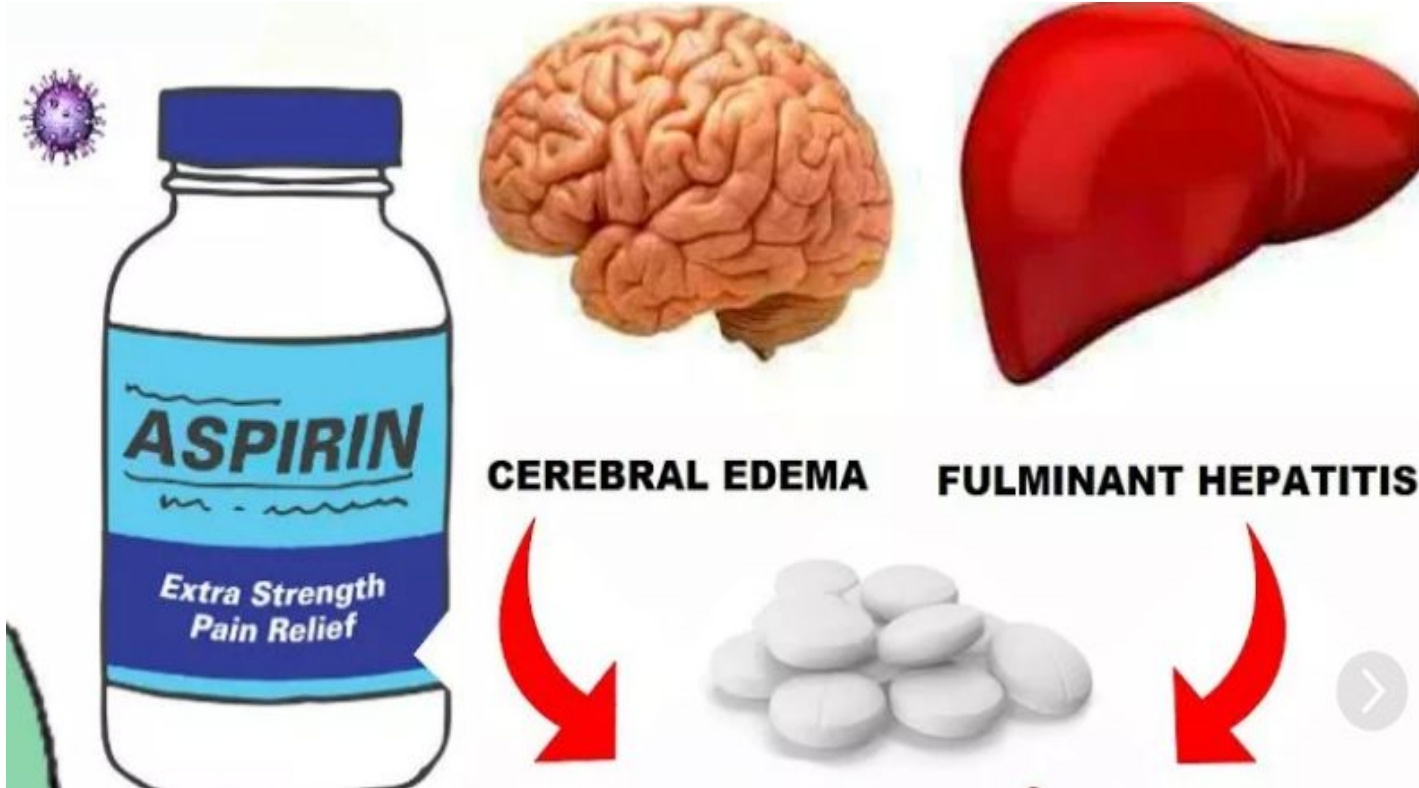
# Пик заболеваемости

- ▶ 1979 — 1980 гг — 555 случаев (пик заболеваемости).
- ▶ 1980 — 1997 гг. — 1207 случая
- ▶ 1985 — 1986 гг. — 200 случаев
- ▶ 1987 — 1997 гг. — 72 случая.

- ▶ Начиная с 1994 г. в США ежегодно регистрируются около двух случаев заболевания синдромом Рея.



# Признаки синдрома Рея

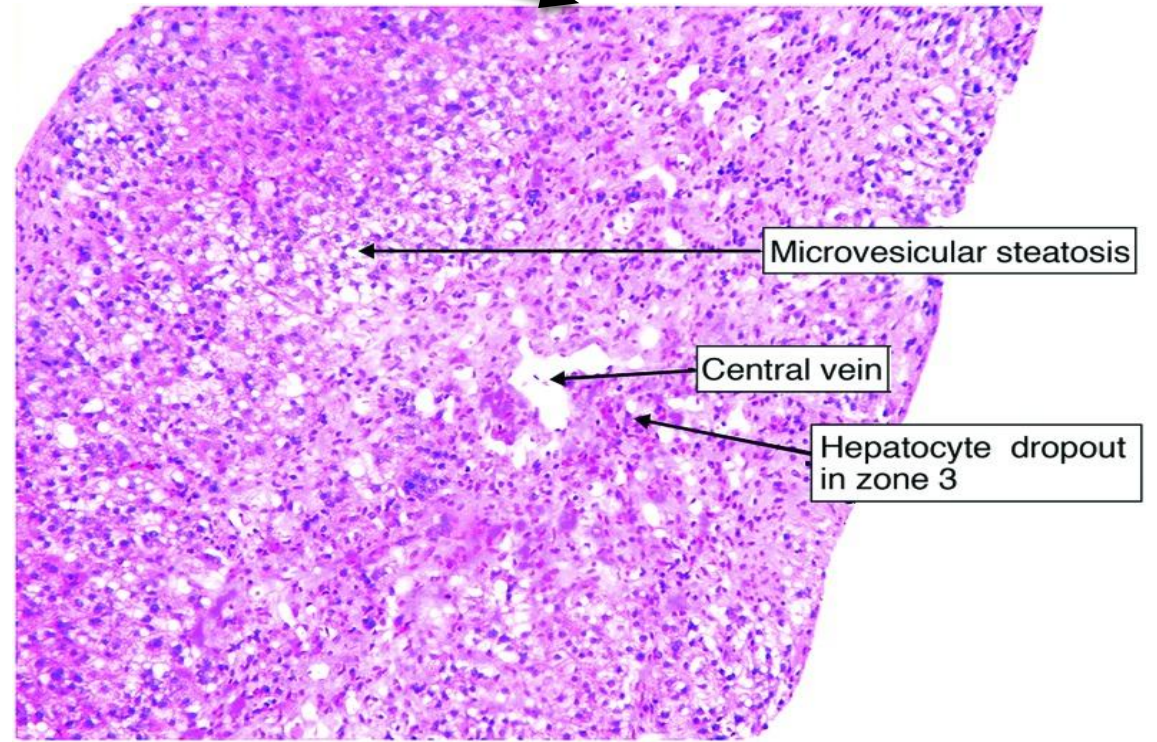
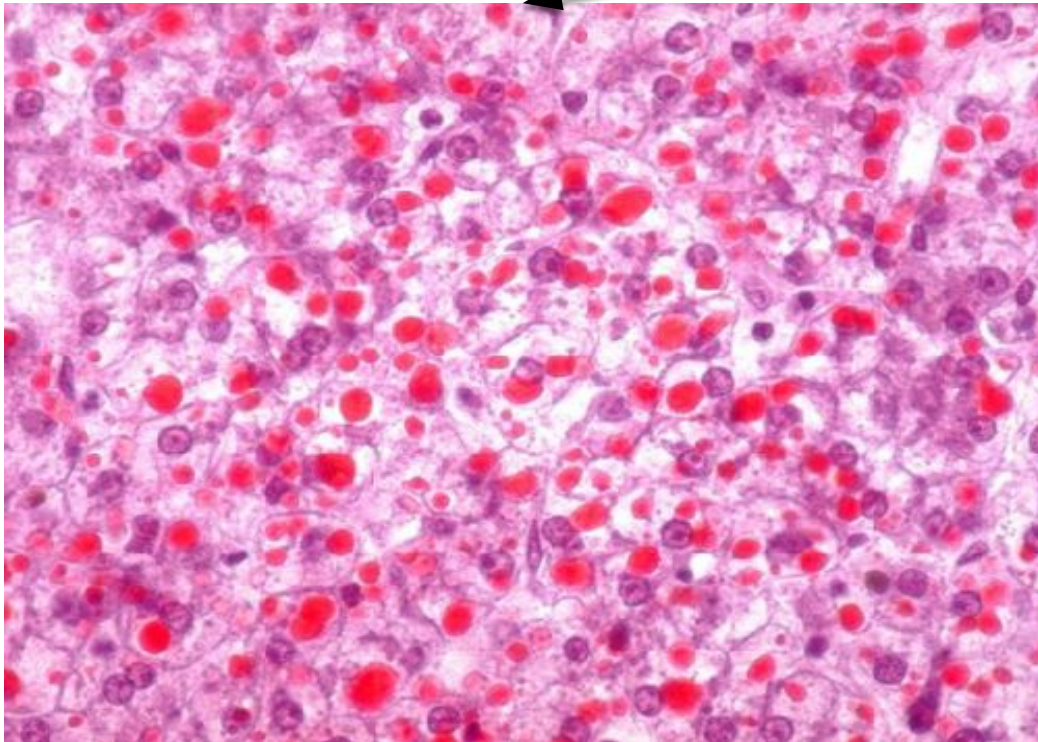


Печёночная энцефалопатия на фоне печёночной недостаточности

Печёночная энцефалопатия является следствием отравляющего действия избытка жирных кислот, которые не способны в полной мере утилизироваться в печени



## Результаты биопсии печени



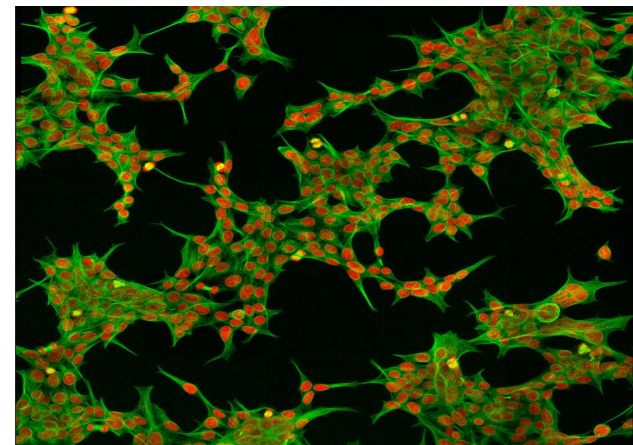
Результат биопсии печени отражает картину печёночной недостаточности на фоне нарушения липидного обмена: печёночный венозный коллапс и микровезикулярный стеатоз гепатоцитов.

В ноябре 2016 года учёными из Пенсильвании во главе с Radha Urrala было проведено исследование по изучению влияния аспирина на процессы  $\beta$ -окисления жирных кислот – процесса, который лежит в основе патогенеза синдрома Рея.

**ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ – ВЛИЯЕТ ЛИ АСПИРИН НАПРЯМУЮ НА ПРОЦЕССЫ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ.**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ – КЛЕТочНАЯ ЛИНИЯ HEK293**

В качестве субстрата использовалась меченая пальмитиновая кислота. Это позволило исследовать скорость и уровень её утилизации.







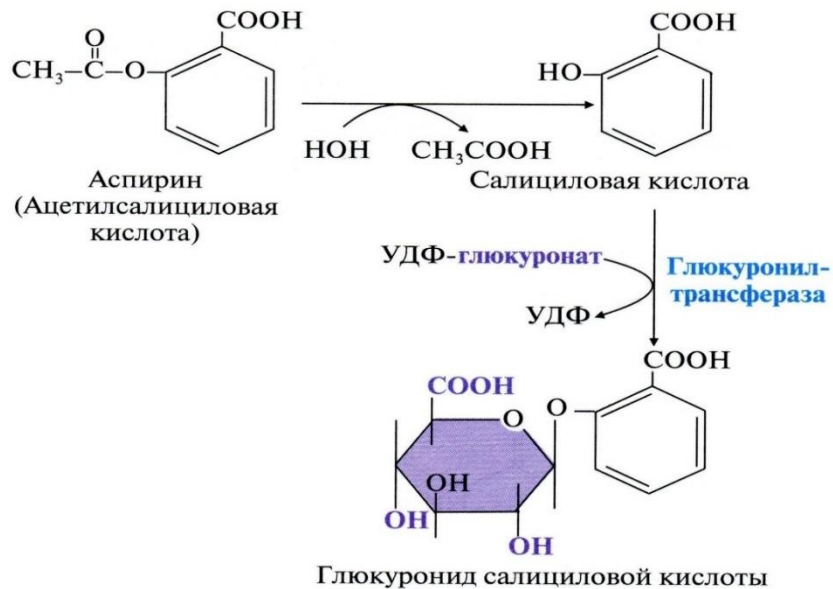
# Аспирин и $\beta$ -окисление жирных кислот

- ▶ В процессах окисления жирных кислот участвуют как митохондриальные, так и пероксисомные ферментные системы.
- ▶ Для понимания того, какая из систем является мишенью для действия аспирина, был проведён двойной эксперимент: в одну клеточную культуру вносили аспирин без добавок, во вторую – аспирин с этомоксиром – ингибитором CPT-1A
- ▶ CPT-1A - карнитинпальмитоилтрансфераза-1A, белковый транспортёр, способствующий транспорту ЖК в матрикс митохондрий.

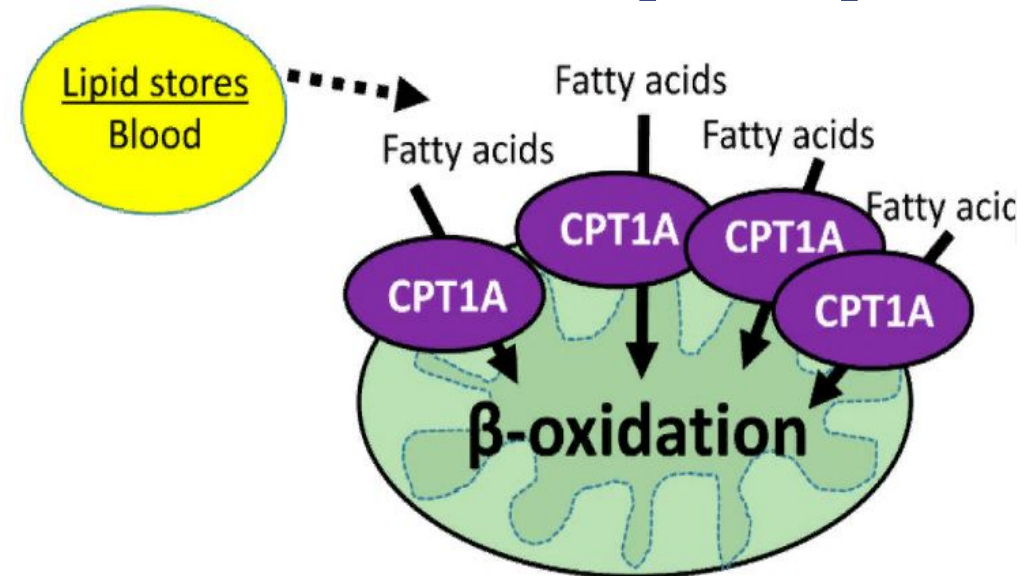
В течение 3 часов культура клеток подвергалась воздействию терапевтических доз аспирина.

В результате было отмечено усиление митохондриального пути окисления с ингибированием пероксисомного.

## Метаболизм аспирина

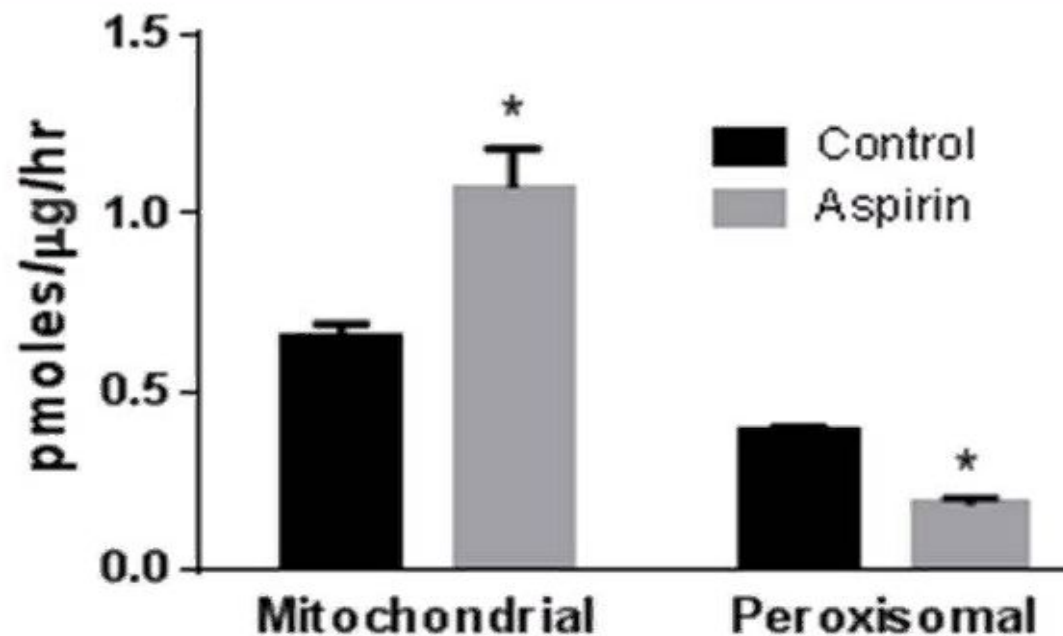


## Активация транспорта



Аспирин в клетках расщепляется до салициловой кислоты, которая косвенно активирует CPT-1A через АМПК (аденозин-монофосфат-активированную протеинкиназу) путём блокады его ингибитора – малонил-КоА.

## Интенсивность утилизации пальмитата



В результате было отмечено усиление митохондриального пути окисления с ингибированием пероксисомного. Данный процесс обусловлен не только активацией транспортера.





**Следующий этап исследования был направлен на изучение изменения морфологии митохондрий и пероксисом под действием аспирина для объяснения причины усиления интенсивности  $\beta$ -окисления жирных кислот митохондриальным путём.**

**Интенсивность биологического окисления зависит от состояния структуры митохондрий (слитая или фрагментированная) так, фрагментированная митохондриальная сеть характеризуется сниженным уровнем окисления углеводов с компенсаторным повышением интенсивности  $\beta$ -окисления жирных кислот.**



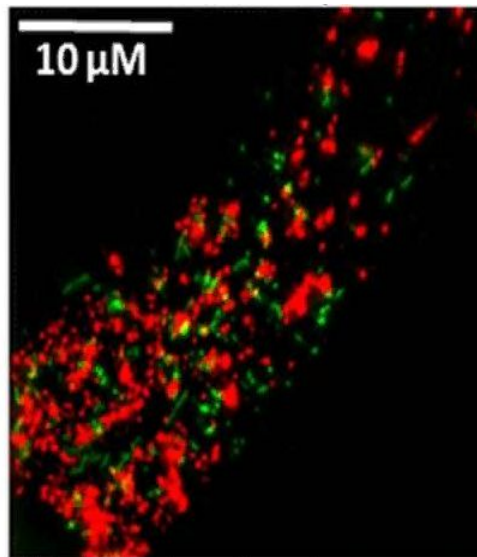
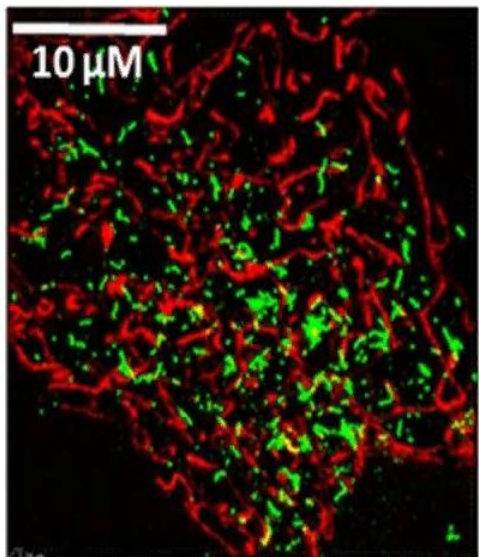
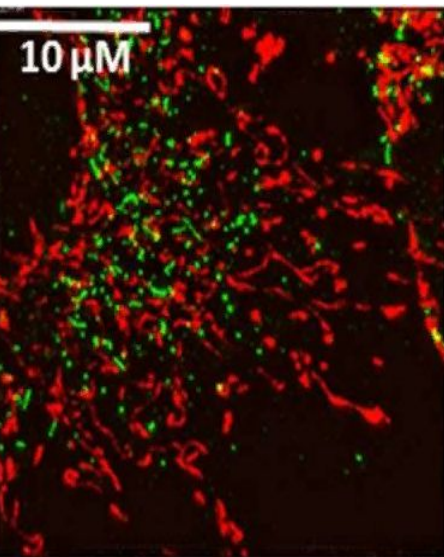
**Спустя 24 часа пероксисомы деградировали в нефункционирующие структуры, в то время, как митохондрии подвергались фрагментации с образованием изолированных частиц. При этом наблюдалось усиление интенсивности  $\beta$ -окисления жирных кислот.**

# Аспирин влияет на структуру митохондрий

До обработки

3 часа

24 часа



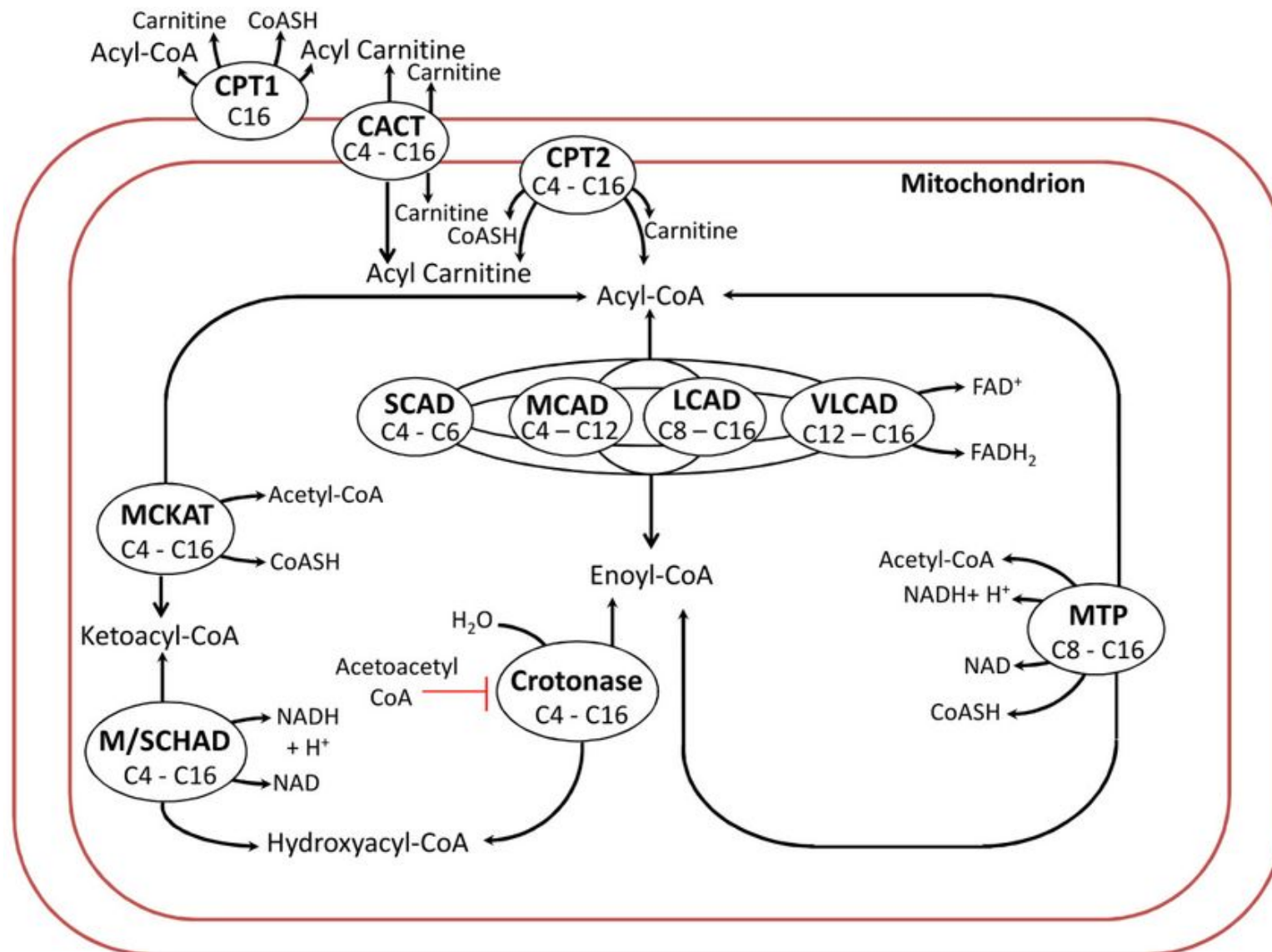
Для визуализации структур органелл использовалась обработка флуоресцирующими антителами к соответствующим **МИТОХОНДРИАЛЬНЫМ** и **пероксисомным** ферментам.

Исследования, проведённые в июне 2020 года Rankaj Prasad, отражают суть метаболических нарушений, связанных с мутацией гена ACADM. Дефект носит аутосомно-рецессивный характер передачи, что является причиной частого носительства.

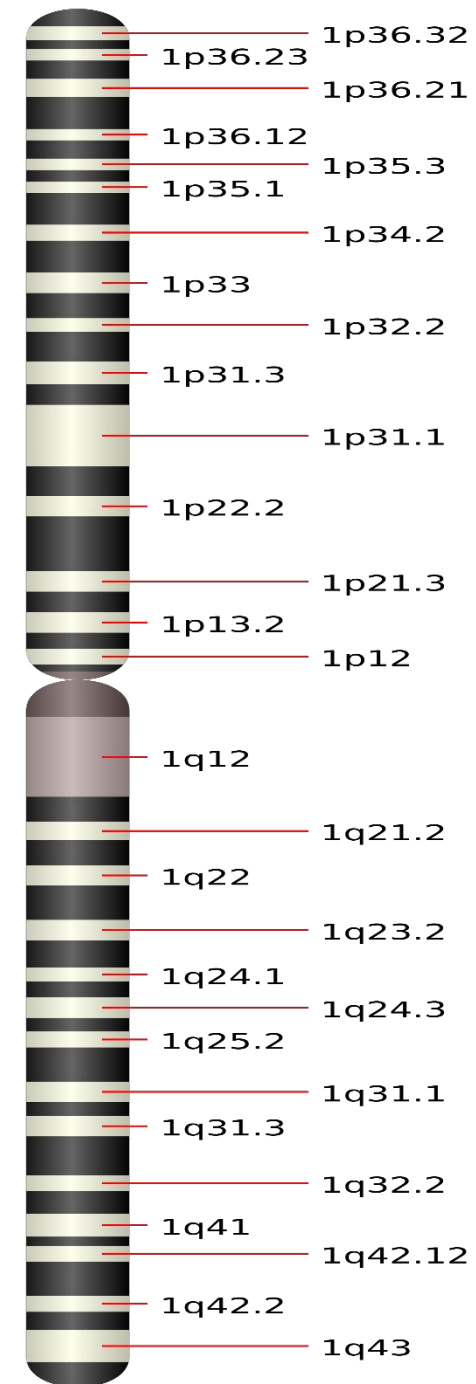
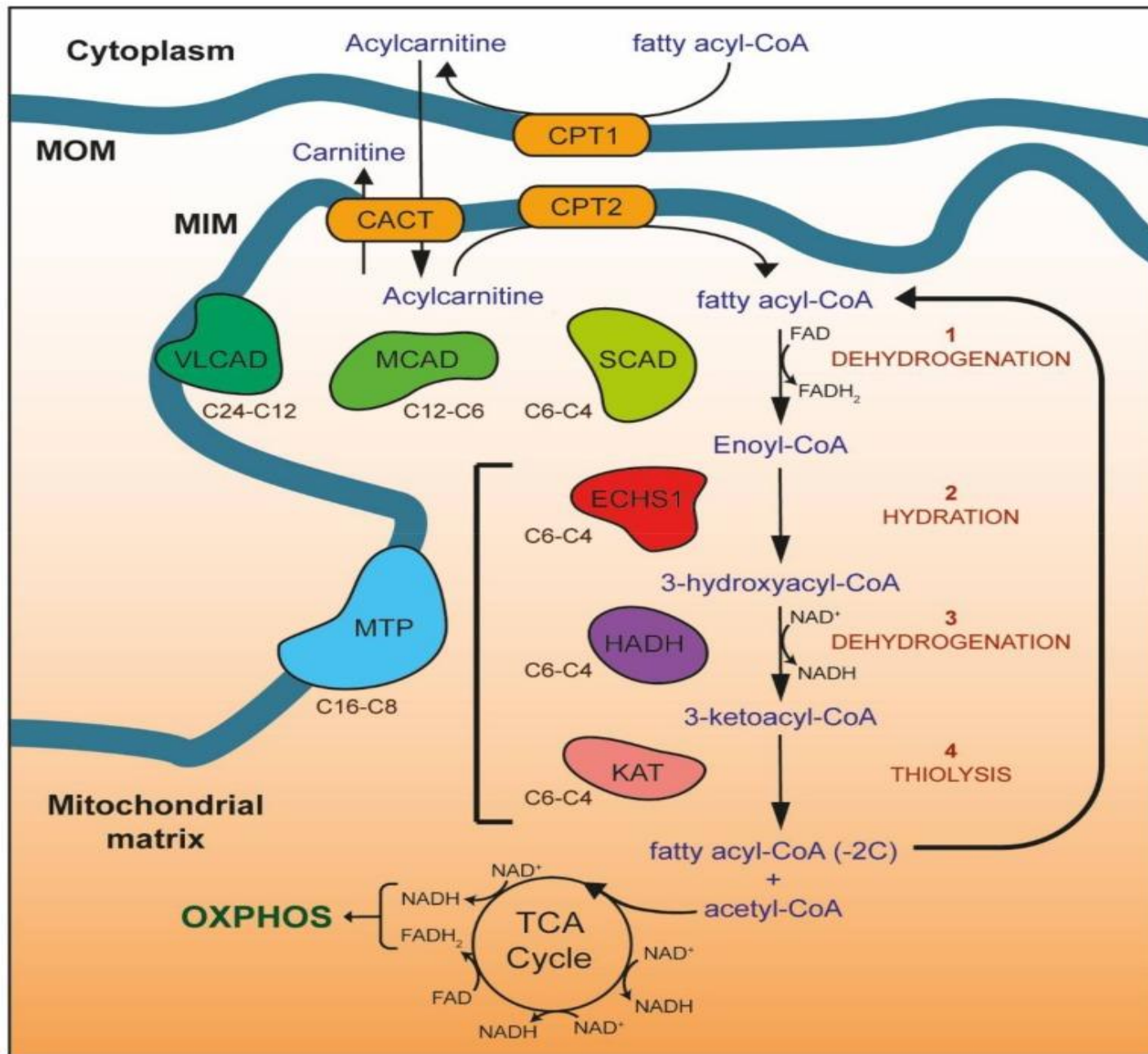
Ген, локализованный в 1 хромосоме, кодирует синтез семейства ацил-КоА-дегидрогеназ – ключевых ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот, катализирующих отщепление протонов от ацил-КоА жирных кислот на простетическую группу флавопротеина ФАД.

Семейство включает в себя белки LCAD (light-chains - для короткоцепочечных ЖК), MCAD (medium-chains – для среднецепочечных ЖК, ключевое значение), VLCAD (very long chains – длинноцепочечные ЖК)

# Окисление жирных кислот при участии дегидрогеназ







# Клинические проявления

## Первый тип

- ▶ Острое начало в неонатальном периоде
- ▶ Выраженная печёночная недостаточность
- ▶ Критический уровень гипераммониемии
- ▶ 100% летальность

## Второй тип

- ▶ Позднее начало в зрелом возрасте
- ▶ Миастения, миалгия, рабдомиолиз
- ▶ Может возникнуть в детском возрасте на фоне приёма препаратов ацетисалициловой кислоты (аспирина)

Первый тип заболевания является одной из причин внезапной детской смерти (Описан случай в 2012 году)

В статье, опубликованной в октябре 2012 года Cristina Lovera, описан случай синдрома внезапной детской смерти у ребёнка на 3 сутки жизни. Внешне здоровый, получивший при рождении оценку по шкале Апгар 8/9, внезапно скончался на 3 сутки жизни от сердечной и дыхательной недостаточности.

Лабораторные исследования выявили тяжёлую гипогликемию (0.5 ммоль/л), выраженную гипераммонию (176 мкмоль/л), а также повышение концентрации в крови ферментов печени, что подтверждает врождённый дефицит MCAD.

## Symptoms of Hyperammonemia

### General

- Growth retardation
- Hypothermia

### Central

- Combativeness
- Lethargy
- Coma

### Muscular/Neurologic

- Poor coordination
- Dysdiadochokinesia
- Hypotonia or hypertonia
- Ataxia
- Tremor
- Seizures
- Decorticate or decerebrate posturing

### Eyes

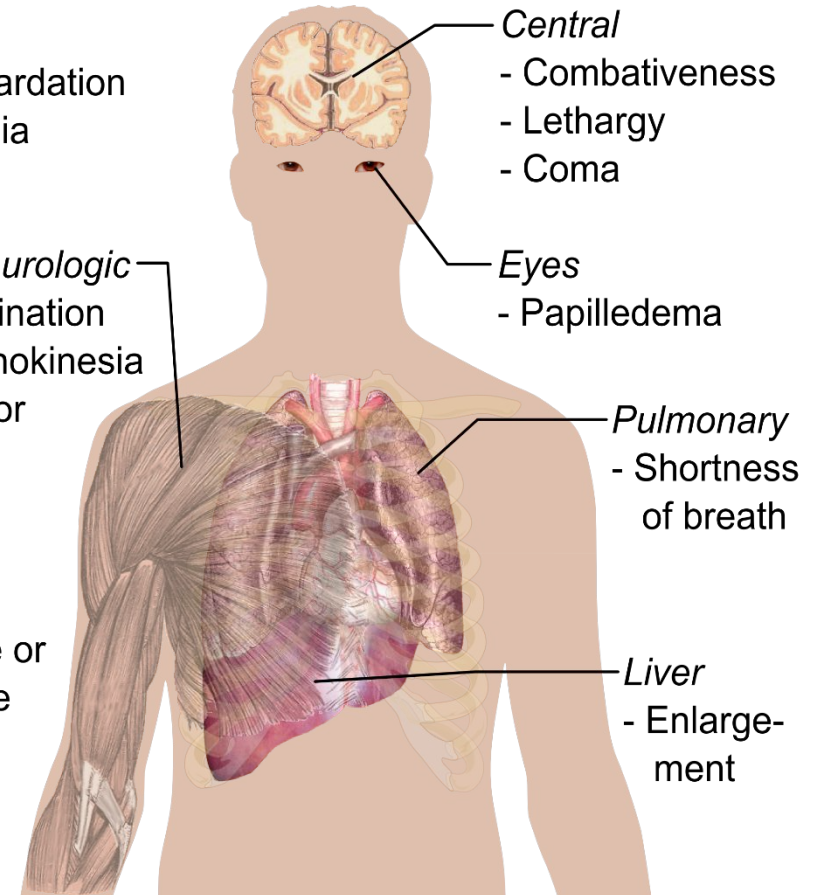
- Papilledema

### Pulmonary

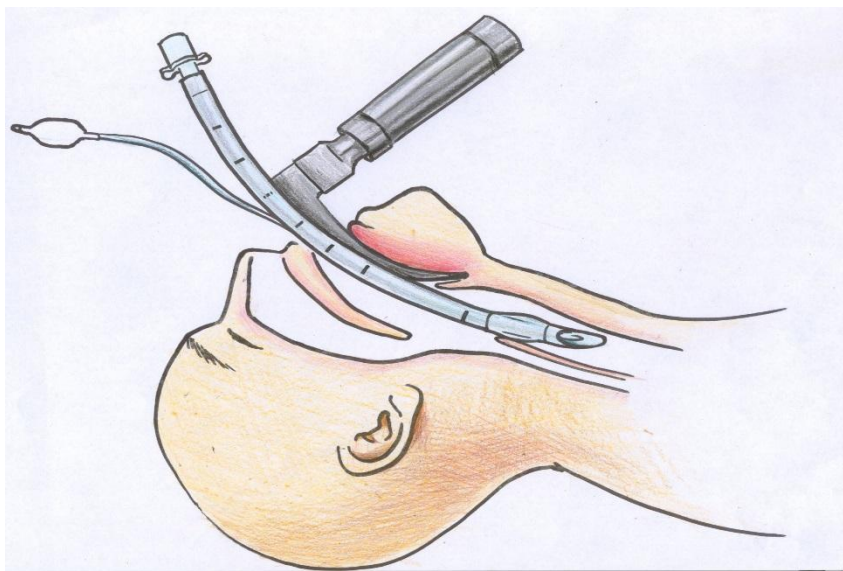
- Shortness of breath

### Liver

- Enlargement



**Лечение таких пациентов заключается в переводе на интенсивную терапию: интубацию в связи с развивающейся дыхательной недостаточностью, а также терапию с применением свежезамороженной плазмы, витамина К, утилизаторов аммиака (рифаксимин) и введением углеводов для купирования гипогликемии**

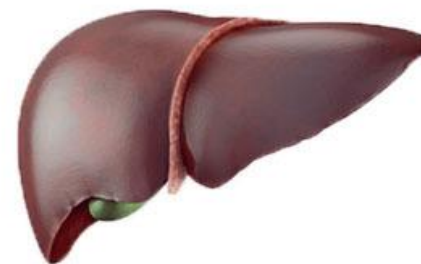


**Полное восстановление обычно наступает спустя 2-4 месяца. Детская смертность в этом случае наступает в 25-30% случаях.**



# Синдром Рея в зрелом возрасте

- ▶ Первопричинным фактором в развитии синдрома Рея могут быть не только врождённые генетические дефекты, но также и приобретённые патологии печени.
- ▶ Как отмечает Laster, синдром Рея во взрослом возрасте может появиться на фоне хронически заболеваний печени, обусловленных чрезмерным употреблением алкоголя или наркотических веществ.



Здоровая печень



Цирроз печени

# Выводы

- ▶ Синдром Рея - острая энцефалопатия у детей и подростков - осложнение инфекций, вызываемых вирусом гриппа А или В, герпесвирусом *Varicella-zoster*, при их лечении салицилатами.
- ▶ Аспирин не изменяет активность ключевых ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот, активация  $\beta$ -окисления связаны, во-первых, с активацией транспортёра CPT-1A, во-вторых с изменением структуры митохондрий, ведущей к компенсаторному усилению  $\beta$ -окисления на фоне замедления утилизации углеводов, в-третьих - с исчезновением пероксисом, как альтернативного пути метаболизма жирных кислот.
- ▶ Это является подтверждением того, что приём аспирина является не первопричинным фактором в возникновении синдрома Рея, а пусковым механизмом в усилении метаболической декомпенсации на фоне первичной недостаточности ключевых ферментов  $\beta$ -окисления, связанной с мутацией гена ACADM.

**Спасибо за внимание!**

