

Зуев В.А.

Медленные инфекции человека и животных

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Обзор, посвященный 60-летию изучения медленных инфекций человека и животных, вызываемых вирусами и прионами.

Ключевые слова: *медленная инфекция; персистенция; вирусы; прионы.*

Slow infections of humans and animals

Zuev V. A.

Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

This review is dedicated to the 60-th anniversary of the exploration of slow infections of humans and animals caused by viruses and prions.

Key words: *slow infection; persistence; viruses; prions.*

История изучения медленных инфекций (МИ) как научной проблемы началась в 1954 г. – с того момента, когда В. Sigurdsson – профессор Рейкьявикского института экспериментальной патологии (Исландия) – прочитал свои знаменитые лекции в Лондонском университете. Задолго до этого В. Sigurdsson был приглашен исландскими фермерами для выяснения причин возникновения массовых заболеваний среди овец на различных фермах острова. Он столкнулся с весьма разнообразными клиническими проявлениями этих действительно разных заболеваний, среди которых были признаки поражения и ЦНС у животных, и нарушения со стороны дыхательных органов. Однако, несмотря на различия симптоматики, В. Sigurdsson обнаружил между этими болезнями и определенные черты сходства: необычно продолжительный инкубационный период (годы), медленно прогрессирующий характер течения процесса, необычность поражения органов и тканей и неизбежный летальный исход. Именно эти четыре признака и легли в основу наименования таких заболеваний, как МИ [1–3].

Спустя три года D. Gajdusek и V. Zigas [4] опубликовали результаты своих исследований на острове Новая Гвинея, где среди папуасов-каннибалов широко распространилось смертельное заболевание – куру. Вскоре благодаря результатам анализа, проведенного W. Hadlow [5], стало очевидным большое сходство клинических проявлений, эпидемиологических показателей и патоморфологической картины куру у человека и скрепи у овец. Это означало, что МИ могут поражать не только животных, но и людей. Подобное допущение значительно повысило интерес к МИ и, естественно, к выяснению их причин. Напомним, что тогда, в середине XX столетия, наблюдался период бурного развития медицинской вирусологии, связанный с продолжающимися открытиями новых вирусов – возбудителей острых лихорадочных заболеваний [6]. Отсюда понятно, почему в поисках возбудителей МИ господствовало мнение об их вирусной

природе. И вскоре такое предположение действительно начало оправдываться.

В 1960 г. в лаборатории В. Sigurdsson был выделен вирус висны – возбудитель типичной МИ овец, описанной еще автором в своих первых лекциях. По морфологическим и биохимическим свойствам вирус висны оказался близок хорошо известным онкорнавирусам [7]. Это открытие еще более укрепило мнение о вирусной природе МИ. И вскоре был получен еще один аргумент в пользу такого представления: установлена вирусная природа известной еще с 1933 г. МИ детей и подростков – подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ), смертельного заболевания, вызываемого, как оказалось, вирусом кори [8]. Дальнейшее развитие проблемы уже медленных вирусных инфекций (МВИ) отличалось необычайным динамизмом: родившись в рамках ветеринарии, проблема уверенно вошла в медицину, когда МВИ были многократно описаны у человека (табл. 1).

Несмотря на то что в основе развития любой МИ лежит один и тот же процесс – персистенция возбудителя – механизм формирования патогенеза каждого конкретного заболевания оказался весьма различным. Так, например, при врожденной краснухе вирус вызывает выраженное снижение скорости пролиферации и жизнеспособности зараженных клеток, что приводит к нарушению процесса закладки и развития органов и тканей в организме плода. И чем раньше это происходит, тем большее количество аномалий регистрируют при рождении, нередко несовместимых с жизнью [9]. При развитии ПСПЭ, вызываемого вирусом кори, напротив, выявленные в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в очень высокой концентрации (1:16 000 !) противокоревые антитела прямо свидетельствовали об иных механизмах патогенеза этого заболевания. Оказалось, что раннее (до 2-летнего возраста) перенесение кори ребенком повышает риск развития ПСПЭ, что обусловлено накоплением в организме дефектных форм

Таблица 1

Медленные вирусные инфекции человека

Наименование болезни	Возбудитель
ПСПЭ	Парамиксовирус – вирус кори
Подострый послекоревой лейкоэнцефалит	Тот же
Прогрессирующая врожденная краснуха	Тогавирус – вирус краснухи
Прогрессирующий краснушный панэнцефалит	Тот же
Подострый герпетический энцефалит	Вирус простого герпеса
Подострый аденовирусный энцефалит	Аденовирусы типа 7 и 32
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия	Паповавирусы – вирусы JC и OB-40
Хронический инфекционный мононуклеоз	Герпетовирус – вирус Эпштейна–Барр
Цитомегаловирусное поражение мозга	Цитомегаловирус
Кожевниковская эпилепсия и прогрессирующий бульбарный паралич	Вирус клещевого энцефалита
Хронический менингоэнцефалит при иммунодефиците	Вирусы полиомиелита и ЕСНО
Вирусный гепатит В	Вирус гепатита В
Вирусный гепатит С	Вирус гепатита С
Вирусный гепатит D	Вирус гепатита D
Вирусный гепатит G	Вирус гепатита G
Вирусный гепатит TTV	Парвавирус (?) – TTV
Синдром приобретенного иммунодефицита	Вирус иммунодефицита человека
T-клеточная лимфома	Онкорнавирусы HTLV-I и HTLV-II
Балканская эндемическая нефропатия	Неклассифицированный вирус
Бешенство	Вирус бешенства
Лимфоцитарный хориоменингит	Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Медленная гриппозная инфекция	Вирус гриппа А

вируса, приводящих к слабовыраженной, но постоянной антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток, вызывая гиперпродукцию антител, которые нейтрализуют поверхностные вирусспецифические белки, но сохраняют недоступность клетки для цитотоксических лимфоцитов или иммунного лизиса комплементом [8]. Еще один пример своеобразия патогенеза мы наблюдаем при формировании медленной гриппозной инфекции у части потомства млекопитающих (мыши), родившихся от самок, экспериментально зараженных вирусом гриппа, или от самок-вирусоносителей [10]. В этом случае механизм патогенеза обусловлен нарушением синтеза в макрофагах интерлейкина-1, что приводит к развитию выраженного иммунодефицита плода [11]. В результате у потомства вместо столь характерной для гриппозной инфекции воспалительной реакции практически во всех органах и тканях развивается первично-дегенеративный процесс вплоть до формирования губкообразной энцефалопатии головного мозга [12]. Эти безусловные успехи в описании новых МВИ и выяснении их механизмов послужили дополнительным стимулом в поисках новых МВИ не только у человека, но и у животных (табл. 2).

Нетрудно понять, что с самого начала вся проблема

МИ человека и животных представлялась и разрабатывалась как вирусологическая, к чему действительно имелись и до сих пор имеются немалые основания, тем более что практически до последнего времени, хотя и «нелавинообразно», описание новых МВИ все же происходит. Хорошим примером служит открытие вирусом иммунодефицита человека, способных формировать типичную медленную форму инфекционного процесса с инкубационным периодом до 12 лет [13]. Вместе с тем уже в первые годы на фоне этиологического, патогенетического и клинического разнообразия, которым отличались выявляемые МВИ, в литературе начинают появляться сообщения, описывающие особую группу МИ человека и животных, патоморфологические изменения при которых в организме отличаются весьма существенным однообразием: в организме отсутствуют признаки воспаления и наряду с этим в ЦНС развивается медленно прогрессирующая картина выраженного первично-дегенеративного процесса в головном, а иногда и в спинном мозге. Изменения выражаются в картине гибели нейронов, накоплении амилоидных бляшек и выраженном глиозе. В итоге все эти изменения приводят к формированию так называемого губкообразного состояния (*status spongiosus*) мозговой ткани, что и послужило основанием для обозначения этой группы заболеваний как трансмиссивные губкообразные энцефалопатии (ТГЭ). Именно такую патогистологическую картину и продемонстрировал в 1954 г. В. Sigurdsson [3] в одной из своих лекций, в которой описал давно известную МИ овец – скрепи, характеризующуюся признаками резкого раздражения кожи, возбудимостью и нарушением координации движений. Вначале развивается атаксия, а затем неспособность животного стоять. Все эти проявления создают весьма типичную картину, облегчающую постановку диагноза. Заболевание развивается медленно, продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет и всегда на фоне прогрессирующего истощения заканчивается гибелью животного. Несмотря на широкое распространение в разных странах, природа заболевания оставалась неизвестной, и скрепи долгое время рассматривалась как чисто сельскохозяйственная проблема. Медленное изучение скрепи во многом объяснялось вынужденностью проведения экспериментов на овцах, успешная передача заболевания мышам и другим лабораторным животным оказалась переломным моментом в истории изучения этого заболевания, да и всей проблемы в

Таблица 2

Медленные вирусные инфекции животных

Наименование болезни	Возбудитель
Висна	Вирус висны
Инфекционная анемия лошадей	Вирус инфекционной анемии лошадей
Болезнь Борна	Вирус болезни Борна
Алеутская болезнь норок	Вирус алеутской болезни норок
Лимфоцитарный хориоменингит мышей	Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Бешенство собак	Вирус бешенства
Африканская лихорадка свиней	Вирус африканской лихорадки свиней
Медленная гриппозная инфекция мышей	Вирус гриппа А

целом [14]. Сходная картина патогистологических изменений описана и при куру у людей. Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем 5–10 лет, однако может продолжаться 25–30 и даже до 50 лет [15, 16], если заражение происходит в юности или раннем детском возрасте. Все патогистологические изменения при куру ограничиваются только в ЦНС и на фоне гипертрофии и пролиферации астроглии выражаются в формировании типичной губкообразной энцефалопатии. В ходе настойчивых поисков D. Gajdusek сумел передать куру шимпанзе, а впоследствии и низшим обезьянам, чем и доказал инфекционную природу куру [17, 18].

Эти находки заметно повысили интерес к подобно-го рода заболеваниям, и с тех пор в литературе постепенно начали накапливаться сообщения, описывающие инфекционные заболевания человека и животных, при которых развивалась одна и та же картина патогистологических нарушений, выражающаяся именно в гибели нейронов, накоплении амилоидных бляшек, развитии глиоза и формировании губкообразного состояния (status spongiosus) мозговой ткани. Так, коллективу под руководством D. Gajdusek, помимо успехов при изучении куру, в 1968 г. удалось выяснить инфекционную природу еще одной МИ человека с неустановленной этиологией, известной еще с 1920-х годов – болезни Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), получив развитие клинической картины заболевания у шимпанзе после введения животным мозговых гомогенатов от погибших людей [19]. БКЯ распространена по всему миру и встречается с частотой 1–2 случая на 1 млн популяции в год. Однако в Чили, Израиле и Словакии существуют кластеры, где заболеваемость оказывается значительно выше [20]. Заболевание подвергнуты и мужчины, и женщины в возрасте 55–75 лет. В клинической картине характерны быстро прогрессирующее слабоумие, миоклонус и заметно прогрессирующие двигательные нарушения, что, как правило, в течение нескольких месяцев приводит к смертельному исходу. В отличие от всех известных инфекционных заболеваний для БКЯ характерно то, что из 100% заболевших у 85% БКЯ возникает как спорадическое заболевание людей старшего возраста, у 10–15% – как наследственное заболевание и менее чем у 1–5% эта болезнь развивается как инфекционная, т.е. в результате внешнего заражения [21]. Этот последний вариант подразумевает так называемые ятрогенные случаи заболевания, связанные с медицинскими манипуляциями или пересадками тканевых материалов от человека к человеку. Впервые подобный случай был описан в 1974 г. у пациента, которому пересадили рогамицу от трупа [22]. Впоследствии случаи развития БКЯ регистрировали после пересадки печени, рогамицы, твердой мозговой оболочки, в результате введения гормона роста, ГТГ, переливания крови, а также в результате использования недостаточно хорошо простерилизованных электродов для стереоэлектроэнцефалографии или хирургического инструментария [23].

Наряду с открытием новых ТГЭ человека увеличивался список подобных заболеваний и у животных. Кроме давно известной скрепи, на норководческих фермах штатов Висконсин и Миннесота (США) в 1947 г. зарегистрирована трансмиссивная энцефалопатия норка (ТЭН), инфекционная природа которой подтверждалась передачей заболевания с помощью фильтратов зараженных органов от больных животных здоровым. Инкубационный период при ТЭН до 1 года. Заболевание после первых симптомов длится от 2 до 6 нед и всегда заканчивается летально. При вскрытии обнаруживают выраженную губкообразную энцефалопатию с ярко вы-

раженным астроцитозом нейроглии [24]. К этому списку следует добавить и обнаруженную в 1978 г. в штате Колорадо (США) «хроническую изнуряющую болезнь» (ХИБ) оленей и лосей – заболевание, характеризующееся губкообразной энцефалопатией с астроцитозом и формированием амилоидных бляшек в головном мозге. ХИБ зарегистрирована в США и Канаде среди оленей и лосей зоопарков, а также среди стад, находящихся в естественных условиях [25].

Несмотря на убедительные доказательства инфекционной природы ТГЭ и у человека, и у животных, долгое время не удавалось выявить возбудителя ни в одном случае этих болезней. Между тем исследования в этом направлении приобретали все более широкий размах, что во многом обусловлено возможностью передачи ряда ТГЭ лабораторным животным, главным образом мышам и хомякам. Многочисленные исследователи использовали вирусологические подходы, основываясь не только на результатах открытия МВИ, но и на основании уже известных, хотя и косвенных характеристик предполагаемого инфекционного агента. Действительно агент всех ТГЭ проходил через бактериальные фильтры; не размножался на искусственных питательных средах; воспроизводил феномен титрования; накапливался до концентрации 10^5 – 10^{11} ИД₅₀ в 1 г мозговой ткани; был способен адаптироваться к новому хозяину; обладал генетическим контролем чувствительности некоторых хозяев; воспроизводил феномен интерференции; способен к персистенции в клеточных культурах, полученных из органов и тканей зараженного животного [18]. Эти и некоторые другие черты, казалось, явно указывали на свойства, характерные для широкого круга известных вирусных возбудителей. Вместе с тем некоторые свойства инфекционных агентов ТГЭ оказывались достаточно необычными. Возбудители ТГЭ отличались устойчивостью к действиям ДНКазы и РНКазы, ультрафиолета, проникающей радиации, ультразвука, глутаральдегида, бета-пропиолактона, формальдегида, псораленов, толуола, ксилола, этанола, нагревания до 80°C и даже не полностью инактивировались после кипячения [17].

В связи с этими особенностями для возбудителей ТГЭ даже предлагались различные наименования, однако вся эта неопределенность была устранена благодаря результатам комплексных исследований, проведенных американским биохимиком S. Prusiner. Им прежде всего был получен исходный инфекционный материал в виде гомогената мозга зараженных возбудителем скрепи хомяков, у которых мозговая ткань содержала в 100 раз больше инфекционного агента, чем у мышей. Используя экстракцию детергентами, дифференциальное центрифугирование, обработку нуклеазами, протеазами и анализ в гелиевом электрофорезе, он сумел при сохранении инфекционности очистить исходный материал в 100 раз. Последующее фракционирование в градиенте плотности сахарозы позволило (также при сохранении инфекционности и конечной очистке в 100–1000 раз) определить чисто белковую безнуклеиновую природу возбудителя скрепи в виде молекул одного вида молекулярной массой 27–30 кД. S. Prusiner обозначил обнаруженный им инфекционный белок как «инфекционный прионный белок», а в качестве инфекционной единицы предложил использовать термин «prion» как анаграмму английских слов – prote-inaceous infectious (particle). Таким образом, прион представляет собой инфекционную единицу, состоящую из молекул инфекционного прионного белка [26].

У млекопитающих прионный белок может существовать в двух изоформах, т.е. в здоровом организме обнаруживают неинфекционный прионный белок того же самого

аминокислотного состава и той же самой молекулярной массы, т. е. также состоящий из 253 аминокислот, но не обладающий инфекционностью и отличающийся от инфекционного лишь своей третичной и даже четвертичной структурой. В отличие от инфекционного прионного белка его неинфекционная изоформа (принимая во внимание его клеточное происхождение) была наименована как «нормальный» или «клеточный прионный белок», обозначенный символом PrP^C (от английского Prion Protein Cell). Ген PRNP, кодирующий синтез белка PrP^C, находится в коротком плече хромосомы 20 человека и в хромосоме 2 мыши. Ген состоит из двух разделенных интроном экзонов. Первый из экзонов содержит нетранслируемые последовательности, в то время как второй включает открытую рамку считывания, кодирует собственно PrP^C. Ген является высококонсервативным, и наивысший уровень его экспрессии отмечен в нейронах, где концентрация иРНК для PrP^C оказывается в 50 раз выше по сравнению с таковой в клетках глии [23, 27, 28]. Синтезируясь в эндоплазматическом ретикулуле клетки, белок покидает его, проходит через аппарат Гольджи и накапливается на поверхности клеток [23]. Представляя собой гликопротеин с присоединенным к нему гидрофобным гликозилфосфотидилинозитольным якорем и сахарами, он первоначально экспрессируется в период раннего эмбриогенеза, а у взрослых особей локализуется главным образом в нейронах головного мозга и спинном мозге, а также в значительно меньшей концентрации в клетках глии, селезенки, лимфатических узлов [23, 29]. При анализе функции клеточного прионного белка PrP^C выявлена его важную роль в поддержании сохранности нейронов и глии в отношении окислительного стресса, причастности к процессам регуляции содержания внутриклеточного кальция в нейронах, участия в поддержании нормального функционирования синапсов, в метаболизме меди, в трансдукции сигналов в нервной ткани [30]. В последнее время показана важная роль этого белка в эмбриогенезе, плюрипотенции и дифференциации эмбриональных стволовых клеток [31], а также в процессах мышечной регенерации [32]. Еще одна функция нормального прионного белка PrP^C связана с поддержанием в клетках, тканях, органах и организме в целом так называемых циркадианных ритмов (от лат. *circas* – около, *dies* – день), т.е. околосуточных ритмов покоя и активности, что хорошо подкрепляется фактом открытия в 1986 г. E. Lugaesi и соавт. [34] новой МИ, обозначенной как «смертельная семейная бессонница». Авторы обнаружили пациентов, страдающих снижением в организме синтеза клеточного прионного белка PrP^C. У таких людей регистрировали резкое сокращение продолжительности сна, развитие галлюцинаций, утрату циркадианных ритмов, в конечном счете такие лица погибали от бессонницы. Описаны уже более 100 случаев этого заболевания среди 40 семейств, проживающих в Италии, Германии, Австрии, Испании, Великобритании, Франции, Финляндии, США, Японии, Австралии, Китае и Марокко [35]. Прионный белок в организме людей и животных, страдающих ТГЭ, находится в другой форме, которая обозначается аббревиатурой PrP^{Sc} (от англ. *Scrapie*), что связано с тем, что заболевание скрепи встречается в природе, и этот белок был выделен из мозговой ткани зараженных именно возбудителем скрепи хомяков [26]. Инфекционный прионный белок PrP^{Sc} оказался устойчивым к нуклеазам (РНКазе и ДНКазе), УФ-облучению, пороникающей радиации, таким органическим растворителям, как толуол, ксилол и этанол, нагреванию до 80°C, а также, что отличает его от нормального клеточного прионного белка PrP^C, и к действию протеазы К [26–28]. Процесс увеличения количества такого белка PrP^{Sc} в организме зараженных людей или животных принципиально отличается от про-

цесса размножения возбудителей вирусных или бактериальных инфекций и осуществляется благодаря изменениям третичной или даже четвертичной структуры молекул клеточного прионного белка PrP^C. Молекулярный механизм этого процесса связан с превращением части альфа-спиральных доменов в бета-тяжи. Такой процесс носит название конформационного процесса, подразумевающего лишь изменение пространственной структуры, но не изменение аминокислотного состава белковой молекулы [36]. В настоящее время известно, что молекула белка PrP^C состоит из четырех альфа-спиральных доменов, стабилизированных междоменными электростатическими взаимодействиями и S-S'-связью, в то время как в молекуле его изоформы PrP^{Sc} два домена (Н3 и Н4) сохраняют свою первоначальную спирализованную форму, а два других (Н1 и Н2) превращаются в четыре бета-тяжа, связанных друг с другом и доменами Н3 и Н4 [36]. Подобное превращение оказывается возможным под действием самой молекулы инфекционного прионного белка, а также в результате даже незначительных мутационных изменений в PrP-гене или может быть под воздействием каких-нибудь реакционно активных (например, фосфорорганических) соединений [34]. Иными словами, накопление инфекционных белковых молекул происходит за счет конформации молекул белка PrP^C, и такой процесс носит лавинообразный характер [26]. Открытие прионов в 1982 г. было столь шокирующим, что его даже не смогли ни разу по достоинству оценить. И лишь спустя 15 лет автору была присуждена Нобелевская премия. В связи с открытием прионов вызываемые ими заболевания получили название «прионные болезни», широко используемые наряду с существующим обозначением ТГЭ [37].

Особый интерес к проблеме прионов и прионных заболеваний вызван разразившейся с 1986 г. в Великобритании эпизоотией ТГЭ крупного рогатого скота (КРС; ТГЭ КРС). Заболевание было обусловлено массовым заражением молодняка, при выкармливании которого использовали зараженную инфекционным прионным белком мясокостную муку. Напомним, что ранее мясокостную муку широко использовали во многих странах при выкармливании телят, а также в бытовых условиях. Сырьем для мясокостной муки служат скелеты крупного и мелкого рогатого скота и другие, не идущие в пищу человека части туш коров и овец. В технологию получения такой муки после процессов тщательного измельчения исходного сырья включены также обработка активными жирорастворителями и термообработка при температуре 130°C. Однако в конце 1970-х годов в Великобритании предприниматели, решив повысить питательную ценность мясокостной муки, снизили режим термообработки до 110°C, а также уменьшили количество жирорастворителей. Именно эти изменения технологии и сыграли роковую роль в развитии эпизоотии КРС. Болезнь охватила все графства, число заболевших коров постоянно увеличивалось и в 1992 г. достигло пика – до 1000 в неделю [38].

Клинически болезнь проявлялась, как выражаются ветеринары, в «потере животным кондиции», они стали особо чувствительными к прикосновению и звуку, подмечены нарушения психики: появляются страх и приступы бешенства («болезнь бешеной коровы»). При вскрытии в головном и иногда в спинном мозге обнаруживаются гибель нейронов, формирование губкообразного состояния мозговой ткани и глиоз. На гистологических срезах ткани головного мозга выявляют присутствие инфекционного прионного белка PrP^{Sc} в области вакуолизации и на поверхности еще сохранившихся нейронов [24].

С июля 1988 г. в стране введен запрет на кормление жвачных животных белковосодержащими кормами,

приготовленными из органов и тканей жвачных животных, и начиная с 1993 г., эпизоотия пошла на убыль. Однако в результате эпизоотии количество существующих ранее ТГЭ удвоилось: к известным скрепи, ТЭН и ХИБ олений и лосей прибавились, кроме ТГЭ КРС трансмиссивная губкообразная энцефалопатия кошек и трансмиссивная губкообразная энцефалопатия экзотических копытных. Заболевание сначала бродячих, а затем и домашних кошек было обусловлено употреблением ими в пищу инфицированных мяса и внутренностей больных и погибших коров и быков. Случаи губкообразной энцефалопатии возникли и у находящихся в Лондонском зоопарке пумы, двух гепардов, оцелота и тигра. Причина проста – всех их в течение длительного времени кормили расколотыми головами и мясом крупного рогатого скота [24]. Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных описана у пяти видов диких животных: сернобыка, арабийского орикса, канны, сахарского орикса и большого куду. 17 случаев заболеваний среди этих животных в зоопарке также обусловлены использованием при их выкармливании мясокостной муки.

Прионные болезни КРС, помимо Великобритании вскоре были зарегистрированы во Франции, Германии, Швейцарии, Италии, Португалии, Ирландии, Нидерландах, Дании, США, Омане, Китае и на Фолклендских островах. С годами этот список стран постепенно увеличивался и через 10 лет достиг уже 40, что связано либо с импортом уже зараженных животных, либо с использованием в этих странах инфицированной мясокостной муки [39].

Столь широкое распространение этой прионной болезни КРС естественно вызывало беспокойство по поводу возможности передачи заболевания от животных человеку, тем более что был уже твердо установлен путь передачи инфекционного агента с зараженной пищей. В марте 1996 г. это беспокойство было подкреплено сообщением, переданным Великобританией в ВОЗ, о 10 случаях смерти молодых людей от так называемого нового варианта БКЯ (нвБКЯ) [40]. Через месяц о таком же случае сообщила Франция, а через год на территории Великобритании были выявлены еще 5 случаев этой болезни. К 1998 г. в мире стало известно о 24 случаях, а к настоящему времени их число уже превысило 200 в восьми странах Европы, а также в США, Канаде, Японии и Саудовской Аравии [33].

В самом начале было подмечено, что нвБКЯ отличается от классической БКЯ рядом характерных симптомов. Болезнь поражает молодых людей в возрасте в среднем до 30 лет. В отличие от классической формы нвБКЯ в первую очередь проявляется в изменении личности: больной теряет интерес к своему хобби, начинает сторониться самых близких людей, поддается депрессии. Среди симптомов отмечают развитие тревожного состояния, бессонницу, хорею, миоклонус и прогрессирующую атаксию. Больной не может сам себя обслуживать, теряет способность самостоятельно принимать пищу. Поздно наступает слабоумие, и пациент осознает свое ухудшающееся положение. Патоморфологическая картина хотя и характерна для ТГЭ, но отличалась обязательным присутствием больших амилоидных бляшек в мозжечке и коре головного мозга, окруженных многочисленными вакуолями [40]. Для выяснения причин возникновения нвБКЯ проведено сравнительное исследование на мышцах трех штаммов инфекционного прионного белка PrP^{Sc}, выделенного: 1) из мозговой ткани коровы, погибшей от ТГЭ КРС; 2) из мозговой ткани овцы, погибшей от скрепи; 3) из мозговой ткани молодого человека, погибшего от нвБКЯ. Результаты исследования по трем генетическим маркерам – продолжительность инку-

бационного периода, скорость гибели зараженных мышцей и профиль поражения ЦНС – подтвердили сходство прионов, выделенных от нвБКЯ, с прионами, выделенными именно только от коровы, погибшей от ТГЭ КРС [37, 41, 42].

Степень чувствительности организмов к инфекционному прионному белку PrP^{Sc} доноров определяется структурной близостью к нему клеточного прионного белка PrP^C реципиента. Однако такая закономерность оказывается не абсолютной, а является лишь тенденцией, так как все приведенные выше примеры и главный из них – эпизоотия ТГЭ КРС с ее последствиями для других видов животных – прямо свидетельствуют о том, что увеличение дозы инфекционного материала и повышение частоты его введения способствуют успешному преодолению барьеров нечувствительности организма к инфекционному прионному белку [33]. Кроме того, в определении природы чувствительности к прионным болезням большую роль играет генотип конкретного животного или человека. И этот генетический контроль обусловлен видом мутаций, происходящих в гене PRNP, кодирующем синтез клеточного прионного белка PrP^C [30, 33]. Сегодня картированы более 40 хорошо изученных мутаций в гене PRNP. При случаях спорадической БКЯ у пациентов обнаружена мутация в кодоне 178, при которой происходит замена аспарагиновой кислоты на аспарагин. Но если при этом кодон 129 кодирует валин, то действительно развивается БКЯ, а если же в положении 129 находится метионин, то развивается семейная смертельная бессонница. При мутации Pro102Leu возникает синдром Герстмана–Штреусслера–Шейнкера [44]. По мнению большинства исследователей, штаммовые различия, кроме того, связаны с уровнем и стабильностью инфекционного прионного белка PrP^{Sc}, а также с различной способностью последнего к процессу свертывания и превращения в скрепиассоциированные фибриллы, что в свою очередь может быть обусловлено различным соотношением альфа-спиральных доменов и бета-тяжей в молекуле в процессе конформационных изменений исходного клеточного прионного белка PrP^C [30, 43, 45]. Именно эти различия и определяют продолжительность инкубационного периода, форму и симптоматику инфекционного процесса [33]. Так, например, сегодня известны по крайней мере шесть штаммов, вызывающих только спорадические прионные болезни [44].

Вместе с тем продолжается выявление новых прионных болезней человека. Так, кроме упомянутых выше случаев семейной смертельной бессонницы, начиная с 1999 г., в разных странах мира описаны в общей сложности 24 случая проявления так называемой спорадической смертельной бессонницы. Все пациенты обнаруживали клинические и neuropathological признаки, сходные с семейной смертельной бессонницей, однако они отличались отсутствием семейной истории в анамнезе и соответствующих мутационных изменений в гене PRNP, хотя при этом все пациенты оказывались гомозиготными по метионину в кодоне 129 [44, 46, 47]. Кроме того, в 2008 г. были впервые описаны прионные болезни, которые проявляли признаки, отличающие их от классических прионных заболеваний. Так, все 11 случаев имели характерные симптомы: более продолжительный инкубационный период, более тяжелые клинические проявления с атипичной деменцией и своеобразным ступенчатым электрофоретическим профилем, а главное – сниженной устойчивостью к протеазам нерастворимого инфекционного прионного белка. Болезнь получила название «протеазачувствительная прионопатия» [48, 49]. Наконец, в минувшем году группа британских исследователей про-

Таблица 3

Прионные болезни человека и животных

Название заболевания	Хозяин
Куру	Человек
Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ):	"
спорадическая форма	"
семейная форма	"
ятрогенная форма	"
Новый вариант БКЯ (нвБКЯ)	"
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера	"
Смертельная семейная бессонница	"
Спорадическая смертельная бессонница	"
Протеазочувствительная нейропатия	"
Нейропатия с диареей	"
Скрепи	Овцы, козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени, лоси
Трансмиссивная губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы, быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	Антилопы, большой куду

вела сложное исследование с целью выявления прионной патологии у 11 пациентов, страдающих специфической полинейропатией, прогрессирующим нарушением чувствительности в разных областях организма, хронической диареей, вздутием живота, синдромом раздражения толстой кишки. Установлено, что в гене PRNP пациентов присутствует мутация Y163X, провоцирующая образование аномальных прионных белков. В головном мозге выявлены спонгиоз, патологические изменения в спинальных ганглиях и периферических нервах. У всех пациентов снижен интеллект, нарушена память. В биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаружено накопление характерных для прионных болезней амилоидных бляшек. Авторы расценивают эти случаи как новое прионное заболевание, причиной которого является мутация Y163X, а основные проявления – стабильная диарея, расстройства вегетативной регуляции и сенсорная нейропатия [50]. Все эти находки еще более увеличили список прионных болезней (табл. 3).

При первых же попытках иммунодиагностики, иммунотерапии или иммунопрофилактики прионных болезней столкнулись с фактом полного отсутствия специфических антител в зараженном организме. Это становится понятным, учитывая структурную близость инфекционного прионного белка PrP^{Sc} и его клеточной изоформы PrP^C, в связи с чем организм рассматривает белок PrP^{Sc} как свой, поэтому неудивительно, что испытания многих иммуномодуляторов практически заканчивались неудачей [28, 29, 33, 37].

Клиническая диагностика прионных болезней основывается на уже описанной выше симптоматике. Однако следует учитывать, что нарушения функции и когнитивные нарушения возникают прежде, чем клеточная дегенерация, и независимо от патологической агрегации инфекционного прионного белка PrP^{Sc}, что может быть связано скорее с синаптической дисфункцией, чем с потерей нейронов [51].

Лабораторная диагностика этих страданий включает прямые и непрямые методы. К первым из них относятся

электронно-микроскопическое определение скрепиассоциированных фибрилл, иммуноблоттинг с использованием моноклональных антител; метод пептидных зондов, основанный на использовании меченых синтетических пептидов, аминокислотная последовательность которых позволяет им связываться со структурой прионного белка. Важным шагом, имеющим как теоретическое, так и методическое значение, было получение антител при использовании в качестве антигена высокоочищенных прионов скрепи. Непрямые методы включают обычную гистологическую технику, благодаря которой в образцах биопсийного или аутопсийного материала определяют глиоз, формирование губкообразного состояния мозговой ткани и накопление в ней амилоидных бляшек; гистохимический метод основывается на выявлении с помощью красителей скоплений амилоида; биологический метод включает заражение испытуемым материалом лабораторных животных (биопроба), что, однако, связано с длительностью наблюдения, или заражение клеточных культур [39, 52]. Для последнего варианта предложена культура клеток N2a (клетки нейробластомы мыши), заражение которой испытуемым материалом позволяет в 10 раз быстрее, чем с помощью биопробы, получить результат при сохранении того же уровня чувствительности [53, 54].

Профилактика прионных болезней основывается на недопущении в пищу инфицированных мясных продуктов или других продуктов убоя, а также на неиспользовании лекарственных препаратов, медицинских изделий и косметических средств, получаемых из органов и тканей КРС [39].

Проблема лечения прионных болезней долгое время оставалась самой трудной, и все попытки применения лекарственных препаратов заканчивались неудачей. Наиболее перспективными рассматривались различные подходы, основанные на результатах молекулярно-биологических исследований трехмерной структуры прионов и изучения условий свертывания прионных белковых молекул и превращения их в скрепиоподобные фибриллы и амилоидные образования [33]. Однако в последние годы начали появляться сообщения, явно свидетельствующие о намечающихся серьезных успехах в этой области. Так, начиная с 2008 г., группы исследователей из Великобритании, используя лентивирусную промежуточную интерференционную РНК (iRNA) против нативного прионного белка, сообщили о первом терапевтическом вмешательстве ингибитора киназы PERK (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), которое спасало нейроны, прерывало развитие симптомов и повышало выживаемость мышей с прионным заболеванием [54, 55].

Наконец, недавно интернациональная группа из 17 исследователей, по-видимому, совершила прорыв в лечении прионных болезней [55]. Используя циклическую амплификацию свертывания белков, удалось получить выраженное ингибирование размножения инфекционных прионных белков человека с помощью рекомбинантного полноразмерного человеческого приона PrP^C (rHuPrP23-231), который был не гликозилирован и не имел гликофосфатидилинозитолового якоря. Более того, rHuPrP23-231 также ингибировал размножение мышинных инфекционных прионов в культуре зараженных мышинных клеток. При этом авторы особо подчеркивают, что рекомбинантный прионный белок связывался именно с молекулами PrP^{Sc}, а не с молекулами PrP^C, что наводит на мысль о том, что ингибирующий эффект рекомбинантного белка PrP является результатом блокирования процесса взаимодействия PrP^C и PrP^{Sc}. Авторы полагают, что полученные ими результаты обосновывают новый подход к лечению прионных заболеваний, при

котором негликозилированный и незакоренный собственный PrP пациента может быть использован для подавления размножения инфекционного прионного белка PrP^{Sc} без необходимости индукции иммунного ответа в организме [55].

Появление нейродегенеративных заболеваний, основанных на нарушениях вторичной или третичной структуры белков, позволило ввести новое определение – «конформационные болезни», основным звеном в патогенезе которых являются нарушение пространственной конфигурации и укладка белковых молекул в клетке с последующим формированием нерастворимых агрегатов [56].

ЛИТЕРАТУРА

- Sigurdsson B. Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: An epidemiological and a pathological study. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 255-70.
- Sigurdsson B. Paratuberculosis (Johne's disease) of heep in Iceland. Immunological studies and observations on its mode of spread. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 307-22.
- Sigurdsson B. Rida, a chronic encephalitis of speep with general remarks on infections with develop slowly and some of their special characteristics. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 341-54.
- Gajdusek D.C., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; endemic occurrence of kuru in the native population. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257: 974-8.
- Hadlow W.J. Scrapie and Kuru. *Lancet.* 1959; 2: 289-90.
- Львов Д.К., ред. Рождение и становление вирусологии. В кн.: *Руководство по вирусологии.* М.: МИА; 2013: 29–46.
- Sigurdsson B., Thormar H., Polson P.A. Cultivation of virus visna in tissue culture. *Arch. ges. Virusforsch.* 1960; 10: 368-81.
- Horta-Barbosa L., Fucillo D., Sever J. et al. Subacute sclerosing panencephalitis; isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature.* 1969; 221: 974.
- Weller T.H., Neva F.A. Propagation in tissue of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962; 3: 215-25.
- Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М.: Медицина; 1988; 57–64, 115-36.
- Мирчинк Е.П., Пронин А.В., Бартенева Н.С., Санин А.В., Хоробрых В.В., Зуев В.А. Иммунологический анализ патологии, развивающейся у мышей в результате их внутриутробного заражения вирусом гриппа. *Вопросы вирусологии.* 1984; 2: 162-6.
- Зуев В.А., Мирчинк Е.П., Харитонова А.М. Экспериментальные доказательства персистирующего в организме вируса гриппа вызывать медленную инфекцию. *Вестник АМН СССР.* 1985; 3: 26–31.
- Seale J. What we know about AIDS. *New Sci.* 1985; 107: 29–30.
- Chandler R.L. Encephalopathy in mice produced whit scrapie brain material. *Lancet.* 1961; 1: 1378-9.
- Brander S., Whitfield J., Boone K., Puwa A., O'Malley C., Linehan J.M. et al. Central and peripheral pathology of kuru: pathological analyses of a recent case and comparison with other forms of human prion disease. *Phil. Trans. R. Soc. Biol.* 2008; 363: 3755-63.
- Collinge J., Whitfield D.J., McKintosh E., Beck J., Mead S., Thomas D.J. et al. Kuru in the 21st century – an acquired human prion disease with very long incubation period. *Lancet.* 2006; 367: 2068-74.
- Gajdusek D.C. Subacute spongiform virus encephalopathies caused by unconventional viruses. In: *Subviral Pathogenesis of plants and animals: viroids and prions.* New York; 1985: 483–544.
- Gajdusek D.C. Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies. In: Fiedds B.N., ed. *Virology.* New York; 1985: 1519-57.
- Gibbs C.J., Gajdusek D.C., Asher D.T. et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) transmission to the chimpanzee. *Science.* 1968; 161: 388-9.
- Alperovich A. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease – past and present uncertainties. *Eur. J. Neurol.* 1996; 3: 500-6.
- Lampert P.W., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Subacute spongiform virus encephalopathies: scrapie, kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. A review. *Am. J. Pathol.* 1972; 68: 626-46.
- Duffy P., Wolf J., Collins G. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 692-3.
- Imran M., Mahmood S.V. An overview of human prion diseases. *Virol. J.* 2011; 8: 559-67.
- Bradley R. Animal prion diseases. In: Collinge J., Palmer M.S., eds. *Prion Diseases.* Oxford University Press; 1997: 89–129.
- Williams E.S., Young S.J. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J. Wildl. Dis.* 1980; 16: 89–98.
- Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216: 136-44.
- Bolton D.C., McKinley M.P., Prusiner S.B. Identification of protein that purifies with the scrapie prion. *Science.* 1982; 218: 1309-11.
- McKinley M.P., Bolton D.C., Prusiner S.B. A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 1983; 35: 57–62.
- Ford M.J., Burton L.J., Morris R.J., Hall S.M. Selective expression of prion protein in peripheral tissues of the adult mouse. *Neuroscience.* 2002; 113: 177-92.
- Parchi P., Saverioni D. Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. *Folia Neuropathol.* 2012; 50(1): 20–45.
- Miranda A., Ramos-Ibeas P., Pericuesta E., Ramirez M.A., Gutierrez-Adan A. The role of prion protein in stem cell regulation. *Reproduction.* 2013; 146: 91-9.
- Stella R., Massimino M.L., Sandri M., Sorgato M.C., Bertoli A. Cellular prion protein promotes regeneration of adult muscle A tissue. *Mol. Cell. Biol.* 2010; 30:4864-76.
- Colby D.W., Prusiner S.B. Prions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011, 3(1): a006833.
- Lugaresi E., Medori P., Montagna P., Baruzzi A., Cortelli P., Lugaresi A. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 997–1003.
- Baldin E., Capellari C., Provini F., Corrado P., Liguori I., Parchi P. et al. A case of fatal familial insomnia in Africa. *J. Neurol.* 2009; 256: 778–9.
- Prusiner S.B. Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1571–781.
- Collinge J., Palmer M.S. Human prion diseases. In: Collinge J., Palmer M.S., eds. *Prion diseases.* Oxford University Press; 1997: 18–48.
- Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. *Прионные болезни человека и животных.* М.: Медицина; 1999: 136–42.
- Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. *Прионы и прионные болезни.* М.: Издательство РАМН; 2004: 146-52, 171–85.
- Will R.J., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens S.N., Estieiro K., Alperovich A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996; 347: 921–5.
- Chazot G., Brousolle E., Lapras C.I., Blatter T., Aguzzi A., Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet.* 1996; 347: 1181.
- Collinge J., Sidle K.C., Meads J., Ironside J., Hill A.F. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD. *Nature.* 1996; 383: 685–90.
- Safar J.G. Molecular pathogenesis of sporadic prion diseases in man. *Prion.* 2012; 6(2): 108–15.
- Gambetti P., Cali I., Notari S., Kong Q., Zou W.-Q., Surewicz W.K. Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 79–90.
- Caughey R., Raymond G.J., Ressen R.A. Strain-dependent differences in beta-sheet conformations of abnormal prion protein. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 32230–5.
- Mastrianni J.A., Nixon R., Layzer R., Telling G.C., Han D., DeAmmond S.J. et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1630–8.
- Priano L., Giaccone G., Mangien M., Albani G., Limido L., Brioschi A. et al. An atypical case of sporadic fatal insomnia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 924–7.
- Gambetti P., Dong Z., Yuan J., Xiao X., Zheng M., Alsheklee A. et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 697–708.
- Zou W.Q., Puoti G., Xiao X., Yuan J., Qing L., Cali I. et al. Variably protease-sensitive prionopathy: A new sporadic disease of the prion protein. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 162–72.
- Mead S., Gaudhi S., Beck J., Caine D., Gajulapalli D., Carwell C. et al. A novel prion disease associated with diarrhea and neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1904–14.
- Mallucci G.R. Prion neurodegeneration. *Prion.* 2009; 3: 195–201.
- Григорьев В.Б., Подкидышев А.Н., Кальков С.Л., Клименко С.М. Методы диагностики прионных заболеваний. *Вопросы вирусологии.* 2009; 5: 4–9.
- Bulter D.A., Scott M.R., Bockman J.M., Borchelt D.R., Taraboulos A., Hsiao K.K. et al. Scrapie infected murine neuroblastoma cells produce protease-resistant prion proteins. *J. Virol.* 1988; 62(5): 1558–64.
- White M.D., Farmer M., Mirabile I., Brandner S., Collinge J., Mallucci G.R. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 10238–43.

55. Yuan J., Zhan Y.-A., Abskharon R., Xiao X., Martinez M.C., Zhou X. et al. Recombinant human prion protein inhibits prion propagation in vitro. *Sci. Rep.* 2013; 3: Article 2911.
56. Carrell R.W., Lomas D.A. Conformational disease. *Lancet.* 1997; 350: 134–8.

Поступила 13.03.14

REFERENCES

1. Sigurdsson B. Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: An epidemiological and a pathological study. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 255–70.
2. Sigurdsson B. Paratuberculosis (Johne's disease) of heep in Iceland. Immunological studies and observations on its mode of spread. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 307–22.
3. Sigurdsson B. Rida, a chronic encephalitis of speep with general remarks on infections with develop slowly and some of their special characteristics. *Br. Vet. J.* 1954; 110: 341–54.
4. Gajdusek D.C., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; endemic occurrence of kuru in the native population. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257: 974–8.
5. Hadlow W.J. Scrapie and Kuru. *Lancet.* 1959; 2: 289–90.
6. Lvov D.K., ed. The beginning and formation of virology. In: Manual of virology [Rukovodstvo po virusologii]. Moscow. Meditsynskoe informatsionnoe agentstvo; 2013: 29–46. (in Russian)
7. Sigurdsson B., Thormar H., Polson P.A. Cultivation of virus visna in tissue culture. *Arch. ges. Virusforsch.* 1960; 10: 368–81.
8. Horta-Barbosa L., Fucillo D., Sever J. et al. Subacute sclerosing panencephalitis; isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature.* 1969; 221: 974.
9. Weller T.H., Neva F.A. Propagation in tissue of cytopathic agents-from patients with rubella-like illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962; 3: 215–25.
10. Zuev V.A. In: Slow virus infections of human and animals [Medlennye virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]. Moscow: Meditsina; 1988; 57–64, 115–36. (in Russian)
11. Mirchink E.P., Pronin A.V., Barteneva N.S., Sanin A.V., Khorobrykh V.V., Zuev V.A. The immunological analysis of pathology that affects mice as a result of intrauterine influenza virus infection. *Voprosy virusologii.* 1984; 2: 162–6. (in Russian)
12. Zuev V.A., Mirchink E.P., Kharitonova A.M. The experimental proof that persistent in organism influenza virus causes slow infection. *Vestnik AMN SSSR.* 1985; 3: 26–31. (in Russian)
13. Seale J. What we know about AIDS. *New Sci.* 1985; 107: 29–30.
14. Chandler R.L. Encephalopathy in mice produced whit scrapie brain material. *Lancet.* 1961; 1: 1378–9.
15. Brander S., Whitfeld J., Boone K., Puwa A., O'Malley C., Linehan J.M. et al. Central and peripheral pathology of kuru: pathological analyses of a recent case and comparison with other forms of human prion disease. *Phil. Trans. R. Soc. Biol.* 2008; 363: 3755–63.
16. Collinge J., Whitfeld D.J., McKintosh E., Beck J., Mead S., Thomas D.J. et al. Kuru in the 21st century – an acquired human prion disease with very long incubation period. *Lancet.* 2006; 367: 2068–74.
17. Gajdusek D.C. Subacute spongiform virus encephalopathies caused by unconventional viruses. In: *Subviral Parthogenesis of plants and animals: viroids and prions.* New York; 1985: 483–544.
18. Gajdusek D.C. Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies. In: Fiedds B.N., ed. *Virology.* New York; 1985: 1519–57.
19. Gibbs C.J., Gajdusek D.C., Asher D.T. et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) transmission to the chimpanzee. *Science.* 1968; 161: 388–9.
20. Alperovich A. Epidemiology of Creutzfeldt–Jakob disease – past and present uncertainties. *Eur. J. Neurol.* 1996; 3: 500–6.
21. Lampert P.W., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Subacute spongiform virus encephalopathies: scrapie, kuru and Creutzfeldt–Jakob disease. A review. *Am. J. Pathol.* 1972; 68: 626–46.
22. Duffy P., Wolf J., Collins G. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt–Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 692–3.
23. Imran M., Mahmood S.V. An overview of human prion diseases. *Virology.* 2011; 8: 559–67.
24. Bradley R. Animal prion diseases. In: Collinge J., Palmer M.S., eds. *Prion Diseases.* Oxford University Press; 1997: 89–129.
25. Williams E.S., Young S.J. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J. Wildl. Dis.* 1980; 16: 89–98.
26. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216: 136–44.
27. Bolton D.C., McKinley M.P., Prusiner S.B. Identification of protein that purifies with the scrapie prion. *Science.* 1982; 218: 1309–11.
28. McKinley M.P., Bolton D.C., Prusiner S.B. A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 1983; 35: 57–62.
29. Ford M.J., Burton L.J., Morris R.J., Hall S.M. Selective expression of prion protein in peripheral tissues of the adult mouse. *Neuroscience.* 2002; 113: 177–92.
30. Parchi P., Saverioni D. Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. *Folia Neuropathol.* 2012; 50(1): 20–45.
31. Miranda A., Ramos-Ibeas P., Pericuesta E., Ramirez M.A., Gutierrez-Adan A. The role of prion protein in stem cell regulation. *Reproduction.* 2013; 146: 91–9.
32. Stella R., Massimino M.L., Sandri M., Sorgato M.C., Bertoli A. Cellular prion protein promotes regeneration of adult muscle A tissue. *Mol. Cell. Biol.* 2010; 30: 4864–76.
33. Colby D.W., Prusiner S.B. Prions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011, 3(1): a006833.
34. Lugaresi E., Medori P., Montagna P., Baruzzi A., Cortelli P., Lugaresi A. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 997–1003.
35. Baldin E., Capellari C., Provini F., Corrado P., Liguori I., Parchi P. et al. A case of fatal familial insomnia in Africa. *J. Neurol.* 2009; 256: 778–9.
36. Prusiner S.B. Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1571–781.
37. Collinge J., Palmer M.S. Human prion diseases. In: Collinge J., Palmer M.S., eds. *Prion diseases.* Oxford University Press; 1997: 18–48.
38. Zuev V.A., Zavalishin I.A., Roiykhel V.M. Prion diseases of human and animals (Prionnye bolezni cheloveka i zhivotnykh). Moscow: Meditsina; 1999: 136–42. (in Russian)
39. Pokrovskiy V.I., Kiselev O.I., Cherkasskiy B.L. *Prions and prion diseases (Priony i prionnye bolezni).* Moscow: Izd-vo RAMN; 2004: 146–52, 171–85. (in Russian)
40. Will R.J., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens S.N., Estieiro K., Alperovich A et al. A new variant of Creutzfeldt–Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996; 347: 921–5.
41. Chazot G., Brousolle E., Lapras C.I., Blatter T., Aguzzi A., Kopp N. New variant of Creutzfeldt–Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet.* 1996; 347: 1181.
42. Collinge J., Sidle K.C., Meads J., Ironside J., Hill A.F. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD. *Nature.* 1996; 383: 685–90.
43. Safar J.G. Molecular pathogenesis of sporadic prion diseases in man. *Prion.* 2012; 6(2): 108–15.
44. Gambetti P., Cali I., Notari S., Kong Q., Zou W.-Q., Surewicz W.K. Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 79–90.
45. Caughey R., Raymond G.J., Ressen R.A. Strain-dependent differences in beta-sheet conformations of abnormal prion protein. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 32230–5.
46. Mastrianni J.A., Nixon R., Layzer R., Telling G.C., Han D., DeArmond S.J. et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1630–8.
47. Priano L., Giaccone G., Mangien M., Albani G., Limido L., Brioschi A. et al. An atypical case of sporadic fatal insomnia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 924–7.
48. Gambetti P., Dong Z., Yuan J., Xiao X., Zheng M., Alsheklee A. et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 697–708.
49. Zou W.Q., Puoti G., Xiao X., Yuan J., Qing L., Cali I. et al. Variably protease-sensitive prionopathy: A new sporadic disease of the prion protein. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 162–72.
50. Mead S., Gaudhi S., Beck J., Caine D., Gajulapalli D., Carwell C. et al. A novel prion disease associated with diarrhea and neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1904–14.
51. Bulter D.A. Prion neurodegeneration. *Prion.* 2009; 3: 195–201.
52. Grigoriev V.B., Podkidyshev A.N., Kalkov S.L., Klimenko S.M. Methods for diagnosis of prion diseases. *Voprosy virusologii.* 2009; 5: 4–9. (in Russian)
53. Bulter D.A., Scott M.R., Borchelt D.R., Taraboulos A., Hsiao K.K. et al. Scrapie infected murine neuroblastoma cells produce protease-resistant prion proteins. *J. Virol.* 1988; 62(5): 1558–64.
54. White M.D., Farmer M., Mirabile I., Brandner S., Collinge J., Mallucci G.R. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 10238–43.
55. Yuan J., Zhan Y.-A., Abskharon R., Xiao X., Martinez M.C., Zhou X. et al. Recombinant human prion protein inhibits prion propagation in vitro. *Sci. Rep.* 2013; 3: Article 2911.
56. Carrell R.W., Lomas D.A. Conformational disease. *Lancet.* 1997; 350: 134–8.

Received 13.03.14