

Кручинин Е.В., Козлов М.В., Мокин Е.А., Лукашенко А.С.,  
Кузнецов В.В., Акимова П.О., Соминов А.Б., Аутлев М.К.

УДК 616-022.6:616.83-089  
DOI 10.25694/URMJ.2018.12.34

## Прионные болезни: современные клинико-диагностические аспекты

ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

Kruchinin E.V., Kozlov M.V., Mokin E.A., Lukashonok A.S., Kuznetsov V.V., Akimova P.O., Sominov A.B., Autlev M.K.

### Prion diseases: actual clinical and diagnostic aspects

#### Резюме

Среди нейродегенеративных заболеваний особое место занимают вызываемые прионами. Несмотря на многолетние исследования, все еще не было найдено оптимальное средство для борьбы с ними. В этом обзоре рассматриваются уже изученные аспекты прионных заболеваний как класса, особенности патогенеза, течения и исхода наиболее распространенных из них, а также существующие способы лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** прион, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь куру, фатальная семейная инсомния, синдром Герцмана-Штраусслера-Шейнкера

#### Summary

Prion diseases constitute a very specific group of neurodegenerative disorders. Despite many years of studies, little avail was achieved in terms of effective treatment. This review focuses on the data acquired throughout continuous studies, both common for prion diseases as a group and specific for most prominent variants, as well as possible approaches to prophylaxis and treatment of said diseases.

**Key words:** prion, Creutzfeldt-Jacob disease, kuru disease, fatal familial insomnia, Gertsman-Straussler-Scheinker syndrome

#### Введение

Прион – инфекционная цельная белковая частица, способная вызывать трансмиссивные губчатые нейродегенеративные энцефалопатии у людей и некоторых животных [27]. В частности, у людей прионами вызываются болезнь Крейтцфельда-Якоба (существует несколько форм: спорадическая, вариантная, семейная и, в редких случаях, ятрогенная), Куру (в ряде источников – куру), синдром Герцмана-Штраусслера-Шейнкера и фатальную семейную инсомнию. Возникновение этих заболеваний связано с превращением нормального клеточного белка PrP<sup>c</sup> в патогенный PrP<sup>sc</sup>. До сих пор доподлинно неизвестны иницирующие патогенетические факторы развития инфекции, как и возможные методы их лечения [27].

История открытия прионов. В 1933 году для развития животноводства фермеры из Исландии заказали большую партию овец из Германии, после чего, спустя несколько лет, среди этих овец стали возникать случаи неизвестного заболевания, названного впоследствии «скрепи» (почесуха). Эта вспышка унесла жизни значительной части партии овец. Чтобы выяснить причину, за иссле-

дования взялся доктор В. Sigurdsson, сформулировавший четыре признака нового заболевания: значительный инкубационный период, медленное течение, необычность поражения тканей и органов, стопроцентная летальность. Вышеуказанные признаки легли в основу нового термина «медленные инфекции».

Три года спустя врач из Америки (D. C. Gajdusek) исследовал племена куру — каннибалов в горных районах Новой Гвинеи, и обнаружил болезнь, названную впоследствии в их честь. Болезнь Куру имела все признаки «медленных инфекций». Так произошла интеграция ветеринарии и медицины человека [7, 26, 41].

Морфологические особенности. Группа трансмиссивных губкообразных энцефалопатий (ТГЭ) имеет ряд общих морфологических признаков: губкообразные изменения головного мозга, гибель нейронов, астроглиоз и накопление патологического патологического прион-протеина PrP<sup>sc</sup> [9, 26, 42, 47] При световой микроскопии выявляется вакуолизация (гидропическая дистрофия) цитоплазмы нейронов, в т.ч. их дендритов и аксонов. Помимо нейронов, дистрофические изменения затрагивают астроциты [9, 24].

В инкубационном периоде ТГЭ в головном мозге могут обнаруживаться характерные гистопатологические признаки: повышение количества астроцитов и активация микроглиальных клеток. Эти изменения часто предшествуют вакуолизации и гибели нейронов, а также развитию первых симптомов заболевания [9, 42]. Кроме того, до появления первых клинических проявлений в веществе ГМ сокращается количество синапсов и дендритных шипиков [11, 42]. Помимо общих морфологических признаков трансмиссивных губкообразных энцефалопатий, каждая нозологическая единица имеет свои особенности. Во многом это обусловлено избирательностью морфологических поражений [9].

Болезнь Крейтцфельда-Якоба. При данном заболевании типичной локализацией патоморфологических изменений является кора больших полушарий. Помимо этого, могут поражаться базальные ганглии, структуры ствола мозга и мозжечок [17, 24, 47]. При течении заболевания до 3 месяцев в морфологической картине преобладают спонгиозные изменения. В промежутке от 3 месяцев до 1 года характерные для ТГЭ морфологические признаки выражены равномерно, а при продолжительности более 1 года отмечается преобладание астроглиоза [4].

При болезни Куру в тканях головного мозга выявляются амилоидные бляшки с преимущественной локализацией патологического процесса в коре больших полушарий [9, 12].

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера. Гистопатологические изменения в первую очередь выявляются в молекулярном слое мозжечка. В меньшей мере поражается кора больших полушарий [9, 19]. Прогрессирование заболевания сопровождается атрофией указанных отделов мозга [9, 29].

При фатальной семейной бессоннице гистопатологические изменения локализуются в нейронах таламуса. Выявляются типичные признаки: гибель нейронов, астроглиоз, наличие амилоидных бляшек. Наблюдаются спонгиозные изменения различной степени выраженности [9, 30].

Локализация и степень выраженности морфологических поражений определяет особенности клинической картины заболевания. Во многих случаях эти заболевания клинически не диагностируются, и изменения выявляются лишь при морфологическом исследовании [9, 16].

Этиопатогенез. Расположенный на 20-ой хромосоме человека клеточный прионный белок (PrP<sup>c</sup> – cellular prion protein) по своей структуре является сиалогликопротеином с молекулярной массой 30-35 кДа, состоящий из четырех  $\alpha$ -спиральных доменов и кодируется геном PRNP [34]. Для него характерен высокий уровень экспрессии в ЦНС и в организме. Синтезируется он преимущественно в нейронах, а также на поверхности многих других клеток, например, в клетках селезенки, желудочно-кишечного тракта, кожи и лимфатических узлов [20]. Несмотря на то, что роль PrP<sup>c</sup> в организме изучена не до конца, уже известно, что спектр его функций достаточно велик. В шванновских клетках белок PrP<sup>c</sup> поддержи-

вает гомеостаз миелиновой оболочки, взаимодействуя с G-белковым рецептором Gpr126, в нервных волокнах обеспечивает регуляцию синаптической передачи, а также играет немаловажную роль в функционировании циркадианных ритмов и ряда метаболических процессов. Особое значение в строении PrP<sup>c</sup> придается N-концевому домену, способному взаимодействовать с различными лигандами (патогномоничный для болезни Альцгеймера  $\alpha$ 4b2 пептид,  $\alpha$ -синуклеин, ионы металлов и т.д.). Под влиянием неизвестных на данный момент механизмов запускается процесс изменения конформационной формы белка, включающий в себя расплетение в концевом участке  $\alpha$ -спирали и замещение ее  $\beta$ -тяжами, в результате чего этот участок приобретает свойство резистентности к протеазе [14, 18, 23]. Сформированная изоформа, именуемая PrP<sup>sc</sup>, становится нейротоксичной и накапливается в виде нерастворимых агрегатов, образуя высокоупорядоченные фибриллы - амилоиды. Итогом этих процессов является гибель клетки и проникновение патологической изоформы в соседние клетки, что образует порочный круг. Количество склонных к агрегации между собой белков PrP<sup>sc</sup> со временем увеличивается и характеризуется экспоненциальным ростом. Из очага поражения прионы могут попадать в головной мозг путем нейроинвазии, либо через гематоэнцефалический барьер. После инфицирования мозговой ткани начинается процесс репликации. Накопленные в большом количестве белки вызывают каскад дегенеративных процессов, включающий в себя разрастание астроцитарной нейроглии, микроглиоз, а также атрофию и склероз ткани вследствие отложения амилоида. Формируются так называемые губкообразные изменения мозга, после чего наступает второй этап репликации - распространение прионов по периферическим нервам [10]. Определенную роль в патогенезе прионных заболеваний играют микроРНК - класс малых некодирующих РНК, предмет активности которых в последнее время углубленно изучают. Считается, что они представляют собой жизненно необходимый и эволюционно древний компонент системы регуляции экспрессии генов, участвующий во множестве биологических процессов, в том числе и развитии некоторых наследственных заболеваний [15]. Экспериментальным путем было показано, что в инфицированном прионами головном мозге наблюдается дерегуляция и повышение уровня экспрессии ряда микроРНК (например, miR-16 в нейронах CA1 гиппокампа), возможно потенцирующих процесс конформационных изменений в белке PrP<sup>c</sup> [3]. Учитывая высокую степень взаимодействия N-концевого домена PrP<sup>c</sup> с различными лигандами, в том числе и с последовательностью нуклеиновых кислот, не исключено его возможное соединение с определенными генами микроРНК, что ведет к катализации процесса образования PrP<sup>sc</sup> из PrP<sup>c</sup> [6]. Однако точные механизмы конформационных изменений прионного белка пока до конца не изучены. Наряду со спорадическим путем инфицирования, описанным выше, существуют еще два: наследственный, в ходе которого происходит герминативная мутация в 20-й хромосоме и в больших количествах начинает синтези-

роваться патогенная изоформа PrP<sup>sc</sup>, и трансмиссивный. Последний возникает при употреблении в пищу инфицированной мозговой ткани человека (болезнь Куру) или крупного рогатого скота, термически необработанных мясных продуктов животных, страдающих прионной болезнью, при трансплантации тканей биологического происхождения, введении неочищенных иммунологических препаратов и гемотрансфузионных процедурах (некоторые авторы обозначают это явление как "ятрогенный путь") [21, 35].

При трансмиссивном пути передачи первичный очаг заражения локализуется прежде всего в кишечнике, откуда проникает в лимфоидные органы, где реплицируется и затем распространяется на ЦНС.

Клиническая картина прионных заболеваний. Дебют классической формы болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ) приходится на возраст от 17 до 87 лет (в среднем - 64 года). Основными клиническими проявлениями, имеющими диагностическое значение, являются: прогрессирующая деменция, как основной симптом; мозжечковая симптоматика и зрительные нарушения, миоклония, пирамидные и экстрапирамидные проявления, акинетический мутизм [9, 24, 25, 29, 42]. Ранние признаки нередко характеризуются зрительными нарушениями, такими как нечеткость зрения, диплопия, нистагм, страбизм, зрительные галлюцинации, зрительная агнозия, скотомы и сужение полей зрения. В случае массивного поражения затылочных долей коры головного мозга в области шпорной борозды, а также кортико-стриальных изменений, развивается корковая слепота [11, 17, 47]. Часто заболевание сопровождается общемозговыми симптомами в виде головных болей и приступов головокружения. В редких случаях прогрессирующей деменции предшествует неврологическая симптоматика, особенно это часто бывает при так называемой амиотрофической форме заболевания. Появляются спастические параличи конечностей в сочетании с нарушениями экстрапирамидной системы. Наблюдается тремор, хореоатетоидные гиперкинезы, возможны миоклонические эпилептические приступы [4, 47]. Спорадическая форма БКЯ характеризуется относительно быстрым прогрессированием, летальный исход наступает через 6-8 месяцев от дебюта заболевания. Клиническая картина включает в себя поведенческие расстройства и нарушения высших корковых функций. Также возможно развитие вторично-генерализованных миоклонических припадков, провоцируемых ярким светом и громким звуком [12, 47]. Для новой формы БКЯ, впервые описанной в 1995 году, присущи все те же признаки, что и для классической, но болезнь протекает с более выраженными личностными изменениями, которые проявляются в виде апатико-абулического синдрома, приводящего к потере массы тела и истощению [19, 47]. Еще одной отличительной особенностью новой формы является отсутствие изменений на ЭЭГ [37].

Болезнь Куру, пик распространения которой приходился на середину 20 века, наблюдалась преимущественно у народа племени Форэ - жителей высокогорных районов Новой Гвинеи, практикующих акт каннибализ-

ма. Заболевали преимущественно женщины и дети, в редких случаях мужчины. Продолжительность болезни Куру в среднем составляет от 3 месяцев до 3 лет. Ведущим симптомом выступает мозжечковая атаксия, иногда присоединяются зрительные нарушения. Более поздними симптомами являются бульбарные и псевдобульбарные нарушения, характерен так называемый "наильственный смех". Деменция появляется лишь в терминальной стадии. К летальному исходу обычно приводит развитие бронхопневмонии и дыхательной недостаточности [47].

Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера дебютирует в возрасте 30-40 лет, длительность течения в среднем составляет 5 лет. Заболевание характеризуется стойкой симптоматикой поражения мозжечка, развитием прогрессирующей деменции, слепотой [47].

При фатальной семейной бессоннице наблюдаются дистрофические изменения в таламусе в результате точечной генной мутации прионного белка, расположенного на 20-й хромосоме. Тип наследования аутосомно-доминантный [43]. Первые признаки появляются в возрасте 25 лет и старше (обычно к 50 годам), после чего смертельный исход наступает, в среднем, через 1-4 года. Основным симптомом - быстро прогрессирующая, не поддающаяся лечению бессонница. Отсутствие сна в течение длительного времени приводит к развитию тревожно-депрессивного синдрома, появляются галлюцинации, нарастает деменция. Впоследствии формируется дисфункция вегетативной нервной системы, возникающая вследствие нарушения циркадных ритмов, влияющих на уровень артериального давления, температуры тела, частоты сердечных сокращений, концентрацию гормонов в крови. Причиной летального исхода является истощение, развитие интеркуррентных воспалительных заболеваний [26, 47].

Диагностика прионных заболеваний. Во всех случаях выявления быстро прогрессирующей деменции (от нескольких месяцев до двух лет) в сочетании с множественными неврологическими проявлениями должно быть заподозрено прионное заболевание и выполнены соответствующие диагностические мероприятия [19, 47]. При постановке вероятного диагноза необходимо руководствоваться следующими критериями: прогрессирующая деменция; отсутствие лихорадки, нормальные показатели СОЭ, лейкоформулы, отсутствие плеоцитоза в ликворе; характерная для данной группы заболеваний неврологическая и морфологическая симптоматика; обнаружение скрепи-ассоциированных фибрил, обнаружение протеазо-резистентного белка PrP<sup>sc</sup> при проведении Western-блоттинга; изменения на ЭЭГ для спорадической формы БКЯ. На поздних стадиях заболевания характерны изменения по данным МРТ головного мозга в виде так называемого симптома "медовых сот" (билатеральные гиперинтенсивные сигналы на T2-взвешенных изображениях), особенно часто выявляемые в области хвостатых ядер и таламуса. Для спорадической формы БКЯ характерны изменения ЭЭГ в виде трехфазной активности. В зависимости от стадии заболевания выявляется фокальная, билатеральная и генерализованная миоклоническая

пароксизмальная активность. В постановке диагноза также имеет значение оценка когнитивных функций, в частности тестирование по шкале MMSE меньше 24 баллов. Люмбальная пункция и анализ ликвора позволяет определить уровень маркера БКЯ (специфичность теста более 90%). Возможно проведение прижизненной биопсии мозга [12, 47]. Сегодня самым достоверным методом диагностики заболеваний из группы прионных является обнаружение в биоптате отложения PrP<sup>Sc</sup> с помощью иммуноцитохимического метода. В качестве биоптата используются перевиваемые клетки нейроглии. При новом варианте БКЯ возможно обнаружение иммуноцитохимическим методом прионного белка в биоптате глоточной миндалины [30, 47, 51]. Перспективным методом диагностики прионных болезней является использование ультразвуковой спектроскопии комплексных соединений плазминогена и PrP<sup>Sc</sup>. Метод основан на способности плазминогена, связанного с намагниченными частицами образовывать соединения с патологическим прион-протеином и преципитировать [8, 13, 16, 48]. Методика была применена на биоптатах мозжечка овец больных скрепи [16]. Данные изменения фиксируются с помощью ультразвуковой спектроскопии с высоким разрешением, позволяющей получать результаты в режиме настоящего времени. Селективное связывание плазминогена с PrP<sup>Sc</sup> может быть обеспечено за счёт использования детергента, ускоряющего образование агрегатов [16, 22]. Помимо этого, PrP<sup>Sc</sup>, обладающий склонностью к формированию агрегатов лучше связывается с плазминогеном, чем гидрофильный PrP<sup>C</sup> [8, 13, 16]. Метод может применяться в диагностике прионных болезней для обнаружения PrP<sup>Sc</sup> и дифференцирования изоформ прион-протеинов.

Лечение. В настоящее время прионные болезни не поддаются терапии ни одним из существующих методов, применяемых в клинической практике, фактически являясь неизлечимыми [27, 42, 45, 46]. В связи с уникальными особенностями морфологии и физиологии белка PrP<sup>Sc</sup>, в организме носителя практически полностью отсутствует иммунный ответ на инфекцию, что затрудняет иммунотерапию и профилактику [26, 27, 39]. Не дает результатов и рутинное применение антибиотиков, стероидов и противовирусных препаратов [26, 40]. Впрочем, поиск новых стратегий лечения ведется непрерывно. Так, одним из перспективных направлений в генной терапии является стабилизация нормальной конформации белка PrP<sup>C</sup> и предотвращение формирования патогенной изоформы PrP<sup>Sc</sup> [28, 33].

Для этого необходимо исключить воздействие гена прионного белка, например, введением измененной РНК PrP<sup>Sc</sup> или определенных генетических мутаций. В экспериментах *in vitro*, проводимых на животных, было показано, что, если заменить Q171R в белке PrP<sup>C</sup> овец и E219R в PrP<sup>C</sup> человека и ввести данные рекомбинантные мутантные белки мышам, то образования патогенной формы PrP<sup>Sc</sup> не происходит [39].

Однако, учитывая всю сложность реализации генной терапии и отсутствие положительного эффекта от существующих препаратов, на данный момент единственным

методом лечения прионных болезней является их профилактика. Для предотвращения употребления инфицированных продуктов питания в РФ существует постановление №15 «О Мерах по предупреждению распространения Крейтцфельда-Якоба на территории Российской Федерации» [31, 36, 37]. Ввиду уникальных морфологических особенностей структуры приона, придающих им невероятную устойчивость к любым стандартным методам дезинфекции и стерилизации, в том числе к ультрафиолетовому и ионизирующему излучению, повышается риск ятрогенного инфицирования, в связи с чем требуется более строгий контроль за использованием и очисткой медицинского инструментария [37, 44, 39].

В странах Европы особое значение придается ограничению создания и распространения лекарственных препаратов из животных тканей и применение генно-инженерного синтеза для их получения [31, 37, 44, 32,50]. Имеются сообщения о разработке запрета трансплантации и введении любых биологических жидкостей от пациентов, страдающих деменцией [44, 47,48].

## Заключение

Первые сообщения о прионных инфекциях человека появились еще в начале XX века. За эти годы современная медицина накопила множество информации об этих инфекционных агентах, дважды вручалась нобелевская премия: сначала за открытие болезни Куру в 1976 г., которую сам лауреат Карлтон Гайдузек и многие ученые того времени считали медленной инфекцией, а затем в 1997 г. Стенли Прузинер был удостоен награды за открытие прионов. Однако с тех пор каких-либо прорывов в этой области не наблюдалось. Большие надежды возлагаются на новые прижизненные способы диагностики и различные методики генной терапии, а также на повсеместное распространение профилактических мероприятий. ■

*Кручинин Е.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Козлов М.В., студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Мокин Е.А., студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Лукашенко А.С., студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кузнецов В.В., студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Акимова П.О., студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Соминов А.Б., преподаватель центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Аутлев М.К., студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку — Евгений Викторович Кручинин, тел: 8-912-926-82-43; (3452) 90-01-91, e-mail: drkru@mail.ru, kruchininev@tyumsmu.ru*

**Литература:**

1. Bellingham S., Coleman B., Hill A. Small RNA deep sequencing reveals a distinct miRNA signature released in exosomes from prion-infected neuronal cells. *Nucleic Acids Research* 2012;40(21):10937-10949.
2. Brown P. A Therapeutic Panorama of the Spongiform Encephalopathies. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1990;1(2):75-83.
3. Bostock C. Prions prions prions. *Virus Research* 1997;48(1):107-108.
4. Burak K., Lamoureux L., Boese A. et al. MicroRNA-16 targets mRNA involved in neurite extension and branching in hippocampal neurons during presymptomatic prion disease. *Neurobiology of Disease* 2018;112:1-13.
5. Doillon C., Drouin R., Côte M., Dallaire N., Pageau J. Chemical inactivators as sterilization agents for bovine collagen materials. *Journal of Biomedical Materials Research* 1997;37(2):212-221.
6. Eigenbrod S., Frick P., Bertsch U. et al. Substitutions of PrP N-terminal histidine residues modulate scrapie disease pathogenesis and incubation time in transgenic mice. *PLOS ONE* 2017;12(12):e0188989.
7. Fischer M., Roeckl C., Parizek P., Schwarz H., Aguzzi A. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 2000;408(6811):479-483.
8. Fraser J. Recent progress in Transmissible Spongiform Encephalopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2003;29(2):207-208.
9. Gajdusek D. Slow-Virus Infections of the Nervous System. *New England Journal of Medicine* 1967;276(7):392-400.
10. Gmitterová K., Heinemann U., Bodemer M. et al. 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiology of Aging* 2009;30(11):1842-1850.
11. Gough K., Maddison B. Prion transmission. *Prion* 2010;4(4):275-282.
12. Gusev E., Nikiforov A. Neurological symptoms, syndromes and disease. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006.
13. Leditschke J., Bedford P., Owen R. CJD, TB and chicken pox in the mortuary – are staff at risk? *Pathology* 2017;49:S55.
14. Livingston K. More on Prions: Prions Prions Prions. *Science* 1996;273(5278):1053a-1053a.
15. Maissen M., Roeckl C., Glatzel M., Goldmann W., Aguzzi A. Plasminogen binds to disease-associated prion protein of multiple species. *The Lancet* 2001;357(9273):2026-2028.
16. Makarava N., Baskakov I. Genesis of transmissible protein states via deformed templating. *Prion* 2012;6(3):252-255.
17. Molnár A., Schwach F., Studholme D., Thuenemann E., Baulcombe D. miRNAs control gene expression in the single-cell alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *Nature* 2007;447(7148):1126-1129.
18. Mullard A. Prions: Prions hijack the nanotube. *Nature Reviews Microbiology* 2008;7(4):255-255.
19. Negroredo C., Monks E., Sweeney T. A novel real-time ultrasonic method for prion protein detection using plasminogen as a capture molecule. *BMC Biotechnology* 2007;7(1):43.
20. Nikiforov A. *Neuroophthalmology*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
21. Pan K., Baldwin M., Nguyen J. et al. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993;90(23):10962-10966.
22. Payne R., Krakauer D. The Paradoxical Dynamics of Prion Disease Latency. *Journal of Theoretical Biology* 1998;191(4):345-352.
23. Saba R., Gushue S., Huzarewich R. et al. MicroRNA 146a (miR-146a) Is Over-Expressed during Prion Disease and Modulates the Innate Immune Response and the Microglial Activation State. *PLoS ONE* 2012;7(2):e30832.
24. Shaked Y., Engelstein R., Gabizon R. The binding of prion proteins to serum components is affected by detergent extraction conditions. *Journal of Neurochemistry* 2002;82(1):1-5.
25. Smirnovas V., Kim J., Lu X., Atarashi R., Caughey B., Surewicz W. Distinct Structures of Scrapie Prion Protein (PrP<sup>Sc</sup>)-seeded Versus Spontaneous Recombinant Prion Protein Fibrils Revealed by Hydrogen/Deuterium Exchange. *Journal of Biological Chemistry* 2009;284(36):24233-24241.
26. Stoeck K., Sanchez-Juan P., Gawinecka J. et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* 2012;135(10):3051-3061.
27. Welberg L. A protective role for prions. *Nature Reviews Neuroscience* 2010;11(3):151-151.
28. Zerr I., Kallenberg K., Summers D. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain* 2009;132(10):2659-2668.
29. Zhiqiang D. The complexity and implications of yeast prion domains. *Prion* 2011;5(4):311-316.
30. Бойченко М.Н., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Биопрепараты и прионные болезни: возможна ли этиологическая связь? *Международный неврологический журнал SCIENTIFIC REVIEW* 2014; 6(68):77-84.
31. Буртасова Е. О., Смирнова С. Н., Ляценок О. И., Жукова А. А. Прионы и вызываемые ими болезни. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»* 2017. 42: 16–20.
32. Григорьев В.Б. Прионные болезни человека и животных. *Вопросы вирусологии* 2004. 5: 4-12.
33. Зиновьева О.Е., Исаев Р.И., Нодель М.Р. и соавт.

- Болезни Крейтцфельда — Якоба. Неврологический журнал 2016. 4: 232-240.
34. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. М.: Медицина; 1999.
  35. Зуев В.А. Прионы — проблема, которая грозит стать бедствием для человечества. Рос. мед. вести 1998. 1: 44-46.
  36. Казаков В.М. Конформаційна патологія головного мозку. Донецьк: Капитан; 2005.
  37. Леонова З. А. Прионы и прионовые заболевания. Acta Biomedica Scientifica 2010. 1(6): 214-216
  38. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь прионов с некодирующими РНК. Вавиловский журнал генетики и селекции 2018; 22(4):415-424.
  39. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. Вавиловский журнал генетики и селекции 2017; 21(6):
  40. Национальные стандарты России 2010 (По состоянию на 1 января 2010 г.) Стандартинформ; 2010.
  41. Окулова И. И., Жданова О. Б. Прионные инфекции, некоторые аспекты их диагностики и профилактики. Вятский медицинский вестник 2016. 1(49): 112-117
  42. Педаченко Е.Г., Малышева Т.А. Прионы в нейрохирургии. Украинский нейрохирургический журнал 2011. 2: 15-17.
  43. Писаненко П.В., Пенчук Ю.Н. Прионные болезни: профилактика и перспективы лечения. Человек и природа: Грани гармонии и углы соприкосновения, 2013. 1(13): 65-66
  44. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: Аэтар Мед; 2007.
  45. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. М: Медицина; 2004.
  46. Полякова Т.А. Сколько в России пациентов с болезнью Крейтцфельда—Якоба. Журнал неврологии и психиатрии 2017. 2(4): 41-43.
  47. Ройхель В.М. Медленные болезни человека и животных, вызванные  
1. прионами. Природа; 2002. 14-20.
  48. Шлопов В.Г. Прионові інфекції: заходи безпеки при роботі з біопсійним та секційним матеріалом. Укр. журн. Патології 2000. 2: 41-46.
  49. Шнайдер Н.А. Болезнь Крейтцфельда—Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2013. 3:72-79.
  50. Шнайдер Н.А. История трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий человека: от куру до нового варианта болезни Крейтцфельда—Якоба. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2014. 1:58-70.
  51. Шнайдер Н.А., Гусева М.Р. Прионные болезни. Офтальмологические проявления (лекция). Российская педиатрическая офтальмология 2014. 1:64-75.