О Г Л А В Л Е Н И Е

Историческая справка…………………………………………………………………... 2

Понятия и термины……………………………………………………………………... 5

Современная классификация прионных болезней……………………………………. 6

Место прионных болезней в инфекционной патологии……………………………… 7

Структура прионных белков…………………………………………………………… 9

Физико-химические свойства прионов………………………………………………... 11

Биологические особенности прионов………………………………………………….. 13

Прионный ген…………………………………………………………………………… 14

Патология центральной нервной системы при прионных болезнях человека ……... 17

Изучение прионных болезней………………………………………………………….. 26

Лечение и профилактика прионных болезней человека……………………………… 29

Диагностика прионных болезней человека и индикация прионного белка………… 31

# Заключение………………………………………………………………………………. 33

Список литературы……………………………………………………………………… 34

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Проблема прионных болезней родилась в рамках учения о медленных инфекциях, когда в 1954 г. B.Sigurdsson изложил результаты своих многолетних исследовании массовых заболеваний среди овец, завезенных на о. Исландия из Германии в 1933 г. для развития каракулеводства. Несмотря на явные клинические различия и неодинаковую локализацию повреждений органов и тканей, B.Sigurdsson сумел обнаружить среди изученных им за­болеваний принципиальное сходство, которое в современном виде может быть суммировано в виде четырех главных призна­ков, отличающих медленные инфекции:

• необычно продолжительный (месяцы и годы) инкубаци­онный период;

• медленно прогрессирующий характер течения;

• необычность поражения органов и тканей;

• неизбежность смертельного исхода.

Среди изученных B.Sigurdsson заболеваний овец была под­робно исследована давно и хорошо знакомая во многих странах болезнь этих животных, известная под названием "скрепи".

Три года спустя в противоположном регионе – на о. Новая Гвинея – D.C.Gajdusek и V.Zigas (1957) обнаружили и описали новое заболевание среди папуасов-каннибалов, которое извест­но сегодня под названием "куру". Болезнь носила массовый ха­рактер и вскоре была доказана ее инфекционная природа.

Благодаря исследованиям W.Hadlow (1959) было выявлено большое сходство между клиническими проявлениями, эпиде­миологическими показателями и патоморфологической карти­ной куру у человека и скрепи у овец, на основании чего стало очевидным, что медленные инфекции могут поражать не только животных, но и людей.

Массовый характер медленных инфекций, естественно, ста­вил вопрос об их этиологии, и начавшиеся энергичные поиски в этом направлении вскоре принесли свои плоды.

За короткое время был накоплен большой и весьма неожи­данный фактический материал: оказалось, что очень многие вирусы, давно и хорошо известные как возбудители острых за­болеваний, способны при определенных условиях вызывать в организме медленный инфекционный процесс, полностью отвечающий всем четырем признакам медленных инфекций. В числе таких вирусов вскоре оказались вирусы кори, краснухи, герпеса, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита, аф­риканской лихорадки свиней, инфекционной анемии лошадей, бешества, вирусы семейства папова, гриппа, иммунодефицита человека и др.

Следует особо подчеркнуть, что, начиная с сообщений B.Sigurdsson, в литературе постепенно накапливались данные об особой группе медленных инфекций человека и животных, патоморфологические признаки которых весьма существенно отличались выраженным своеобразием, проявляющимся только в поражении центральной нервной системы, в которой на основе первично-дегенеративных процессов (без признаков воспаления) развивается характерная картина формирования так называемого губкообразного состояния серого и/или белого вещества головного, а иногда и спинного мозга, что мо­жет сопровождаться образованием амилоидных бляшек и вы­раженным глиозом.

Подобное своеобразие патоморфологической картины опре­делило и первичное (и до сих пор используемое) название всей группы этих необычных болезней – "трансмиссивные губкообразные энцефалопатии" (ТГЭ). Именно трансмиссивность губкообразных изменений только в центральной нервной системе и является их патогномоничным признаком.

На протяжении нескольких десятилетий все попытки обна­ружить возбудителей ТГЭ заканчивались неудачей, хотя инфек­ционная природа их была точно доказана многочисленными опытами передачи заболеваний различным животным и не вы­зывала сомнений.

Вместе с тем на протяжении этих лет накапливались данные, которые не прямо, но косвенно позволяли судить по крайней ме­ре о некоторых свойствах возбудителей ТГЭ. И первые же поло­жительные результаты подтвердили правильность или во всяком случае эффективность вирусологического подхода в изучении этиологии ТГЭ.

Не имея возможности работать с самим этиологическим аген­том, исследователи предприняли разностороннее изучение ин­фицированной мозговой ткани, наивысшее содержание инфек­ционного агента в которой было давно установлено. При этом оказалось, что предполагаемый инфекционный агент обладает следующими свойствами:

• способен проходить через бактериальные фильтры с диа­метром пор от 25 до 100 нм;

• не способен размножаться на искусственных питательных средах;

• воспроизводит феномен титрования (вызывает гибель за­раженных животных при высоких значениях ИД5о);

• накапливается до титров 105 - 1011 на 1 г мозговой ткани;

• способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани;

• способен к адаптации к новому хозяину, что нередко со­провождается укорочением инкубационного периода;

• характеризуется наличием генетического контроля чувст­вительности у некоторых хозяев (например, у овец и мы­шей для возбудителя скрепи);

• имеется специфический круг хозяев для данного штамма возбудителя;

• может регистрироваться изменение патогенности и виру­лентности у разных штаммов для различного круга хозяев;

• возможна селекция штаммов из дикого типа;

• возможно воспроизведение феномена интерференции (например, медленно репродуцирующегося штамма воз­будителя скрепи с быстро репродуцирующимся штаммом в организме мышей);

• возможна персистенция в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма.

Однако наряду с приведенными признаками у возбудителей ТГЭ были обнаружены свойства, которые отличались от таковых у известных вирусов. Так, возбудители ТГЭ оказались устойчивы­ми к действию бета-пропиолактона, формальдегида, глутаральдегида, ЭДТА, нуклеаз (РНКазы А и III, ДНКазы I), псораленов, нагревания до 80°С (при неполной инактивации в условиях кипячения), УФ-лучей, ионизирующей радиации, ультразвука. Более того, ни одним из инфекционных материалов, полученных от животных или людей, погибших от ТГЭ, долгое время не удавалось заразить интактные клеточные культуры.

Перечисленные своеобразные свойства дали основание рассматривать возбудителей ТГЭ как "необычные вирусы". В связи с этим и сами заболевания не­которое время подразделяли на две группы: медленные ин­фекции, вызываемые обычными вирусами, и медленные ин­фекции, вызываемые необычными вирусами.

Однако в начале 80-х годов эти нечеткие определения были значительно конкретизированы, а в дальнейшем и уточнены, что целиком и полностью связано с успехами в расшифровке природы возбудителей ТГЭ. Американский биохимик Стэнли Прузинер, используя новые подходы к накоплению и очистке инфекционного начала в мозговой ткани зараженных хомя­ков, показал, что возбудителем наиболее распространенной в природе ТГЭ – скрепи (заболевание, которое в природе встречается среди овец и коз) – является безнуклеиновый низкомолекулярный (27–30 кДа) белок, который он назвал "инфекционный прионный белок". В качестве инфекционной единицы С. Прузинер предложил наименование "прион". Тер­мин "прион" образован как анаграмма английских слов "бел­ковая инфекционная (частица)" – "proteinaceous infectious (particles)".

Прион как инфекционная единица состоит из молекул ин­фекционного прионного белка.

Результаты исследований последних 15 лет полностью под­твердили прионную природу возбудителей ТГЭ, и на этом ос­новании эти заболевания обозначают теперь как "прионные болезни.

**ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ**

**Понятия и термины.** Постепенное накопление фактов, все более полно характеризующих особенности прионных болезней и их возбудителей, естественно, порождали появление новых терминов и понятий, которые, конечно же, будут использованы при дальнейшем изложении материалов в этой книге и поэтому нуждаются в специальном объяснении.

***Прион*** *–* малая белковая инфекционная частица, устойчивая к инактивирующим воздействиям, которые модифицируют нуклеиновые кислоты. Прионы по большей части или исклю­чительно состоят из молекул инфекционного прионного белка и вызывают ТГЭ у человека и животных.

***PrP*** *–* прионный белок.

***PrPSc*** \_ инфекционный прионный белок, который вызывает скрепи (scrapie) у овец и коз и другие прионные болезни жи­вотных и человека. Однако, учитывая, что скрепи является наи­более распространенной в природе прионной болезнью, для обозначения инфекционности прионного белка использованы первые буквы названия заболевания – "Sc" (scrapie).

***PrPC*** *–* неинфекционный прионный белок, который носит наименование "клеточный" и в этом случае "С" – начальная бу­ква английского слова cell (клетка). Неинфекционный (клеточ­ный) прионный белок является жизненно необходимым белком, обнаруживаемым в организме всех млекопитающих, включая и человека. Одной из отличительных черт клеточного прионного белка является его высокая чувствительность к переваривающе­му действию протеазы К, под действием которой *PrPC* полно­стью разрушается.

***PrP 27−30 –*** инфекционный прионный белок, сохраняющий­ся в результате переваривающего воздействия протеазы К на ис­ходный инфекционный прионный белок *PrPSc*. Его молекулярная масса в результате гидролитического воздействия протеазы К сни­жается лишь незначительно и сохраняется на уровне 27–30 кДа.

***PRNP–*** ген, кодирующий синтез клеточного прионного белка (*PrPC* в организме человека, локализованный на хромосоме 20.

***Prnp*** *–* ген, кодирующий синтез клеточного прионного бел­ка (*PrPC* в организме мыши, локализованный на хромосоме 2.

***Прионные палочки*** *–* белковые структуры, выявляемые в моз­говой ткани зараженных животных или человека и представляю­щие собой главным образом или исключительно агрегированные молекулы инфекционного прионного белка (*PrP* 27–30), сформированные в результате экстракции детергентами и ограни­ченного протеолиза исходного инфекционного прионного белка (*PrPSc*). Морфологически и гистохимически прионные палочки неотличимы от многих амилоидных структур.

***PrP-амилоидные бляшки*** *–* амилоидные бляшки, состоящие из прионного белка, обнаруживаемые в мозговой ткани живот­ных или людей, погибших от прионных болезней.

***Конформационные белки*** *–* белки, у которых в результате из­менений третичной или даже четвертичной структуры меняются некоторые свойства.

**СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ**

**ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Как и любая другая, классификация прионных болезней представляет собой попытку искусственного группирования объектов с целью сис­тематизации фактического материала для простоты его воспри­ятия, обоснованности обобщений и эффективности дальней­ших исследований хотя бы в ближайшей перспективе. Отсюда понятно, что большие успехи, достигнутые за последние 10 – 15 лет в области изучения прионов и вызываемых ими заболеваний, обосновали естественную потребность в систематизации нако­пленных данных.

|  |  |
| --- | --- |
| Таблица 1. **Современная классификация прионных болезней человека и животных** | |
| **Нозологическая форма** | ***Естественный хозяин*** |
| Болезнь Крейтцфельдта – Якоба | Человек |
| Куру | - // - |
| Синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера | - // - |
| Фатальная семейная инсомния (смертельная семейная бессонница) | - // - |
| Скрепи | Овцы и козы |
| Трансмиссивная энцефалопатия норок | Норки |
| Хроническая изнуряющая болезнь | Олени и лоси |
| Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота | Коровы и быки |
| Губкообразная (спонгиоформная) энцефало­патия кошек | Кошки |
| Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных | Антилопы и большой куду |

Список прионных болезней человека возглавляет болезнь Крейтцфельдта–Якоба, которая хронологически хотя и была включена в число инфекционных ТГЭ позднее куру, тем не ме­нее является как бы основным заболеванием, в то время как куру и синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера рассматрива­ются как особые ее формы.

Среди прионных болезней животных основным заболеванием является скрепи в связи с тем, что именно эта болезнь рассматри­вается как прототип всех прионных болезней человека и животных. Указанное выше удвоение числа прионных болезней животных связано с разразившейся с 1986 г. в Великобритании эпизоотией губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКРС).

Детальные исследования условий передачи прионных болез­ней у людей позволили в самое последнее время предложить еще один вариант классификации именно этой немногочис­ленной группы заболеваний, основанный на характере и особен­ностях их возникновения. Установлено, что в отличие от всех известных инфекционных заболеваний прионные болезни че­ловека могут возникать как:

1) инфекционные,

2) спорадические,

3) наследственные.

МЕСТО ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Место прионных болезней в инфекционной патологии чело­века и животных определяется особенностями, присущими этим заболеваниям.

Первая из них связана с необычностью возбудителей, свой­ства которых резко отличают их от всех известных инфекцион­ных агентов. Именно это обстоятельство выделяет прионные болезни в особую категорию болезней, абсолютно "безразлич­ных" к средствам как лекарственной терапии, так и к разнооб­разным средствам и методам иммунотерапии. Эти особенности заставляют переносить основное внимание в борьбе с прионными болезнями на меры предупредительные, нежели лечебные. Хотя справедливости ради заметим, что даже абсолютная фаталь­ность прионных болезней не может и не должна служить осно­ванием для прекращения поисков эффективных лекарственных средств. Именно поэтому в 1998 г. в Москве на V Российском конгрессе "Человек и лекарство" был организован и с успехом проведен специальный симпозиум, целиком посвященный прионным болезням человека и животных.

Что же касается средств иммунотерапии и, естественно, им­мунопрофилактики, то здесь пока не существует реальных осно­ваний, которые позволяли бы рассчитывать на успех по крайней мере в обозримом будущем, в связи с тем что инфекционный прионный белок *PrPSc* иммунологически не отличим от нор­мального прионного белка *PrPC*.

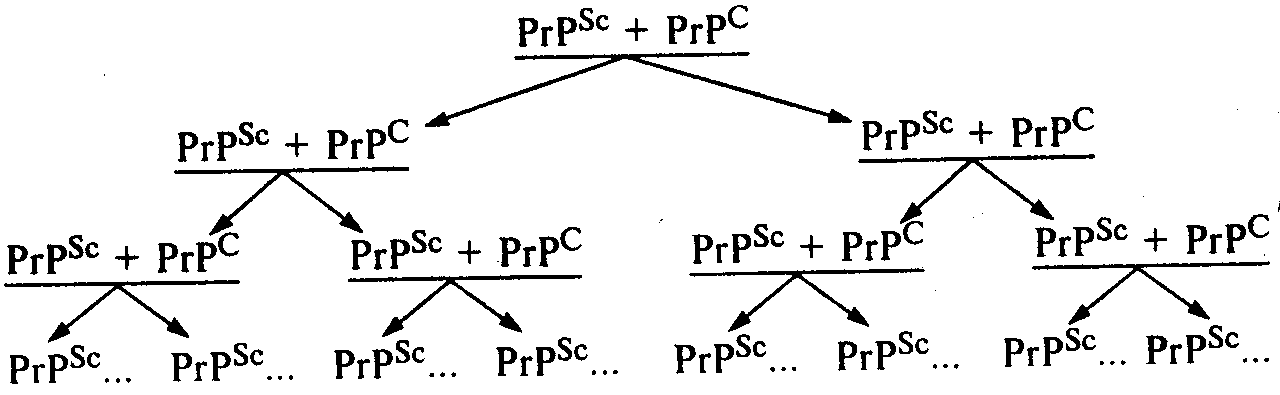
Вторая особенность прионных болезней обусловлена тем, что они представляют собой неотъемлемую часть теперь уже достаточно обширной (около 40 нозологических форм) группы медленных инфекций человека и животных. Как известно, по­давляющее большинство этих заболеваний вызывают вирусы, известные как возбудители острых инфекций. Это лишний раз подчеркивает справедливость утверждения о том, что большин­ство вирусов в зависимости от условий заражения (или пребы­вания) способствует развитию в организме различных форм ин­фекционного процесса.

В связи с этим прионные болезни занимают особое положе­ние, так как их возбудители не способны к столь выраженной универсальности, как у вирусов, и они (инфекционные прион­ные белки - *PrPSc*) не формируют и не поддерживают в организ­ме иные процессы, кроме медленного и (как это было установ­лено уже давно и впоследствии неоднократно подтверждалось экспериментально) бессимптомного.

Отмеченная особенность, т.е. неспособность вызывать острую форму инфекционного процесса, по-видимому, обусловлена осо­бенностями самих возбудителей прионных болезней, так как уже давно обнаружено, что сам процесс накопления инфекционного прионного белка *PrPSc* в различных органах и тканях эксперимен­тально зараженного лабораторного животного протекает весьма медленно. Можно полагать, что низкая скорость накопления ин­фекционного агента в данном случае обусловлена событиями, ле­жащими в основе механизма превращения клеточного прионного белка (*PrPC*) в инфекционный прионный белок (*PrPSc*).

Собственно механизм накопления инфекционного белка в зараженном организме сегодня точно неизвестен. Вместе с тем, исходя из определения, что это посттрансляционный процесс, очевидно, что инфекционный прионный белок вызывает в здо­ровом организме трансформацию нормального прионного бел­ка в инфекционную форму за счет его (нормального белка) конформационных (т.е. пространственных) изменений. В этом случае речь идет об изменении третичной или даже четвертичной структуры исходного белка *PrPC*. Таким образом, процесс на­копления инфекционного прионного белка происходит не в ре­зультате синтеза в зараженном организме молекул *PrPSc* de novo, а вследствие конформационных изменений уже синтезирован­ных перед этим нормальных молекул *PrPC* под влиянием инфек­ционного прионного белка *PrPSc* (схема). Процесс накопления инфекционного прионного белка обусловлен прежде всего необ­ходимостью контакта двух молекул. В результате под влиянием одной молекулы *PrPSc* происходит трансформация одной моле­кулы *PrPC* в ее инфекционную форму *PrPSc*. Следующий этап, как видно на схеме, включает в себя уже наличие влияния двух молекул *PrPSc*, под воздействием которых образуются уже че­тыре молекулы *PrPSc* и т.д. Таким образом, как видно из приведенной схемы, процесс накопления инфекционного прион­ного белка носит лавинообразный характер.

# Процесс накопления молекул инфекционного прионного белка



СТРУКТУРА ПРИОННЫХ БЕЛКОВ

Установленные необычные свойства возбудителей ТГЭ по­служили основанием для выдвижения большого количества разнообразных теорий, пытающихся объяснить структуру и хи­мическую природу этих агентов, многие из которых теперь име­ют лишь историческое значение. Резкий скачок вперед в по­нимании природы возбудителей ТГЭ был сделан в результате разработок эффективных методов очистки и концентрации агента скрепи. Существенный вклад в разработку таких методов внесла группа Стенли Прузинера из Калифорнийского универси­тета (США). Разработанная им многоступенчатая система очист­ки позволила получить препараты, очищенные в 100 – 1000 раз. На основании изучения высокоочищенных препаратов авторы пришли к выводу о том, что возбудитель скрепи является белком. Этот вывод был сде­лан в результате анализа инактивации агента при его обработке протеазой К, модификации при воздействии диэтилпирокарбонатом, додецилсульфатом натрия, гуанидинтиоцианатом, фенолом и мочевиной. Агент оставался устойчивым к обработке рядом реа­гентов, инактивирующих нуклеиновые кислоты, что указывало на их отсутствие в его составе. Изучение очищенного препарата возбудителя скрепи показало, что он обладает молекулярной массой около или меньше 50 000 Да.

Следует отметить, что представление о прионной природе возбудителя скрепи, выдвинутое С.Прузинером, оказалось очень плодотворным и послужило основанием для более детального распознавания природы возбудителей ТГЭ. В результате даль­нейшей очистки приона было показано, что его основным ком­понентом является мажорный белок с молекулярной массой 27000 – 30000 Да, обозначаемый как *РrР* 27–30. Этот белок является составной частью скрепи-ассоциированных фибрилл, при­чем получены структурные и биохимические свидетельства того, что сборка этих фибрилл происходит in vivo, и изучены некоторые молекулярные механизмы их образования. По своей физико-химической характеристике РrР представляет собой сиалогликопротеин и является первым идентифицированным структурным компонентом приона скрепи. Появление *РrР* 27–30 на этапе развития инфекции до раз­вития гистопатологических изменений указывало на то, что этот белок не является вторичным продуктом патологической реакции. Был сделан вывод о том, что *РrР* 27–30 играет центральную роль в патогенезе скрепи.

При дальнейшем изучении прионов, выделенных из голов­ного мозга зараженных скрепи животных, было выявлено на­личие в ЦНС частиц в виде стержней диаметром 10 – 20 нм и длиной 100 – 200 нм. Ультраструктурно они напоминали ами­лоид и, по-видимому, представляли собой полимерную форму приона скрепи; каждый стержень содержал около 1000 молекул приона. Был проанализирован аминокислотный состав *PrP* 27–30 и определена последовательность 15 аминокислотных остатков в его полипептидной цепи. В последующем из головного мозга зараженных скрепи хомяков был выделен мажорный белок с мо­лекулярной массой 33–37 кДа, обозначенный как *HaSp* 33–37; его выделение проводилось без этапа обработки протеазами. Обработка *HaSp* 33–37 протеазой К приводила к получению продукта, электрофоретически неотличимого от РrР 27–30. Бы­ла определена последовательность 22 аминокислотных остатков *HaSp* 33–37. Авторы полагали, что *HaSp* 33–37 представляет со­бой интактную форму белка возбудителя скрепи. Были изучены также некоторые другие характеристики при­онов скрепи и болезни Крейтцфельдта–Якоба. В частности, при изучении липосом было подтверждено предположение о том, что инфекционная частица скрепи содержит 2 молекулы *PrPSc* и по­казано наличие вставок в ген приона при семейных случаях болез­ни Крейтцфельдта–Якоба и синдрома Герстманна–Штреусслера–Шейнкера.

Важным шагом, имеющим как теоретическое, так и методи­ческое значение, было получение антител при использовании в качестве антигенов высокоочищенных прионов скрепи. В сы­воротках кроликов, иммунизированных *РrР* 27–30, определяли антитела, специфически реагирующие с *РrР* 27–30 и с несколь­кими белками с более низкой молекулярной массой, очевидно, имеющими общую антигенную детерминанту с *РrР* 27–30 или являющимися продуктами его расщепления. Полученные анти­сыворотки не взаимодействовали с соответствующими белками, выделенными из головного мозга нормальных незараженных животных. Используя полученную антисыворотку с пероксидазной меткой, удалось показать локализацию прионов в определен­ных отделах головного мозга зараженных животных. В соответ­ствии с ранее полученными данными структуры, связанные с меченой антисывороткой, обладали характеристикой амилоид­ных бляшек. Получение и использо­вание антисыворотки к синтетическому пептиду, соответствую­щему N-концевой части приона скрепи, позволили провести индикацию белка скрепи-ассоциированных фибрилл в головном мозге, селезенке и лимфатических узлах зараженных животных. При этом положительные результаты были получены на ранних этапах инкубационного периода скрепи.

Развитие представлений о прионной природе возбудителя скрепи позволило сделать еще один решающий шаг в познании природы этих необычных агентов. В 1985 г. группе исследова­телей удалось выделить и охарактеризовать ген, кодирующий *PrP* 27–30. Оказалось, что этот ген содержится в ДНК, выде­ленной из мозга как скрепи-инфицированных, так и нормаль­ных животных; соответственно м РНК для *PrPC* была обнаружена в головном мозге и в других тканях как инфицированных скрепи, так и нормальных животных. Используя соответствующую анти­сыворотку, удалось показать, что в тканях незараженных живот­ных содержится белок, антигенно родственный *PrP* 27–30, но от­личающийся от него чувствительностью к обработке протеазой К. Были получены доказательства того, что *PrPC* не кодируется гипотетической нуклеиновой кислотой агента. Эта точка зрения поддерживается в работах R.M.Ridley, H.F.Barker (1997). На основе этих данных были изучены биоге­нез и трансмембранная ориентация клеточной изоформы белка приона скрепи.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРИОНОВ

Физико-химические свойства прионных белков особенно интенсивно изучались в последние годы, в результате чего были сформированы представления и получены новые данные о пер­вичной, вторичной и третичной структуре *PrP*. Так, при анали­зе первичной структуры *PrPC* различных видов животных было выявлено, что 80% последовательностей *PrPC* у разных видов жи­вотных были идентичными. Исключение составлял куриный *PrPC*, где идентичность последовательностей по отношению к другим видам составляла всего 30%. Тем не менее 24 аминокислотные по­следовательности, располагающиеся между 112-м и 135-м аминокислотными остатками, являются высококонсервативными для всех видов млекопитающих, а также кур. В частности, было по­казано, что конверсия нормального прионного белка *PrPC* в его инфекционную форму (*PrPSc*) является посттрансляционным процессом. Анализ вторичной структуры *PrPSc* выявил, что этот переход характеризуется большими структурными изменениями самого приона. Продемонстрировано, что *PrPC* содержит 42% α-спиралей и почти не содержит β-тяжей (около 3%), в то время как в его инфекционной форме *PrPSc* выявляется 30% α-спиралей и 43% β-тяжей. В эксперименталь­ных исследованиях было подтверждено, что обработка нормаль­ного *PrPC* реагентами, уменьшающими образование β-тяжей, также приводит к уменьшению инфекционности приона; одно­временно снижается и устойчивость к действию протеазы К, чувствительность к которой является маркером, отличающим *PrPC* от *PrPSc*.

Проведенный сравнительный анализ показал, что конформационные различия между нормальным и инфекционным прионным белком заключаются в трехмерной конформации. Переход нормального *PrPC* в его патологическую форму имеет в своей основе перестройку укладки белка. Корреляция изменений во вторичной структуре *PrP* с изменениями его инфекционности вместе с изменением конформации *PrP* дает основания заклю­чить, что конформация прионного белка может иметь главное значение для проявления его патогенных свойств.

Были изучены некоторые закономерности перехода клеточной формы приона *PrPC* в его инфекционную форму и выявлено, что эффективность этой конверсии определяется видовой гомологией *PrPC* и *PrPSc* и, следовательно, в условиях гетерологичности обеих форм прионного белка эффективность конверсии снижается. Этим и объясняется механизм низкой инфекционности прионов в гетерологичной системе (например, животные – человек). Значение этой конверсии в развитии ин­фекционного процесса было подчеркнуто в экспериментальных исследованиях, показавших, что мыши, не экспрессирующие *PrPC*, устойчивы к инфекции прионами.

В исследованиях in vitro, проведенных на модели агентов ТГЭ, также была установлена корреляция между эффективностью конверсии *PrPC* в *PrPSc* и способностью к трансмиссии агентов скрепи, губкообразной энцефалопатии коров и болезни Крейтцфельдта – Якоба. Было продемонстрировано, что конверсия *PrPC* в *PrPSc* в гетерологичной системе значительно снижена по сравнению с гомологичной системой. Авторы делают из своей сугубо экспериментальной работы практически важный вывод о том, что способность агентов скрепи и губкообразной энцефалопатии коров поражать людей после соответствующей экспози­ции является ограниченной и низкой.

Таким образом, в результате разносторонних исследований, особенно интенсивно проводившихся в 90-е годы, были получе­ны и систематизированы имеющие принципиальное значение данные о структуре и физико-химических свойствах прионных белков. Получение и анализ этих сведений создали необходи­мые предпосылки для дальнейшего углубленного изучения био­логических особенностей прионных белков и механизма разви­тия вызываемых ими заболеваний людей и животных.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИОНОВ

В последние годы вопрос о биологическом значении *PrPC* был подвергнут ревизии. На мышах, гомозиготных по потере гена *PrPC*, было показано, что эти животные после рождения росли нормальными, но спустя 70 нед у них развивались про­грессирующие симптомы атаксии, нарушалась моторная коор­динация и отмечалась экстенсивная потеря клеток Пуркинье. Авторы сделали вывод о том, что *PrPC* играет важную роль в вы­живании клеток Пуркинье. Помимо этого, указывается на роль *PrPC* в регуляции циркадианных ритмов, на возможное участие *PrPC* в активации лимфоцитов и на его роль в качестве трофического фактора для некоторых по­пуляций нейронов. Сохранность *PrPC* имеет значение для реа­лизации нормальной функции синапсов. В последние годы опуб­ликованы данные, свидетельствующие о роли *PrPC* в регуляции сна и продемонстрировано значение нарушения нормальной функции *PrPC* в возникновении смертельной семейной бес­сонницы. В исследованиях in vitro было также показано, что *PrPC* вовлекается в процессы регуляции содержания внутриклеточного Са2+ в нейронах*,*  Интенсивные исследования биологической роли *PrPC* позволили прийти к заключению о значении нор­мального приона *PrPC* в сохранении резистентности нейронов и астроцитов к окислительному стрессу.

Таким образом, за последние годы были значительно расши­рены представления о биологической значимости *PrPC*. Было ус­тановлено, что *PrPC* синтезируется в эндоплазматической сети и довольно быстро деградирует: продолжительность его полурас­пада составляет всего 5 – 6 ч. Синтезированный *PrPC,* проходя че­рез аппарат Гольджи, транспортируется на поверхность клетки, где он связывается с гликофосфатидилинозитолом. Синтезированный *PrPC* в дальнейшем переносится вдоль аксона при помо­щи быстрого антероградного транспорта. В отличие от *PrPC* ин­фекционный прионный белок *PrPC* первично аккумулируется в клетках, накапливаясь в цитоплазменных везикулах. Дальней­шее накопление *PrPSc* в синаптических структурах и связанная с этим дезорганизация синапсов, возможно, являются причи­ной развития глубоких неврологических дефектов и деменции.

Напомним, что заболевания, вызываемые прионами, харак­теризуются рядом признаков, сочетание которых определяется биологическими особенностями их возбудителей, это прежде всего длительный инкубационный период (от месяцев до десят­ков лет), отсутствие воспалительных изменений, хронически прогрессирующая патология, отсутствие ремиссий и выздоров­ления. Для прионных болезней характерен ряд отрицательных признаков, которые не наблюдаются при заболеваниях, вызывае­мых вирусами. К ним относятся отсутствие продукции интерферона и нечувствительность к интерферону, отсутствие в составе возбудителя инфекционных нуклеиновых кислот и неспособ­ность прионов интерферировать с вирусами. Для прионных бо­лезней характерны нечувствительность к иммуносупрессирующему или иммунопотенцирующему действию АКТГ, кортизона, циклофосфамида, γ-лучей, антилимфоцитарной сыворотки, тимэктомии и спленэктомии, отсутствие влияния адъювантов. Для прионных болезней характерна также интактность В- и Т-клеток. Комбинация всех перечисленных признаков, каждый из которых не является чем-то уникальным, и определяет своеобразие прионных болезней.

Получение новых данных в отношении биологических осо­бенностей прионов позволило заключить, что прионные болезни являются нейродегенеративными заболеваниями, в возникно­вении которых фундаментальную роль играют конформационные изменения, а сам механизм развития болезни является беспрецедентным.

Результаты проведенных исследований позволили с новых позиций подойти к вопросу о природе агентов ТГЭ, а вся сумма полученных новых знаний о прионах послужила основанием для оптимистического высказывания С.Прузинера о том, что "эра черного ящика биологии скрепи и болезни Крейтцфельдта – Якоба, возможно, подходит к концу". В 1997 г. за свои много­летние исследования медленных инфекций, вызываемых при­онами, американский биохимик С.Прузинер был удостоен Но­белевской премии по биологии и медицине. Таким образом, мы встречаемся с не очень частым случаем, когда Нобелевская пре­мия присуждается дважды на протяжении 20 лет за исследова­ние одной и той же проблемы, что, безусловно, свидетельствует о значимости самой проблемы и о темпах ее изучения.

ПРИОННЫЙ ГЕН

Современный этап в исследовании молекулярных основ прионных заболеваний человека и животных связан с идентифи­кацией гена, кодирующего прионный белок. Расшифровка ами­нокислотной последовательности этого белка, позволила выяс­нить структуру кодирующей области соответствующего гена. Этот ген, получивший название PRNP, был вскоре выделен и иссле­дован в лаборатории Ч.Вэйссманна. Выделение гена PRNP позволило использовать для исследования этиологии и патогенеза прионных заболеваний весь арсенал современных методов молекулярно-генетического анализа. В настоящее время структура белка *PrP* и соответст­вующего гена известна для многих организмов. Ген PRNP ока­зался эволюционно-консервативным: он найден у многих мле­копитающих и птиц. В структурном отношении гены PRNP млекопитающих тоже схожи: в генах всех млекопитающих об­ласть, кодирующая *PrP*, локализована только в одном экзоне (экзоны - области гена, представленные в структуре зрелой иРНК). У человека этот ген локализован на хромосоме 20, у мышей - на хромосоме 2. Ген PRNP присутствует и экспрессируется не только у больных, но и у здоровых животных. При этом, несмотря на то, что иРНК гена PRNP в тканях мозга взрослых животных экспрессируется конститутивно, у молодых животных ее коли­чество меняется с возрастом. Наибольшее количество иРНК PRNP зарегистрировано в нейронах.

Примерно 10% всех прионных заболеваний человека отно­сятся к так называемым семейным формам или болезням с на­следственной предрасположенностью. Идентификация прионного гена позволила связать семейные формы этих заболеваний с конкретными мутациями в гене PRNP. Так, например, мутация, вызывающая замену пролина на лей­цин в 102-м положении *PrP* оказалась связана с развитием син­дрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера. Интересно, что эта мутация приводит к заболеванию не только людей, но и мышей. Мутация в 178-м кодоне может быть связана как с развитием болезни Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ), так и смертельной се­мейной бессонницы. Интересно, что оба случая связаны с за­меной аспарагиновой кислоты на аспарагин. Разница, по всей видимости, заключается в том, что мутантная аллель при смер­тельной семейной бессоннице в 129-м положении несет кодон для метионина, в то время как в случае БКЯ это положение занимает кодон для валина. Наследственная предрасположен­ность к прионным заболеваниям может быть связана не только с определенными аминокислотными заменами в *PrP*, но и с его гораздо более существенными изменениями. Так, в аминоконцевом районе *PrP* имеется 5 расположенных подряд идентич­ных последовательностей из 8 аминокислот. Некоторые формы семейной БКЯ оказались связанными с увеличением количест­ва таких повторов. Механизм образования этих повторов не­ясен. Однако понятно, что в отличие от случаев, описанных ра­нее, они возникли не за счет точковых мутаций, а в результате рекомбинационных событий. Всего в настоящее время в гене PRNP человека известно около 20 мутаций, связанных с семей­ными формами прионных заболеваний.

У животных аллельный полиморфизм по гену PRNP тоже связан с вероятностью развития прионных болезней. Тем не ме­нее вопрос о том, влияют ли изменения в структуре этого гена на вероятность спонтанного заболевания животных или они связаны с подверженностью животных прионным инфекциям, остается открытым.

Важной особенностью прионов как инфекционных агентов является наличие межвидовых барьеров на пути их передачи, хотя *PrP* лишь незначительно отличается по первичной струк­туре у разных видов млекопитающих. В большинстве случаев эти барьеры не абсолютны, иными словами, они не препятствуют, а лишь значительно затрудняют передачу инфекции от особей одного вида особям другого вида. Вместе с тем известно по крайней мере одно исключение из этого правила: у кроликов не удается вызвать заболевание после заражения их инфекцион­ным прионным белком, выделенным из мозга самых разных животных. Хотя причина устойчивости кро­ликов к прионной инфекции точно неизвестна, анализ структу­ры гена, кодирующего *PrP* кролика, показал, что она может быть связана с некоторыми особенностями первичной структуры этого белка.

Существенный прогресс в исследовании прионов стал воз­можным после передачи скрепи мышам и хомякам. Как уже было упомянуто, делеция гена PRNP не приво­дит к немедленной смерти животных. Это позволило устано­вить, что особи, лишенные гена PRNP, не заражаются прионами и, вероятно, вообще не подвержены этим заболеваниям. Интересно, что в подобных экспериментах было показа­но, что удаление аминоконцевой последовательности *PrP* мы­ши за счет делеции соответствующей области гена PRNP не препятствует развитию прионных заболеваний. Ранее было отмечено, что некоторые семейные формы БКЯ связаны с увеличением количества аминокислотных по­второв в этой области белка *PrP* человека. Таким образом, эти изменения влияют на вероятность заболевания, хотя его нали­чие не является критичным для прионного превращения белка.

Увеличение экспрессии гена PRNP (количество *PrP*) способ­ствует возникновению заболевания. В силу существования межвидовых барьеров мыши устойчивы к заражению прионами, выделенными из мозга больных хомя­ков, но трансгенных мышей, несущих ген PRNP хомяка, легко заразить с помощью инокуляции суспензии клеток мозга боль­ного хомяка. Все перечисленные факты полностью согласуются с теорией о белковой природе прионов. Животные, лишенные гена PRNP, не заболевают просто пото­му, что их клетки не содержат белка, подверженного конформационной перестройке. При увеличении количества молекул этого белка должна возрастать вероятность спонтанного пере­хода какой-либо из молекул в патогенную форму. Существова­ние наследственной предрасположенности к прионным заболе­ваниям связано с тем, что мутации увеличивают вероятность прионного превращения белка *PrP*. Менее выраженная способ­ность к инфицированию у "чужого" приона при межвидовом за­ражении может объясняться пониженной способностью *PrPSc* передавать свое патогенное состояние *PrPC* несколько отли­чающемуся от него по первичной структуре.

Итак, возможность заражения особей одного вида с помо­щью прионов, выделенных из тканей мозга особей другого ви­да, способствовала использованию лабораторных животных (мышей и хомяков) для изучения природы прионов и вызываемых ими болезней. В то же время отсутствие межвидовых барьеров на пути распространения прионов означает принципиальную воз­можность их передачи от животных человеку. Действительно, в последнее время проблема прионов приобрела существенное практическое значение в связи со вспышками соответствующих эпизоотии среди сельскохозяйственных животных в некоторых европейских странах, а также с появлением наблюдений о воз­можности передачи этих заболеваний от животных человеку. В настоящее время получен ряд серьезных свидетельств, указывающих на опас­ность заражения человека прионами животных. При этом наиболее убедительные доказатель­ства базируются на результатах, полученных с использованием трансгенных лабораторных животных.

ПАТОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИ ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время известно 4 прионных заболевания: бо­лезнь Крейтцфельдта- Якоба (БКЯ), куру, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (СГШШ) и фатальная семейная инсомния (ФСИ). Основную массу прионных болезней состав­ляет БКЯ, чаще всего в виде спорадических случаев, в 10% слу­чаев БКЯ носит семейный характер. Наблюдается также ятрогенная форма БКЯ, которая, как и куру, манифестирует как инфекция в результате случайного заражения прионными бо­лезнями. СГШШ и ФСИ являются доминантно наследуемыми прионными болезнями, которые, как было показано, вызыва­ются мутациями прионного гена.

В нашей стране опубликованы лишь единичные работы с описанием морфологических изменений ЦНС при спорадиче­ских случаях БКЯ. Нами опубликованы данные о прижизнен­ной морфологической диагностике двух спорадических случаев БКЯ на основе исследования биоптатов коры большого мозга с использованием световой и электронной микроскопии, в ко­торых диагноз в дальнейшем был подтвержден на аутопсии. Отсутствуют работы, посвященные морфологическим изменениям мозга при других формах при­онных заболеваний. В то же время за рубежом в последние годы значительно возросло число публикаций, в том числе и обоб­щающих, в которых на основании уже довольно большого числа наблюдений подробно описаны особенности изменений ЦНС при всех на сегодняшний день известных формах прионных за­болеваний, включая куру, БКЯ (спорадическую, наследствен­ную, ятрогенную формы и новый вариант), СГШШ и ФСИ. Помимо морфологических исследований с использованием классических нейрогистологических методик, эти работы включают в себя и данные иммуноцитохимического исследования, направленные на выявление отложений патоло­гической изоформы прионного белка (*PrPSc*) в гистологических срезах из различных областей мозга. Без преувеличения можно сказать, что именно эти методы, направленные на идентифи­кацию отложений *PrPSc* в ткани мозга, "революционизировали" прижизненную или посмертную диагностику прионных забо­леваний, позволяя поставить уверенно достоверный диагноз в ранних стадиях заболевания, в том числе и до развития в мозге характерных морфологических изменений. В последние годы под эгидой ВОЗ разработаны критерии морфологической диаг­ностики этих заболеваний. Учитывая особую эпидемиологиче­скую значимость и связь заболевания со спонгиоформной энцефалопатией крупного рогатого скота, основной акцент сделан на разработку критериев морфологической диагностики нового варианта БКЯ.

При морфологическом исследовании мозга больных, погиб­ших от различных прионных болезней, выявлены черты их сход­ства и различия. Макроскопически выявляется снижение объема и массы головного мозга и уменьшение толщины (атрофия) его коры. Степень выраженности этих изменений тесно связана с продолжительностью жизни больных, однако может и не выяв­ляться каких-либо макроскопических изменений мозга. Хотя атрофия коры мозга является характерной находкой во многих случаях БКЯ, выраженность ее широко варьирует в пределах различных областей коры, в разных случаях. Характер корковой атрофии может быть связан с клиническими проявлениями заболевания. Так, в случаях корковой слепоты вы­является выраженная атрофия коры затылочных долей мозга.

Изредка масса мозга при БКЯ значительно уменьшена (ме­нее чем 1000 г), атрофия коры в таких случаях обычно сопро­вождается атрофией базальных ядер, таламуса и гипоталамуса. Избирательная атрофия таламуса харак­терна для ФСИ и может быть выявлена при макроскопическом исследовании мозга. Эти макроскопиче­ские изменения неспецифичны и могут наблюдаться при широ­ком круге других нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, Пика, хорею Гентингтона и мультисистемную атрофию. Атрофия мозжечка может быть макроскопи­чески ярко выражена при некоторых прионных заболеваниях человека, особенно при куру и СГШШ, a также при ятрогенной БКЯ, развившейся у больных, которым проводилось лечение человеческим гормоном роста. В этих случаях атрофия коры большого мозга может отсутствовать. Дифференциальная диагностика должна прово­диться в первую очередь с различными формами спиноцеребеллярной дегенерации.

Для прионных болезней человека характерны следующие общие гистологические изменения: спонгиоформная дегенера­ция серого вещества головного мозга, атрофия и гибель нерв­ных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содер­жащие *PrPSc*. При различных формах прионных заболеваний эти изменения непостоянно присутствуют во всех отделах ЦНС и широко варьируют от случая к случаю и в пределах ЦНС в от­дельных случаях. Так, при БКЯ указанные изменения регист­рируются в коре большого мозга, базальных ядрах, таламусе, молекулярном слое коры мозжечка и верхней части ствола моз­га, причем амилоидные бляшки в спорадических случаях обнаруживаются в 5 − 10% случаев.

Все авторы подчеркивают, что существует широкий спектр морфологических изменений ЦНС (спонгиоз, гибель нейро­нов, астроцитоз и амилоидные бляшки) при прионных заболе­ваниях как в отношении их распространенности и тяжести, так и в отношении выявления и локализации в мозге. Оказалось, что при некоторых прионных заболеваниях, в частности при ФСИ, отсутствует такой кардинальный морфологический признак при­онных заболеваний, как спонгиоформная дегенерация серого ве­щества, а недавно появились сообщения о наследственных при­онных заболеваниях (так называемые атипичные прионные деменции), при которых отсутствуют все классические морфологические проявления БКЯ.

Все это потребовало унификации патоморфологических крите­риев диагностики БКЯ и других прионных заболеваний человека, что и сделано в настоящее время под эгидой ВОЗ. Это представ­ляется особенно важным, так как результаты нейроморфологического исследования играют ключевую роль в постановке досто­верного диагноза БКЯ, при этом, кроме биопсии мозга, до сих пор не существует других специфических методов прижизнен­ной диагностики БКЯ. Ведущее значение имеет выявление иммуноцитохимическими методами отложений *PrPSc* в ткани мозга.

**Болезнь Крейтцфельдта-Якоба.** БКЯ является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием прионной природы, составляющим от 88 до 90% всех прионных бо­лезней человека. Основная масса наблюдений приходится на спорадические случаи БКЯ, в которых отсутствует связь с при­обретенной инфекцией или наследственностью. Около 10% се­мейных случаев БКЯ обусловлены врожденными мутациями в гене PRNP. Выделяется также имеющая свои клинико-морфологические особенности ятрогенная форма БКЯ, связанная с заражением пациентов при проведении им операций с исполь­зованием инструментария, который использовался ранее при операциях у больных с недиагностированной БКЯ. В последние годы за рубежом (Великобритания, Франция) идентифицирован новый вариант БКЯ, этиологически, как это установлено, связан­ный с прионами, вызывающими развитие губкообразной (спонгиоформной) энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКРС), и характеризующийся патоморфологическими изменениями моз­га, отличными от классического варианта БКЯ.

***Спорадическая БКЯ.*** Макроскопические изменения мозга при спорадической БКЯ отличаются значительной вариабель­ностью. В некоторых случаях никаких отчетливых изменений не выявляется, в то время как в других обнаруживается различная степень атрофии коры мозга, базальных ядер и мозжечка со снижением массы мозга до 850 г. При макроскопическом исследовании головного мозга умерших с развернутой картиной БКЯ нами выявлено выраженное уменьшение массы мозга и резкое истончение коры, преимуществен­но коры лобных долей и предцентральных извилин со значи­тельным расширением борозд данных областей. На горизонтальных разрезах головного мозга по Флексигу на уровне базальных ядер и таламуса обнаруживается некоторое снижение их объема, расширение желудочков мозга, а также значительное уменьшение толщины коры мозга в области всех долей: лобной, теменной, затылочной и височной. Следует подчеркнуть, что такие выраженные явления уменьшения массы и объема мозга у больных с БКЯ могут выявляться с помощью компьютерной томографии в виде расширения борозд и желудочков.

Классическая триада гистологических изменений мозга при БКЯ складывается из спонгиоформной дегенерации нейронов и их отростков, гибели нейронов и интенсивного реактивного астроцитоза, однако выраженность и распространенность каждого из этих феноменов может значительно варьировать. Что касается 4-го морфологического феномена - формирования амилоидных бляшек, то в классических спорадических случаях он наблюда­ется редко.

Следует отметить, что указанная триада морфологических изменений мозга (гибель нейронов, астроглиоз и спонгиоз) об­наруживается не только в различных отделах коры большого мозга, но и в базальных ядрах, таламусе и мозжечке. В мозжечке выраженные изменения обнаруживаются в виде значительной гибели нейронов зернистого слоя, сморщивания и гиперхроматоза клеток Пуркинье, пролиферации астроцитов. В качестве характерной патологии отдельных клеток Пуркинье при БКЯ и других прионных заболеваниях отмечается локальное набухание их аксонов - "торпеды". Отмечается спонгиоз I (молекулярного) слоя, хотя сливающиеся вакуоли нехарактерны для этой области.

Вакуолизация белого вещества полушарий большого мозга не всегда (в отличие от серого вещества) выявляется при БКЯ. В основном изменения белого вещест­ва, сопровождающиеся уменьшением числа миелиновых воло­кон, фрагментацией и набуханием аксонов, обнаруживаемые в отдельных случаях при БКЯ и других прионных заболеваниях, рассматриваются как вторичные. Однако в некоторых случаях БКЯ, в част­ности в случаях из Японии, обнаружены некротические изме­нения белого вещества с развитием вакуолярной миелопатии.

По характеру распространения основных характерных для БКЯ изменений в таких случаях можно говорить о панэнцефалопатической форме болезни, при которой эти изменения раз­виваются не только в коре различных областей полушарий большого мозга, базальных ядрах, таламусе и мозжечке, но и в белом веществе полушарий мозга. В литературе описан подобный панэнцефалопатический вариант БКЯ. Развивающуюся при нем дегенерацию белого вещества, обозначаемую как вакуолярная миелопатия, авторы рассматривают как самостоятельный патологический процесс, а не как вторичные изменения в результате гибели нервных клеток.

Следует особо подчеркнуть, что в работах последних лет морфологическая картина БКЯ была дополнена еще одним эле­ментом, а именно куру-бляшками или подобными им амилоид­ными бляшками, представляющими собой амилоидные агрегаты сферической формы с радиальной исчерченностью по перифе­рии, в которых содержится *PrPSc*, выявляемый с помощью иммуноцитохимических методов, которые в настоящее время явля­ются наиболее чувствительными и специфическими методами обнаружения бляшек*.* Впервые амилоидные бляшки, имеющие подобную струк­туру, были описаны при куру, откуда и получили свое название "куру-бляшки", используемое для обозначения подобных бляшек, встречающихся и при других прионных заболеваниях. В отличие от куру, при которой бляшки выявляются в 70% случаев, в спорадических случаях БКЯ куру-бляшки обнаруживаются только в 5−10% случаев. Имеются данные о том, что их наличие взаимосвязано с более длительным клиническим течением за­болевания. Выявление куру-бляшек служит важным диагности­ческим критерием для постановки достоверного диагноза БКЯ.

Классические компактные бляшки при БКЯ и куру состоят из гомогенного плотного центра, окруженного бледным орео­лом радиальных фибрилл. По данным литературы, при куру и БКЯ они с наибольшей частотой выявляются в зернистом слое коры мозжечка, но иммуноцитохимическое исследование по­зволяет выявить более широкое их распространение в мозжеч­ке, включая молекулярный слой коры и подлежащее белое ве­щество. Реже сходные бляшки могут быть выявлены в других отделах мозга, включая кору, базальные ядра и таламус. Установлено, что при отсутствии бляшек куру в мозжечке они не выявляются и в большом мозге. Фор­мирование этих бляшек наиболее характерно для описанных в последнее время случаев нового варианта БКЯ, а также ятрогенной БКЯ. Многочисленные куру-бляшки наблюдаются и при таком прионном заболевании, как СГШШ, для которого особенно характерна локализация таких бляшек в мозжечке.

На основании иммуноцитохимического исследования мозга при прионных заболеваниях установлено, что, помимо амило­идных бляшек, *PrPSc* может откладываться в спонгиоформно измененной коре полушарий большого мозга в виде гранул, ок­ружающих вакуоли, что, как полагают, соответствует аккуму­ляции его в синапсах. В коре мозжечка такие отложения *PrPSc* локализуются в зернистом слое между телами нейронов. Менее значительные гранулярные скопле­ния *PrPSc* могут наблюдаться по ходу проводящих путей в моз­говом стволе, в синапсах на поверхности нейронов, иногда и интранейронально. В случаях выраженного глиоза в коре боль­шого мозга и базальных ядрах выявлено гранулярное иммуноокрашивание цитоплазмы астроцитов аналогично тому, как это наблюдалось у животных.

***Новый вариант БКЯ.*** В последние годы наряду с классиче­ским вариантом БКЯ более детально были изучены патологи­ческие изменения ЦНС при других прионных заболеваниях. Это касается в первую очередь нового варианта БКЯ, возникновение которого связывают с передачей прионов от больных коров, а также СГШШ и ФСИ.

Патоморфологические особенности нового варианта БКЯ отражены в рекомендациях ВОЗ по диагностике трансмиссивных спонгиоформных энцефалопатий человека. В них подчер­кивается, что новый вариант БКЯ включает в себя основные патологические процессы, характерные для всех трансмиссивных спонгиоформных энцефалопатий человека: спонгиоформные изменения, утрату нейронов, реактивный астроцитоз и на­копление в мозге изоформы *PrPSc*, связанной с заболеванием. Однако природа и локализация этих изменений при новом ва­рианте (в отличие от спорадической БКЯ) являются относитель­но постоянными и отличаются от таковых при других формах спонгиоформной энцефалопатий человека. Основные проявле­ния могут быть суммированы следующим образом.

Для нового варианта БКЯ характерны множественные бляшки, имеющие фибриллярную структуру, содержащие *PrPSc* и локализующиеся в коре полушарий большого мозга и моз­жечка, часто окруженные ореолом спонгиоформных измене­ний - "цветущие" бляшки. Подобные бляшки встре­чаются во всех отделах мозга и *мозжечка.* Хотя крупные бляшки визуализируются на препаратах, окра­шенных гематоксилином и эозином, неоценимым методом диагностики является иммуноцитохимическое исследование на выявление *PrPSc*. Только с помощью этого ме­тода, помимо "цветущих" бляшек, выявляются множественные мелкие бляшки, содержащие *PrPSc*, которые образуют скопле­ния в коре полушарий большого мозга и мозжечка и не связаны со спонгиоформными изменениями, а также аморфные отложения *PrPSc* вокруг нейронов и сосудов в этих же областях коры большого мозга и мозжечка.

Полный спектр морфологических изменений, характерных для нового варианта БКЯ, также включает в себя спонгиоформные изменения, наиболее выраженные в базальных ядрах с массивным отложением *PrPSc*; резко выраженный астроглиоз и гибель нейронов в таламусе, особенно в его дорсомедиальном и заднем ядрах; массивное накопление *PrPSc*, часто в виде фокальных отложений, в коре мозжечка, включая ее молекулярный слой и слой клеток-зерен с редкими бляшками в белом веществе; точечное отложение *PrPSc* в ядрах моста.

***Ятрогенная БКЯ.*** В последнее время продолжает увеличи­ваться число факторов риска передачи прионов от человека к человеку и возникновения ятрогенной БКЯ, которая в отличие от спорадических случаев развивается у больных более молодо­го возраста. Случаи передачи БКЯ людям связаны с пересадкой роговицы, имплантацией в мозг зараженных электродов и хи­рургическими операциями, в которых использовались заражен­ные инструменты или аппараты. С 1988 г. описано 11 случаев БКЯ после пересадки твердой мозговой оболочки. Спорадиче­ская БКЯ редко наблюдается у больных до 40 лет, поэтому развитие БКЯ у 55 больных в возрасте от 10 лет до 41 года, которым проводилась гормонотерапия (инъекции человеческого гормо­на роста), также указывает на ятрогенную природу заболевания. Все эти больные получали гормон каждые 2-4 дня в течение от 4 до 12 лет. Имеются также сообщения о 5 случаях БКЯ, раз­вившейся у женщин, получавших человеческий гипофизарный гонадотропин.

В случаях ятрогенной БКЯ могут быть выявлены все опи­санные выше патоморфологические изменения мозга, харак­терные для прионных заболеваний, хотя локализация изменений варьирует от случая к случаю. Установлена зависимость морфологических изменений мозга и клинических проявлений заболевания от характера заразного материала и способа его введения. Так, при внутримозговом за­ражении вследствие нейрохирургических процедур и операций по пересадке твердой мозговой оболочки развивается класси­ческая клиническая картина БКЯ с выраженными спонгиоформными изменениями в коре большого мозга. Однако в слу­чаях, связанных с лечением человеческим гормоном гипофиза, выявляется особенно тяжелое поражение мозжечка.

Что касается спонгиоформных изменений и отложений *PrPSc* в коре большого мозга, то в значительной части наблюдений ят­рогенной БКЯ (в отличие от спорадической формы) они носят очень ограниченный характер. Клинико-морфологические со­поставления показали, что у большинства больных, получавших человеческий гормон роста, заболевание по клиническому тече­нию больше напоминало куру. Оно характеризовалось длитель­ным инкубационным периодом, колебавшимся от 4 до 30 лет, постепенным нарастанием мозжечковой симптоматики. Деменция у некоторых больных развивалась только в терминальной стадии заболевания.

***Семейная БКЯ.*** В 10% случаев БКЯ носит семейный харак­тер и связана с мутациями в гене PRNP. Еще до открытия гене­тической патологии было очевидно, что семейные случаи БКЯ имеют клиническую картину, несколько отличающуюся от про­явлений классической спорадической БКЯ. Заболевание начи­нается обычно в более молодом возрасте и характеризуется боль­шей продолжительностью. Первые проявления часто связаны с мозжечковыми симптомами, и патоморфологическое исследо­вание обычно подтверждает тяжелое поражение мозжечка. При этом прослеживается определенный параллелизм между степенью поражения мозжечка и большей продолжительностью течения болезни. Высказывается предположение, что распространение ин­фекционного агента в ЦНС в семейных случаях БКЯ происхо­дит более медленно, чем в спорадических случаях, однако в на­стоящее время этот процесс остается недостаточно изученным.

Отложения *PrPSc*, как и спонгиоформные и другие изменения мозга, часто топографически довольно ограничены и носят локальный характер, что обнаруживается только при тщатель­ном морфологическом исследовании. В ряде семейных случаев БКЯ изменения более выражены в базальных ядрах и мозжечке, где выявляются куру-бляшки, содержащие *PrPSc*, при отсутст­вии в других отделах мозга изменений, характерных для прионных заболеваний.

**Куру.** Этот вариант прионных заболеваний человека связан с традицией каннибализма в племени Форе в восточном наго­рье Папуа Новой Гвинеи. Ведущим клиниче­ским проявлением куру является прогрессирующая дисфунк­ция мозжечка и поэтому неудивительно, что атрофия мозжечка, преимущественно червя, была единственным проявлением забо­левания, обнаруженным при макроскопическом исследовании мозга в таких случаях.

Микроскопически наиболее выраженные изменения также локализуются в мозжечке. Они выражаются в утрате нейронов зернистого слоя, а также грушевидных нейронов (клетки Пуркинье), в веретенообразном набухании проксимальных отделов аксонов многих оставшихся клеток Пуркинье ("торпеды") и интенсивном глиозе с пролиферацией глии Бергмана.

**Синдром Герстманна-Штреусслера-Шеинкера (СГШШ).** СГШШ представляет собой доминантно наследуемую форму прионного заболевания, клинически проявляющуюся прогрессирую­щей спинно-мозжечковой атаксией с деменцией, развитие ко­торой обусловлено мутацией в гене PRNP.

Наиболее характерным морфологическим признаком СГШШ является отложение мультицентрических амилоидных бляшек практически во всех отделах мозга, но наиболее многочислен­ны они в мозжечке, где располагаются преимущественно в мо­лекулярном и зернистом слоях коры; в меньших количествах они обнаруживаются в белом веществе мозжечка, в коре полу­шарий большого мозга и базальных ядрах. Мультицентрические бляшки при СГШШ представлены крупными центрально рас­положенными массами амилоида, вокруг которых имеются бо­лее мелкие дополнительные отложения. Куру-подобные (моно­центрические) амилоидные бляшки, характерные для куру и спорадической БКЯ, также могут выявляться при СГШШ.

Наряду с многочисленными амилоидными бляшками для СГШШ характерны изменения мозжечка, что выявляется уже при его макроскопическом исследовании в виде выраженной ат­рофии. Микроскопически особенно характерна дегенерация зуб­чатого ядра, сочетающаяся с гибелью нейронов и распростра­ненным астроглиозом.

**Фатальная семейная инсомния (ФСИ).** При ФСИ, представ­ляющей собой доминантно наследуемую форму прионного за­болевания, наиболее выраженные морфологические изменения развиваются в вентральном и дорсомедиальном ядрах таламуса, где погибает более 50% нейронов и развивается реактивный астроцитоз. Спонгиоформные изменения в указанных отделах таламуса также могут выявляться, но на первый план выступают дегенеративные изменения нейронов таламуса, выраженный астроглиоз в сочетании с отложением *PrPSc* при отсутствии спонгиоза. В других отделах таламуса, а также в коре большого мозга и мозжечка выпадения нейронов и глиоз значительно менее выражены. Из­менения в коре большого мозга минимальны. Они выражаются в виде небольшой очаговой пролиферации астроцитарной глии. Лишь в одном случае были выявлены слабовыраженные спонгиоформные изменения, преимущественно во II и IV слоях коры. | В мозжечке отмечаются веретенообразное набухание аксонов на их отдельных участках ("торпеды") многих клеток Пуркинье и гибель небольшого числа клеток Пуркинье и клеток-зерен. Амилоидные бляшки отсутствуют. Отмечается утрата нейронов в нижней оливе более чем на 50%.

Установлено, что при ФСИ, несмотря на отсутствие выраженных морфологических изменений в различных областях мозга, иммуноцитохимически выявляется распространенное отложение патологической изоформы *PrPSc*, устойчивой к протеазе. Это согласуется с гипотезой, что накопление *PrPSc* предшествует раз­витию морфологических изменений мозга и является причиной нарушения функции нейронов.

\*\*\*

Расширение клинического спектра прионных болезней чело­века произошло благодаря достижениям в области молекулярной генетики и нейрохимии прионных заболеваний. Эти достижения в свою очередь сопровождались более детальным изучением пато­генетических механизмов и структурных изменений, развиваю­щихся в ЦНС при различных формах этих заболеваний. Совре­менные методы исследования, особенно иммуноцитохимические, позволили выявить более широкий спектр изменений в ЦНС, чем это было описано ранее, до открытия отложений *PrPSc*, в классических работах по патоморфологии прионных заболева­ний. Эти данные важны при дифференциальной диагностике прионных болезней человека и других нейродегенеративных за­болеваний. Оказалось, что спектр иммуноокрашивания, отра­жающий отложение *PrPSc* в ткани мозга, характеризуется такой же вариабельностью, как и спектр морфологических измене­ний, описанных в классических публикациях. Поэтому для ус­тановления закономерностей локализации *PrPSc* при разных прионных болезнях необходимо исследовать важнейшие отде­лы мозга - участки коры большого мозга из лобной, теменной, височной и затылочной долей, а также базальных ядер, таламуса, гипоталамуса, ствола мозга и мозжечка. Дальнейшие перспективы связывают с эксперименталь­ным воспроизведением прионных заболеваний у трансгенных животных, что позволит детально исследовать эволюцию струк­турных изменений в ЦНС при различных формах прионных бо­лезней, а также изучить взаимоотношения между морфологиче­скими изменениями и отложениями *PrPSc* в ткани мозга. Таким образом, иммуноцитохимия стала важнейшим инструментом, рас­ширяющим наше понимание основных патологических процес­сов, развивающихся в головном мозге при прионных заболева­ниях человека. При установлении закономерностей изменений и локализации отложений *PrPSc*, возможно, будет найден ключ к пониманию патогенеза этого заболевания.

Значительное сходство патологической картины мозга при прионных заболеваниях человека и при болезни Альцгеймера указывает на существование общих механизмов, приводящих к изменениям нейронов и их гибели при этих неизлечимых забо­леваниях. Оба заболевания чаще развиваются как спорадиче­ские формы, а в семейных случаях заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлено специфически­ми генетическими мутациями. Утрата нейронов и реактивный глиоз отмечаются в ЦНС при обоих заболеваниях. Установлен общий механизм формирования и эволюции амилоидных бля­шек в мозге при болезни Альцгеймера и прионных заболеваниях, в котором принимают участие отростки нейронов, микроглиальные клетки и отростки астроцитов. Одна­ко между этими заболеваниями имеются и различия. В первую очередь это характер белка, входящего в состав амилоидных бля­шек. Кроме того, изменения нейрофибрилл, являющиеся наибо­лее распространенной формой патологии нейронов при болезни Альцгеймера, очень редко наблюдаются при прионных заболе­ваниях. В противоположность прионным заболеваниям, при болезни Альцгеймера отсутствуют доказательства трансмиссивности. Все это свидетельствует о том, что перспективным на­правлением исследований прионных болезней человека является сопоставительный анализ изменений, развивающихся в ЦНС при других заболеваниях, относящихся к нейродегенеративным.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В последние годы интерес к прионным болезням в мире рез­ко возрос в связи с эпидемией ГЭКРС в Англии. В этот период, в основном в Англии, зарегистрировано 23 спорадических на­блюдения нового варианта БКЯ, дебют которой отмечался в молодом возрасте, что нетипично для этого заболевания, причем при патогистологическом исследовании мозга умерших больных были выявлены изменения, сходные с таковыми при ГЭКРС. Это позволило высказать предположение о возможности заражения людей через продукты, производимые из мяса этих животных.

Ситуация еще больше обострилась в связи с тем, что в по­следние годы появились прецеденты прорыва существующих для прионов видовых барьеров. Так, прионные заболевания стали регистрироваться у животных, у которых в обычных условиях эта патология не наблюдается (кошки, а также некоторые жи­вотные, содержащиеся в неволе в зоопарке), что связывается с кормлением их продуктами, приготовленными из тканей жи­вотных - традиционных носителей этого инфекционного белка (овцы, козы).

И наконец, в самое последнее время появились сообщения об идентичности прионов, выделенных от больных с новым ва­риантом БКЯ и от коров с трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатией. Эти работы были проведены в рамках Нацио­нального проекта наблюдения за БКЯ, который был создан в Ве­ликобритании в 1990 г. для оценки возможных влияний спонгио­формной энцефалопатии крупного рогатого скота на здоровье человека.

Приведенные данные свидетельствуют о реальной возмож­ности заражения людей прионами при употреблении в пищу мясных продуктов, полученных из пораженных этими возбуди­телями животных.

До сих пор пересматривается терминология этих заболева­ний. Термин "спонгиоформная энцефалопатия" неадекватен, поскольку, например, у больных с ФСИ этот признак выражен минимально. Термин "трансмиссивная энцефалопатия" также проблематичен из-за сложности демонстрации трансмиссивности. Термин "прионные болезни" наиболее приемлем, поскольку включает в себя уникальные особенности этих болезней и цен­тральную роль прионов в их патогенезе, которая тем не менее может быть разной при спорадических, трансмиссивных и на­следственных формах.

Прогресс в понимании природы прионных заболеваний че­ловека связан с изучением возможности их передачи животным и с обнаружением прионного белка в результате молекулярного клонирования его гена PRNP, который картирован на коротком плече хромосомы 20, а также с созданием трансгенных мышей, экспрессирующих включенный в их геном (вместо собственного) мутировавший *PrP* ген. Патологическая изоформа прионного белка (*PrPSc*) отличается от нормальной (*PrPC*) своей высокой резистентностью к расщеплению протеазой К, нерастворимо­стью после очищающей экстракции, способностью накапливать­ся во вторичных лизосомах, посттрансляционным синтезом и обогащением во время процесса выделения прионного инфек­ционного начала. При этом *PrPSc* образуется путем конформации *PrPC* хозяина.

В настоящее время считается, что прионные заболевания воз­никают в результате накопления *PrPSc*, а не подавления функ­ции *PrPC*. Первично *PrPSc* накапливается в клетке, где откла­дывается в цитоплазматических пузырьках, многие из которых являются вторичными лизосомами. В последующем этот про­теин высвобождается во внеклеточное пространство и отклады­вается в амилоидных бляшках.

С углублением понимания этиологии классических прион­ных болезней человека (БКЯ, куру и СГШШ) в настоящее вре­мя считается целесообразным их разделение на спорадические, приобретенные и наследственные (тaбл.2). При этом они рассматриваются как клинико-патологические синдромы в рамках, по-видимому, более широкого спектра заболеваний. Свидетельством этому являются описание в последние годы не только фатальной семейной инсомнии, но и некоторых вариантов БКЯ и СГШШ, характеризующихся оп­ределенными мутациями гена прионного белка.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблица 2. **Типы прионных болезней человека с учетом причины их возникновения** | | |
| ***Типы*** | ***Клинический синдром*** | ***Причина заболевания*** |
| Спорадические | БКЯ  Атипичная БКЯ | Возможно, соматиче­ская мутация PRNP или спонтанная кон­версия *PrPC* в *PrPSc* |
| Приобретенные(инфекционные) | Куру  Ятрогенная БКЯ  Новый вариант БКЯ | Каннибализм  Инокуляция Алиментарный путь |
| Наследственные | Наследственная БКЯ  СГШШ  ФСИ  Различные атипичные деменции | Мутации PRNP |

Так, описаны семьи с наследственными прионными заболева­ниями, в которых отмечался выраженный фенотипический поли­морфизм, напоминающие БКЯ и СГШШ, равно, как были слу­чаи, не имеющие сходства с БКЯ и СГШШ. В литературе приведены наблюдения, идентифицированные пу­тем анализа PRNP-гена, которые были атипичны не только кли­нически, но и морфологически, поскольку в них полностью отсутствовали классические патогистологические признаки прионных болезней. В отдельных семейных слу­чаях БКЯ обращается внимание на их клиническое сходство с рядом нейродегенеративных заболеваний, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, лобная дегенерация неальцгеймеровского типа, боковой амиотрофический склероз с деменцией. Следует отметить, что в последние годы в литературе сложилось мнение о целесообразности обозначения семейных случаев прионных болезней как наследственных с под­разделением их в зависимости от характера мутации PRNP-гена. К настоящему времени обнаружено более 20 мутаций PRNP, достоверно связанных с врожденными прионными заболеваниями.

Высокий уровень разнообразия клинических проявлений пред­полагает возможность роли других генетических факторов в па­тогенезе прионных заболеваний. Одним из таких кандидатов в настоящее время является аполипопротеид Е (ароЕ), ген которого картирован на хромосоме. Очевидно, генотип ароЕ может влиять на начало заболевания и характер патоморфологических изме­нений при спорадической БКЯ. Так, показано, что позднее начало этой формы БКЯ связано с apoEε2. Однако это направление нуждается в более углубленном исследовании.

Приобретенные прионные болезни включают ятрогенную БКЯ, новый вариант БКЯ и куру. К спорадическим прионным бо­лезням относят БКЯ и атипичные варианты БКЯ, последние - в связи с возможностью передачи приматам, даже при отсутствии характерных патогистологических признаков этого заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время не существует эффективной этиологиче­ской и патогенетической терапии прионных болезней, несмот­ря на достигнутый в последние годы прогресс в изучении этой группы медленных инфекций.

В ранних стадиях применяется симптоматическая терапия, корригирующая поведенческие нарушения, расстройства сна и миоклонии (амфетамины, барбитураты, антидепрессанты, бензодиазепины, другие нейролептики); в поздних - поддержи­вающая терапия.

Вместе с тем на современном этапе проблема разработки эф­фективной терапии прионных болезней считается задачей пер­востепенной важности, поскольку имеются прогнозы, не исклю­чающие возможность значительной эпидемии нового варианта БКЯ в ближайшие 10 − 15 лет. Создание адекватного этиологического и патогенетического лечения боль­ных актуально также в связи с наличием групп риска развития семейных и ятрогенных вариантов указанных заболеваний, ко­торые могут быть выделены уже в настоящее время.

Безусловно, успехи в создании этих методов лечения зависят от существующих представлений о свойствах не только *PrPSc*, но и *PrPC* которые позволяют уже на данном этапе обсуждать некоторые из этих подходов.

Одним из наиболее перспективных путей лечения представ­ляется предотвращение преобразования *PrPC* в *PrPSc* путем ста­билизации структуры *PrPC* связующим активным веществом или изменением действия протеина X, который может функ­ционировать как молекулярный шаперон. Остается определить, какой из препаратов будет более действенным: связывающий *PrPC* или имитирующий структуру *PrPC* с основными полиморф­ными остатками, который, возможно, предотвращает скрепи и БКЯ. Следует отметить, что средства, призванные воспрепят­ствовать образованию прионов, должны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Возможным терапевтическим подходом при лечении прионных болезней может быть снижение уровня *PrPC* у человека без нанесения ему вреда в результате уменьшения содержания *PrP* мРНК с помощью олигонуклеотидов, что может отсрочить по­явление симптомов болезни.

Рекомендуется прово­дить генетический анализ прионного гена у лиц, в семьях которых были зарегистрированы больные с патологией. Более сложной является проблема пренатальной ДНК-диагностики и связанное с этим решение вопроса о прерывании беременности в случае наличия у одного из родите­лей наследственной прионной болезни, поскольку неполная пенетрантность некоторых из этих заболеваний делает сомни­тельным предсказание будущего для носителя мутантного гена.

В Европе, в том числе и в России, осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Наряду с ограни­чением использования лекарственных средств, приготовленных из тканей коров, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения, предпочтение отдается генно-инженерным препаратам. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки. Разрабатываются запретительные положения на трансплантацию тканей, переливание крови и назначение препаратов крови от индивидуумов с деменцией.

Поскольку передача прионных болезней от человека чело­веку предполагает прямую инокуляцию инфекционного мате­риала, при работе с больными в процессе инвазивных проце­дур, а также при контакте с их биологическими жидкостями необходимо придерживаться правил, предусмотренных при ра­боте с больными со СПИДом. При вскрытии умерших больных применяют те же правила.

Инструменты, используемые у больных БКЯ при нейрохи­рургических манипуляциях, а также, по-видимому, при произ­водстве тонзиллярной биопсии, и внутримозговые электроды должны быть уничтожены.

Еще одним путем предупреждения прионных болезней мо­жет быть разведение домашних животных, не передающих прионов. Такие примеры в природе существуют, в частности есть породы овец, генетически резистентные к скрепи. В настоящее время имеются возможности для выведения генетически резистентных пород крупного рогатого скота.

ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ИНДИКАЦИЯ ПРИОННОГО БЕЛКА

Одним из сложных вопросов является диагностика прион­ных заболеваний. При этом диагноз ставится клинически (при спорадической БКЯ), а морфологическая диагностика этих бо­лезней проводится на основании исследования биопсийного или аутопсийного материалов.

Важное значение в диагностике БКЯ имеет ЭЭГ-исследование. При этом на ранних этапах болезни наблюдается замедле­ние биоэлектрической активности.

Состав цереброспинальной жидкости при прионных болез­нях обычно нормальный, воспалительная реакция в ней отсут­ствует. В последние годы в цереброспинальной жидкости боль­ных БКЯ идентифицированы различные необычные белки, причем одному из них (14-3-3) придается значение при диаг­ностике всех прионных болезней человека и животных. Следу­ет, однако, отметить, что этот белок иногда выявляется у боль­ных с энцефалитом и инсультом. В далеко зашедших случаях БКЯ в цереброспинальной жидкости боль­ных регистрируется нейрональная энолаза.

В ряде исследований показано, что у больных БКЯ и у за­раженных животных в сыворотке крови определяют высокие титры аутоантител к нейрофиламентам.

В настоящее время самым надежным и достоверным мето­дом диагностики БКЯ и других прионных заболеваний является иммуноцитохимический метод выяв­ления в биоптате отложения *PrPSc*. Инфекционная изоформа *PrPSc* откладывается в синапсах коры большого мозга и моз­жечка, а также в амилоидных бляшках. Отложение *PrPSc* явля­ется наиболее ранним этапом в развитии БКЯ и определяется еще до развития структурных изменений в ткани мозга. Однако эта методика (иммуноцитохимическое исследование и иммуноблоттинг) находится уже за рамка­ми чисто морфологических методов и требует специальных реактивов и оборудования.

Весьма серьезной методической стороной морфологической диагностики, будь то биопсия или аутопсия, является возможность заражения исследуемым материалом: при БКЯ опасность представляют все внутренние органы, биологические жидкости больных и особенно ткани головного и спинного мозга, а также глазные яблоки. Менее постоянно удавалось передавать заболе­вание с помощью введения животным цереброспинальной жид­кости, ткани легких, печени, почек, селезенки и лимфатиче­ских узлов больных людей. Возникновение ятрогенных случаев БКЯ после пересадки твердой мозговой оболочки и роговицы свидетельствует о том, что прионы накапливаются не только в самом мозге, но и в связанных с ним соединительнотканных образованиях. Имеются единичные экспериментальные сообще­ния о том, что на определенном этапе развития БКЯ прионы могут содержаться и в крови больных*.*

В литературе описаны случаи заражения нейрохирурга, тера­певта, стоматолога, патологоанатома и лаборантов. Следует отметить, что ткани погибших от при­онных болезней остаются заразными даже после их фиксации формалином. В связи с этим работа с материалом требует особых мер предосторожности и должна выполняться специально обученным персоналом. Учитывая опасность заражения БКЯ во время хирургических вмешательств и аутопсий, важно знать, что в значительной степени опасность заражения зависит от пути проникновения инфекции. Экспериментально доказано, что наивысшей она является при интрацеребральном введении ин­фекционного агента, значительно уменьшается - при интраперитонеальном и становится еще более низкой при пероральном заражении. При проведении хирургических манипуляций и ау­топсий должны быть предприняты меры предосторожности при работе с тканями, жидкостями и другими материалами от больных с подозрением на БКЯ во избежание возможного заражения.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение прионов и вызываемых ими заболеваний является новой, быстро развивающейся областью биомедицинских ис­следований. Проблема этих болезней, оставаясь до последнего времени экзотической в связи с их большой редкостью в чело­веческой популяции, в последние годы приобрела важное на­учно-практическое значение.

Практический интерес связан прежде всего с разразившейся эпизоотией губкообразной энцефалопатии коров в Великобри­тании, а также с выявлением, в основном в Великобритании, молодых людей с болезнью Крейтцфельдта-Якоба (новый ва­риант БКЯ) и доказательством возможности передачи этого за­болевания людям в результате употребления в пищу мясопро­дуктов, полученных из зараженных животных. И хотя для населения России нет прямой угрозы заражения инфекцион­ным прионным белком, на современном этапе важным являет­ся налаживание в общегосударственном масштабе работы по регистрации прионных болезней человека и животных на всей территории страны с обращением особого внимания на группы риска (работники скотоводческих и звероферм, боен, мясоком­бинатов и др.).

Постоянно увеличивающийся теоретический интерес к про­блеме обусловлен результатами молекулярно-биологических ис­следований прионов, позволивших собрать и уже в большой мере систематизировать значительный фактический материал о структуре, функции и накоплении в зараженном организме этих новых и необычных возбудителей инфекционных заболе­ваний человека и животных.

Именно результаты молекулярно-биологических исследова­ний структуры прионных белков дали основание наметить но­вые направления в дальнейших подходах к терапии прионных болезней.

В заключение следует подчеркнуть, что все возрас­тающий мировой интерес к прионам и прионным болезням обусловлен в первую очередь тем, что прионы представляют со­бой совершенно новый класс инфекционных агентов, открытие которых без преувеличения можно сравнить по своему значе­нию с открытием А.Левенгуком мира микроорганизмов или с открытием Д.И.Ивановским царства вирусов.

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных: Руководство для врачей. – М., 1999.
2. Покровский В.И., Киселев О.И. Молекулярные основы прионных болезней. // Вестн. РАМН. – 1998. - № 10.
3. Борисов Л.В. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М., 2001.