

УДК 616.98:578.89+578.89

Прионы и прионные болезни

И.А. Завалишин, И.Е. Шитикова, Т.Д. Жученко

Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, Москва

Прионные болезни относятся к группе нейродегенеративных заболеваний. В общей популяции встречаются очень редко и регистрируются в виде спорадических, инфекционных и наследственных форм. Этиологически эти заболевания связаны с инфекционным белком (прионом), который возникает на посттрансляционном этапе в результате конформационных изменений нормального прионного белка хозяина. Фенотипическая гетерогенность прионных болезней является результатом взаимодействия ряда пере-

менных составляющих. При этом главными факторами, по-видимому, служат экспрессия протеина PrP^{res} и полиморфизм кодона 129. Прижизненная диагностика прионных болезней разработана недостаточно. Лечения этих болезней не существует. Возможности профилактики ограничены.

Ключевые слова: прион, болезнь Крейтцфельдта–Якоба, синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера, фатальная семейная инсомния, куру.

Prions and prion diseases

I.A. Zavalishin, I.E. Schitikova, T.D. Zhuchenko

Institute of Neurology RAMS, Moscow

Prion diseases belong to the group of neurodegenerative diseases that are very rare in general population and are registered as sporadic, infectious and inherited forms. These diseases are caused by contagious prion protein that appears as the result of conformational changes of normal host protein on posttranslational stage. There is phenotypical heterogenesis of prion diseases is the result of interreaction of several factors. The most impor-

tant of them seems to be the expression of the protein PrP^{res} and polymorphism in codon 129. Lifetime diagnosis of prion diseases is insufficient and there is no reliable options for treatment of these disease as well as for specific prophylaxis.

Key words: prion, Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Streussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, kuru.

Введение

Прионные болезни – это группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных. Клиническая феноменология большинства из них известна давно, в то время как концепция их этиологии разработана около 20 лет назад, когда был введен термин "прион" и обнаружен прионный белок (PrP) [1, 2]. У человека известны 4 болезни, вызываемые прионами, которые манифестируют в виде инфекционных, спорадических и наследственных форм.

Куру, регистрируемый в одном из племен Папуа Новой Гвинеи, возникает в результате употребле-

ния в пищу мозга умерших соплеменников во время ритуального каннибализма. *Болезнь Крейтцфельдта–Якоба* (БКЯ) возникает первично как спорадическое заболевание. Однако существует и ятрогенная БКЯ, развивающаяся в результате случайного инфицирования. Семейная БКЯ, *синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера* (СГШШ) и *фатальная семейная инсомния* (ФСИ) являются доминантно наследуемыми прионными болезнями, связанными с мутациями прионного гена [1, 3, 4].

В последние годы интерес к прионным болезням резко возрос в связи с эпидемией трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии коров ("бешенств-

во коров") в Англии, возбудителем которой является прион. Зарегистрированы 52 спорадических заболевания новым вариантом БКЯ, в основном в Англии. Его дебют отмечался в молодом возрасте, что нетипично для этого заболевания, а при патогистологическом исследовании мозга умерших больных были выявлены изменения, сходные с таковыми при спонгиозной энцефалопатии коров [5, 6]. Это дало основание предположить о возможности заражения людей через продукты, производимые из мяса этих животных. Предположение подтвердилось, когда была установлена идентичность линий прионов, выделенных от больных, с новым вариантом БКЯ, и от коров с трансмиссивной спонгиозной энцефалопатией [7, 8].

Прионы – новый класс возбудителей инфекций

Установлено, что прионы являются мелкими белковыми инфекционными частицами, устойчивыми к ферментативной инактивации [2, 9]. Прогресс в понимании природы прионных болезней у человека связан с изучением возможности их передачи у животных [10] и с выделением прионного белка [2] в результате молекулярного клонирования его гена, который картирован на коротком плече 20-й хромосомы и обозначается PRNP, а также с созданием трансгенных мышей, экспрессирующих мутировавший PRNP [10].

Прионный белок в очищенных прионных препаратах скрепи обозначили PrP^{Sc} в отличие от нормальной клеточной изоформы PrP^C. От PrP^C PrP^{Sc} отличается своей высокой резистентностью к действию протеаз, нерастворимостью после экстракции, способностью накапливаться во вторичных лизосомах, посттрансляционным синтезом и обогащением в процессе выделения [9, 10]. На основании анализа фрагмента PrP^{Sc}, резистентного к действию протеазы К, идентифицированы по меньшей мере 2 гликоформы этого белка (PrP^{res}).

Прионный белок контагиозен независимо от причин его возникновения. Это установлено экспериментальными исследованиями, когда животные заболели при инокуляции экстракта мозга больных, умерших не только от инфекционных прионных болезней, но и от спорадических и наследственных их форм. Экспериментально прионными инфекциями было заражено 18 животных куру, 278 – различными формами БКЯ, 4 – СГШШ и несколько – ФСИ и спорадической фатальной инсомнией. При этом патологическая PrP изоформа образуется путем конформации PrP^C хозяина в PrP^{Sc}. Это отличает их от вирусных белков, которые кодируются вирусным геномом [1, 10].

Трансмиссивные прионы состоят главным образом, если не целиком, из PrP^{Sc}. Хотя PrP^{Sc} синтезируется из клеточного PrP (PrP^C) в результате посттрансляционного процесса, окончательно неясно, происходит ли превращение PrP^C в PrP^{Sc} в результате неизвестной химической модификации либо возникает лишь вследствие конформационных изменений. В опытах с использованием мышей, дефектных по наличию PrP^C, показано, что чувствительность к инфекции PrP^{Sc} зависит от присутствия PrP^C, которое является обязательным условием развития патологического процесса, возникающего в результате инфицирования [11, 12].

Исследования трансгенных мышей показали, что синтез прионов, инкубационный период при скрепи и гистопатологические изменения значительно зависят от селективного взаимодействия инокулированных прионов с PrP субстратом, синтезируемым хозяином. Считается, что биосинтез прионов является экспоненциальным процессом, в котором посттрансляционная конформация PrP^C или предшественника PrP^{Sc} является обязательным этапом.

Полагают, что молекула PrP^{Sc} соединяется с молекулой PrP^C для образования гетеродимерного промежуточного продукта, который трансформируется в 2 молекулы PrP^{Sc}. В следующем цикле каждая из 2 PrP^{Sc} молекул соединяется с PrP^C молекулой, давая начало 4 PrP^{Sc} молекулам. В 3-м цикле каждая из 4 молекул PrP^{Sc} связывается с молекулой PrP^{Sc}, давая начало 8 молекулам PrP^{Sc}, что и обеспечивает экспоненциальный рост.

Положение о том, что синтез PrP^{Sc} – посттрансляционный процесс, подтверждается результатами изучения меченых скрепи-инфицированных клеточных культур. Показано, что PrP^C синтезируется и распадается быстро, в то время как PrP^{Sc} синтезируется медленно в результате еще окончательно неидентифицированного посттрансляционного процесса [10, 11].

Эти наблюдения соответствуют ранее полученным данным, показавшим, что PrP^{Sc} накапливается в мозгу инфицированных вирусом скрепи животных, в то время как уровень PrP мРНК остается неизменным [12]. Кроме того, структура и организация PRNP таковы, что наиболее вероятно образование PrP^{Sc} в результате посттрансляционного процесса.

Появляясь, обе PrP изоформы проходят через аппарат Гольджи, где их Asp-связанные олигосахариды модифицируются. PrP^C в основном транспортируется секреторными пузырьками к наружной поверхности клетки, где оседает, связываясь с гликозилфосфатидилинозитолом. В отличие от PrP^C PrP^{Sc} накапливается первично в пределах клетки,

где откладывается в цитоплазматических пузырьках, многие из которых являются вторичными лизосомами. В последующем PrP^{Sc} высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается в амилоидных бляшках [10, 12].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что прионные болезни возникают в результате накопления PrP^{Sc}, а не подавления функции PrP^C. Механизмы взаимодействия PrP^{Sc} и нейрона недостаточно изучены. Имеются данные о том, что события, связанные с реализацией функции как PrP^C, так и PrP^{Sc}, очевидно, происходят в мембране.

Так, при изучении свободной клеточной трансляции выявлено 2 формы PrP^C: трансмембранной и секреторной [12]. Видимо, мембранозависимые процессы важны для синтеза PrP^{Sc}, так как брефелдин А, селективно разрушающий вещества, депонированные в аппарате Гольджи, препятствует синтезу PrP^{Sc} в инфицированных скрепи культурах клеток.

В действительности связь инфекционности скрепи с мембранными фракциями известна довольно давно. Считается, что гидрофобные взаимодействия определяют многие физические свойства, проявляемые инфекционными прионными частицами. В последние годы получены данные о том, что в реализации взаимодействия PrP^{Sc} и нейрона имеют значение экзайтотоксические механизмы.

Классификация прионных болезней

Куру, ятрогенная форма и новый вариант БКЯ манифестируют как инфекции. Семейные формы БКЯ, СГШШ и ФСИ начинаются как наследственные болезни. Эти две группы заболеваний составляют не более 10% от числа всех наблюдений прионных болезней. Основная масса больных (90%)

регистрируется как спорадическая форма БКЯ с частотой 1:1 000 000 в популяции.

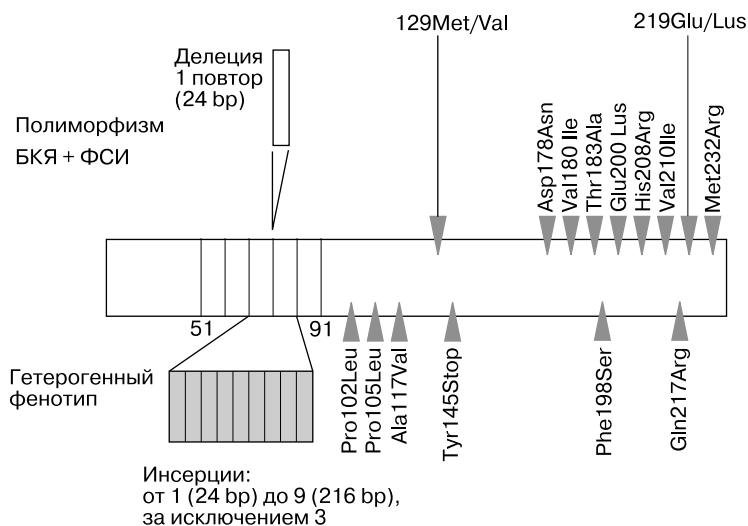
Генетика прионных болезней

Всего обнаружено более 20 мутаций PRNP, достоверно связанных с наследственными прионными болезнями [10]. Точечные мутации в кодонах 178, 180, 183, 200, 208, 210 и 232, а также 8-членные аминокислотные повторы в кодонах 51 – 91 связаны с семейной БКЯ, точечные мутации в кодонах 102, 105, 117, 145, 198 и 217 – с синдромом СГШШ, в кодоне 178 – с ФСИ (см. рисунок).

Описанные мутации предположительно вызывают конформационные превращения PrP^C белка из α -структуры в β -структуру. При спорадической БКЯ не обнаружено специфических мутаций PrP. Генетический полиморфизм в кодоне 129, кодирующем метионин и валин, может влиять на восприимчивость к инфекционным прионным болезням [13, 14].

Так, у части больных с ятрогенной БКЯ, возникшей в результате заражения через экстракт гормона роста [11], была выявлена гомозиготность по валину в кодоне 129 PrP [13], в то время как при заражении в результате пересадки твердой мозговой оболочки выявляется гомозиготность как по валину, так и по метионину [13]. С другой стороны, гомозиготность по этому кодону связана с более ранним началом наследственных форм БКЯ. Полиморфизм кодона 129 влияет на фенотипические особенности всех семейных форм прионных болезней [2, 4, 15].

Обращает на себя внимание, что гомозиготность по метионину в кодоне 129 PrP зарегистрирована в Англии у заболевших новым вариантом БКЯ. Между тем при спорадической БКЯ гомозиготность по



Ген прионного белка человека – мутации и полиморфизм [15]: bp – пара оснований, Ala – аланин, Arg – аргинин, Asn – аспарагин, Asp – аспартаговая кислота, Gln – глицин, Glu – глутамат, His – гистидин, Ile – изолейцин, Leu – лейцин, Lus – лизин, Met – метионин, Phe – фенилаланин, Pro – пролин, Ser – серин, Thr – триптофан, Tyr – тирозин, Val – валин, БКЯ – болезнь Крейтцфельдта–Якоба, ФСИ – фатальная семейная инсомния, СГШШ – синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера. Открытая рамка считывания гена (кодирующий участок) обозначена в виде прямоугольника. Над ним показан полиморфизм нормального гена по кодонам 129 и 219. Отмечены точечные мутации, характерные для наследственных форм прионных болезней человека (БКЯ и ФСИ вверху и СГШШ – внизу), инсерции и делеции

метионину отмечена у 78% больных (в нормальной популяции – у 48%), гомозиготность по валину – у 10% больных и в контроле. Напротив, гетерозиготность (метионин/валин) в контроле отмечена у 42% исследованных и значительно реже у больных – в 12% [13, 16]. Можно согласиться с S.V. Prusiner [14], что гомозиготность по метионину в кодоне 129 при спорадической БКЯ может быть решающей в развитии новых представлений о возможных причинах не только БКЯ, но и всей группы прионных болезней, поскольку уже можно допустить существование генетических факторов риска и антириска спорадической БКЯ.

Однако неясно, возникают ли спорадические формы БКЯ в результате редкой спонтанной конверсии природного типа PrP^C в PrP^{Sc} или соматическая мутация PRNP приводит к образованию мутантного PrP, который трансформируется в PrP^{Sc}.

Морфология

Результаты патоморфологического исследования мозга больных, погибших от прионных болезней, показали черты сходства и различия. Макроскопически определяется атрофия головного мозга, особенно значительная при БКЯ, степень которой влияет на продолжительность выживания. Гистологически выявляются спонгиозоформная дегенерация, атрофия и утрата нервных клеток, астроцитарный глиоз, амилоидные бляшки, содержащие прионный белок, а также отсутствие воспалительных реакций [15, 17, 18, 19].

При БКЯ указанные изменения регистрируются в коре головного мозга, стриатуме, таламусе, молекулярном слое мозжечка и верхней части ствола мозга, причем амилоидные бляшки обнаруживались в 5 – 10% случаев.

Новый вариант БКЯ характеризуется:

- амилоидными бляшками, окруженными вакуолями;
- спонгиозоформными изменениями, больше проявляющимися в базальных ганглиях;
- выраженным таламическим астроглиозом;
- скоплением прионного белка, включая внутриклеточные отложения в церебральной и мозжечковой коре, особенно в молекулярном слое.

Патоморфологический диагноз СГШШ основывается на выявлении характерных амилоидных бляшек, дегенерации белых проводниковых систем, преимущественно спиноцеребеллярных трактов, и утраты нейронов по всему мозгу. При этом с разной частотой и степенью выраженности могут присоединяться спонгиозоформные изменения и глиоз. Амилоидные бляшки при СГШШ чаще обнаруживаются в мозжечке.

При ФСИ отмечаются атрофия переднего и медиодорсального ядер таламуса, олив, различная степень глиоза церебральной и мозжечковой коры, отсутствие бляшек, нерезко выраженные спонгиозоформные изменения.

Патоморфологические диагностические критерии для трансмиссивных спонгиозоформных энцефалопатий человека унифицированы [19]. При БКЯ (спорадической, ятрогенной или семейной) наблюдается спонгиозоформная энцефалопатия в коре головного мозга и/или коре мозжечка и/или подкорковом сером веществе, а также и/или энцефалопатия с PrP иммунореактивностью, при СГШШ – энцефало(миело)патия с мультицентрическими PrP бляшками, при ФСИ – дегенерация таламуса, различные спонгиозоформные изменения в головном мозге.

Следует отметить, что ткани погибших от прионных болезней остаются контагиозными даже после их фиксации формалином.

Болезнь Крейтцфельда–Якоба

Продромальные симптомы БКЯ, самой распространенной из указанной группы болезней, неспецифичны и возникают примерно у 30% больных. Они появляются за недели и месяцы до возникновения первых признаков деменции и включают астению, нарушения сна и аппетита, внимания, памяти и мышления, снижение массы тела, потерю либидо, изменение поведения.

Для первых признаков заболевания обычно характерны зрительные нарушения, головные боли, головокружение, неустойчивость и парестезии. У основной части больных постепенно развивается БКЯ, реже – острый или подострый дебют. Обычно болезнь начинается в возрасте 50–65 лет. Несколько чаще болеют мужчины.

Клинической тетрадой БКЯ являются подострая прогрессирующая деменция, миоклонии, типичные периодические комплексы на *электроэнцефалограмме* (ЭЭГ) и нормальный ликвор. Наряду с этим наблюдаются мозжечковые симптомы, расстройство зрительного восприятия, надъядерные глазодвигательные нарушения, а в далеко зашедших стадиях – припадки, экстрапирамидные и пирамидные нарушения, переднероговые симптомы. Большинство больных погибает в первый год болезни, редко – в течение 2 лет и позже.

Новый вариант БКЯ характеризуется более ранним, чем обычно, началом. Возраст больных колеблется от 16 до 40 лет. Между тем классическая БКЯ очень редка в возрасте до 40 лет – не чаще 2–3%. Клинически при новом варианте БКЯ в дебюте отмечаются психические нарушения в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, реже – дизесте-

зии лица и конечностей. Спустя недели и месяцы присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. На поздних этапах болезни отмечаются нарушения памяти, деменция, миоклонии или хорей, реже – пирамидные симптомы. На ЭЭГ отсутствуют характерные для БКЯ изменения.

До недавнего времени кроме биопсии мозга с последующим исследованием биоптата на наличие прионного белка не существовало специфической диагностики БКЯ. Однако в последние годы для этих целей используется биопсия глоточной миндалины [8]. Имеются сообщения о диагностике БКЯ с помощью моноклональных антител [20].

Наибольшее диагностическое значение из других методов исследования имеет ЭЭГ, при которой выявляется повторяющаяся трифазная и полифазная активность длительностью менее 200 мкВ, возникающая каждые 1–2 с. При компьютерной томографии головного мозга может определяться корковая атрофия. При магнитно-резонансной томографии иногда выявляются гиперинтенсивные сигналы в проекции базальных ганглиев или таламуса, при позитронной эмиссионной спектроскопии – региональное снижение метаболизма глюкозы, коррелирующее с патоморфологическими изменениями [4]. Определенное диагностическое значение имеет обнаружение в ликворе больных БКЯ патологических белков 26 и 29 кДА и нейрональной специфической энolahзы, особенно белка 14-3-3 [21]. Причем последний рассматривается в качестве маркера прионных болезней.

С целью прижизненной диагностики БКЯ и других прионных болезней человека и животных в России используется оригинальный метод индикации изменений в перевиваемых клетках нейроглии, вызываемых PrP^{Sc} [22], а также исследование антител к нейрофиламентам [11].

Клинический диагноз БКЯ обычно основывается на наличии следующих симптомов: деменции, миоклонуса и периодических электрических всплесков на ЭЭГ у нелихорадящего 60-летнего больного. Наличие лихорадки, повышения СОЭ, лейкоцитоз в крови или плеоцитоз в ликворе должны настораживать врача в отношении иной этиологии заболевания центральной нервной системы.

Обращают на себя внимание клинические и патоморфологические особенности при семейной БКЯ, связанные с характером мутации [10, 13, 18]. Так, при мутации в кодоне 178 происходит замена аспартата на аспарагин, что клинически характеризуется ранним началом болезни, относительно длительным течением (до 2 лет), нарушением памяти на ранних этапах патологического процесса, миоклонусом, отсутствием типичных изменений на ЭЭГ.

В случаях мутации в кодоне 200 (замена глутаминовой кислоты на лизин) клинически отмечается схожесть со спорадической БКЯ, но при морфологическом исследовании редко выявляются амилоидные бляшки. При 8-членных аминокислотных повторах отмечаются раннее начало (25–35 лет), асоциальное поведение, нарушения речи, координации движений и когнитивных функций, редко миоклонус и изменения на ЭЭГ. С увеличением числа повторов нарастает тяжесть клинических и морфологических изменений (при вставке с 10–11 повторами нарушения минимальны, при 12 повторах картина напоминает спорадическую БКЯ, при 13 и 14 повторах она сходна с СГШШ).

В документированных наблюдениях случайной передачи БКЯ инкубационный период составлял 1,5–2 года. Однако при передаче болезни через зараженные инструменты и при пересадке тканей инкубационный период может длиться до 10 лет. При чем БКЯ в этих случаях манифестирует в первую очередь нарушениями интеллекта [1].

Ятрогенная БКЯ, приобретенная при лечении экстрактами тканей, содержащими гормон роста и гонадотропин, проявляется мозжечковыми симптомами с более продолжительным инкубационным периодом – 5–17 лет (границы разброса – 4–30 лет) [4].

В последние годы диагностика БКЯ унифицирована. В соответствии с этим выделяют достоверную, вероятную и возможную БКЯ.

Достоверный диагноз БКЯ устанавливается с помощью стандартных патоморфологических методов и/или в соответствующих лабораториях с помощью дополнительных методов (PrP иммунохимические методы, западный блоттинг и/или выявление скрепиассоциированных фибрилл). Остальные случаи БКЯ трактуются как вероятные или возможные.

Вероятный диагноз спорадической БКЯ основывается на прогрессирующей деменции и типичных изменениях на ЭЭГ, а также на наличии 2 из следующих клинических признаков: миоклонуса, зрительных или мозжечковых нарушений (атаксии), пирамидных или экстрапирамидных нарушений, акинетического мутизма.

При *возможной* БКЯ имеются те же критерии, что и при вероятном БКЯ, но при отсутствии изменений на ЭЭГ и при длительности болезни менее 2 лет.

Приобретенная БКЯ регистрируется при прогрессирующем мозжечковом синдроме у больного, получавшего гормоны гипофиза, а также при спорадической БКЯ, если в анамнезе имелись ситуации риска возникновения болезни, например, при

трансплантации твердой мозговой оболочки или роговицы.

Семейная форма БКЯ регистрируется в случае достоверного или возможного диагноза БКЯ в сочетании с достоверным или возможным диагнозом БКЯ у ближайшего родственника, а также при нейропсихических нарушениях, сопряженных со специфическими для заболевания мутациями PrP гена, выявляемыми при исследовании лейкоцитов больных.

Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера

СГШШ описывается как семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [2], в популяции регистрируется с частотой 1 случай на 10 000 000 населения. Болезнь начинается на 3–4-м десятилетии жизни и продолжается в среднем 5 лет.

Начальными симптомами СГШШ являются мозжечковые нарушения, позже присоединяется деменция, которая иногда может и не проявляться. В развернутой стадии болезни преобладают мозжечковые симптомы, но в некоторых семьях ведущими признаками могут быть экстрапирамидные нарушения, в других – параличи зрения, глухота и слепота. Характерно отсутствие сухожильных рефлексов на нижних конечностях при наличии разгибательных патологических знаков. Редко наблюдаются миоклонии [11].

Для большинства генетических подтипов СГШШ характерна замена пролина на лейцин в кодоне 102 PrP гена. Клинически они характеризуются мозжечковой атаксией, миоклониями, афазией, аграфией, агнозией, пирамидными парезами, амиотрофиями, фасцикуляциями. Деменция развивается поздно.

Морфологически отмечаются амилоидные бляшки, негрубые спонгиозоформные изменения, атрофия проводниковых систем спинного мозга и мозгового ствола, а также подкорковых ядер. Мутация в кодоне 105 (замена пролина на лейцин) зарегистрирована в Японии. У этих больных определяются спастический парапарез, эмоциональная слабость; морфологически – амилоидные бляшки в коре головного мозга, реже в мозжечке и подкорковых ядрах, грубый глиоз.

Замена аланина на валин в кодоне 117 отмечена в одной из азиатских семей и в американской семье немецкого происхождения. Для этих семей характерно нарастание с каждым поколением выраженности психических нарушений, пирамидной недостаточности и морфологических проявлений (амилоидные бляшки, нейрональная дегенерация, умеренные спонгиозоформные изменения).

В семье из Индианы (США) описана мутация в кодоне 198 (замена фенилаланина на серин), которая клинически характеризуется деменцией, атаксией, паркинсонизмом, параличом зрения на ранней стадии болезни; морфологически – амилоидными бляшками, нейрофибрилярными сплетениями, легкими спонгиозоформными изменениями.

Мутация в кодоне 217 (замена глутамина на аргинин) описана в шведской семье. Клинически развивалась деменция, позже – атаксия, дисфагия, спутанность сознания; морфологически – нейрофибрилярные сплетения в *neocortex*, амилоидные бляшки в церебральной и мозжечковой коре.

Фатальная семейная инсомния

ФСИ – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся некурабельной прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперактивностью (гипертензией, гипертермией, гипергидрозом, тахикардией), тремором, атаксией, гиперрефлексией, миоклониями, нарушениями внимания, памяти, дезориентацией, галлюцинациями [23].

Болезнь начинается в возрасте от 25 лет до 71 года. У больных нарушены циркадианные ритмы секреции мелатонина, пролактина, гормона роста, АКТГ и кортизола [23, 24]. У всех описанных больных (около 40) выявлена мутация в кодоне 178. Установлены 2 фенотипа ФСИ, обусловленные гаплотипом кодона 129 в нормальном аллеле (129 Met/Met или 129 Met/Val), которые отличаются по клиническим и патологоанатомическим признакам.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что та же мутация описана и при семейной БКЯ. Два различных по фенотипу заболевания связаны с одной патогенной мутацией, которая характеризуется общим полиморфизмом в кодоне 129 (Met/Val). Это связывают с тем, что фенотипы данных заболеваний обусловлены кодоном 129 мутантного аллеля, которые в связи с мутацией Asp178Asn приводят к экспрессии PrP^{res}, отличающихся по биофизическим параметрам [15].

В последние годы описано 5 спорадических случаев ФСИ без мутации в кодоне 178, но с характерными для нее изменениями в головном мозге [24].

Куру

Куру – заболевание, сыгравшее главную роль в развитии концепции трансмиссивных спонгиозоформных энцефалопатий человека.

Для куру характерны атаксия, тремор и деменция. Смерть наступает примерно через 12 мес [1, 25]. Однако в настоящее время это заболевание имеет скорее исторический интерес, поскольку традиции

каннибализма у племен восточных высокогорий Новой Гвинеи исчезли.

Изоформы прионов

Вариабельность проявлений прионных болезней ставит вопрос о возможности существования различных линий прионов [2, 9, 15]. Это предположение вытекает не только из разнообразия клинических синдромов, но и в связи с неодинаковым инкубационным периодом и различной патоморфологической картиной прионных болезней. Для объяснения этого обстоятельства предложено 2 гипотезы [10].

Первая утверждает, что соответствующая специфическая информация кодируется третичной и четвертичной структурами PrP^{Sc}. Поскольку в процесс размножения прионов включается образование промежуточного продукта, то есть комплекса PrP^C/PrP^{Sc}, было высказано предположение, что специфическая для линии (изолята) информация содержится в третичной структуре PrP^{Sc}. Однако эта гипотеза подразумевает, что число различных конформаций PrP^{Sc} ограничено.

Альтернативная гипотеза предполагает, что различие прионов происходит из гликоформ PrP^{Sc}. Эта гипотеза более привлекательна, так как различий PrP^{Sc} гликоформ достаточно для объяснения большого числа линий прионов, и к размножению определенного изолята прионов может привести синтез молекул PrP^{Sc} в пределах ограниченной субпопуляции клеток [10]. Эта гипотеза не только подтверждается результатами ряда экспериментов, но также объясняет, как каждый прионный изолят проявляет свои специфические черты, такие, как инкубационный период, особенности патоморфологических изменений и характер накопления PrP^{Sc}.

Прионы и видовой барьер

Следует отметить, что замена аминокислот в PrP приводит не только к врожденным прионным болезням. С ними связано существование и видовых барьеров [2, 3, 7, 9]. В последние годы появились прецеденты прорыва этого барьера. Так, прионные заболевания стали регистрироваться у животных, у которых в обычных условиях эта патология не наблюдается (у содержащихся в неволе обезьян и жирафов), что связывается с их кормлением продуктами, приготовленными из тканей животных – традиционных носителей патологической формы прионного белка (овцы, козы) [3, 11].

Теоретически и практически важный вопрос о наличии видового барьера и о возможности межвидового переноса прионных инфекций обсуждается в литературе. Указывается, что на межвидовой перенос инфекции влияют два фактора:

1) эффект вида донора, связанный с различиями в последовательностях гена PrP у двух видов – донор–реципиент;

2) штаммовые особенности приона, влияющие на легкость или сложность преодоления межвидового барьера [14].

По мнению J. Collinge et al. [26], даже существование высокоэффективного видового барьера между крупным рогатым скотом и человеком не может исключить переноса инфекции у немногих людей [6, 7, 27].

Клиническое, гистологическое и электронно-микроскопическое изучение инфекционного процесса у норки, являющихся природным хозяином возбудителя, и инфекционного процесса, вызванного у норки заражением агентом скрепи (природный хозяин – овца), показало сходство по всем изучаемым параметрам [3].

Пассирование агентов трансмиссивных энцефалопатий от одного вида к другому может также непредсказуемо изменить инфекционный спектр каждого конкретного приона [11].

Лечение

Лечение прионных болезней не разработано. Традиционные противовирусные средства, такие, как амантадин, интерфероны, пассивная иммунизация и вакцинация человека и животных, оказались неэффективными [10].

По лимитированным данным, амфотерицин, НРА-23 (ингибитор синтеза вирусного гликопротеида) и кортикостероиды увеличивают инкубационный период при экспериментальном скрепи, а некоторые антибиотики несколько удлиняют жизнь больных животных.

Брефелдин А, разрушая аппарат Гольджи, препятствует синтезу PrP^{Sc} в инфицированной культуре клеток [12]. Блокаторы кальциевых каналов, в частности NMDA-рецепторов, способствуют более длительному выживанию инфицированных нейронных культур.

Профилактика

В настоящее время осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций [11, 19]. Вводятся ограничения на использование лекарственных препаратов, приготовленных из тканей крупного рогатого скота. Прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки.

Поскольку передача от человека к человеку предполагает прямую инокуляцию инфекционного материала, при работе с биологическими жидкостями

ми больных необходимо использовать резиновые перчатки.

Инструменты рекомендуется дезинфицировать автоклавированием при температуре 132°C в течение 1 ч, а при температуре 121°C – 4,5 ч или погружением в раствор гидроксида натрия 1н на 1 ч при комнатной температуре.

Заключение

Таким образом, изучение прионов и связанных с ними заболеваний является новой быстроразвивающейся областью биомедицинских исследований.

Весьма вероятно, что основы знаний, полученных при изучении прионных болезней, можно бу-

дет применить для выяснения причин других, более распространенных нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона.

Уже сейчас имеется возможность определить группу риска возникновения врожденных прионных болезней задолго до проявления неврологических нарушений. В связи с этим встает настоятельная необходимость разработки эффективной терапии. Однако насколько быстро возможность лечения прионных болезней станет реальностью, зависит от успехов молекулярной и клеточной биологии, а также химии белка, что дает возможность расшифровки процессов репликации прионов и раскрытию патогенетических механизмов этих болезней.

Литература

- Palmer M.S., Collinge J. Prion diseases: an introduction. In: Collinge J., Palmer M.S., editors. Prion Diseases. Oxford: Oxford University Press; 1997.
- Prusiner S.B. Human prion diseases and neurodegeneration: prions, prions, prions. Berlin. Heidelberg; 1998. p.1-17.
- Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М.: Медицина; 1988.
- Korczyn A.D. Human prion diseases. Proceedings of 49th Annual meeting of American Academy of Neurology; 1997 Apr 12–19, Boston, MA. p. 1-19.
- Chazot G., Brousolle E., Lapras C.I., Blatter T., Aguzzi A., Kopp N. New variant of Creutzfeldt–Jacob Disease in a 26-year-old French man. Lancet 1996; 347:1181.
- Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., et al. A new variant of Creutzfeldt–Jacob Disease in the UK. Lancet 1996; 347:921-5.
- Bruce M.E., Will R.G., Ironside J.W., McConnell J., et al. Transmissions to mice indicate that "new variant" Creutzfeldt–Jacob disease is caused by the BSE agent. Nature 1997; 389:498-501.
- Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt–Jacob disease by tonsil biopsy. Lancet 1996; 347:921-5.
- Brandner S., Iseman S., Raeber A., et al. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. Nature 1996; 379:339-40.
- Prusiner S.B. Prions causing neurodegenerative diseases of humans and animals. In: Jolles G., Stutzmann J.M., editors. Neurodegenerative diseases. Acad Press; 1996. p.23-80.
- Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
- Hay B., Prusiner S.B., Lingappa V.R. Biochemistry 1987; 26:8110-4.
- Ironside I.W. Human prion diseases. J Neural Transm 1996; 47:231-46.
- Prusiner S.B. Human prion diseases and neurodegeneration. Cur Topics in Microb Immunol 1996; 207:1-17.
- Gambetti P. Human prion diseases. Proceedings of the 49th Annual meeting of American Academy of Neurology; 1997 Apr 12–19; Boston, MA. p. 43-62.
- Alperovitch A. Epidemiology of Creutzfeldt–Jacob disease – past and present uncertainties. Eur J Neurol 1996; 3:500-6.
- Bell J., Ironside J. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. Br Med Bull 1993; 49:738-77.
- Budka H., Aguzzi A., Brown P. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases). Brain Pathol 1995; 5:459-66.
- Report of a WHO Consultation on Clinical and Neuropathological Characteristics of the New Variant of Creutzfeldt–Jacob disease and other Human and Animal Transmissible Spongiform encephalopathies; 1996, 1997, 1998, Geneva.
- Matsuda H. Chicken monoclonal antibodies with specificity for the N-terminal of human prion protein. FIMS Immunol Med Microbiol 1999; 23:189-94.
- Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J., Lee K.H., Harrington M.G. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335:924-30.
- Завалишин И.А., Адарчева Л.С., Ройхель В.М., Фомина Г.И., Кондакова Л.И., Соболев С.Г., Погодина В.В. Синдром Герстманна–Штреусслера: новые возможности диагностики. Журн невропатол и психиатр 1995; 1:58-63.
- Medori R., Tritchler H-J., LeBlanc A., et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. N Engl J Med 1992; 326:444-9.
- Gambetti P., Parchi P. Insomnia in prion diseases: sporadic and familial. N Engl J Med 1999; 340:1675-7.
- Gajdusek D.C. Infectious amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. In: Fields B.N., et al., editors. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1996. p.2851-900.
- Collinge J., Palmer M.S., Sidle K.C., et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. Nature 1995; 378:779-83.
- Cousens S.N., et al. Predicting the CJD epidemic in humans. Nature 1997; 385:197-8.