

З.А. Леонова

## ПРИОНЫ И ПРИОНОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

*Прионы представляют собой совершенно новый класс инфекционных агентов, принципиально отличающийся от мира простейших, бактерий, грибов и вирусов. Патологические процессы, вызываемые прионами, могут проявляться не только в инфекционных заболеваниях, но и в спорадических или наследственных, что не имеет прецедента в патологии человека и животных. Ключевым событием всех прионовых заболеваний является переход нормальной формы белка в патогенную.*

**Ключевые слова:** прионовые заболевания, головной мозг

## PRIONES AND PRION DISEASES

Z.A. Leonova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*Priones are an absolutely new class of infectious agents, which basically differs from protozoa, bacterium, fungus and viral agents. They can evoke genetic, infectious and sporadic diseases with obligatory disturbance of the brain. The conversion of prion protein because of nature structure disturbance is the fundamental reason for a display of pathogenicity this protein.*

**Key words:** prion diseases, brain

Прионы представляют собой совершенно новый класс инфекционных агентов, принципиально отличающийся от мира простейших, бактерий, грибов и вирусов. Патологические процессы, вызываемые прионами, могут проявляться не только в инфекционных заболеваниях, но и в спорадических или наследственных, что не имеет прецедента в патологии человека и животных [5, 8, 12]. Накапливаются факты, прямо свидетельствующие о том, что патоморфологические изменения в мозговой ткани при прионовых заболеваниях человека и животных удивительно сходны с изменениями при процессе старения [3, 9].

Прионовые болезни — особый класс смертельных нейродегенеративных заболеваний человека и животных, возбудителем которых является прион — низкомолекулярный белок, устойчивый к инактивирующим воздействиям: высоким температурам, ионизирующей радиации, ультрафиолету и др. [13, 17]. Ген, кодирующий прионовый белок — PrP<sup>Sc</sup> имеется у многих млекопитающих, птиц и у низших эукариот. У человека он расположен в коротком плече хромосомы 20 [2, 5].

История и классификация прионовых болезней. Первые упоминания о том, что сейчас называется прионной патологией, относятся к 18 веку и касаются вспышки болезни среди овец в Англии (1732 г.) и Франции (трясущаяся болезнь), а также, среди лошадей в Германии (зудящая болезнь или болезнь рысаков). Другие образные названия «скрепи» или «почесуха» возникли в связи с болезнями овец и коз (т.к. животные счесывают шерсть о столбы и изгороди) [5].

В медицине проблема прионных болезней возникла в рамках учения о так называемых медленных инфекциях, когда в 1954 г. исландский исследователь Б. Сигурдсон изложил результаты своих

многолетних исследований массовых заболеваний среди овец на примере «скрепи» и сформулировал основные общие черты этих болезней, несмотря на явные клинические различия и неодинаковую локализацию повреждений органов и тканей. Этими чертами по Сигурдсону являются: необычайно большая длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), неуклонное нарастание клинической симптоматики, неизбежно приводящее к смерти, поражение одного органа или одной системы и наличие одного хозяина. В основе современных представлений о прионовых заболеваниях лежат те же положения Сигурдсона с некоторой корректировкой: поражается только ЦНС, в сером или белом веществе головного мозга (иногда и спинного) развивается вакуолизация, что сопровождается образованием амилоидных бляшек и выраженным глиозом [6, 7]. По этим признакам прионовые болезни сходны с медленными вирусными инфекциями, которые могут развиваться при попадании в организм вирусов кори, краснухи, клещевого энцефалита, простого герпеса, ВИЧ и других вирусов.

К настоящему времени у людей описаны четыре прионовые болезни: болезнь Крейтцфельда — Якоба, куру, синдром Герстманна — Штрессера — Шейнкера и смертельная семейная бессонница [6 — 8] (табл. 1). Два последних заболевания встречаются редко. Распространенность остальных прионовых заболеваний человека весьма различна в зависимости от конкретного вида патологии и исследуемого региона. Почти во всех регионах встречается болезнь Крейтцфельда — Якоба с частотой 0,3 — 1 случай на 1 000 000 населения в год. Соотношение между заболеваемостью мужчин и женщин составляет 1,5 : 1. В нескольких регионах мира заболеваемость оказывается значительно

выше: Словакия, Израиль и Чили [1]. Семейная болезнь Крейтцфельда — Якоба, синдром Герстманна — Штреусслера — Шейнкера и фатальная семейная инсомния относятся к доминантно наследуемым прионным заболеваниям, связанными с некоторыми мутациями прионного гена [3, 4, 8].

Болезнь Крейтцфельда — Якоба (классический вариант) была впервые описана в 1920 г. независимо друг от друга Крейтцфельдом и Якобом. Инфекционные прионы при данной болезни могут возникать в мозге спонтанно, после 50 лет. Вначале заболевание проявляется в форме кратких потерь памяти, изменениями настроения, потерей интереса к происходящему вокруг. Постепенно больной становится беспомощным. В конечной фазе наступает расстройство зрения, галлюцинации и расстройство речи. В заключении болезнь проявляется в форме быстро прогрессирующего слабоумия, иногда сопровождаемого ритмическими судорогами, подергиванием мышц [2, 3].

При наследственной форме признаки и ход болезни подобны таковым при классической форме. Болезнь возникает в семьях, где наследуется повреждение гена для прионного протеина [2, 3, 9].

В 1974 г. был зарегистрирован первый случай развития болезни Крейтцфельда — Якоба вследствие ятрогенного заражения (так называемый новый вариант болезни). Смерть от нового варианта болезни Крейтцфельда — Якоба впервые зарегистрирована в 1995 г. в Великобритании. В 1996 г. была достоверно доказана связь между эпизоотией крупного рогатого скота и эпидемией болезни Крейтцфельда — Якоба у людей. Вероятнее всего, люди заразились от мясных продуктов, содержащих прионы животных с «коровьим бешенством» [3].

Новый вариант заболевания клинически и патоморфологически отличается от классического варианта. Болезнь поражает и молодых людей (в известных случаях — начиная с 27 лет). У больных наблюдается изменение личности, теряется интерес к своим привязанностям, они сторонятся даже самых близких, поддаются депрессиям. Далее следует похудание, нарушение координации движений, появление беспомощности во всем — больной даже не может поесть без чужой помощи. В результате нарушения основных жизненных функций больной умирает. По сравнению с классическим вариантом наступление слабоумия отдалено, и пациент очень долго осознает свое ухудшающееся состояние [5, 8].

Куру и синдром Герстманна — Штреусслера — Шейнкера представляют собой клинические разновидности болезни Крейтцфельда — Якоба, различающиеся соотношением интенсивности спонгиоза, амилоидоза и глиоза в мозговой ткани. Следовательно, болезнь Крейтцфельда — Якоба служит как бы главным показателем степени риска заражения человека [2, 3].

Заболевание куру описано в 1957 г. австралийским врачом Зигасом и американцем Гайдусеком. Эпидемия куру была обнаружена в племени Форе, проживающем в горных районах Папуа Новой Гвинеи. За год умирало 200 человек. Болезнь пере-

давалась при ритуальном каннибализме, с исчезновением каннибализма практически исчезла [5, 9]. В начальной стадии болезнь проявляется головокружением и усталостью. Потом добавляется головная боль, судороги и, в конце концов, типичная дрожь.

В 1959 г. благодаря исследованиям W. Hadlow было выявлено клинко-морфологическое сходство куру и скрепи, в результате чего было доказано наличие медленных инфекций у человека. В 1967 г. J. Griffiths выдвинул гипотезу, согласно которой возбудителем скрепи является самореплицирующийся белок [5].

За открытие инфекционного характера болезни куру Гайдусек был удостоен в 1976 г. Нобелевской премией по физиологии и медицине. Гайдусек не признавал прионовую теорию и был убежден, что губчатую энцефалопатию вызывают медленные вирусы.

Прионовую теорию развития губчатой энцефалопатии разработал другой американский ученый Стенли Прусинер, за что тоже был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1997 г. Согласно данной теории инфекционным агентом, вызывающим губчатую энцефалопатию, является нормальный белок (рис. 1), способный переходить в патологический через изменение конформации.

Синдром Герстманна — Штреусслера — Шейнкера был описан в 1928 г. [2]. Болезнь также вызывается повреждением гена для прионного протеина и прогрессирует очень медленно. У пациентов развивается координация движений и развивается тяжелое слабоумие [2, 4].

Смертельная наследственная бессонница была открыта у одной итальянской семьи в 1986 г. Генетические изменения выявлены в том же гене, что и при других вышеописанных заболеваниях. Больные страдают расстройством координации движения, гормональными расстройствами дневного ритма и в результате этого бессонницей [2, 4].

Группа прионовых заболеваний кроме четырех заболеваний человека включает шесть болезней животных: скрепи овец и коз, трансмиссивную энцефалопатию норок, хроническую изнуряющую болезнь некоторых видов оленей и лосей, губкообразную энцефалопатию крупного рогатого скота (коровье бешенство), губкообразную энцефалопатию кошек и губкообразную энцефалопатию экзотических копытных [1] (табл. 1).

В 1986 г. в Великобритании разразилась эпизоотия губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота («болезнь бешеной коровы»), на пике которой в 1992 г. регистрировалось около 1000 случаев заболеваний коров в неделю. К 1997 г. болезнь поразила около 1 млн. животных, часть которых попала в пищевую цепь людей и животных [7]. Другим источником инфекционного прионного белка явилась употреблявшаяся для выкармливания молодняка разных животных мясо-костная мука, полученная из овец. Позже губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, кроме Великобритании, была зарегистрирована и во многих других странах.

Современная классификация прионных болезней человека и животных

Нозологическая форма	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельда – Якоба	Человек
Куру	Человек
Синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера	Человек
Смертельная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы и быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических животных	Антилопы и большой куду

История исследований. Хотя инфекционная природа прионовых заболеваний была доказана, обнаружить возбудителей трансмиссивных губкообразных энцефалопатий долго не могли. Причина – поиск нуклеиновых кислот, а не белка. В то же время постепенно накапливались данные, которые позволяли судить о некоторых свойствах предполагаемых возбудителей. Оказалось, что предполагаемый инфекционный агент, наивысшее содержание которого было установлено для мозговой ткани, способен проходить через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100 нм, не способен размножаться на искусственных питательных средах, вызывает гибель зараженных животных, первоначально накапливается в селезенке и других органах РЭС, а затем в мозговой ткани, адаптируется к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода, характеризуется наличием генетического контроля и чувствительности некоторых хозяев для возбудителя скрепи и наличием других признаков. Эти признаки характерны для широко известных вирусов.

Но были обнаружены и другие свойства – возбудители оказались устойчивыми к действию бета-пропиолактона, формальдегида, глутаральдегида, нуклеаз, псораленов, нагревания до 80 °С, УФ-лучей, ионизирующей радиации, ультразвука. Они чувствительны к фенолу и детергентам при нагревании. Прионы могут персистировать в организме человека в течение длительного времени, не вызывая ни клеточного, ни гуморального иммунного ответа. Они не являются индукторами интерферона и не чувствительны к нему. Патогенный белок накапливается в виде различных амилоидных агрегатов.

Прионы долго называли «необычными вирусами», и только в 1982 г. биохимик С. Прузинер установил, что инфекционность связана с низкомолекулярным белком, не содержащим никакой нуклеиновой кислоты [6]. Ему впервые удалось выделить и очистить прионовый белок (27–30 кДа) из головного мозга и селезенки зараженных скреписодержащих материалом хомяков, который был назван «инфекционным прионовым

белком» и обозначен как PrP 27–30 (термин образован как анаграмма английских слов «белковая инфекционная частица» – «proteinaceous infectious particle»). Эта молекула представляла собой сиалогликопротеин и являлась составной частью скрепи-ассоциированных фибрилл – стержневидных частиц диаметром 10–20 нм и длиной 100–200 нм, ультраструктурно напоминающих амилоид. В составе каждой частицы содержалось несколько тысяч молекул PrP 27–30. Прузинер определил прион как малую белковую инфекционную частицу, устойчивую к инактивирующим воздействиям, которые модифицируют нуклеиновые кислоты.

Результаты последующих исследований подтвердили прионовую природу возбудителей трансмиссивных губкообразных энцефалопатий и на этом основании подобные заболевания обозначают теперь как «прионовые болезни». На основании аминокислотной последовательности PrP в 1985 г. был выделен и исследован ген, кодирующий прионовый белок, получивший название PRPN [5].

Размножение прионов. Полагают, что прионы размножаются путем удвоения патогенных форм после их контакта с нормальными молекулами. При этом нормальные превращаются в патогенные, число которых постоянно увеличивается. Механизм посттрансляционной модификации нормального прионного белка и накопления инфекционного прионного белка в зараженном организме сегодня точно не известен. При изменении конформации прионного белка происходит образование токсичных, неизвестной природы, промежуточных продуктов. Патологический процесс возможен только там, где в достаточном количестве присутствует нормальная форма прионного белка, которая является субстратом в приведенной реакции. Особи, лишенные PRPN, не заражаются прионами и, вероятно, вообще не подвержены этим заболеваниям [8]. Для объяснения превращения белка PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup> предложены две модели – гетеродимерная и модель образования ядра [8].

Изменения в организме при прионовых заболеваниях. При различных прионовых болезнях

соотношение морфологических признаков подвержено значительным колебаниям. Например, при болезни Крейтцфельда-Якоба амилоидные бляшки встречаются лишь в 9 % случаев, а при куру — в 70 %. При всех заболеваниях отмечен глиоз. При смертельной семейной бессоннице при микроскопическом исследовании медиодорсального и переднеventрикулярного ядер таламуса выявляется потеря нейронов и астроглиоз, признаки спонгиоза выявляются труднее [3].

Последовательность событий деструкции мозга при прионовых заболеваниях уточняется. Первоначально процесс гибели нейронов рассматривался как изначальный признак. Затем развиваются спонгиоз и амилоидоз, и завершаются все события реакциями глиозной ткани. Но результаты исследований свидетельствуют о не только репарировующей роли глии в патогенезе. Оказалось, что синтетический пептид 106 — 126, гомологичный по своим последовательностям амилоидному белку, выделенному из мозговой ткани больного, погибшего от синдрома Герстманна — Штреуслера — Шейнкера, при внесении в первичную культуру нейронов и астроцитов вызывает гибель первых по типу апоптоза и выраженную пролиферацию и гипертрофию вторых [3, 22].

Анализ последовательности событий в мозге мышшей, зараженных скрепи, показал, что активация микроглии и последующая иммунореактивность цитокинов в ходе развития болезни наступают значительно раньше, чем формирование спонгиоза. Начало продукции цитокинов, активированной глией, предшествует апоптозу нейронов [3].

Наибольшая экспрессия гена PRPN зарегистрирована в нейронах. В тканях неинфицированных животных был обнаружен белок, похожий на белок PrP<sup>Sc</sup> — 30, он получил название PrP<sup>C</sup> (аббревиатура от англ. — Prion Protein of Cell) или неинфекционный прионный белок. В его структуре выделяют 3 α-цепи, 2 β-цепи и дисульфидный мостик (рис. 1).

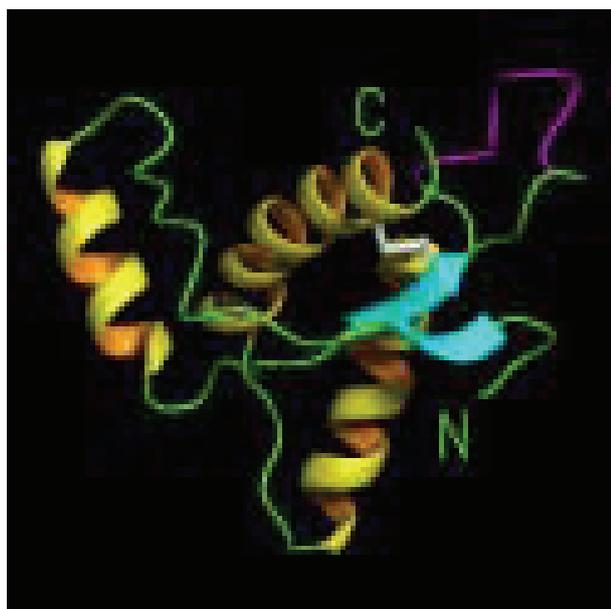


Рис. 1. Нормальная форма прионного белка.

Было установлено, что PrP<sup>C</sup> синтезируется в эндоплазматической сети, где к белку происходит присоединение гидрофобного гликозилфосфатидилинозитольного якоря и сахаров. Синтезированный PrP<sup>C</sup>, проходя через аппарат Гольджи, транспортируется на поверхность клетки, где он связывается с гликофосфатидилинозитолом [2]. Закрепление белка в мембране происходит после удаления у него дисульфидного мостика. Белок прикреплен к внешнему слою мембраны клетки нейрона с помощью якоря и может быть удален из ткани фосфолипазой и протеазой, он может переноситься вдоль аксона, продолжительность полураспада составляет 5 — 6 часов, распад происходит под действием протеазы К [2]. На N-конце имеются октаповторы, отвечающие за связывание двухвалентных металлов — меди, цинка, никеля, марганца [18].

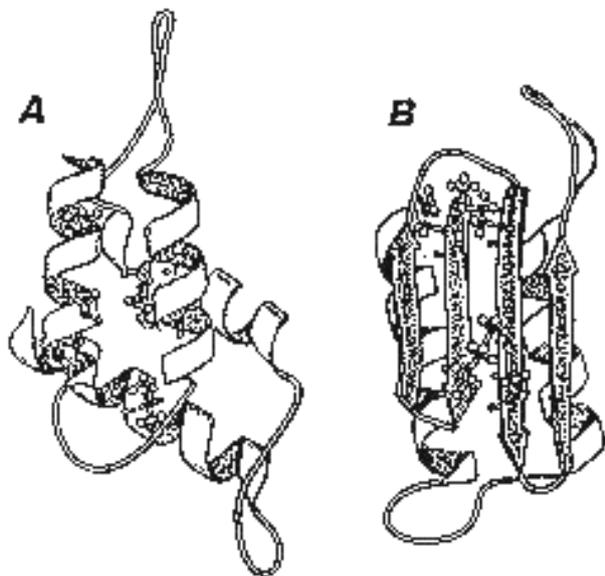
Ген PRPN, отвечающий за синтез прионного белка имеется у всех млекопитающих, птиц и других животных, низших эукариот [2]. У человека он расположен в коротком плече хромосомы 20, кодирует 253 аминокислоты. Ген является высококонсервативным для многих видов млекопитающих (последовательность из 24 аминокислотных остатков, лежащая между 112-м и 135-м остатками). Очень высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в нейронах, где концентрация иРНК для PrP<sup>C</sup> примерно в 50 раз выше, чем в глии. Более низкие уровни экспрессии гена можно обнаружить и в других тканях. Ген прионного белка регулируется в процессе развития и поддерживает устойчивую экспрессию во время всей жизни организма. Известные функции белка — это участие в эндоцитозе и катаболизме клеток, передаче нервных импульсов, определяющая роль в поддержании так называемых циркадианных ритмов, регуляция суточных циклов активности и покоя в клетках, органах и в организме в целом. Предполагается, что белок может выполнять сигнальные функции, препятствовать окислительному стрессу, принимать участие в межклеточном узнавании и клеточной активации, участвовать в формировании памяти [2], обладать антибактериальной активностью [16]. В экспериментальных исследованиях применение антител к нормальному белку PrP<sup>C</sup> увеличивало апоптоз; экспрессия гена BCl-2 снижалась. Экспрессия PrP<sup>C</sup> в ЦНС у здоровых людей активнее, чем у людей с болезнью Альцгеймера [25]. Наблюдалось снижение уровня PrP<sup>C</sup> белка в цереброспинальной жидкости у больных болезнью Крейтцфельда — Якоба, с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, множественным склерозом, мозговой ишемией, эпилепсией, менингитом [15]. Было показано участие белка в регуляции содержания кальция в нейронах, обеспечении сохранения резистентности нейронов и астроцитов к окислительному стрессу [2, 5].

К настоящему времени зафиксировано 20 мутаций гена PRPN, достоверно связанных с прионовыми заболеваниями. При спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба не обнаружено никаких мутаций и возникновение болезни свя-

зывают с гиперэкспрессией PrP<sup>c</sup>, что ведет к спонтанному конформационному переходу PrP<sup>c</sup> в PrP<sup>Sc</sup> [2]. Известно пять разных фенотипов (штаммов) конформаций PrP<sup>Sc</sup> при спорадической болезни Крейтцфельда – Якоба [11].

В экспериментах на мышах, зараженных скрепи, было показано, что в нейронах замедлялось проведение импульса (за счет демиелинизации волокон), нарушалась синаптическая передача, происходила гибель нейронов путем апоптоза. Изменения на биохимическом уровне выражались в снижении активности окислительных ферментов, антихолинэстеразы, холинацетилтрансферазы, возрастании активности гликозильных гидролаз, уменьшении секреции серотонина, норадреналина, дофамина, повышении активности аргиназы. Концентрация аргиназы в ЦНС, вероятно, является лимитирующим фактором, определяющим количество аргинина [7].

Ключевым событием всех прионовых заболеваний является переход нормальной формы белка PrP<sup>c</sup> в патогенную PrP<sup>Sc</sup> (аббревиатура обусловлена тем, что природным резервуаром инфекционной формы прионов служат овцы и козы, у которых спонтанно может развиваться заболевание под названием «скрепи»). Аминокислотная последовательность этих белков абсолютно идентична. PrP<sup>Sc</sup> очень устойчив к протеазам и другим факторам [17, 20] (рис. 2).



**Рис. 2.** Переход нормальной формы прионного белка в патологическую форму: **А** – молекула белка в нормальной конформации; **В** – молекула белка в аномальной конформации (вызывает коровье бешенство).

Предполагается, что важную роль в этом процессе играют мембраны, точнее липидное окружение белка PrP<sup>c</sup> [20]. PrP<sup>c</sup> образует скопления (кластеры) в участках мембраны клетки, богатых холестерином, в так называемых рафтах [26]. Конверсия PrP<sup>c</sup> в патогенный белок PrP<sup>Sc</sup> вероятно, происходит на рафтах, т. к. удаление холестерина ингибирует формирование PrP<sup>Sc</sup> [3]. PrP<sup>Sc</sup> как и PrP<sup>c</sup>, имеет гидрофобный якорь, также гликозилированный.

Однако в отличие от PrP<sup>c</sup> он связан с мембраной так, что недоступен для фосфолипазы. На процесс конверсии влияют дисульфидные связи белка, его степень гликозилирования и связывающиеся с ним металлы. Ингибирование гликозилирования или делеции его сайтов ускоряют образование протеазорезистентной формы. О влиянии ионов марганца и меди получены противоречивые данные – речь идет об ускорении конверсии при замене одного металла на другой [2]. У овец, зараженных скрепи и получающих медь в корме, степень спонгиоза выше [7]. Показано, что PrP<sup>c</sup> белок изменяет внутриклеточную локализацию цинка, но не его содержание [18]. В большей мере PrP<sup>Sc</sup> накапливается на поверхности клеток и в межклеточном пространстве в форме аморфных депозитов, диффузных фибрилл или плотных амилоидных бляшек [2]. Между нейронами от клетки к клетке может осуществляться транспорт обоих белков – PrP<sup>c</sup> и PrP<sup>Sc</sup> [5].

Морфологическими изменениями при прионовых заболеваниях являются: спонгиоз серого вещества (более выраженный – около мозговых кровеносных сосудов [10]), сопровождающийся атрофией и гибелью нейронов, астроцитоз и глиоз.

Заражение прионовыми болезнями может происходить как алиментарным путем, так и парентерально. В настоящее время алиментарный путь передачи имеет особое значение в связи с возможными эпизоотиями губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота и других животных, используемых в пищу человеком. Имеются случаи заражения болезнью Крейтцфельда-Якоба через кровь [19, 24]. Инфекционные прионы обнаружены в молоке скрепи-инфицированных, но внешне здоровых овец; могут содержаться в слюне и крови оленей, что приводит к заражению естественной среды [21].

Несмотря на значительное сходство гена PRPN у разных видов млекопитающих, межвидовое заражение удается в эксперименте не всегда, вероятность повышается у эволюционно близких видов. Изучение видового барьера было уже начато в исследованиях Прузинера [17].

Прионы и старение. Давно замечено поразительное сходство мозговых нарушений при прионовых болезнях человека и животных с мозговыми изменениями, регистрируемыми при старении. Такие же патогистологические изменения в мозге, как у погибших от куру, болезни или синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, были выявлены в мозговой ткани людей, страдавших болезнью Альцхаймера, старческим слабоумием и даже у внешне здоровых пожилых людей. Было показано, что различные элементы глии, главным образом астроциты, характеризуются гипертрофией клеток и повышением их пролиферативной активности. Эти изменения сопровождаются увеличением синтеза глиального фибриллярного белка (GFAP) особенно в области гиппокампа и парагиппокампа [3, 9].

Надежной диагностики прионовых болезней до появления симптомов у человека в настоящее время не существует.

Предлагается превентивная терапия, заключающаяся во введении измененной РНК прионового белка, не способной давать патогенные формы [14]. Другие стратегии лечения направлены на выключение гена прионового белка, т. е. на предотвращение формирования PrP<sup>Sc</sup> путем подавления синтеза PrP<sup>C</sup> и его транспорта к поверхности клетки [2, 23], на предотвращение стабилизации структуры PrP<sup>C</sup>; реверсии PrP<sup>Sc</sup> в протеазочувствительную форму; блокировки взаимодействия PrP<sup>C</sup> с PrP<sup>Sc</sup> и другими молекулами, участвующими в процессе конверсии, выведения PrP<sup>Sc</sup> из организма [2]. Веществами, применимыми для достижения этих целей, являются некоторые антибиотики (амфотерицин, тетрациклины), полианионы, глюкозамингликаны, тетрапиролы. Они эффективны *in vitro*, на культурах клеток и лабораторных животных до появления клинических симптомов [2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. — М.: МИА, 2002. — 734 с.
2. Григорьев В.Б. Прионные болезни человека и животных // Вопросы вирусологии. — 2004. — № 5. — Т. 49. — С. 4–12.
3. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти // Вестник РАМН. — 2001. — № 11. — С. 46–49.
4. Кармышева В.Я., Гулевская Т.С., Погодина В.В. Морфологические изменения и накопление прионов в коре мозжечка при болезни Крейтцфельда–Якоба // Архив патологии. — 2007. — Т. 69, № 6. — С. 10–15.
5. Коган Е.А. Прионные болезни: современный взгляд на проблему // Архив патологии. — 2002. — Т. 64, № 6. — С. 3–9.
6. Покровский В.И. Поражения нервной системы при инфекционных болезнях // Терапевтический архив. — 2008. — № 11. — С. 5–6.
7. Ройхель В.М., Погодина В.В., Кармышева В.Я. Прионные болезни на современном этапе и исследования, проводимые в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 3. — С. 23–26.
8. Тер-Аванесян М.Д. Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами // Биохимия. — 1999. — Т. 64. — С. 1638–1647.
9. Petr J. Прионы и полость рта // Новое в стоматологии. — 2004. — № 6. — С. 77.
10. Bate C., Tayebi M. Sequestration of free cholesterol in cell membranes by prions correlates with cytoplasmic phospholipase A2 activation // BMC Biol. — 2008. — N 12. — P. 6–8.
11. Cali I., Castellani R. Co-existence of scrapie prion protein types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease // Brain. — 2009. — N 4. — P. 6–8.
12. Gu Y., Jing Y. Isolation of human neuronal cells resistant to toxicity by the prion protein peptide 106–126 // Aizheimers Dis. — 2001. — N 3 (2). — P. 169–180.
13. Ji H.F., Zhang H.Y. Beta-sheet constitution of prion proteins // Aizheimers Dis. — 2010. — N 6.
14. Kim Y., Han B. Utility of RNAi-mediated PRNP gene silencing in neuroblastoma cells permanently infected by prions: potentials and limitations // Antiviral Res. — 2009. — N 10.
15. Meyne F. Total Prion Protein Levels in the Cerebrospinal Fluid are Reduced in Patients with Various Neurological Disorders / F. Meyne, S.F. Gloeckner // Alzheimers Dis. — 2009. — N 19.
16. Pasupuleti M., Roupe M. Antimicrobial activity of human prion protein is mediated by its N-terminal region // PloS One. — 2009. — N 7. — P. 7358.
17. Prusiner S.B. Genetic and infectious prion diseases // Arch. Neurol. — 1993. — N 50 (11). — P. 1129–1153.
18. Rachidi W., Chimienti F. Prion protein protects against zinc-mediated cytotoxicity // Trace. Elem. Med. Biol. — 2009. — N 23 (3). — P. 214–223.
19. Sakaguchi S., Ishibashi D. Antibody-based immunotherapeutic attempts in experimental animal models of prion diseases // Expert. Opin. Ther. Pat. — 2009. — N 19 (7). — P. 907–917.
20. Sanghera N., Swann M.J. Insight into early events in the aggregation of the prion protein on lipid membranes // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — N 1788 (10). — P. 2245–2251.
21. Shin J.Y., Shin J.I. Disulfide bond as a structural determinant of prion protein membrane insertion // Trace. Elem. Med. Biol. — 2009. — N 23 (3). — P. 214–223.
22. Singh N., Gu Y. Prion peptide 106-126 as a model for prion replication and neurotoxicity // Front. Biosci. — 2002. — N 1 (7). — P. 60–71.
23. Taheny M.J., Izkhakov N. Two adjacent nuclear factor-binding domains activate expression from the human PRNP promoter // BMC Res. Notes. — 2009. — N 92 (1). — P. 178.
24. Terry L.A., Howells L. Detection of PrP<sup>Sc</sup> in blood from sheep infected with scrapie and bovine spongiform encephalopathy // Virol. — 2009. — N 9.
25. Velayos J.L., Irujo A. The cellular prion protein and its role in Alzheimer's disease // Prion. — 2009. — N 29 (2).
26. Zhong J., Yang C. Effects of lipid composition and phase on the membrane interaction of the prion peptide 106-126 amide // Virol. — 2009. — N 3.

#### Сведения об авторе

**Леонова Зоя Алексеевна** – кандидат биологических наук, ассистент кафедры биохимии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: 8 (3952) 20-44-17).