

ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Селянина Н.В., Бойцова М.А., Каракулова Ю.В., Байдина Т.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Прионные заболевания (ПЗ) — редкие нейродегенеративные расстройства, вызываемые аномальными формами белка PrP, способными индуцировать конформационные изменения нормальных белков и приводить к прогрессирующей дегенерации нервной ткани. Эти болезни отличаются длительным инкубационным периодом и высокой летальностью. Важность изучения прионных заболеваний обусловлена необходимостью разработки методов диагностики и профилактики, а также поиска эффективных терапевтических средств. Представлены сведения о механизмах поражения нервной системы, ключевых формах ПЗ (болезнь Крейтцфельда–Якоба, синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера, фатальная семейная бессонница и другие), приведены современные методы диагностики с указанием их чувствительности и специфичности, а также рассмотрены перспективные направления терапии (антисмысловые олигонуклеотиды, антитела, ингибиторы агрегации, активация аутофагии, генная терапия).

Ключевые слова: прионные заболевания, трансмиссивная губчатая энцефалопатия, нейродегенеративные заболевания, белок PrP, болезнь Крейтцфельда–Якоба.

Для цитирования: Селянина Н.В., Бойцова М.А., Каракулова Ю.В., Байдина Т.В. Современный взгляд на прионные заболевания нервной системы. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(6):82–90. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-6-82-90

Для корреспонденции: Селянина Н.В., e-mail: nselyanina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Селянина Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>; e-mail: nselyanina@mail.ru

Бойцова М.А., <https://orcid.org/0009-0003-9347-6509>; e-mail: 777mascha2002@mail.ru

Каракулова Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Байдина Т.В., <https://orcid.org/0000-0002-5114-0463>; e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

MODERN VIEW ON PRION DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Selyanina N.V., Boytsova M.A., Karakulova Yu.V., Baidina T.V.

Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

Prion diseases (PDs) are rare neurodegenerative disorders caused by abnormal forms of the PrP protein, which can induce conformational changes in normal proteins and lead to progressive degeneration of nerve tissue. These diseases are characterized by a long incubation period and high mortality. The importance of studying PDs stems from the need to develop diagnostic and preventive methods, as well as the search for effective therapeutic agents. The article presents information on the mechanisms of damage to the nervous system, on the key forms of PDs (Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Straussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and others), presents modern diagnostic methods with an indication of their sensitivity and specificity, and also considers promising areas of therapy (antisense oligonucleotides, antibodies, aggregation inhibitors, activation of autophagy, gene therapy).

Key words: prion diseases; transmissible spongiform encephalopathy; neurodegenerative diseases; PrP protein; Creutzfeldt–Jakob disease.

For citation: Selyanina N.V., Boytsova M.A., Karakulova Yu.V., Baidina T.V.

Modern view on prion diseases of the nervous system. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(6):82–90. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-6-82-90

For correspondence: Selyanina N.V., e-mail: nselyanina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Selyanina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>; e-mail: nselyanina@mail.ru

Boytsova M.A., <https://orcid.org/0009-0003-9347-6509>; e-mail: 777mascha2002@mail.ru

Karakulova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru
Baidina T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5114-0463>; e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

Received 26.02.2025
Accepted 25.04.2025

Сокращения: БКЯ — болезнь Крейтцфельдта-Якоба; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЗ — прионные заболевания; СГШШ — синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера; ФСБ — фатальная семейная бессонница; ЦНС — центральная нервная система; ЭЭГ — электроэнцефалография; PrP — прионный белок; PrP^C — прионный белок с нормальной третичной структурой; PrP^{Sc} — патологическая форма прионного белка.

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии или прионные заболевания (ПЗ) — группа нейродегенеративных расстройств с длительным инкубационным периодом и быстрым прогрессированием симптоматики, характеризующихся поражением центральной нервной системы и наличием нескольких форм заболеваний. К ним относятся спорадические, семейные и варианты формы болезни Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ), синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, Куру, фатальная семейная бессонница и другие болезни [1].

Ежегодно в мире регистрируется около 1–2 случаев ПЗ на 1 млн населения [2], после пика 2001–2002 гг. количество их снижается [3]. Однако в 2023 г. в Великобритании был зарегистрирован один новый случай ятрогенной БКЯ, связанный с приемом гормона роста человека, в результате чего общее число случаев достигло 86 [4]. В США ежегодно диагностируются около 350 случаев БКЯ [5].

Общее количество случаев ПЗ, в том числе БКЯ в 34 странах с доступными ежегодными показателями составило 27 872 и 24 623 соответственно. Страны с наибольшим количеством случаев ПЗ: США (5156), Франция (3276), Германия (3212), Италия (2995), Китай (2662), Великобритания (2521), Испания (1657) и Канада (1311). Ежегодное количество случаев ПЗ и смертность имеют тенденцию к росту. Генетические случаи составили более 10% от всех зарегистрированных ПЗ [6]. В России наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с подозрением на БКЯ, однако, анализ и регистрация случаев БКЯ не проводится.

Молекулярная биология прионов. Прионный белок с нормальной третичной структурой (PrP^C — англ.: *cellular* — клеточный) синтезируется на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и перемещается через аппарат Гольджи, где молекула гликозилируется. На плазматической мембране PrP^C встраивается в липидные рафты и кавеолы. Взаимодействие PrP^C с этими структурами происходит благодаря особенностям его аминоконцевой последовательности. Раннее включение PrP^C в липидные

рафты во время его биосинтеза важно для адекватного сворачивания молекулы. На плазматической мембране PrP^C может подвергаться протеолитической обработке металлопротеазами, которые разрезают молекулу PrP^C на две части. В результате образуются: 1) присоединенный к мембране карбокситерминальный фрагмент, связанный с мембраной; 2) высвобождаемый внеклеточный аминоконцевой фрагмент, отделяющийся от мембраны во внеклеточное пространство. Этот процесс важен для регуляции функций PrP^C и может играть роль в его взаимодействии с другими молекулами и сигнальными путями [7].

Исследования показали, что PrP^C выполняет множество функций [8, 9]: передача сигналов внутри клетки, выживание нейронов, участие в апоптозе, окислительном стрессе, клеточной адгезии, в процессах дифференциации клеток, иммуномодуляции, метаболизме микроРНК. PrP^C, расположенный на поверхности клетки, активирует сигнальные пути, влияющие на нейрогенез и синаптогенез [10]. PrP^C также регулирует эмбриогенез, пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [11, 12]. Таким образом, PrP^C является многофункциональным белком, который играет важную роль в различных биологических процессах.

Существует две основные модели, описывающие природу патологической конформации прионного белка (PrP^{Sc} — англ.: *scrapie* — скрейпи (почесуха овец)) [13]:

1. Гетеродимерная модель предполагает, что прионная форма белка (PrP^{Sc}) является мономером с измененной структурой и превращение происходит через взаимодействие между нормальной (PrP^C) и аномальной формами.

2. Полимерная модель рассматривает прионы как амилоидные фибриллы, представляющие нековалентно связанные белковые полимеры. Амилоиды способны катализировать превращение нормальных белков в аномальные формы.

Существуют также две модели, объясняющие, как PrP^{Sc} может вызывать изменение нормальных молекул (PrP^C) и преобразовать их в аномальную форму:

1. Модель помощи шаблона (рефолдинг).

Когда PrP^{Sc} взаимодействует с PrP^C, возникает конформационное изменение, в результате которого PrP^C становится PrP^{Sc} [13]. Этот процесс включает разворачивание и повторное сворачивание белка с участием шаперонов, которые распознают амилоидные фибриллы как агрегаты неправильно свернутого белка и извлекают из них молекулы прионного белка. Кроме того, шаперон разделяет фибриллу на две части, каждая из которых способна

Классификация прионных заболеваний

Спорадические (85%)	Наследственные (10–15%)	Приобретенные (менее 1%)
Спорадическая болезнь Крейтцфельда–Якоба Прионопатия с переменной чувствительностью к протеазе	Генетическая болезнь Крейтцфельда–Якоба Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера Фатальная семейная бессонница Прионное заболевание, ассоциированное с диареей и вегетативной невропатией	Вариантная болезнь Крейтцфельда–Якоба Ятрогенная болезнь Крейтцфельда–Якоба Куру

Table 1

Classification of prion diseases

Sporadic (85%)	Hereditary (10–15%)	Acquired (less than 1%)
Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease Variably protease-sensitive prionopathy	Genetic Creutzfeldt–Jakob disease Gerstmann–Straussler–Scheinker syndrome Fatal familial insomnia Prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy	Variant Creutzfeldt–Jakob disease Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease Kuru

катализировать превращение PrP^C в PrP^{Sc}. Таким образом, при действии шаперонов происходит удвоение прионных частиц [14].

2. Модель нуклеации-полимеризации.

В этой модели PrP^C и PrP^{Sc} находятся в термодинамическом равновесии, смещенном в сторону PrP^C. Для того чтобы PrP^{Sc} стабилизировался и начал размножаться, он должен присоединиться к уже существующему агрегату PrP^{Sc}. Внутри этого агрегата PrP^{Sc} стабилизируется и становится способным привлекать новые молекулы PrP^C, которая полимеризуется в амилоид. Фрагментация агрегатов PrP^{Sc} привлекают новые молекулы PrP^C и способствуют дальнейшему размножению прионов [13].

Пути конформационного перехода PrP^C в PrP^{Sc}:

1. Спонтанно (спорадические формы);
2. Мутации в гене *PRNP* (*PRioN Protein*) — (наследственные формы);
3. Поступления патологической формы белка PrP^{Sc} извне (приобретенные формы) [7].

Патогенез Заражение пероральным путем происходит при употреблении в пищу пораженного прионами мяса, мозга и другой пищи. Передача PrP^{Sc} возможна через грудное молоко от матери к ребенку [15]. Кожа животных тоже может быть источником PrP^{Sc}, которые могут попасть в окружающую среду путем естественного слущивания эпидермиса, порезов кожи, полученных во время стрижки овец. Связанные с кожей PrP^{Sc} идентифицированы на поздних доклинических стадиях ПЗ [15]. Так в 2010 г. были опубликованы результаты верификации PrP^{Sc} в коже пациента с БКЯ. Заражение может произойти ятрогенным путем, например, при пересадке трупной роговицы, твердой мозговой оболочки или трупного костного материала, при недостаточной стерилизации медицинских инструментов, при приеме гормона роста, изготовленного из человеческого гипофиза [16].

Патогенез ПЗ состоит из двух этапов: экстрацеребрального и церебрального [14, 16]. При пероральном заражении PrP^{Sc} в организме происходит нейроинвазия по определенным анатомическим путям,

которые включают симпатические и парасимпатические волокна сегментарного отдела вегетативной нервной системы, иннервирующие кишечник. В экспериментах с введением прионов мышам было показано, что инфекция начинается в пейеровых бляшках кишечника. Затем она распространяется через мезентеральное нервное сплетение (сплетение Ауэрбаха) и энтеральную нервную систему в грудной отдел спинного мозга, затем каудально — в поясничный и рострально — в шейный отдел спинного мозга, в дальнейшем — к ядрам (красное, вестибулярные) ствола мозга, мозжечок и, в конечном итоге, в полушария, в том числе в кору головного мозга (антероградный тип распространения). Параллельно с этим PrP^{Sc} найдены в парасимпатических узлах и дорсальном ядре блуждающего нерва, что указывает на их участие в патогенезе болезни. Также имеется доказательство распространения прионной инфекции ретроградным путем (от центральных структур к непораженным периферическим) [17]. Часть инфицированных лимфоцитов и макрофагов может проникать в ЦНС напрямую, преодолевая гематоэнцефалический барьер гематогенным путем. На втором этапе — церебральном — нарушается деградация PrP^{Sc} внутри нейронов вследствие его конформационных отличий от PrP^C. В результате PrP^{Sc} приобретает нейротоксические свойства, вызывающие механизм многокомпонентного повреждения нейронов: в связи с влиянием патологического белка на систему микротрубочек нарушается аксональный транспорт, возникает дисфункция синаптической пластичности, целостности и текучести мембраны нейронов и мембран митохондрий, индуцируется окислительный стресс и программируемая смерть клеток.

При ПЗ в нервной системе отсутствуют признаки воспаления. В головном, а иногда и спинном мозге развивается выраженный прогрессирующий дегенеративный процесс [18]. Для гистологической картины характерна триада признаков: дегенерация нейронов с образованием многочисленных внутриклеточных вакуолей, астроглиоз и уменьшение количества нейронов, а также накопление амилоидных

бляшек. Наиболее выражены данные изменения в коре височной, лобной, теменной долях, полосатом теле, таламусе и мозжечке [19]. В результате перечисленных процессов и массовой гибели нейронов мозговое вещество напоминает губчатую структуру (*status spongiosus*).

Классификация клинических форм ПЗ представлена в табл. 1.

Клинические формы

Болезнь Крейтцфельда–Якоба — редкое, быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое неизменно заканчивается летальным исходом. Средняя выживаемость от начала заболевания составляет 7,6 мес.

Выделяют следующие формы заболевания [20].

1. Генетическая — 10–15% случаев, обусловленных различными мутациями в гене *PRNP*, аутосомно-доминантное наследование с варибельной пенетрантностью.

2. Спорадическая форма — более 80% случаев с идиопатическим механизмом бета-конформации (дебют заболевания в 60–70 лет, смерть в течение года).

3. Приобретенная, после хирургических операций (трансплантация роговицы, твердой мозговой оболочки), парентерального введения лекарственных препаратов человеческого происхождения (применение человеческого гипофизарного гонадотропина, человеческого гормонов роста).

4. Вариантная (эпидемическая), связанная с инфицированием человека мясом больных спонгиозной энцефалопатией коров («болезнь коровьего бешенства»).

Заболевание имеет пять стадий развития:

1. Продромальная стадия протекает недели или месяцы до появления первых клинических симптомов. Ее признаками могут быть снижение внимания, памяти, нарушение мышления, апатия, рассеянность, ухудшение настроения, повышенная утомляемость, нарушения аппетита, снижение массы тела, снижение либидо, дневная сонливость и другие аффективные и вегетативные нарушения. Иногда на первый план выходят психотические расстройства, например, бред, галлюцинации, страх преследования, а также головная боль.

2. Стадия первых симптомов (начальная) может проявляться зрительными и глазодвигательными расстройствами, атаксией, парестезиями.

3. Развернутая стадия характеризуется спастическим параличом конечностей, экстрапирамидными симптомами (тремор, ригидность, хореоатетоидные гиперкинезы). В дальнейшем появляется атаксия, амблиопия, зрительные галлюцинации, надъядерные глазодвигательные расстройства, миоклонии.

4. В терминальную стадию быстро прогрессирует деменция с акинетическим мутизмом, расстройством сознания, центральными тетрапарезами, гиперкинезами, генерализованными миоклониями [21, 22].

Необходимо отметить, что миоклонии являются одним из ведущих и наиболее характерных

симптомов заболевания, входящим в диагностические критерии БКЯ. Наиболее характерны корковые миоклонии, которые характеризуются аритмичностью, могут быть спонтанными или стимулированными сенсорными раздражителями и асинхронно возникать в разных частях тела. В отличие от других заболеваний при БКЯ миоклонии не проходят даже во время сна. Специфика когнитивных нарушений при БКЯ заключается в их скорости наступления («катастрофическая» деменция) и многоочаговости; характерно появление в первую очередь нарушение управляющих и мнестических функций, а по мере прогрессирования присоединение и операциональных [23]. Фокальные моторные припадки при БКЯ встречаются значительно реже и проявляются клоническими подергиваниями мышц конечностей или лица. Иногда они сопровождаются вторичной генерализацией. Генерализованные припадки при БКЯ редки, чаще наблюдаются при наследственных формах или атипичном течении [24]. Также у пациентов с БКЯ описаны случаи миоклонического статуса и бессудорожного эпилептического статуса, которые отражают тяжелую корковую дисфункцию на терминальных стадиях заболевания [23].

Диагностика БКЯ основана на результатах ЭЭГ, МРТ и анализе цереброспинальной жидкости на наличие белкового маркера возбудителя — гамма-изоформы белка 14-3-3 и/или тау-протеина с помощью иммуноблотинга. В практику внедрены новые методы диагностики, например, метод вибрационно-индуцированного конверсионного анализа ликвора (RT-QuIC), который обнаруживает минимальное количество прионного белка. На стадии разработки находится метод определения PrP^{Sc} в моче (анализ циклической амплификации неправильного сворачивания белка, который имитирует *in vitro* процесс репликации прионов при БКЯ). Основным методом диагностики наследственной формы БКЯ является секвенирование гена *PRNP* [25].

К патогномичным МРТ-признакам БКЯ относятся:

а) симптом «хоккейной клюшки» — гиперинтенсивный сигнал в пульвинарном и дорсомедиальном таламических ядрах с обеих сторон, визуализирующийся в режиме FLAIR, имеющий форму хоккейной клюшки [26, 27];

б) выявление гиперинтенсивного МР-сигнала от подушки таламуса в заднем таламусе относительно передней скорлупы на T2-взвешенной или FLAIR МРТ. Данный феномен встречается очень редко, его чувствительность составляет 78–90%, а специфичность 100% для БКЯ [25, 28]. В отношении БКЯ чаще используют термин «симптом подушки таламуса», так как это конкретный МРТ-признак повышенного сигнала в задних отделах таламуса;

в) симптом кортикальной ленты (англ. — *cortical ribbon sign*): это гиперинтенсивный сигнал в корковых слоях мозга на изображениях с режимами FLAIR и DWI [29]. При ЭЭГ-исследовании у пациентов с БКЯ выявляются периодические трехфазные

острые волновые комплексы со специфичностью 90%. Однако подобные изменения регистрируются и при терминальной стадии болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, а также при метаболической энцефалопатии [28, 30].

Синдром Герстманна–Штрауслера–Шейнкера (СГШШ) — редкое ПЗ с аутосомно-доминантным типом наследования [31, 32]. Заболеваемость составляет 1–10 на 100 млн в год, т.е. 10–15% от всех ПЗ человека. СГШШ дебютирует после 50 лет. Средняя продолжительность жизни после дебюта 2–10 лет.

Типичным клиническим проявлением данного синдрома является медленно прогрессирующая мозжечковая атаксия с последующим когнитивным снижением, которое развивается через 2–4 года от дебюта. Также характерны параличи, атрофия мышц, миоклонус и атетоз. На поздних стадиях развивается акинетический мутизм, полиневропатия с невропатическим болевым синдромом [32, 33].

МРТ головного мозга у пациентов с СГШШ не отличается от нормы на ранних стадиях заболевания, затем по мере прогрессирования наступает атрофия коры полушарий и/или мозжечка [32]. У 20,6% пациентов отмечается высокая интенсивность МР-сигнала в хвостатом ядре или скорлупе на изображениях DWI или FLAIR. Диагноз подтверждается данными генетического исследования.

Для диагностики также используется исследование цереброспинальной жидкости, в которой повышен уровень гамма-изоформы белка 14-3-3 и/или тау-протеина (в 27% случаев). На ЭЭГ, в отличие от БКЯ, острые волновые комплексы встречаются только в 19% случаев. Проведение сцинтиграфии DaTscan SPECT позволяет оценить функциональные дофаминергические изменения в полосатом теле и коррелируют с клиническими проявлениями брадикинезии и мышечной ригидности [33].

Прионопатия с переменной чувствительностью к протеазе (ППЧП) — редкое ПЗ человека, которое, как и БКЯ, вызывает отложение аномально свернутых агрегатов PrP^{Sc} в головном мозге, что в конечном итоге приводит к летальному исходу. На сегодняшний день зарегистрировано более сорока случаев ППЧП, что соответствует предполагаемой распространенности 0,7–1,7% всех спорадических ПЗ [34]. Данная форма ПЗ схожа с СГШШ патогенезом и особенностями изменений нервной ткани, но отличается тем, что при ППЧП не выявляется генетических мутаций. Ключевой чертой этой ПЗ является чувствительность PrP^{Sc} к перевариванию протеиназой [35]. Заболевание манифестирует психическими расстройствами, афазией и/или дизартрией, когнитивными нарушениями и др. Могут присоединиться атаксия и паркинсонизм [35]. Диагностика находится на стадии разработки: система капиллярного электрофореза, способная к высокопроизводительной характеристике PrP^{Sc}, которая продемонстрировала более высокую чувствительность по сравнению с традиционными методами вестерн-блоттинга в отношении ППЧП. Благодаря этому методу можно

идентифицировать биохимический профиль ППЧП и косвенно исследовать структуру PrP^{Sc} [35].

Фатальная семейная бессонница (ФСБ) — редкое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание. Всего в мире был выявлен и зарегистрирован 131 пациент с ФСБ, в том числе 57 женщин и 72 мужчины. Средний возраст начала заболевания составил 47,5 лет, с диапазоном 17–76 лет. ФСБ характеризуется быстро прогрессирующей деменцией, тяжелой лекарственно-устойчивой бессонницей, вегетативной дисфункцией с тахикардией, гипергидрозом и гипертонией, когнитивными нарушениями, включая дефицит кратковременной памяти и внимания. ФСБ связана с мутацией гена *PRNP*, приводящей к атрофии таламического ядра [36, 37]. Нейрогистологические изменения ФСБ включают дистрофию нейронов и глиоз, особенно в стволе мозга и таламусе. Для диагностики используют методы вестерн-блоттинга и иммуноцитохимический тест, а также полисомнографию и ЭЭГ. Заболевание неизлечимо, средняя продолжительность жизни составляет 18 месяцев. Лечение сосредоточено в основном на симптоматической и паллиативной помощи [37].

Куру — редкое смертельное нейродегенеративное ПЗ, чаще встречающееся в высокогорных районах Новой Гвинеи у аборигенов племени форэ, распространяющиеся через ритуальный каннибализм [17]. Симптомы Куру быстро прогрессируют со смертельным исходом в течение одного-двух лет. Болезнь в настоящее время практически не встречается, но ее открытие в XX в. имело решающее значение для понимания других прионных заболеваний. Куру дебютирует с тремора (откуда и пошло название заболевания) с последующим развитием мозжечковой атаксии. Для начального этапа также характерны клонусы надколенника и стоп, эмоциональная лабильность и неконтролируемые эмоции. В дальнейшем все симптомы усиливаются, появляется выраженная гиперрефлексия, судорожные движения глаз, опсоклонус и дистония. В терминальной стадии пациент прикован к постели, может развиваться дисфагия и недержание мочи, атетоз, хорея, деменция. Пациенты обычно умирают от пневмонии или сепсиса, развивающегося в результате пролежней [38].

Прионное заболевание, ассоциированное с диареей и автономной невропатией — редкая форма ПЗ, впервые описанная в 2013 г. у 11 членов одной британской семьи. В отличие от классических форм, она преимущественно затрагивает автономную нервную систему. Причиной служит новая мутация Y163X в гене *PRNP*, приводящая к укорочению прионного белка, утратившего мембранный «якорь». Заболевание начинается с симптомов поражения периферической нервной системы, поражение головного мозга развивается позже. Подобное ПЗ следует иметь в виду у пациентов с необъяснимой хронической диареей и признаками автономной невропатии, особенно при наличии семейного анамнеза, напоминающего амилоидную полинейропатию. Клиническая картина проявляется устойчивой диареей, выраженными

Методы диагностики прионных заболеваний нервной системы

Метод	Чувствительность	Специфичность	Краткое описание
MPT (DWI/FLAIR)	90–98%	~93%	Выявление гиперинтенсивных сигналов в коре и базальных ганглиях (симптом «ленты», «хоккейной клюшки») при БКЯ* [40]
ЭЭГ	~60–70%	86–90%	Периодические трёхфазные комплексы, характерные для поздних стадий БКЯ [41]
Гамма-изоформа белка 14-3-3 (цереброспинальная жидкость)	~92%	~80%	Маркер быстрого нейродегенеративного процесса; положителен у большинства пациентов с БКЯ, но не специфичен [42]
Тау-протеин (цереброспинальная жидкость)	~80%	~85%	Более специфичен, чем белок 14-3-3; указывает на массивную нейродегенерацию [43]
RT-QuIC** (цереброспинальная жидкость)	Более 80%	98–100%	Выявление минимальных количеств PrPSc***; «золотой стандарт» современной диагностики [44, 45]
Генетическое тестирование (PRNP)	100% (для наследственных форм)	100%	Подтверждает мутации в гене PRNP, используется для диагностики наследственных прионных болезней [46]

Примечание: БКЯ — Болезнь Крейтцфельда–Якоба, RT-QuIC — метод вибрационно-индуцированного конверсионного анализа ликвора, PrP^{Sc} — патологическая форма прионного белка.

Table 2

Methods for diagnosing prion diseases of the nervous system

Method	Sensitivity	Specificity	Brief description
MRI (DWI/FLAIR)	90–98%	~93%	Detection of hyperintense signals in the cortex and basal ganglia (ribbon, hockey stick symptom) in CJD* [40]
EEG	~60–70%	86–90%	Periodic triphasic complexes characteristic of late stages of CJD [41]
Gamma isoform of protein 14-3-3 (cerebrospinal fluid)	~92%	~80%	A marker of rapid neurodegenerative process; positive in most patients with CJD, but not specific [42]
Tau protein (cerebrospinal fluid)	~80%	~85%	More specific than 14-3-3 protein; indicates massive neurodegeneration [43]
RT-QuIC** (cerebrospinal fluid)	Более 80%	98–100%	Detection of minimal amounts of PrPSc***; the “gold standard” of modern diagnostics [44, 45]
Genetic testing (PRNP)	100% (for hereditary forms)	100%	Confirms mutations in the PRNP gene, used to diagnose hereditary prion diseases [46]

Notes: *CJD — Creutzfeldt–Jakob disease, **RT-QuIC — method of vibration-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid, ***PrP^{Sc} — pathological form of prion protein.

расстройствами автономной регуляции (ортостатическая гипотензия, нарушения мочеиспускания), а также сенсорной полиневропатией. Позднее присоединяются когнитивные нарушения и эпилептические припадки. Болезнь развивается медленно, продолжительность жизни может достигать трех десятилетий [20, 39].

Своевременная диагностика каждой формы ПЗ затруднена, однако знание их отличий важно для дифференциальной диагностики. Диагностические возможности верификации прионных заболеваний приведены в табл. 2.

Профилактика

Профилактика ПЗ нервной системы основана на предотвращении контакта с прионами. Данные белковые агенты устойчивы к обычным методам стерилизации и могут передаваться через зараженные ткани [40].

А. Медицинская и лабораторная профилактика:

- 1) строгий контроль за стерилизацией медицинских инструментов (длительное автоклавирование при высоком давлении с использованием NaOH или гипохлорита натрия), по возможности использование одноразовых инструментов;

- 2) исключение донорства от лиц с прионными заболеваниями; скрининг доноров крови, органов и тканей на наличие факторов риска (например, проживание в странах с эпидемией коровьего бешенства, семейный анамнез);

- 3) отказ от человеческого гипофизарного гормона роста и аналогичных препаратов.

Б. Пищевые меры:

- 1) избегать потребления продуктов из головного мозга, спинного мозга и глаз животных, особенно крупного рогатого скота;
- 2) покупка мяса из проверенных источников, особенно в странах с регистрацией случаев губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (коровьего бешенства);
- 3) жесткий ветеринарный контроль за кормами: отказ от мясокостной муки.

В. Генетическое консультирование (для наследственных форм): при наличии случаев ФСБ, семейной болезни БКЯ и др. рекомендуется генетическое тестирование на выявление мутации в гене PRNP, консультация врача-генетика, информирование родственников.

Г. Эпидемиологический надзор:

- 1) Ведение национальных регистров прионных заболеваний;
- 2) Обязательная регистрация и исследование всех случаев.

Современные подходы к разработке терапии прионных заболеваний нервной системы

На сегодняшний день не существует эффективного лечения прионных болезней, однако идет активная разработка потенциальных терапевтических подходов.

Самым перспективным направлением является применение антисмысловых олигонуклеотидов. Препарат ION717, разработанный компанией Ionis Pharmaceuticals в сотрудничестве с Prion Alliance, направлен на снижение экспрессии гена *PRNP*. Это позволяет сократить количество PrP^{Sc}. В 2023 году был анонсирован запуск первой фазы клинических исследований (PrProfile) для пациентов с симптоматическими формами прионных болезней [41].

В Великобритании (MRC Prion Unit при University College London) апробирован препарат PRN100, представляющий собой моноклональное антитело к PrP^{Sc}. В первой фазе клинического применения препарат был введен шести пациентам с БКЯ. Исследование показало хорошую переносимость PRN100 и достижение высокой концентрации в ликворе, что явилось обоснованием для продолжения исследования [42, 43].

Пентозан полисульфат (PPS) — возможный ингибитор агрегации PrP^C. Исследования проводились в Японии и Великобритании. Хотя в отдельных случаях было зафиксировано снижение концентрации PrP^{Sc} в головном мозге, данные об эффективности PPS в целом противоречивы, и препарат не получил официального одобрения для системного применения [44].

Исследуются ингибиторы агрегации PrP^{Sc}; представляет интерес активация аутофагии и протеасомной деградации для удаления патологических белков; рассматривается использование иммунотерапии и вакцин против PrP^{Sc}, а также генной терапии, направленной на редактирование мутаций в гене *PRNP* [45].

Заключение

Таким образом, прионные заболевания нервной системы представляют собой уникальную группу нейродегенеративных болезней, причиной которых является конформационный белок. За последние годы достигнут прогресс в понимании их патогенеза, разработаны более точные методы диагностики (МРТ, RT-QuIC и др.), что позволяет проводить прижизненную верификацию заболеваний. Данный факт диктует необходимость ведения учета случаев прионных заболеваний, внедрения признанных валидизированных методов диагностики в клиническую практику при подозрении на прионную патологию в Российской Федерации и создания соответствующего реестра пациентов. К сожалению, прионные заболевания по-прежнему неизлечимы, и летальность их достигает 100%. Несмотря на то, что эффективные

препараты пока не внедрены в клиническую практику, результаты исследований — особенно антисмысловые олигонуклеотиды и моноклональные антитела — дают основания для оптимизма. Дальнейшее продвижение в области молекулярной биологии и генетики открывает перспективу создания первых по-настоящему эффективных методов терапии этих неизлечимых на данный момент заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завалишин И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С. *Хронические инфекции*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Zavalishin I.A., Spirina N.N., Boyko A.N., Nikitin S.S. *Chronic infections (Khronicheskie infektsii)*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)]
2. Полякова Т.А. Сколько в России пациентов с болезнью Крейтцфельда—Якоба? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):41-43. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176241-4> [Polyakova T.A. How many patients with Creutzfeldt—Jakob disease are there in Russia? *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):41-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176241-4>
3. Houston F., Andréoletti O. Animal prion diseases: the risks to human health. *Brain Pathology*. 2019;29(2):248–262. <https://doi.org/10.1111/bpa.12696>
4. Houston F., Andréoletti O. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) surveillance update 2023. *GOV.UK*. 25 July 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/creutzfeldt-jakob-disease-cjd-surveillance-update-2023/creutzfeldt-jakob-disease-cjd-surveillance-update-2023>.
5. Kranty K., Sitammagari C., Masud W. Creutzfeldt Jakob Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Updated 2024 Jan 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
6. Gao L.-P., Tian T.-T., Xiao K., Chen C., Zhou W., Liang D.-L., Cao R.-D., Shi Q., Dong X.-P. Updated global epidemiology atlas of human prion diseases. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1411489. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1411489>
7. Grassmann A., Wolf H., Hofmann J., Graham J., Vorberg I. Cellular Aspects of Prion Replication In Vitro. *Viruses*. 2013;5(1):374–405. <https://doi.org/10.3390/v5010374>
8. Linden R., Cordeiro Y., Lima L.M.T.R. Allosteric function and dysfunction of the prion protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012;69(7):1105–1124. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0847-7>
9. Gibbins D., Leblanc P., Jay F., Pontier D., Michel F., Schwab Y., Alais S., Lagrange T., Voinnet O. Human prion protein binds argonaute and promotes accumulation of microRNA effector complexes. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2012;19(5):517–524. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2273>
10. Cheng F., Lindqvist J., Haigh C.L., Brown D.R., Mani K. Copper-dependent co-internalization of the prion protein and glypican-1. *Journal of Neurochemistry*. 2006;98(5):1445–1457. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03981.x>
11. Steele A.D., Emsley J.G., Ozdinler P.H., Lindquist S., Macklis J.D. Prion protein (PrP^C) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(9):3416–3421. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511240103>
12. Aguzzi A., Heppner F. Pathogenesis of prion diseases: a progress report. *Cell Death & Differentiation*. 2000;7(9):889–902. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400737>

13. Кушниров В.В. Прионы и амилоиды: ключевые свойства и роль в природе. *Природа*. 2014; Вып. 3. https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/434370/Priony_i_amiloidy_klyucheveye_svoystva_i_rol_v_prirode [Kushnirov V.V. Prions and amyloids: key properties and their role in nature. *Nature (Priroda)*. 2014;(3)]. https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/434370/Priony_i_amiloidy_klyucheveye_svoystva_i_rol_v_prirode
14. Koshy S.M., Kincaid A.E., Bartz J.C. Transport of Prions in the Peripheral Nervous System: Pathways, Cell Types, and Mechanisms. *Viruses*. 2022;14:630. <https://doi.org/10.3390/v14030630>
15. Notari S., Molerer F.J., Hunter S.B., Belay E.D., Schonberger L.B., Cali I., Parchi P., Shieh W.-J., Brown P., Zaki S., Zou W.-Q., Gambetti P. Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008765>
16. Стойда Н.И., Завалишин И.А. Прионные болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9-2):59–63. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/9-2/031997-72982012930> [Stoyda N.I., Zavalishin I.A. Prion diseases. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(9-2):59–63. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/9-2/031997-72982012930>
17. Gajdusek D.C., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *New England Journal of Medicine*. 1957;257(20):974–978. <https://doi.org/10.1056/NEJM195711142572005>
18. Зуев В.А. Прионы — особый класс возбудителей медленных инфекций человека и животных. *Русский медицинский журнал*. 2013;30:1559. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Priony_osobyy_klass_vozbuditeley_medlennykh_infekciy_cheloveka_i_ghivotnyh/?ysclid = m84c5vr9yi725670314 [Zuev V.A. Prions — a special class of slow infection agents in humans and animals. *Russian Medical Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2013;30:1559. (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Priony_osobyy_klass_vozbuditeley_medlennykh_infekciy_cheloveka_i_ghivotnyh/?ysclid = m84c5vr9yi725670314
19. Мазуренко Е.В., Соловей Н.В., Данилкович Л.С. Болезнь Крейтцфельда–Якоба: роль современных методов обследования в прижизненной диагностике заболевания. *Медицинские новости*. 2019;4:35–41. https://www.researchgate.net/publication/343019006_Bolezn_Krejtcfeldta_-_Akoba_rol_sovremennykh_metodov_obsledovaniya_v_priziznennoy_diagnostike_zabolevaniya [Mazurenko E.V., Solovey N.V., Danilkovich L.S. Creutzfeldt–Jakob disease: the role of modern methods of examination in the life-time diagnosis of the disease. *Medical news (Meditsinskie Novosti)*. 2019;4:35–41. (In Russ.)]. https://www.researchgate.net/publication/343019006_Bolezn_Krejtcfeldta_-_Akoba_rol_sovremennykh_metodov_obsledovaniya_v_priziznennoy_diagnostike_zabolevaniya
20. Заваденко Н.Н., Хонджарян Г.Ш., Бембеева Р.Ц., Холин А.А., Саверская Е.Н. Прионные заболевания человека: современные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):88–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186188> . [Zavadenko N.N., Khondkaryan G.Sh., Bembeeveva R.Ts., Kholin A.A., Saverskaya E.N. Human prion diseases: current aspects. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(6):88–94. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186188>
21. Bregman N., Shiner T., Kavé G., Alcalay R., Gana-Weisz M., Goldstein O., Glinka T., Aizenstein O., Ben Bashat D., Alcalay Y., Mirelman A., Thaler A., Giladi N., Omer N. Natural history of preclinical genetic Creutzfeldt–Jakob disease (CJD): a prospective longitudinal study protocol. *BMC Neurology*. 2023;23:151. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03193-8>
22. Остапчук Е.С., Король В.Р., Вербах Т.Э. Прионные болезни. Болезнь Крейтцфельда — Якоба. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(14):50–55. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-14-50-55>. [Ostapchuk E.S., Korol V.R., Verbakh T.E. Prion diseases. Creutzfeldt–Jakob disease. *Effective Pharmacotherapy (Effektivnaya Farmakoterapiya)*. 2024;20(14):50–55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-14-50-55>
23. Manix M., Kalakoti P., Henry M., Thakur J., Menger R., Guthikonda B., Nanda A. Creutzfeldt–Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment approaches, and research. *Frontiers in Neurology*. 2015;6:158. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00158>
24. Appleby B.S., Appleby K.K., Crain B.J., Onyike C.U., Wallin M.T., Rabins P.V. Epilepsy in Creutzfeldt–Jakob disease. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(3):438–441. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.008>
25. Ершова А.А., Котов А.С. Болезнь Крейтцфельда–Якоба: описание трех клинических случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022;3(1):42–48. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48>. [Ershova A.A., Kotov A.S. Creutzfeldt–Jakob disease: description of three clinical cases. *Neurological Journal named after L.O. Badalyan (Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana)*. 2022;3(1):42–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48>
26. St-Amant M., Sharma R., Gaillard F., et al. Hockey stick sign (Creutzfeldt–Jakob disease). Reference article. *Radiopaedia.org*. 2015. <https://doi.org/10.53347/rID-19930>
27. Khan F., Sharma N., Ud Din M., Bansal V. Isolated Pulvinar/Hockey Stick Sign in Nonalcoholic Wernicke’s Encephalopathy. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:e928272. <https://doi.org/10.12659/AJCR.928272>
28. Остапчук Е.С., Король В.Р., Вербах Т.Э. Прионные болезни. Болезнь Крейтцфельда — Якоба. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(14):50–55. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-14-50-55> [Ostapchuk E.S., Korol V.R., Verbakh T.E. Prion diseases. Creutzfeldt–Jakob disease. *Effective Pharmacotherapy (Effektivnaya farmakoterapiya)*. 2024;20(14):50–55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-14-50-55>
29. Baba Y., Sharma R., Thibodeau R., et al. Cerebral cortical restricted diffusion. Reference article. *Radiopaedia.org*. 2022. <https://doi.org/10.53347/rID-86418>
30. Брутян А.Г., Корепина О.С., Абрамова А.А., Белякова-Бодина А.И. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельда–Якоба. *Нервные болезни*. 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-elektroentsefalografii-v-diagnostike-bolezni-kreyttsfeldta-yakoba> [Brutyann A.G., Korepina O.S., Abramova A.A., Belyakova-Bodina A.I. Rol’ elektroentsefalografii v diagnostike bolezni Krejttsfeldta–Jakoba. *Nervnye bolezni*. 2019;4. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-elektroentsefalografii-v-diagnostike-bolezni-kreyttsfeldta-yakoba>
31. Шевчук Д.В., Гришина Д.А., Нужный Е.П., Захарова М.Н. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):68–75. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-68-75>. [Shevchuk D.V., Grishina D.A., Nuzhny E.P., Zakharova M.N. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotype transformation over time and misdiagnosis as motor neuron disease (clinical case report). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics (Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika)*. 2024;16(4):68–75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-68-75>
32. Shin M., Kim D., Heo Y.J., Baek J.W., Yun S., Jeong H.W. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease: a case report. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2023;84(3):745–749. <https://doi.org/10.3348/jksr.2022.0089>
33. Irie K.-I., Honda H., Tateishi T., Mori S., Yamamoto A., Morimitsu M., Shinsuke K., Moritaka T., Kurata S., Kumazoe H.,

- Shijo M., Sasagasako N., Taniwaki T. Dopaminergic neurodegeneration in Gerstmann–Sträussler–Scheinker (P102L) disease: insights from imaging and pathological examination. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1452709. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1452709>
34. Notari S., Appleby B.S., Gambetti P. Variably protease-sensitive prionopathy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;153:175–190. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00010-6>
35. Myskiw J., Bailey-Elkin B.A., Avery K., et al. Characterization of variably protease-sensitive prionopathy by capillary electrophoresis. *Scientific Reports*. 2024;14:27867. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79217-1>
36. Chen Y., Li Y., Zhou Y., Zhao T., Wang N., Sun L., Han J., Ren Z., Wang B., Han X. Fatal familial insomnia: a new case description with response to thoracic sympathetic nerve thermocoagulation and stellate ganglion block. *Sleep Medicine*. 2024;110:102015. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.12.034>
37. Khan Z., Sankari A., Bollu P.C. Fatal familial insomnia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [Updated 2024 Feb 25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482208/>
38. Mahat S., Asuncion R.M.D. Kuru. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [Updated 2023 May 29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559103/>
39. Mead S., Gandhi S., Beck J., Caine D., Gallujipali D., Carswell C., Hyare H., Joiner S., Ayling H., Lashley T., Linehan J.M., Al-Doujaily H., Sharps B., Revesz T., Sandberg M.K., Reilly M.M., Koltzenburg M., Forbes A., Rudge P., Brandner S., Warren J., Wadsworth J.D.F., Wood N., Holton J.L., Collinge J., Gajulapalli R.D. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *The New-England Medical Review and Journal*. 2013;369(20):1904–1914. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1214747>
40. Vitali P., Maccagnano E., Caverzasi E., Henry R.G., Haman A., Torres-Chae C., Johnson D.Y., Miller B.L., Geschwind M.D. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76(20):1711–1719. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821a4439>
41. Steinhoff B.J., Zerr I., Glatting M., Schulz-Schaeffer W., Poser S., Kretschmar H.A. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt–Jakob disease. *Annals of Neurology*. 2004;56(5):702–708. <https://doi.org/10.1002/ana.20262>
42. Zerr I., Bodemer M., Gefeller O., Otto M., Poser S., Wiltfang J., Windl O., Kretschmar H.A., Weber T. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Annals of Neurology*. 1998;43(1):32–40. <https://doi.org/10.1002/ana.410430109>
43. Van Everbroeck B., Green A., Vanmechelen E., Vanderstichele H., Pals P., Cras P., Martin J.J. Markers for Creutzfeldt–Jakob disease in cerebrospinal fluid: tau protein and 14-3-3 protein. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(3):320–327. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.3.320>
44. Atarashi R., Satoh K., Sano K., Fuse T., Yamaguchi N., Ishibashi D., Matsubara T., Nakagaki T., Yamanaka H., Shirabe S., Yamada M., Mizusawa H., Kitamoto T., Klug G., McGlade A., Collins S.J., Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nature Medicine*. 2011;17(2):175–178. <https://doi.org/10.1038/nm.2294>
45. Green A.J.E. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Practical Neurology*. 2019;19(1):49–55. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001935>
46. Mead S. Prion disease genetics. *European Journal of Human Genetics*. 2006;14(3):273–281. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201544>
47. Llewelyn C.A., Hewitt P.E., Knight R.S., Amar K., Cousens S., Mackenzie J., Will R.G. Possible transmission of variant Creutzfeldt–Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417–421. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15486-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15486-X)
48. Ionis Pharmaceuticals. Ionis recommits to prion disease ASO program. CureFFI. 2023 Oct 4. (In Engl.) <https://www.cureffi.org/2023/10/04/ionis-recommits>
49. Jurcau M.C., Jurcau A., Diaconu R.G., Hoge V.O., Nunkoo V.S. A systematic review of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic attempts. *Neurology International*. 2024;16(5):79. <https://doi.org/10.3390/neuroint16050079>
50. University College London (UCL). Prion protein monoclonal antibody PRN100 therapy for Creutzfeldt–Jakob disease. UCL Prion Institute News. 2022 Mar. (In Engl.) <https://www.ucl.ac.uk/prion/news/2022/mar/prion-protein-monoclonal-antibody-prn100-therapy-creutzfeldt-jakob-disease>
51. Takatsuki H., Imamura M., Mori T., Atarashi R. Pentosan polysulfate induces low-level persistent prion infection keeping measurable seeding activity without PrP-res detection in Fukuoka-1 infected cell cultures. *Scientific Reports*. 2022 May 13;12(1):7923. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12049-z>
52. Liu F., Lü W., Liu L. New implications for prion diseases therapy and prophylaxis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2024;17:1324702. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1324702>