

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ (НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР)

Детков А.С.¹,
Павлутин К.А.¹,
Черных Е.М.¹,
Хасанова Н.М.¹,
Гржибовский А.М.^{1, 2, 3}

¹ Северный государственный
медицинский университет (163000,
г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, Россия)

² Северный (Арктический)
федеральный университет имени М.В.
Ломоносова (163002, г. Архангельск,
наб. Северной Двины, д. 17, Россия)

³ Северо-Восточный федеральный
университет им. М.К. Аммосова (677000,
г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Черных Екатерина Михайловна,
e-mail: raduga0302@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Прионные болезни (ПБ) представляют собой группу редких, но смертельных нейродегенеративных заболеваний, вызванных конформационной трансформацией нормального прионного белка в патологическую изоформу. Несмотря на низкую заболеваемость, ПБ остаются серьезной медико-социальной проблемой из-за отсутствия эффективных методов лечения и риска ятрогенной передачи.

Целью обзора является выявление ключевых нерешенных проблем в изучении прионных заболеваний, включая молекулярные механизмы патогенеза, возможности ранней диагностики и перспективные направления терапии, а также определение наиболее актуальных направлений для будущих исследований. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и CyberLeninka за период с 2016 по 2025 год. Отобраны 53 релевантных публикации, включая оригинальные исследования, обзоры и клинические случаи. Анализ выполнен в соответствии с рекомендациями CINAR и критериями SANRA.

Установлено, что современные методы диагностики (RT-QuIC, DWI-MPT) значительно улучшили выявляемость ПБ, однако их внедрение ограничено высокой стоимостью и необходимостью специализированной подготовки. В терапии наиболее перспективными направлениями являются моноклональные антитела (PRN100), антисмысловые олигонуклеотиды и CRISPR/Cas9. Эпидемиологические данные подтверждают снижение случаев вариантной формы болезни Крейтцфельдта – Якоба благодаря мерам биобезопасности, но сохраняются риски, связанные с длительным инкубационным периодом.

Для улучшения диагностики и лечения ПБ необходимо создание национального регистра, развитие лабораторной сети, обучение специалистов и усиление мер биобезопасности. Перспективы исследований связаны с комбинированными терапевтическими подходами и углубленным изучением молекулярных механизмов заболевания.

Ключевые слова: прионные болезни, болезнь Крейтцфельдта – Якоба, патологическая конформация белка, биомаркеры, эпигенетическая регуляция

Статья поступила: 28.04.2025
Статья принята: 02.03.2026
Статья опубликована: 25.03.2026

Для цитирования: Детков А.С., Павлутин К.А., Черных Е.М., Хасанова Н.М., Гржибовский А.М. Прионные болезни: современные представления о патогенезе, диагностике и терапии (нарративный обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 12-26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.2

PRION DISEASES: CURRENT UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT (NARRATIVE REVIEW)

**Detkov A.S.¹,
Pavlutin K.A.¹,
Chernykh E.M.¹,
Khasanova N.M.¹,
Grjibovski A.M.^{1,2,3}**

¹ Northern State Medical University
(Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk 163000,
Russian Federation)

² M.V. Lomonosov Northern (Arctic)
Federal University (Northern Dvina Emb., 17,
Arkhangelsk 163002, Russian Federation)

³ M. K. Ammosov North-Eastern Federal
University (Oyunsky St., 27, Yakutsk
677000, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina M. Chernykh,
e-mail: raduga0302@mail.ru

RESUME

Prion diseases (PD) represent a group of rare yet fatal neurodegenerative disorders caused by the conformational transformation of the cellular prion protein into its pathological isoform. Despite their low incidence, these diseases remain a significant medical and social challenge due to the lack of effective treatments and the risk of iatrogenic transmission.

Purpose of the review was to identify key unresolved issues in PD research, including molecular mechanisms of pathogenesis, opportunities for early diagnosis, and promising therapeutic approaches, as well as to outline the most critical directions for future studies.

A systematic literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, eLibrary, and CyberLeninka databases for the period 2016–2025. Fifty-one relevant publications were selected, comprising original studies, reviews, and clinical cases. The analysis was performed in accordance with CINAR guidelines and SANRA criteria.

Modern diagnostic techniques (RT-QuIC, DWI-MRI) have significantly improved the detection of PD, though their widespread implementation is hindered by high costs and the need for specialized expertise. The most promising therapeutic strategies include monoclonal antibodies (PRN100), antisense oligonucleotides, and CRISPR/Cas9 technology. Epidemiological data confirm a decline in variant Creutzfeldt – Jakob disease (vCJD) cases due to enhanced biosafety measures, though risks associated with prolonged incubation periods persist.

To enhance the diagnosis and treatment of PD, it is essential to establish a national registry, expand laboratory networks, train specialists, and strengthen biosafety protocols. Future research should focus on combined therapeutic strategies and in-depth exploration of the molecular mechanisms underlying these disorders.

Keywords: prion diseases, Creutzfeldt – Jakob syndrome, protein misfolding, biomarkers, epigenetic regulation

Received: 28.04.2025
Accepted: 02.03.2026
Published: 25.03.2026

For citation: Detkov A.S., Pavlutin K.A., Chernykh E.M., Khasanova N.M., Grjibovski A.M. Prion diseases: current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment (narrative review). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 12-26. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.2

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Прионные болезни (ПБ) представляют собой уникальную группу нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с конформационной трансформацией нормального клеточного прионного белка (PrP^C) в его патологическую изоформу (PrP^{Sc}) [1]. Несмотря на относительно низкую заболеваемость спорадической формой болезни Крейтцфельда – Якоба (БКЯ) – 1–2 случая на миллион населения в год [1], эти заболевания остаются серьезной медико-социальной проблемой ввиду их неизбежно летального исхода, уникальных биологических свойств возбудителя и риска ятрогенной передачи.

Современные исследования ПБ берут начало с работ Стэнли Прузинера, который в 1982 году ввел термин «прион» (от англ. «proteinaceous infectious particle») для обозначения принципиально нового класса инфекционных агентов. В отличие от традиционных патогенов (вирусов, бактерий), прионы представляют собой инфекционные белковые частицы, вызывающие группу смертельных трансмиссивных нейродегенеративных заболеваний, включая скрепи у овец и БКЯ у человека. Уникальные свойства прионов, в частности их исключительная устойчивость к ионизирующему излучению, изначально позволили предположить их принципиальное отличие от вирусных частиц. Радиобиологические исследования показали, что размер инфекционного агента значительно меньше типичных вирусов, что объясняет его резистентность к радиации. Эти наблюдения получили экспериментальное подтверждение при выделении из мозга зараженных скрепи хомяков особого белка (PrP), демонстрирующего устойчивость к ограниченному протеолизу протеиназой К. Дальнейшие исследования выявили ключевые характеристики прионов: во-первых, прямую корреляцию между концентрацией PrP и титром инфекционности; во-вторых, кодирование гена *PrP* геномом хозяина; в-третьих, способность нормального клеточного белка трансформироваться в патологическую изоформу. Эти открытия легли в основу современной парадигмы, рассматривающей PrP^{Sc} как конформационно измененную форму эндогенного PrP^C, приобретающую патогенные свойства благодаря изменению третичной структуры при сохранении первичной аминокислотной последовательности. Данный механизм принципиально отличается от классических инфекционных процессов и представляет собой уникальный пример белковой наследственности [2, 3].

Анализ доступной информации о распространенности ПБ в России выявляет существенные пробелы в эпидемиологическом мониторинге этих заболеваний. В отличие от европейских стран с централизованными системами регистрации, такими как Европейская сеть мониторинга БКЯ, в России данные носят фрагментарный характер и основаны преимущественно на единичных публикациях и описаниях клинических случаев.

При этом эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали тревожные тенденции: например, в Великобритании за 28-летний период наблюдений был зарегистрирован 2541 смертельный случай БКЯ. Хотя не до конца понятно, связано ли это с истинным ростом заболеваемости или с улучшением выявления БКЯ, обусловленным совершенствованием методов диагностики и глобальным старением населения [1]. Особую озабоченность вызывает обнаружение субклинического носительства PrP^{Sc} у 1 из 4000 обследованных лиц, что ставит под сомнение адекватность существующих протоколов биобезопасности [1].

Современные диагностические методы, такие как амплификация прионных агрегатов в реальном времени (RT-QuIC) и диффузионно-взвешенная МРТ (DWI-MPT), значительно улучшили прижизненную диагностику ПБ [4–6]. Однако их широкое внедрение сталкивается с рядом ограничений, включая высокую стоимость оборудования и необходимость специализированной подготовки персонала. Поиск новых биомаркеров, таких как α-синуклеин в ликворе и легкая цепь нейрофиламента, хотя и демонстрирует многообещающие результаты [7, 8], требует дальнейшей валидации в крупных клинических исследованиях.

Терапевтические подходы к лечению ПБ остаются крайне ограниченными. Моноклональные антитела (PRN100), антисмысловые олигонуклеотиды (ION717) и методы генетического редактирования (CRISPR/Cas9) представляют собой перспективные направления [9–11], однако их эффективность и безопасность нуждаются в тщательной оценке. Особого внимания заслуживает проблема преодоления гематоэнцефалического барьера и достижения терапевтических концентраций препаратов в центральной нервной системе (ЦНС) [9].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов ПБ, многие аспекты их патогенеза остаются неясными. В частности, требуют дальнейшего изучения роль эпигенетической регуляции [12], значение микроРНК (особенно miR-146a-5p) в развитии нейровоспаления [13], а также связь между прионными и другими нейродегенеративными заболеваниями [14]. Эти пробелы в знаниях существенно ограничивают разработку эффективных методов диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Выявление ключевых нерешенных проблем в изучении ПБ, требующих дальнейшего исследования, путем критического анализа современных данных о молекулярных механизмах патогенеза, возможностях ранней диагностики и перспективных направлениях терапии. Особое внимание уделено противоречиям в существующих концепциях патогенеза, ограничениям современных диагностических методов и барьерам на пути внедрения новых терапевтических подходов. Обзор призван определить наиболее перспективные

направления для будущих исследований, способных существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология исследования разработана в соответствии с современными стандартами подготовки нарративных обзоров, включая рекомендации CINAR [15] и критерии оценки качества SANRA [16]. Осуществлен систематический поиск литературы в международных (PubMed, Google Scholar) и российских (eLibrary, CyberLeninka) научных базах данных за период с 2016 по 2025 года. Поиск проводился с использованием булевых операторов, включая как базовые запросы ("prion diseases" or "Creutzfeldt – Jakob disease" для международных баз, «прионные заболевания» и «болезнь Крейтцфельда – Якоба» для российских), так и специализированные, направленные на конкретные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Особое внимание уделялось публикациям, посвященным современным методам нейровизуализации (МРТ, ЭЭГ), анализу ликвора (включая биомаркеры 14-3-3 белок, тау-белок) и перспективным терапевтическим подходам (PRN100, CRISPR/Cas9, антисмысловые олигонуклеотиды).

Отбор литературы проводился в три этапа с применением строгих критериев включения и исключения для обеспечения научной достоверности и релевантности анализа. На первом этапе из 121 выявленной публикации после анализа заголовков и аннотаций было исключено 47 работ, не соответствующих критериям отбора, таких как тезисы конференций, письма в редакцию и исследования, посвященные исключительно фундаментальным аспектам без клинической интерпретации. На втором этапе проводился полнотекстовый анализ оставшихся 74 статей, по результатам которого для включения в обзор были отобраны 53 наиболее релевантных и методологически обоснованных публикации. Критериями включения стали оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические случаи, содержащие значимую клиническую информацию и имеющие полный текст в открытом доступе. Были включены публикации на английском и русском языках, охватывающие эпидемиологию, патогенез, современные методы диагностики (включая нейровизуализацию, биомаркеры и молекулярные методы), а также новые терапевтические подходы. Исключены работы с недостаточной методологической строгостью, такие как исследования с малой выборкой без статистической значимости, отсутствием контрольных групп в сравнительных анализах, а также дублирующие данные без новых выводов. В окончательный анализ вошли исследования, представляющие наибольшую ценность для клинической практики, включая систематические обзоры, метаанализы,

клинические исследования и обзоры по диагностике и лечению.

Структура и функции прионного белка

Прионный белок существует в двух основных формах: нормальной PrP^C (от англ. common – обычный) и патологической PrP^{Sc} (от англ. scrapie – почесуха овец, скрепи). Клеточный прионный белок (PrP^C) представляет собой консервативный мембраносвязанный гликопротеин, экспрессируемый в большинстве тканей млекопитающих, с наибольшей концентрацией в тканях ЦНС. Этот белок локализуется преимущественно в плазматической мембране нейронов, где он закреплен посредством гликозилфосфатидилинозитольного якоря. Особенно высокая экспрессия PrP^C наблюдается в синаптических терминалях, что указывает на его важную роль в нейрональной коммуникации. Вне нервной системы белок обнаруживается в лимфоидной ткани, сердечной мышце и других органах, хотя его концентрация там на порядок ниже, чем в ЦНС. Он участвует в поддержании гомеостаза металлов (меди, цинка), нейритогенезе, передаче нейронных сигналов, защите от апоптоза, а также в дифференцировке олигодендроцитов и формировании миелина [17]. Патологическая форма PrP^{Sc}, напротив, обладает способностью к саморепликации и накоплению в виде токсичных агрегатов, что приводит к нейродегенерации [17].

Молекулярные механизмы патогенеза

Vallabh S.M. et al. (2020) подчеркивают, что все формы прионных заболеваний (ПЗ), включая БКЯ, фатальную семейную инсомнию (ФСИ) и синдром Герстмана–Штраусслера–Шейнкера (ГШШ), имеют общий молекулярный механизм – патологическую конформацию нормального прионного белка, кодируемого геном *PRNP* [11]. Преобразование в патологическую форму – PrP^{Sc} – остается недостаточно изученным процессом. Предполагается, что ключевую роль могут играть димеризация молекул PrP, дисрегуляция метаболизма меди и вирусные инфекции [17]. Этот процесс сопровождается накоплением токсичных агрегатов, которые вызывают гибель нейронов и нейродегенерацию [18]. Патологический белок PrP^{Sc} способен распространяться через иммунные клетки и лимфоидные органы, достигая ЦНС через кровоток или блуждающий нерв [19]. Внешние факторы, такие как окислительный стресс, воспаление и старение, могут способствовать конверсии PrP^C в PrP^{Sc}, усугубляя патологический процесс [19]. Нейровоспаление играет важную роль в патогенезе ПЗ. Активация микроглии и астроглиоз являются характерными признаками нейродегенерации при таких заболеваниях, как БКЯ. Эти процессы способствуют прогрессированию заболевания, усиливая повреждение нейронов [20].

Эпигенетические механизмы в патогенезе прионных и прионоподобных заболеваний

Современные исследования подчеркивают ключевую роль эпигенетических нарушений в развитии

прионных и прионоподобных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и бокового амиотрофического склероза (БАС). Как показано в работе Hernaiz A. et al. (2022), эти процессы опосредуются через метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и регуляцию микроРНК, формируя общие патогенетические пути [12].

Изменения в метилировании ДНК ассоциированы с накоплением патологических белков. Например, при болезни Альцгеймера гиперметилирование генов *DSCAML1* и *PM20D1* нарушает синаптическую пластичность, а при болезни Паркинсона гипометилирование промотора *SNCA* усиливает агрегацию α -синуклеина. В случае БАС гиперметилирование *C9orf72* коррелирует с подавлением его экспрессии, усугубляя нейродегенерацию. Эти эпигенетические маркеры перспективны для диагностики и мониторинга заболеваний [12].

Важную роль играют и модификации гистонов. Ацетилирование гистона H3 (H3K27), индуцируемое, например, тау-белком при болезни Альцгеймера, нарушает структуру хроматина. Ингибирование гистондеацетилаз, таких как HDAC6, демонстрирует нейропротекторные эффекты при болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, снижая окислительный стресс. Однако при ПЗ, повышенная активность HDAC6 и сиртуина-1, напротив, снижает уровень PrP^{Sc}, что подчеркивает контекстозависимую роль этих ферментов [12].

Таким образом, эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, объединяют патогенез прионных и других нейродегенеративных заболеваний. Их изучение открывает пути для разработки таргетной терапии, направленной на коррекцию эпигенетических дисфункций, а также для поиска новых биомаркеров [12].

Роль микроРНК в патогенезе

МикроРНК представляют собой важные регуляторы экспрессии генов, участвующих в развитии нейродегенеративных заболеваний. В частности, miR-144-3p и miR-22-5p были идентифицированы как общие для всех прионопатологий, что свидетельствует об их ключевой роли в патогенезе. При ПЗ изменения уровня микроРНК обнаруживаются как в ткани головного мозга, так и в плазме крови, что открывает перспективы их использования в качестве биомаркеров для ранней диагностики [12].

В последние годы особый интерес вызывает miR-146a-5p, играющая ключевую роль в модуляции врожденного иммунного ответа и нейровоспаления. Согласно исследованиям Rogue A.I. и Lukiw W.J. (2021), экспрессия miR-146a-5p значительно повышена при болезни Альцгеймера, БКЯ и вирусных энцефалопатиях. Эта микроРНК регулирует активацию Toll-подобных рецепторов, продукцию провоспалительных цитокинов и компонентов системы комплемента, что способствует хроническому нейровоспалению и гибели нейронов [13]. Благодаря своей стабильности в биологических жидкостях, miR-146a-5p рассматривается

как перспективный биомаркер для ранней диагностики, а также как потенциальная мишень для патогенетической терапии [13].

Дополнительные исследования, проведенные Contiliani D.F. et al. (2021), подтверждают, что микроРНК участвуют в регуляции экспрессии PrP^{Sc} и могут влиять на агрегацию его патологической изоформы [21]. Это делает микроРНК перспективными терапевтическими мишенями для модуляции патологического процесса при ПЗ [21]. Таким образом, изучение профиля микроРНК открывает новые возможности для ранней диагностики, мониторинга и разработки таргетных методов лечения ПЗ.

Генетические аспекты прионных заболеваний

Около 15 % случаев ПБ имеют генетическую природу и связаны с мутациями в гене *PRNP*, кодирующем PrP^{Sc} [11]. Эти мутации обладают высокой пенетрантностью и могут приводить к различным формам заболеваний, таким как семейная БКЯ, ФСИ и ГШШ [22]. Наиболее распространенными мутациями являются E200K, D178N и P102L, которые определяют клинические и патологические особенности заболеваний [22]. Полиморфизмы в гене *PRNP*, такие как метионин-метионин в кодоне 129, увеличивают риск развития БКЯ, тогда как полиморфизм в кодоне 219 может оказывать защитное действие [23].

Эпидемиологические и клинико-диагностические особенности прионных заболеваний

БКЯ остаётся редким, но социально значимым ПЗ с глобальной заболеваемостью 1–2 случая на миллион населения в год [1]. Спорадическая БКЯ (сБКЯ), составляющая 85 % случаев, демонстрирует рост заболеваемости в некоторых странах, что связывают с улучшением диагностики и старением населения. Например, в Великобритании за 28 лет зарегистрировано 2541 смерть от БКЯ, с устойчивым ростом спорадических случаев [1]. Вариантная БКЯ (вБКЯ), связанная с эпидемией губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, достигла пика в 2000 году (28 смертей в Великобритании), а всего в мире зафиксировано 231 случай, включая 4 случая передачи при переливании крови. Особую проблему представляет субклиническое носительство патологического прионного белка, обнаруженное у 1 из 4000 обследованных в Великобритании. Наибольший риск ятрогенной передачи связан с нейрохирургическими вмешательствами и применением препаратов гормона роста, хотя последний подтверждённый случай хирургической передачи зарегистрирован в 1974 году [1].

В Европе эпидемиология вБКЯ имеет региональные особенности. В Чехии (2001–2020 гг.) зафиксировано 305 случаев ПБ: 84 % — сБКЯ, 13 % — генетические формы, 3 % — ГШШ. Тестирование доноров роговицы (с 2007 г.) не выявило контаминации среди 6590 образцов [24]. В Великобритании Национальным отделом исследований и надзора за БКЯ обнаружены возрастные различия при сБКЯ: у пожилых (>80

лет) — быстрое прогрессирование, высокая чувствительность RT-QuIC (92 %), но низкая информативность MPT (67 %) [25]; у молодых (≤ 50 лет) — более длительное течение, преобладание нейропсихиатрических симптомов (37 % vs 22 %) и умеренно сниженная чувствительность RT-QuIC (82 %) [26]. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, в ЕС/ЕЭЗ за 2018–2022 гг. выявлено лишь два случая вБКЯ, что подтверждает эффективность мер по предотвращению передачи прионов через пищевую цепь (с 1980-х). Основной путь заражения — употребление инфицированного мяса, тогда как ятрогенная передача (переливание крови, трансплантация) крайне редка. Окончательный диагноз вБКЯ возможен только посмертно, хотя современные методы (например, RT-QuIC) позволяют детектировать прионы в биожидкостях [27]. Несмотря на низкую заболеваемость, сохраняются риски, связанные с длительным инкубационным периодом у носителей гетерозиготного генотипа *PRNP* (кодон 129), поэтому ECDC рекомендует продолжать мониторинг и соблюдать меры биобезопасности [28].

В Азии эпидемиология и генетика БКЯ имеют свои особенности. В Китае зарегистрировано >2100 случаев прионных болезней (88,7 % — сБКЯ), средний возраст дебюта — 62 года. Генетические формы (11,3 %) ассоциированы с этнически специфичными мутациями *PRNP* (T188K, E200K, P102L), причём выживаемость варьируется от 16 месяцев при P102L (ГШШ) до 4–6 месяцев при T188K/E200K [27]. В Японии и Южной Корее преобладает сБКЯ, тогда как ятрогенные случаи БКЯ редки и связаны с контаминированными трансплантатами. Уникальные патогенные варианты *PRNP* в регионе подчёркивают необходимость совершенствования эпиднадзора [29, 30].

Анализ доступных данных о распространённости ПБ в России выявляет существенные пробелы в эпидемиологическом мониторинге этих заболеваний. В отличие от европейских стран с централизованными системами регистрации (такими как EuroCJD), российские данные носят фрагментарный характер и основываются преимущественно на описаниях единичных случаев или небольших серий (3–4 наблюдения), тогда как систематические эпидемиологические исследования отсутствуют [1, 31, 32]. По имеющимся оценкам, заболеваемость сБКЯ в России составляет 0,5–1 случай на 1 млн. населения в год, что ниже среднемировых показателей (1–2 случая на миллион) и европейских данных (1–1,5 случая на 1 млн.) [1, 31]. Однако эта разница, скорее всего, отражает проблемы диагностики, а не истинные эпидемиологические различия.

Региональные исследования в России демонстрируют значительные расхождения в показателях выявляемости. В Республике Саха (Якутия) за пятилетний период (2014–2019 гг.) было зарегистрировано 4 вероятных случая сБКЯ с расчётной заболеваемостью 0,82 на 1 миллион населения в год [31]. В Московской области за 2019–2021 гг. одно исследование описывает 3 случая БКЯ, при этом характерные нейровизуализационные

признаки при DWI-MPT выявлялись у всех пациентов, но патогномоничные изменения ЭЭГ — лишь в одном случае [32]. Такие различия могут свидетельствовать как о реальных территориальных особенностях распространённости ПБ, так и о неравномерном уровне диагностических возможностей в разных регионах России. Экстраполяция этих данных на всю страну (146 млн. населения) даёт ориентировочную цифру около 219 случаев БКЯ в год, что значительно превышает официальные показатели [31, 32].

Основные проблемы диагностики ПБ в России включают отсутствие патоморфологического подтверждения диагнозов, частые первичные диагностические ошибки из-за недостаточной осведомлённости врачей о клинических проявлениях этих заболеваний, а также ограниченную доступность современных методов диагностики. Ключевые технологии, такие как RT-QuIC в комбинации с DWI-MPT, доступны лишь в нескольких специализированных центрах, преимущественно в Москве и Санкт-Петербурге. Генетическое тестирование мутаций гена *PRNP*, позволяющее выявлять наследственные формы ПБ, также проводится далеко не во всех регионах страны [31, 32].

Особую проблему представляет диагностика наследственных форм ПБ (семейной БКЯ, ГШШ, ФСИ). В европейской практике на эти формы приходится около 10–15 % всех случаев ПБ, тогда как в России они выявляются крайне редко, что, скорее всего, отражает недостаточное использование генетических методов диагностики, а не истинно низкую распространённость наследственных форм [31].

Сравнение с европейскими данными выявляет несколько ключевых различий. В Европе действуют централизованные системы мониторинга (EuroCJD, национальные регистры) и предусмотрено обязательное патологоанатомическое подтверждение диагноза, что повышает достоверность статистики. Современные методы диагностики (RT-QuIC, анализ биомаркеров ликвора, генетическое тестирование) в Европе доступны значительно шире. Кроме того, европейские данные включают информацию о ятрогенных и вариантных формах ПБ, тогда как в России такие случаи официально не регистрируются [31, 32].

Перспективы улучшения эпидемиологического мониторинга ПБ в России связаны с несколькими направлениями: созданием национального регистра ПБ по аналогии с EuroCJD; внедрением современных диагностических протоколов в региональных медицинских центрах; повышением квалификации врачей в области диагностики редких нейродегенеративных заболеваний; развитием межлабораторного сотрудничества для обеспечения качества диагностических исследований. Таким образом, существующие данные не позволяют сделать однозначных выводов об истинной распространённости ПБ в России. Имеющаяся статистика, скорее всего, значительно занижает реальные показатели заболеваемости. Решение этой проблемы требует системных изменений в организации медицинской помощи пациентам с нейродегенеративными

заболеваниями, а также развития специализированной диагностической инфраструктуры.

Прионоподобные механизмы и при других нейродегенеративных заболеваниях

Накопление в ЦНС белков с патологической конформацией является ключевым признаком нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера такими белками выступают амилоид- β и гиперфосфорилированный тау-белок, тогда как при ПЗ накапливается PrP^{Sc}. Исследования Zhu C. и Aguzzi A. (2021) демонстрируют, что современные технологии позволяют изучать структуру PrP^{Sc} с высоким разрешением, что способствует углублённому пониманию механизмов нейродегенерации [3].

ПБ, включая БКЯ, скрепи у овец и коз, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота и хроническую истощающую болезнь у оленей, характеризуются накоплением PrP^{Sc} в ЦНС. Эти заболевания обладают уникальной способностью передаваться как внутри вида, так и между видами, что отличает их от других нейродегенеративных расстройств. Ritchie D.L. и Barria M.A. (2021) рассматривают ПБ как уникальные трансмиссивные агенты и подчёркивают их значение в качестве модели для изучения нейродегенеративных процессов [33].

Хотя эпидемиологические данные не подтверждают инфекционную природу большинства нейродегенеративных заболеваний, экспериментальные исследования показывают, что патогенные белки, такие как амилоид- β и тау-белки, могут распространяться *in vivo* и *in vitro* по механизму, сходному с прионным. Это вызывает опасения, что белки с патологической конформацией, не относящиеся к прионам, могут в редких случаях передаваться между людьми после длительных инкубационных периодов, особенно в результате медицинских вмешательств [33].

Anderson K.N. et al. (2021) анализируют сходство между прионопатиями и нейродегенеративными нарушениями, связанными с аномальным сворачиванием белков. Например, при болезни Альцгеймера амилоид- β и тау-белки способны распространяться по мозгу, вызывая прогрессирующую дегенерацию нейронов. Аналогичные процессы выявлены при болезни Паркинсона, где α -синуклеин формирует тельца Леви, а также при болезни Гентингтона, характеризующейся накоплением мутантного белка хантингтина [14].

Множественная системная атрофия (МСА), относящаяся к α -синуклеинопатиям, представляет собой быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся образованием фибриллярных агрегатов α -синуклеина в глиальных цитоплазматических включениях, преимущественно в олигодендроцитах. Эти агрегаты приводят к мульти-системной нейродегенерации, активации глии и демиелинизации. Jellinger K.A. et al. (2021) обсуждают гипотезу о прионоподобных свойствах α -синуклеина, который может распространяться посредством саморепликации и межклеточной передачи. Однако,

несмотря на сходство с прионами, доказательств того, что МСА является прионным заболеванием, недостаточно. Эксперименты на трансгенных мышах показали, что α -синуклеин из МСА способен индуцировать патологию, но не всегда приводит к образованию характерных глиальных цитоплазматических включений. Кроме того, отсутствуют данные о передаче МСА между людьми, что ставит под сомнение её классификацию как ПБ [34].

Помимо нейродегенеративных заболеваний, PrP^{Sc} может играть роль в патофизиологии аффективных расстройств, таких как депрессия и биполярное расстройство. Chrobak A.A. et al. отмечают, что PrP^{Sc} участвует в регуляции нейротрансмиссии, синаптической пластичности и когнитивных функций. Его дефицит ассоциирован с депрессивно подобным поведением и нарушениями сна, что делает его перспективным биомаркером для диагностики и прогноза аффективных расстройств [35].

Классификация ПБ

ПБ можно классифицировать на три основные группы: спорадические, наследственные и приобретенные формы. Каждая из форм имеет свои уникальные эпидемиологические, клинические и молекулярные особенности.

Спорадические формы. Спорадические ПБ развиваются без явных внешних причин и составляют подавляющее большинство (85–90 %) случаев ПЗ у человека. Согласно критериям NCJDRSU, диагноз вероятной сБКЯ требует сочетания быстро прогрессирующей деменции с двумя из четырёх неврологических симптомов (мио-клонии, мозжечковые нарушения, экстрапирамидные расстройства, зрительные нарушения) и либо характерными изменениями на ЭЭГ, либо специфическими находками на МРТ (гиперинтенсивность в базальных ганглиях или коре) [36].

Современные исследования, проведённые Ritchie D.L. и Smith C. (2025), позволили детально охарактеризовать патологический спектр сБКЯ. На основе молекулярных и гистопатологических особенностей было выделено шесть основных подтипов заболевания. Классификация учитывает типы PrP^{Sc} и полиморфизм кодона 129 гена *PRNP* (метионин/валин). К выделенным подтипам относятся MM1/MV1, MM2-кортикальный, MM2-таламический, MV2, VV1 и VV2, каждый из которых обладает уникальными клиническими и патоморфологическими характеристиками [37].

Примерно у 10 % пациентов с сБКЯ наблюдаются эпилептические приступы, среди которых преобладают фокальные моторные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Электроэнцефалографические исследования могут выявлять периодические латерализованные или генерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs, GPEDs), которые в некоторых случаях предшествуют появлению типичных периодических острых волн. Патогенетические механизмы эпилептогенеза при сБКЯ связаны с утратой функции PrP^{Sc} и накоплением его аномально свёрнутой изоформы [38].

Наследственные формы. Наследственные прионные болезни вызваны мутациями гена *PRNP*, который кодирует прионный белок PrP. Эти мутации передаются по наследству и повышают риск развития прионных заболеваний. Примерами наследственных форм являются ГШШ и ФСИ. ГШШ характеризуется прогрессирующей атаксией и деменцией, тогда как ФСИ приводит к полной потере способности спать и в конечном итоге к смерти. Мутация D178N в гене *PRNP* является ключевым диагностическим маркером для ФСИ [39].

Takada L.T. et al. (2018) отмечают, что генетические ПБ могут проявляться как быстро прогрессирующими формами с деменцией, атаксией, миоклонусом и другими двигательными нарушениями, приводящими к летальному исходу в течение нескольких месяцев, так и более медленными формами с легкими когнитивными нарушениями, атаксией или паркинсонизмом, которые позже переходят в деменцию. Современные методы диагностики, такие как DWI-MPT и анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с использованием RT-QuIC, значительно улучшили выявление генетических ПБ, хотя их чувствительность варьирует в зависимости от типа мутации и возраста пациента [40].

Приобретенные формы. Приобретенные ПЗ человека развиваются в результате экзогенного попадания патогенных прионных белков в организм. Согласно современным данным, выделяют две основные формы таких заболеваний: ятрогенная БКЯ, возникающую вследствие медицинских вмешательств, и вБКЯ, связанную с алиментарным путем заражения [2, 41, 42].

Ятрогенная БКЯ может передаваться через различные медицинские процедуры. Основными путями передачи являются: трансплантация инфицированных биологических материалов (роговицы, твердой мозговой оболочки), использование контаминированных нейрохирургических инструментов и стереотаксических электродов, а также применение препаратов гормона роста человеческого происхождения. Клиническая картина ятрогенной БКЯ аналогична спорадической форме заболевания, однако длительность инкубационного периода значительно варьирует в зависимости от пути инфицирования. Наиболее короткий инкубационный период (16–28 месяцев) наблюдается при прямом контакте с нервной тканью, в то время как при периферическом введении гормона роста он может достигать 30 лет [42]. Особую эпидемиологическую значимость имеют случаи трансфузионной передачи при переливании крови от доноров с вБКЯ, зарегистрированные во время эпидемии в Великобритании [2].

Вариантная форма БКЯ, ассоциированная с употреблением мяса крупного рогатого скота, инфицированного возбудителем губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, имеет характерные клинико-диагностические особенности. В соответствии с современными диагностическими критериями, к ключевым признакам вБКЯ относятся: прогрессирующие нейропсихиатрические нарушения (депрессия, тревожные расстройства, апатия), неврологическая симптоматика (атаксия, миоклонус, деменция) продолжительностью более

6 месяцев при отсутствии альтернативного диагноза [41]. Важное значение в диагностике имеет нейровизуализация: характерным МРТ-признаком вБКЯ считается двусторонний гиперинтенсивный сигнал от пульвинарных ядер. В сложных диагностических случаях может быть показана тонзиллярная биопсия [41].

Современные эпидемиологические исследования подчеркивают необходимость продолжения активного надзора за вБКЯ в связи с потенциальными отдаленными последствиями эпидемии губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота. Особую озабоченность вызывает обнаружение прионных белков в лимфоидной ткани при спорадических формах заболевания, что требует пересмотра существующих протоколов биологической безопасности в медицинской практике [2, 41].

Диагностика ПБ

Диагностика ПБ представляет собой сложную задачу из-за редкости этих заболеваний, отсутствия специфичных ранних маркеров и разнообразия клинических проявлений. В настоящее время диагностика ПБ основывается преимущественно на посмертном исследовании тканей ЦНС. Как отмечают Кальнов С.Л. и соавт. (2020), все валидированные и официально утверждённые методы, за исключением биопробы, требуют анализа образцов головного или спинного мозга с использованием гистологических и иммунологических методик, включая иммуногистохимический анализ, иммуноферментный анализ, иммунохроматографию и иммуноблоттинг [43].

Ключевой проблемой диагностики ПБ является необходимость выявления PrP^{Sc}, который служит единственным специфическим маркером заболевания. Как подчёркивают исследователи, чувствительность и специфичность существующих методов напрямую зависят от свойств используемых моноклональных антител [43]. Диагностический процесс включает комплексный подход, объединяющий клинические, инструментальные и лабораторные методы, а также генетическое тестирование для выявления наследственных форм.

Клинические проявления

ПЗ характеризуются гетерогенностью клинических проявлений, включающих неврологические и психиатрические симптомы, прогрессирующие по мере развития болезни. Основные клинические признаки представлены в таблице 1, они варьируют в зависимости от формы заболевания (спорадическая, наследственная, ятрогенная, вариантная БКЯ) [44, 45]. Сравнительная характеристика форм ПЗ представлена в таблице 2.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностика ПБ базируется на комплексном подходе, включающем анализ ЦСЖ, инструментальные методы и молекулярные технологии [1, 37]. В ликворе ключевыми биомаркерами выступают белок 14-3-3 (детектируется у 77 % пациентов с сБКЯ) [46], тау-белок (повышен у 87 % больных и коррелирует с продолжительностью заболевания) [47], а также α -синуклеин,

уровень которого при БКЯ достоверно превышает показатели при других нейродегенеративных патологиях (чувствительность 89 %, специфичность 92 %) [7]. Среди инструментальных методов наибольшую диагностическую ценность имеет DWI-MPT, демонстрирующая чувствительность 91 % (95% ДИ: 84–95%) и специфичность 97 % (95% ДИ: 94–99%) для сБКЯ [5, 6]. ЭЭГ, напротив, обладает ограниченной информативностью (чувствительность 66 %) и выявляет характерные электрофизиологические паттерны лишь на поздних стадиях болезни [4, 48]. Сравнительная характеристика инструментальных методов при диагностике сБКЯ и локализация патологических изменений при сБКЯ по данным DWI-MPT представлены в таблицах 3 и 4, соответственно [4–6, 48].

Прорыв в диагностике связан с внедрением методов амплификации патологических прионных белков, таких как RT-QuIC (чувствительность > 90 % для типичных форм сБКЯ при специфичности 100 %) [17, 49] и циклическая амплификация патологической конформации белка, которая имеет почти 100 % специфичность для вБКЯ [17]. RT-QuIC адаптирован для неинвазивной диагностики через назальные мазки с чувствительностью 97 % [5], что упрощает раннее выявление. Для наследственных форм прионных заболеваний критически важно генетическое тестирование мутаций гена *PRNP* (E200K, D178N, P102L) [22]. Диагностическая ценность лабораторных методов представлена в таблице 5 [4, 7, 44, 47], а эффективность RT-QuIC при разных формах ПБ в таблице 6 [17, 49, 50, 51].

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Симптоматика	Частота (%)	Характерные особенности	Дифференциально-диагностическое значение
<i>Когнитивные нарушения</i>			
Быстро прогрессирующая деменция	90–100	Развитие за недели–месяцы	Патогномичный симптом сБКЯ
<i>Неврологические симптомы</i>			
Миоклонии	70–80	Асинхронные подергивания, гиперэкplexия	Патогномичный признак на поздних стадиях
Мозжечковые нарушения	60–70	Атаксия, дизартрия, интенционный тремор	Чаще при сБКЯ, чем при ятрогенной БКЯ
Экстрапирамидные расстройства	–	Ригидность, брадикинезия	Могут имитировать болезнь Паркинсона
Зрительные нарушения	20–30	Корковая слепота, галлюцинации	Ранний признак при варианте Хайденхайна сБКЯ
<i>Психиатрические симптомы</i>			
Депрессивные состояния	41,9	Наиболее частая ошибочная диагностика	Могут предшествовать неврологической симптоматике
Психотические симптомы	23,3		
Биполярное расстройство	11,6		

TABLE 1
CLINICAL MANIFESTATIONS OF PRION DISEASES

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клиническая характеристика	Спорадическая БКЯ	Вариантная БКЯ	Наследственные формы (ГШШ/ФСИ)
Основные симптомы	Деменция + миоклонии + атаксия	Психиатрические симптомы + таламические нарушения	Мозжечковые (ГШШ) или инсомнические (ФСИ) симптомы
Средняя продолжительность	4–6 месяцев	12–14 месяцев	Годы
Типичные диагностические ошибки	Болезнь Альцгеймера, энцефалит	Депрессия, психоз	Атакии другой этиологии, парасомнии
Патогномичные признаки	Периодические комплексы на ЭЭГ, гиперинтенсивность в коре и стриатуме на DWI-MPT	«Пульвинарный знак» на МРТ (гиперинтенсивный сигнал в T2/FLAIR-режиме)	Семейный анамнез, специфические мутации

TABLE 2
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PRION DISEASE FORMS

ТАБЛИЦА 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СБКЯ**

TABLE 3

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS
OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS
FOR SPORADIC CJD**

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Ключевые диагностические признаки	Ограничения
DWI-MPT	91 (84–95)	97 (94–99)	Гиперинтенсивность в коре (60%), стриатуме (60%), таламусе (21%)	Менее чувствителен при атипичных подтипах
КТ	<50	-	Исключение структурных поражений	Низкая информативность для прямого диагноза
ЭЭГ	66	-	Периодические комплексы (поздние стадии)	Низкая чувствительность на ранних стадиях

ТАБЛИЦА 4

**ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ПРИ СБКЯ ПО ДАННЫМ DWI-MPT**

TABLE 4

**LOCALIZATION OF PATHOLOGICAL CHANGES
IN SPORADIC CJD ACCORDING TO DWI-MRI FINDINGS**

Локализация поражения	Частота выявления (%)	Клиническое значение	Сравнение с другими методами
Неокортекс + стриатум	60%	Наиболее характерный паттерн для СБКЯ, особенно подтипов MM1/MV1	DWI более чувствителен, чем CSF 14-3-3 и ЭЭГ
Изолированный неокортекс	30%	Чаще встречается при атипичных подтипах (VV2, MV2)	DWI выявляет изменения раньше, чем ЭЭГ
Таламус	21%	Может указывать на вариантную БКЯ	Менее специфичен, требует дифференциальной диагностики
Мозжечок	8%	Чаще при атаксических формах	MPT более информативен, чем КТ
Изолированный стриатум	7%	Редкий паттерн, требует исключения других причин	DWI превосходит CSF-анализ на ранних стадиях

ТАБЛИЦА 5

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ
МЕТОДОВ**

TABLE 5

DIAGNOSTIC VALUE OF LABORATORY METHODS

Биомаркер/метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Клиническая значимость
CSF 14-3-3	77	-	подтверждение СБКЯ
CSF тау-белок	87	-	корреляция с длительностью болезни
CSF α-синуклеин	89 (80-95)	92 (86-95)	SMD=1.98 vs контроль
RT-QuIC (CSF)	>90 (MM1/MV1)	100	включен в критерии США
RT-QuIC (назальный)	97	100	неинвазивная альтернатива

ТАБЛИЦА 6

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ RT-QUIC ПРИ РАЗНЫХ
ФОРМАХ ПБ**

TABLE 6

**EFFICACY OF RT-QUIC ACROSS DIFFERENT PRION
DISEASE FORMS**

Форма ПБ	Чувствительность (%)	Примечания
сБКЯ MM1/MV1	>90	оптимальная эффективность
сБКЯ MM2C/VV1	70-80	сниженная чувствительность
генБКЯ (E200K)	85	зависит от мутации
ФСИ/ГШШ	<50	ограниченная применимость
вБКЯ (кровь)	89	требуется специфических субстратов

Перспективные направления включают разработку анализов крови на основе биомаркеров, таких как легкая цепь нейрофиламента и соотношение t-tau/p-tau [8], а также усовершенствование иммунохимических методов с использованием моноклональных антител [43]. Оптимальные диагностические алгоритмы предполагают комбинацию методов: для сБКЯ — DWI-MPT + RT-QuIC + анализ ликвора [5, 49, 52], для вБКЯ — MPT с оценкой «пульвинарного знака» и циклическая амплификация патологической конформации белка [15, 41]. Эти стратегии, основанные на современных исследованиях, позволили значительно улучшить прижизненную диагностику заболеваний, которые ранее верифицировались исключительно посмертно [43, 52].

Современные подходы к лечению ПБ

ПБ остаются неизлечимыми нейродегенеративными заболеваниями, при этом современные терапевтические подходы в основном ограничиваются поддерживающей и паллиативной помощью. Основные сложности в разработке эффективного лечения связаны с отсутствием иммунного ответа на прионы, их исключительной устойчивостью к дезинфекции и сложностью патогенеза, обусловленного конформационной трансформацией PrP^{Sc} в PrP^{Sc} [41]. Как отмечают Watson N. et al. (2021), проведение клинических испытаний существенно затруднено редкостью заболеваний, быстрым прогрессированием и необратимым характером нейродегенерации к моменту постановки диагноза [41]. Среди современных терапевтических стратегий наиболее перспективными представляются три основных направления: малые молекулы и репозиционированные препараты, иммунотерапевтические методы и генетические методы терапии. Малые молекулы (2-аминотиазолы, бензоксазолы, циклические тетрапирролы) демонстрируют выраженную антиприонную активность *in vitro* и *in vivo*, однако их клиническое применение ограничено токсичностью и низкой биодоступностью. Репозиционированные препараты (доксикалин, флупиртин) показали лишь умеренную эффективность [42]. Иммунотерапевтические подходы, в частности использование моноклональных антител PRN100, позволяют снижать уровень PrP^{Sc} и временно стабилизировать состояние пациентов, однако не останавливают прогрессирование заболевания [9, 53]. При этом антитела, направленные на N-концевой домен PrP^{Sc} (например, POM2), ускоряют деградацию PrP^{Sc}, тогда как антитела к глобулярному домену могут вызывать нейротоксичность [53]. Особый интерес представляют генетические методы терапии: антисмысловые олигонуклеотиды, снижающие экспрессию PrP^{Sc}, демонстрируют увеличение выживаемости модельных животных на 98 % [10], причём препарат ION-717 в настоящее время проходит клинические испытания фазы 1/2a (NCT06153966) [10]. Технология CRISPR/Cas9 исследуется для редактирования гена *PRNP*, однако пока находится на доклинической стадии разработки [11]. Клиническое исследование

PRN100 (Mead S. et al., 2022) показало, что препарат может достигать терапевтических концентраций в ЦНС (9.9-27.4 мкг/г в ткани мозга), вызывая временную стабилизацию симптомов у 3 из 6 пациентов с БКЯ [9]. Нейропатологический анализ выявил изменённое распределение PrP^{Sc} и развитие церебрального амилоидоза, что требует дальнейшего изучения [8]. Таким образом, современные стратегии лечения (антисмысловые олигонуклеотиды, иммунотерапия) направлены преимущественно на подавление PrP^{Sc}, однако их эффективность ограничена поздней диагностикой. Наиболее перспективными для досимптоматического вмешательства, особенно при наследственных формах (ФСИ, ГШШ), представляются генетические методы (антисмысловые олигонуклеотиды, CRISPR) [10, 11], тогда как поддерживающая терапия остаётся основой помощи пациентам на текущем этапе [10, 41].

Перспективы исследований ПБ

Исследования ПБ носят междисциплинарный характер, объединяя достижения молекулярной биологии, неврологии и фармакологии, и активно развиваются по трем ключевым направлениям, каждое из которых имеет важное значение для понимания и лечения этих заболеваний.

Разработка новых диагностических маркеров

Одной из наиболее актуальных задач остается создание высокочувствительных и специфичных методов ранней диагностики. В последние годы, значительный прогресс достигнут благодаря внедрению технологии RT-QuIC, которая позволяет обнаруживать патологические прионные белки в биологических жидкостях (например, в ЦСЖ) с высокой точностью. Этот метод открывает принципиально новые возможности для доклинической диагностики, что имеет критическое значение для своевременного начала терапевтических вмешательств. Важно подчеркнуть, что дальнейшее совершенствование диагностики требует комплексного подхода, включающего стандартизацию диагностических протоколов на национальном уровне, создание сети референс-центров, оснащенных современным оборудованием для проведения ПЦР-анализа, секвенирования гена *PRNP* и иммуноблоттинга, а также внедрение обязательного патоморфологического исследования всех случаев нейродегенеративных заболеваний с неясной этиологией. Особую значимость приобретает развитие системы биобанков для долгосрочного хранения и изучения образцов тканей и биологических жидкостей пациентов с ПБ.

Поиск терапевтических мишеней

В терапевтическом аспекте современные исследования концентрируются на трех основных стратегиях. Первая связана с поиском и разработкой малых молекул, способных эффективно блокировать конформационный переход PrP^{Sc} в PrP^{Sc}, либо ускорять клиренс последнего. Вторая стратегия предполагает использование достижений иммунотерапии, в частности, применение моноклональных антител (таких как PRN100), специфически нацеленных на прионные

белки. Третье, наиболее инновационное направление, основано на технологиях генетического редактирования (CRISPR/Cas9) и использовании антисмысловых олигонуклеотидов для подавления экспрессии гена *PRNP*. Учитывая исключительную сложность патогенеза ПБ, наиболее перспективными представляются комбинированные подходы, воздействующие одновременно на несколько ключевых звеньев заболевания. Для успешной реализации этих стратегий необходимо создание системы мониторинга эффективности экспериментальных терапий через централизованный регистр пациентов, разработка программ скрининга групп риска (включая пациентов с семейными формами ПБ и реципиентов донорских тканей), а также внедрение протоколов постконтактной профилактики для медицинского персонала.

Роль прионов в других нейродегенеративных заболеваниях

Особый интерес представляет изучение роли прионоподобных механизмов в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и различных таупатий. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о существовании общих молекулярных механизмов, лежащих в основе этих патологий. Исследования дрожжевых прионов (например, [PSI⁺]) предоставляют уникальные возможности для понимания фундаментальных закономерностей агрегации амилоидогенных белков. Эти исследования не только углубляют наши представления о механизмах нейродегенерации, но и создают основу для разработки универсальных терапевтических стратегий, применимых к широкому спектру заболеваний. Для максимальной реализации этого потенциала требуется интеграция данных по ПБ в исследования других нейродегенеративных заболеваний, развитие системы междисциплинарных консилиумов с участием неврологов, патологов и генетиков, а также совершенствование учета ятрогенных рисков в системе эпидемиологического надзора.

Ограничения исследования

Несмотря на тщательный методологический подход, настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов:

- Охват источников: поиск проводился только в четырех основных базах данных (PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka), что могло привести к пропуску релевантных исследований из других специализированных библиометрических баз данных, к которым отсутствует доступ.
- Языковая предвзятость: в обзор включены преимущественно англоязычные и русскоязычные публикации, что может ограничивать представленность данных из других регионов, где эпидемиология прионных болезней может иметь уникальные особенности (например, страны Африки или Латинской Америки).
- Доступность данных: в анализ не вошли препринты и неопубликованные результаты исследований,

что могло привести к недооценке новейших разработок в области диагностики и терапии прионных заболеваний.

- Географическая репрезентативность: представленные эпидемиологические данные в основном отражают ситуацию в развитых странах (Великобритания, Чехия, Китай), тогда как информация по развивающимся регионам остается ограниченной, что может исказить глобальную картину заболеваемости.
- Практическая применимость: при обсуждении современных диагностических (RT-QuIC) и терапевтических (CRISPR/Cas9) подходов недостаточно рассмотрены вопросы их доступности и внедрения в различных системах здравоохранения.

Учет этих ограничений важен при интерпретации результатов и планировании будущих исследований, направленных на более всестороннее изучение прионных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования ПБ выявили новые ключевые аспекты их патогенеза, включая роль эпигенетических механизмов (метилирование ДНК, модификации гистонов) и регуляторных микроРНК (miR-146a-5p), которые могут служить перспективными биомаркерами. Диагностика значительно продвинулась благодаря внедрению высокочувствительных методов: RT-QuIC (97 % чувствительности при анализе обонятельного эпителия), DWI-MPT (91 % эффективность для сБКЯ) и новых биомаркеров (α -синуклеин, легкая цепь нейрофиламента).

В терапии наиболее перспективными направлениями являются моноклональные антитела (PRN100), генетическое редактирование (CRISPR/Cas9) и репозиционированные препараты (доксикалин). Эпидемиологические данные подтверждают снижение случаев ВБКЯ благодаря мерам биобезопасности, хотя сохраняются риски длительного инкубационного периода.

Исследования ПБ создают основу для будущих прорывов, но требуют системного подхода к эпидемиологическому мониторингу. Основываясь на данных представленного обзора, мы рекомендуем создание национального регистра ПБ по аналогии с EuroCJD, развитие лабораторной сети для обеспечения доступности RT-QuIC, генетического тестирования и нейровизуализации, обучение врачей (неврологов, инфекционистов, патологоанатомов) по диагностике ПБ, усиление мер биобезопасности в медицинских учреждениях и лабораториях, сотрудничество с международными базами данных для обмена опытом и стандартизации диагностики. Совершенствование эпидемиологического надзора за ПБ должно включать унификацию диагностики, централизацию учета и внедрение современных технологий. Это позволит не только улучшить выявляемость заболеваний, но и ускорить разработку эффективных методов лечения.

Таким образом, несмотря на имеющиеся трудности, включая отсутствие радикальных методов лечения, современные исследования создают прочную основу для будущих прорывов в области понимания, диагностики и терапии ПБ. Перспективы дальнейшего развития этой области связаны с разработкой комбинированных терапевтических подходов, оптимизацией методов иммунотерапии, внедрением новых диагностических алгоритмов и созданием комплексной системы эпидемиологического надзора. Реализация этих направлений требует консолидации усилий исследователей, клиницистов и организаторов здравоохранения на национальном и международном уровнях.

Финансирование

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(1): e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2
- Заваденко Н.Н., Хондкарян 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): 88-95. [Zavadenko NN, Khondkaryan GSh, Bembeeva RTs, Kholin AA, Saverskaya EN. Human prion diseases: current issues. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(6): 88-95. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181186188
- Zhu C, Aguzzi A. Prion protein and prion disease at a glance. *J Cell Sci*. 2021; 134(1): jcs245605. doi: 10.1242/jcs.245605
- Knight R. Clinical diagnosis of human prion disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020; 175: 1-18. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.07.006
- Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S. Diffusion-Weighted Imaging is Key to Diagnosing Specific Diseases. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2021; 29: 163-83. doi: 10.1016/j.mric.2021.02.001
- Park HY, Kim M, Suh CH, Kim SY, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31(9): 6883-94. doi: 10.1007/s00330-021-08031-4
- Kong Y, Chen Z, Wang X, Wang W, Zhang J. Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein in Creutzfeldt-Jakob Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2022; 89(2): 493-503. doi: 10.3233/JAD-220425
- Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(4): 473. doi: 10.3390/medicina58040473
- Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, Mok T, Nihat A, Hyare H, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol*. 2022; 21(4): 343-54. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5
- Benavente R, Morales R. Therapeutic perspectives for prion diseases in humans and animals. *PLoS Pathog*. 2024; 20(12): e1012676. doi: 10.1371/journal.ppat.1012676
- Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 361-8. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30029-9
- Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, Martin-Burriel I. Epigenetic Changes in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12609. doi: 10.3390/ijms232012609
- Pogue AI, Lukiw WJ. microRNA-146a-5p, Neurotropic Viral Infection and Prion Disease (PrD). *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9198. doi: 10.3390/ijms22179198
- Anderson KN, Overcast WB, Brosch JR, Graner BD, Veronesi MC. Prionopathies and Prionlike Protein Aberrations in Neurodegenerative Diseases. *Neurographics*. 2021; 11(2): 127-48. doi: 10.3174/ng.2102001
- Мирошников А.Б., Хадарцев А.А., Павлов Е.А., Шевцов А.В., Рыбакова П.Д., Мештель А.В., и др. Разработка и обоснование руководства для нарративных обзоров литературы: контрольный список CINAR. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024; 6(4-2). [Miroshnikov AB, Khadartsev AA, Pavlov EA, Shevtsov AV, Rybakova PD, Meshtel AV, et al. Development and justification of a guide for narrative literature reviews: the CINAR checklist. *Journal of New Medical Technologies*. 2024; 6(4-2). (In Russ.)]. doi: 10.24412/2075-4094-2024-6-4-2
- Baethge C, et al. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019; 4: 5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8
- Nafe R, Arendt CT, Hattingen E. Human prion diseases and the prion protein – what is the current state of knowledge? *Transl Neurosci*. 2023; 14: 20220315. doi: 10.1515/tnsci-2022-0315
- Baiardi S, Mammana A, Capellari S, Parchi P. Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. *Expert Opin Ther Targets*. 2023; 27(12): 1271-84. doi: 10.1080/14728222.2023.2199923
- Jurcau MC, Jurcau A, Diaconu RG, Hogevo VO, Nunkoo VS. A Systematic Review of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Attempts. *Neurol Int*. 2024; 16(5): 1039-65. doi: 10.3390/neurolint16050079
- Li B, Chen M, Zhu C. Neuroinflammation in Prion Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 2196. doi: 10.3390/ijms22042196
- Contiliani DF, Ribeiro YdA, de Moraes VN, Pereira TC. MicroRNAs in Prion Diseases-From Molecular

- Mechanisms to Insights in Translational Medicine. *Cells*. 2021; 10(7): 1620. doi: 10.3390/cells10071620
22. Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med*. 2022; 24(9): 1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003
23. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol*. 2022; 13: 1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056
24. Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(10): 1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821
25. McDermott EA, Watson N, Tam J, Centola J, Kuru-cu King H, Mackenzie J, et al. Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in adults over 80 years: a 10-year review of United Kingdom surveillance. *Age Ageing*. 2024; 53: aiae086. doi: 10.1093/ageing/aiae086
26. Tam J, Centola J, Kurudzhu H, Mok T, Nihat A, Hyare H, et al. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease in the young (50 and below): 10-year review of United Kingdom surveillance. *J Neurol*. 2023; 270: 1036-46. doi: 10.1007/s00415-022-11467-3
27. European Centre for Disease Prevention and Control. *Variant Creutzfeldt-Jakob disease: annual epidemiological report for 2022 [Internet]*. Stockholm: ECDC; 2024. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/VCJD_AER_2022_Report.pdf [date of access: Jun 15, 2024].
28. Shi Q, Chen C, Xiao K, Zhou W, Gao C, Gao L, et al. Characteristics of Different Types of Prion Diseases – China’s Surveillance. *China CDC Wkly*. 2022; 4(33): 723-8. doi: 10.46234/ccdcw2022.151
29. Rasheed U, Khan S, Khalid M, Noor A, Zafar S. A systemic analysis of Creutzfeldt-Jakob disease cases in Asia. *Prion*. 2024; 18(1): 11-27. doi: 10.1080/19336896.2024.2311950
30. Kim DY, Shim KH, Bagyinszky E, An SSA. Prion Mutations in Republic of Korea, China, and Japan. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1): 625. doi: 10.3390/ijms24010625
31. Попова Т.Е., Таппахов А.А., Давыдова Т.К. и др. Болезнь Крейтцфельда – Якоба в Республике Саха (Якутия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(2): 86-91. [Popova TE, Tappakhov AA, Davydova TK, et al. Creutzfeldt–Jakob disease in the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(2): 86-91 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-86-91
32. Ершова А.А., Котов А.С. Болезнь Крейтцфельда–Якоба: описание трёх клинических случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 42-48. [Ershova AA, Kotov AS. Creutzfeldt–Jakob disease: description of three clinical cases. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2022; 3(1): 42-48. (In Russ.).] doi: 10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48
33. Ritchie DL, Barria MA. Prion Diseases: A Unique Transmissible Agent or a Model for Neurodegenerative Diseases? *Biomolecules*. 2021; 11(2): 207. doi: 10.3390/biom11002007
34. Jellinger KA, Wenning GK, Stefanova N. Is multiple system atrophy a prion-like disorder? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18): 10093. doi: 10.3390/ijms221810093
35. Chrobak AA, Panczyszyn-Trzewik P, Król P, Pawelec-Bąk M, Dudek D, Siwek M. New Light on Prions: Putative Role of PrP^{Sc} in Pathophysiology of Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(5): 2967. doi: 10.3390/ijms25052967
36. Ghazanfar A, Pittford A, Fernando K. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease: Finding the Needle in the Haystack. *Cureus*. 2024; 16(7): e64548. doi: 10.7759/cureus.64548
37. Ritchie DL, Smith C. Pathological spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Pathology*. 2025; 57(1): 196-206. doi: 10.1016/j.pathol.2024.09.005
38. Mbizvo GK, Ziso B, Larner AJ. Epilepsy and prion diseases: A narrative review. *Epilepsy Behav*. 2021; 115: 107630. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107630
39. Yukang T, Jiaquan L, Xiaoling L, Yiliang L, Guohong X, Caixia X, et al. A fatal familial insomnia patient newly diagnosed as having depression: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(41): e27544. doi: 10.1097/MD.00000000000027544
40. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, Illán Gala I, Geschwind MD. Prion disease. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2018; 148: 441-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6
41. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 362-79. doi: 10.1038/s41582-021-00488-7
42. Shim KH, Sharma N, An SSA. Prion therapeutics: Lessons from the past. *Prion*. 2022; 16(1): 265-94. doi: 10.1080/19336896.2022.2153551
43. Кальнов С.Л., Верховский О.А., Цибезов В.В., Алексеев К.П., Чудакова Д.А., Филатов И.Е. и др. Прижизненная диагностика прионных болезней. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(6): 326-34. [Kalnov SL, Verkhovsky OA, Tsibezov VV, Alekseev KP, Chudakova DA, Filatov IE, et al. Intravital diagnosis of prion diseases. *Problems of Virology*. 2020; 65(6): 326-34. (In Russ.).] doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3
44. Bawa AP, Zhang Y. Creutzfeldt–Jakob Disease: A Focused Literature Review and Retrospective Case Series of Five Patients from a Community Hospital. *J Neurol Exp Neurosci*. 2022; 8(1): 13-7. doi: 10.17756/jnen.2022-082
45. Huang B, Shaffian N, Masi PJ, Gordon ML, Franceschi AM, Giliberto L. Creutzfeldt–Jakob disease presenting as psychiatric disorder: case presentation and systematic review. *Front Neurol*. 2024; 15: 1428021. doi: 10.3389/fneur.2024.1428021
46. Srichawla BS. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease with Status Epilepticus: Molecular Mechanisms and a Scoping Review of the Literature. *Cureus*. 2022; 14(8): e28649. doi: 10.7759/cureus.28649
47. Krawczuk D, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko B. Clinical Application of Blood Biomarkers in Neurodegen-

erative Diseases–Present and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 8132. doi: 10.3390/ijms25158132

48. Franko E, Wehner T, Joly O, Lowe J, Porter MC, Kenny J, et al. Quantitative EEG parameters correlate with the progression of human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(10): 1061-7. doi: 10.1136/jnnp-2016-313501

49. Poleggi A, Baiardi S, Ladogana A, Parchi P. The Use of Real-Time Quaking-Induced Conversion for the Diagnosis of Human Prion Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 874734. doi: 10.3389/fnagi.2022.874734

50. Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, Ntanos D, Prevezianou A, Bostantjopoulou S. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: Case

series and review of the literature. *Int J Neurosci.* 2020; 130(12): 1294-302. doi: 10.1080/00207454.2020.1759594

51. Vascellari S, Orrù CD, Caughey B. Real-Time Quaking-Induced Conversion Assays for Prion Diseases, Synucleinopathies, and Tauopathies. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 853050. doi: 10.3389/fnagi.2022.853050

52. Wu J, Chen D, Shi Q, Dong X. Protein amplification technology: New advances in human prion disease diagnosis. *Biosaf Health.* 2021; 3(6): 325-32. doi: 10.1016/j.bsheal.2021.09.003

53. Frontzek K, Aguzzi A. Recent developments in antibody therapeutics against prion disease. *Emerg Top Life Sci.* 2020; 4(2): 169-73. doi: 10.1042/ETLS20200002

Сведения об авторах

Детков Александр Сергеевич – клинический ординатор 2 года обучения кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: detkov.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7352-3553>

Павлутин Константин Александрович – клинический ординатор 2 года обучения кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: pavlutin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1183-0571>

Черных Екатерина Михайловна – аспирант кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Хасанова Нина Минувалиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицинских наук, начальник управления по научной и инновационной работе, Северный государственный медицинский университет; профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии, Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова; профессор кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова; e-mail: a.grjibovski@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Information about the authors

Aleksandr S. Detkov – 2nd year Clinical Resident at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: detkov.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7352-3553>

Konstantin A. Pavlutin – 2nd year Clinical Resident at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: pavlutin2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1183-0571>

Ekaterina M. Chernykh – graduate student of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Nina M. Khasanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Andrej M. Grjibovski – Dr. Sc. (Med.), Head of the Directorate for Research and Innovations, Northern State Medical University; Professor at the Department of biology, ecology and biotechnology, Northern (Arctic) Federal University; Professor at the Department of Healthcare organization and preventive medicine, North-Eastern Federal University; e-mail: a.grjibovski@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>