

В.А. Козлов, С.П. Сапожников, А.И. Шептухина, А.В. Голенков

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

## Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза

*Рассмотрены естественные и экспериментальные модели амилоидоза в контексте существующих теорий и известных механизмов амилоидогенеза. Имеющиеся клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что мнение о фатальной неизлечимости амилоидоза неверно. Показано, что существует значительное количество экспериментальных, достаточно легко воспроизводимых моделей амилоидоза, которые могут быть использованы для отработки методов лечения этой патологии. Предложена классификация моделей амилоидоза: естественные (животные модели с генуинным амилоидозом), клеточные клоны, искусственные (инфекционные, белковые, прочие). На основании анализа существующих моделей амилоидоза сделан вывод о том, что ни одна из принятых в научном сообществе теорий образования амилоида не объединяет и не объясняет все известные факты о механизме амилоидогенеза. Предположено, что существует группа белков, структура  $\beta$ -листа которых потенциально способна к образованию амилоидной конформации, и что  $\beta$ -листы таких белков имеют близкий аминокислотный состав. Условие образования амилоидной конформации — это попадание такого белка в достаточном количестве в несвойственное ему место, где ионная сила тканевой жидкости такова, что способствует образованию амилоидной конформации. По-видимому, неблагоприятная величина ионной силы среды окружения амилоидного белка обусловлена влиянием полисахаридов, тубулиновых белков и ионизированного кремния.*

**Ключевые слова:** амилоид, модели амилоидоза — естественные (животные, клеточные), искусственные.  
(Вестник РАМН. 2015; 1: 5–11)

5

### Введение

Проблема амилоидоза в связи со старением человеческой популяции и увеличением числа больных, имеющих хронические воспалительные заболевания, а также числа больных с различными наследственными формами амилоидоза становится все более актуальной. Так, некоторые авторы приводят данные о том, что амилоидоз сердца обнаруживают у 2,3% умерших в возрасте до 50 лет, в возрастной группе 50–70 лет его выявляют у 30%, в группе 70–90 лет — уже у 41%, а у лиц, умерших в возрасте старше 90 лет, амилоидоз обнаруживали в 71–90% случаев [1]. Более того, в настоящее время доказано, что патогенез ряда заболеваний, которые ранее никак не связывали с амилоидогенезом, также реализуется через локальное отложение этого белка в тканях. Например, установлено, что причина первичной открытоугольной формы глау-

комы — это отложение  $\beta$ -амилоида и  $\tau$ -белка не только в ганглионарных волокнах сетчатки и аксонах зрительного нерва, но и в проводящих путях зрительного анализатора вплоть до коры головного мозга [2]. С накоплением амилоидного белка связан патогенез таких заболеваний, как боковой амиотрофический склероз, миозит с включениями [3, 4], деменция с тельцами Леви [5], синдромы Альцгеймера [6] и Дауна [7] и еще около 30 различных нозологических форм [8]. В том числе установлено, что панкреатический гормон амилин (антагонист инсулина) при образовании в избыточных количествах переходит в состояние амилоидного белка и откладывается в виде амилоидных депозитов в инсулярных островках, участвуя таким образом в патогенезе сахарного диабета 2-го типа [9]. Исходя из вышеизложенного, медицинская проблема амилоидогенеза выходит далеко за границы учета только известных форм наследственного и вторичного амилоидоза.

V.A. Kozlov, S.P. Sapozhnikov, A.I. Sheptuhina, A.V. Golenkov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

## The Comparative Analysis of Various Amyloid Models

*Considered natural and experimental amyloidosis models in the existing theories context and known amyloidogenesis mechanisms. Available clinical and experimental observations indicate that the opinion of a fatal incurable amyloidosis wrong. It is shown that there is a significant amount of experimental easily replicable amyloidosis models, which may be used for practicing the treatment methods of this pathology. We offer an amyloidosis models classification: natural (animal models with generic amyloidosis), cell clones, artificial (infectious, protein, etc.). Based on the analysis of amyloidosis existing models concluded — none of the accepted in the scientific the theories community for amyloid building does not combine or explains all known facts about the amyloidogenesis mechanisms. It is assumed that there is a proteins group, the beta-sheet structure, which are potentially capable of amyloid conformation building. It is assumed that beta-sheets of these proteins have similar amino acid composition. The condition for the amyloid building conformation is getting too much protein in sufficient quantities in an uncharacteristic place where the ionic strength of the tissue fluid is such that it promotes the amyloid building conformation. It is assumed that an unfortunate amount of ionic strength environment amyloid protein is provided by polysaccharides, tubulins proteins and ionized silicon.*

**Key words:** amyloid, amyloidosis models — natural (animal, cellular), artificial.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 5–11)

Амилоидоз необоснованно считают неизлечимой болезнью, в связи с чем, вероятно, отсутствуют широкомасштабные разработки эффективных средств и методов терапии этой патологии. Как утверждает Г.Е. Гендлин, впервые примененный еще в 1927 г. М. Grossman способ лечения вторичного амилоидоза путем потребления в пищу сырой печени с некоторым успехом используют до настоящего времени [10]. Между тем получен ряд свидетельств, доказывающих возможность эффективного лечения и профилактики отдельных форм амилоидоза. Например, положительный эффект применения сочетания сульфатной минеральной воды с янтарной кислотой получен при экспериментальном амилоидозе у хомяков [11], милдроната в сочетании с ацизолом — у сирийских хомяков [12] и крыс [13], L-карнитина — на культуре клеток гиппокампа крыс [14]. Существуют наблюдения, частично подтвержденные экспериментально, что некоторые ингредиенты красного вина, в частности ресвератрол (регулятор системы сиртуинов), при длительном потреблении предотвращают развитие болезни Альцгеймера или несколько уменьшают степень выраженности симптомов при клинически выраженной патологии [15, 16]. Ранее мы уже сообщали, что особенности аминокислотного спектра амилоида позволяют ему подвергаться в т.ч. и парабихимической трансформации. Интенсивность таких процессов с участием полифенолов красного вина теоретически может усиливаться в присутствии ацетальдегида [17].

Ситуация с разработкой методов лечения амилоидоза весьма неопределенная. Патология хорошо поддается экспериментальному моделированию, а соответственно, возможно проведение быстрого эффективного скрининга известных лекарственных средств с антиинфекционным, противовоспалительным или иммуномодулирующим фармакологическим потенциалом. Тем не менее возникает вопрос, насколько имеющиеся модели адекватны. Обзору экспериментальных моделей амилоидоза посвящена данная статья.

### Генетические аспекты амилоидоза

Амилоидоз — белковая дистрофия, запускаемая через образование белка острой фазы воспаления, получившего название «амилоидный сывороточный белок А» (APP<sub>с</sub>). Источником этого белка служит печень. APP<sub>с</sub> представляет собой N-концевую часть своего сывороточного предшественника с молекулярной массой 90 000 Da. Индуцированное образование предшественника амилоидного белка обусловлено деятельностью следующих генов, локализованных на хромосоме 11 [18]:

- 11p151 / *SAA1* (сывороточный амилоидный белок А1) — реактивный вторичный амилоидоз;
- 11p151 / *SAA2* (сывороточный амилоидный белок А2) — реактивный вторичный амилоидоз;
- 11p151 / *SAA3* (сывороточный амилоидный белок А3) — возможно, псевдоген;
- 11p151 / *SAA4* (сывороточный амилоидный белок А4) — конститутивный, реактивный вторичный амилоидоз;
- 00.0 / *SAA5* сывороточный амилоидный белок А5.

Эта информация интересна тем, что локус гена в хромосоме 11 одинаковый, тогда как белки и процесс поражения разные. Возможно, различия аминокислотного состава амилоидных белков — результат альтернативного сплайсинга, что также предполагают некоторые авторы [19]. Ген предшественника β-амилоида *APP* локализован

на длинном плече хромосомы 21 (21q211) [20, 21], содержит не менее 19 экзонов и может давать до 10 изоформ APP<sub>с</sub> с различной длиной молекул. Дупликация этого гена (увеличение дозы гена) приводит к развитию амилоидоза у больных синдромом Дауна.

Наследственный амилоидоз у людей связан с мутацией гена *TTR*, расположенного на длинном плече хромосомы 18 (локус 18q12.1) [22]. Дальнейший патологический протеолиз этого белка происходит при участии α- и β-секретаз и γ-протеазы, выделяющих амилоидный белок (Aβ-фрагмент) из APP<sub>с</sub> по -С-С- связям [23]. Но для завершеного образования амилоида, по-видимому, необходим еще один фактор. При болезни Альцгеймера, например, этот фактор был идентифицирован как τ-белок нейронов, физиологической функцией которого является скрепление микротрубочек с помощью фосфатных групп [24]. Необходимость присутствия белка цитоскелета для формирования амилоида можно подтвердить тем, что регуляция процессов возникновения и поддержания прионовой структуры происходит как под действием шаперонов и убиквитинового системы [25], так и структур цитоскелета [26, 27].

Семейно-наследственные формы болезни Альцгеймера обусловлены мутациями в генах хромосом 14 или 19 [28].

### Амилоидные белки

К настоящему времени установлено, что предшественниками амилоида могут быть разные белки (табл. 1), которые либо имеют участки идентичной (или очень схожей) аминокислотной последовательности, выделяющейся в процессе протеолиза и преобразующейся в амилоид, либо сам амилоид — это не столько белок, сколько способ его укладки [29].

### Естественные (спонтанные) модели амилоидоза

Наиболее распространенная естественная модель амилоидоза — это амилоидоз шарпеев, возникающий вследствие наследственной лихорадки, передающейся по аутосомно-рецессивному типу [30, 31]. Лихорадка шарпеев дебютирует под действием различных инфекционных, травматических, психологических причин и вызывает образование амилоидного белка в печени. Могут быть поражены как молодые, так и старые собаки. Механизм запуска амилоидогенеза обусловлен наследственно высоким содержанием интерлейкина 1β. Непосредственный генетический дефект, приводящий к развитию наследственной лихорадки шарпеев, заключается в наличии у этой генетической линии собак потенциального модифицирующего локуса на хромосоме 13 [32].

Помимо шарпеев, амилоидоз иногда встречается у биглей [33]. Спонтанный амилоидоз, описанный у обезьян, представляет интерес тем, что при сходстве этой патологии у павианов, гамадрилов и макак по характеру отложений белка в органах и тканях, его тинкториальные свойства и особенности электронно-микроскопической структуры имеют различия в органоспецифичности поражения: у павианов преобладает амилоидоз почек, у макак — амилоидоз печени [34]. У обезьян рода *Synomolgus* замена всего по одному аминокислотному кодону в генах, ответственных за синтез амилоида А и амилоида В, сопровождается развитием патологии, аналогичной синдрому Альцгеймера у человека [35].

Таблица 1. Типы амилоида и соответствующие формы амилоидоза [10]

Типы амилоида	Обозначение	Белок-предшественник	Вид амилоидоза
Амилоид из легких цепей иммуноглобулинов	AL	Моноклональные легкие цепи $\kappa$ или $\lambda$	Идиопатический генерализованный, при миеломе, виды локального
Амилоид А	AA	Сывороточный белок AAS	Вторичный, периодическая болезнь, варианты идиопатического
Амилоид при семейном амилоидозе	AFB	Гомологичный преальбумин	Португальский и другие типы семейных
Амилоид эндокринного происхождения	AE, AEL, AEP	Кальцитонин, инсулин, глюкагон	Опухоли APUD-системы, выделяющие гормоны или псевдогормоны
Амилоид при старческом амилоидозе	AS, ASc, ASb	Неизвестно	Старческий амилоидоз, старческая деменция, болезнь Альцгеймера
Амилоид у больных, находящихся на диализе	АН	$\beta_2$ -микроглобулин	Амилоидоз больных, длительно находящихся на диализе
Амилоид К	AK	Кератин	Кожный: пятна, папулы, лихенификация
Амилоид при локальном амилоидозе	AL	Неизвестно	Локальный амилоидоз кожи

Модель наследственной формы болезни Альцгеймера представлена в линии трансгенных мышей Tg (APP<sup>SweF100</sup>, PSEN1<sup>M146L\*L286V</sup>) 6799Vas/J — код 5xFAD. У этих грызунов обнаружена тройная мутация гена, кодирующего APP белок, и двойная мутация гена пресенилина. У мышей этой линии обнаружен белок Abeta42 и быстрое формирование амилоидоза головного мозга [36].

У абиссинских кошек спонтанный системный наследственный амилоидоз протекает в виде нефротической формы, обусловленной отложением амилоида А [37, 38] в виде депозитов в клубочках [39]. Из приведенных данных следует, что у животных семейно-наследственный амилоидоз часто имеет органоспецифичную локализацию и редко протекает как системная патология.

### Клеточные клоны, продуцирующие амилоид

В настоящее время существует ряд клеточных клонов-продуцентов амилоида: нейрональные клетки крыс [40], человека [41], обезьян [42], гладкомышечные клетки из аорты [43]. Теоретически эти модели могут быть использованы для апробации потенциальных лекарственных средств, блокирующих синтез белков-предшественников амилоида. Однако исследовать влияние на уже сформировавшийся амилоид на клеточных культурах, очевидно, не получится, поскольку в культуре нет естественного клеточного окружения в виде соединительнотканной стромы и клеток других видов, типичных для ткани-предшественницы клеточной культуры. Кроме того, в культуре клеток трудно воссоздать естественное ионное окружение, создающее ионную силу среды. По этой причине клеточные модели не представляют большой ценности.

### Артифициальные модели амилоидоза

Экспериментальные модели амилоидоза на животных представлены в табл. 2. По сути, все эти модели могут быть разделены на три группы: инфекционные, белковые и прочие. Очевидно, что общее свойство инфекционных моделей — это способность возбудителя амилоидогена вызывать выраженное интенсивное воспаление со значительной интоксикацией и индуцированием синтеза большого количества различных белков, в т.ч. иммуноглобулинов. Последние относят к предшественникам амилоида (см. табл. 1). Также очевидно, что эти модели неудобны и опасны как для экспериментатора, так и пер-

сонала вивария, поскольку предполагают использование высокопатогенных возбудителей, которые могут вызвать и инфицирование персонала, и преждевременную гибель экспериментальных животных.

Белковые модели хорошо воспроизводимы, в них используют белки различного происхождения и часто различного химического строения. Например, казеин (видимо, подвергающийся в процессе приготовления частичному щелочному протеолизу), различные альбумины. Иммунологическая дистанция у этих белков колеблется от 0 до 10 [61], и по этой причине они могут вызывать иммунный ответ. Приведенные сведения подтверждают мнение, что амилоид может быть образован разными белками.

Значительный интерес представляют модели, в которых не применяют белки или инфицирование. Это обусловлено тем, что образование амилоида при использовании, по крайней мере, только кремниевой кислоты происходит очень быстро — в течение одного часа [45]. Данное обстоятельство исключает необходимость развития хронического воспаления как механизма запуска амилоидогенных белков. Поскольку очевидно, что в течение одного часа в ответ на введение кремниевой кислоты никакие амилоидные белки в достаточном количестве образоваться не могут, то, следовательно, белки, способные к образованию амилоидной структуры, в организме присутствуют постоянно и для их перехода в амилоидную конформацию достаточно изменения ионной силы окружающей белок среды.

### Обсуждение существующих теорий амилоидогенеза

Поскольку в настоящее время доказана возможность многих белков образовывать амилоид, высказано предположение, что последний — это не столько конкретный белок, сколько вариант укладки белка, способного к образованию амилоидной конформации [62]. С точки зрения антропного принципа, это дисфолдинг (патологическая укладка белка), заключающийся в формировании не просто структуры особого  $\beta$ -листа, а способного путем контакта с другой белковой молекулой воспроизводить свою структуру из аналогичных белковых молекул либо потенциально способных к формированию такой структуры. Именно поэтому амилоидные и, вероятно, прионные белки можно рассматривать как белки, выполняющие функцию шаперонов по отношению к структурно родственным белкам. Также существует мнение, что прионовая и амилоидная структура укладки — эволюционно древние способы укладки белка, препятствующие его

спонтанному протеолизу в водной среде. У современных организмов образование амилоидных белков, как предполагают, служит реакцией на стресс [30]. С учетом приведенного выше мнения Ю.О. Чернова (2010) и ряда других авторов [62] об эволюции белков максимальный интерес представляет модель амилоидоза, индуцируемая введением кремниевой кислоты, поскольку это вещество на нашей планете неизбежно присутствует в воде, и как обязательный компонент среды должно участвовать в процессах абиогенеза. Между тем ни в одной экспериментальной попытке реализации абиогенных механизмов получения сложных органических молекул кремниевая кислота как модификатор реакций не была использована. В то же время, согласно теории Лешке–Леттерера, амилоидоз рассматривают как аутоиммунный процесс, тогда как кремниевая кислота, как это следует из данных С.П. Сапожникова и соавт., — модулятор аутоиммунных реакций [63].

Под механизмом конформационной конверсии в настоящее время понимают нуклеированную полимеризацию, при которой происходит включение белка-мономера (возможно, затравки) в волокна амилоидного белка, что сопровождается изменением его конформации [64].

В пользу этой идеи свидетельствует результат эксперимента, в котором удалось осуществить инфицирование чистым белком, полимеризованным в амилоидную форму, другого белка в пробирке [65, 66]. Данный эксперимент также демонстрирует, что амилоидные белки ведут себя аналогично шаперонам, преобразуя «неправильную» укладку белка в «правильную» в данных средовых условиях.

В настоящее время существуют три основные теории патогенеза амилоидоза.

1. Теория локального клеточного генеза G. Teitlum (1954), объясняющая синтез ретикулоэндотелиальной клеткой только фибриллярных предшественников амилоида. Автор выделил две фазы образования амилоида: предамилоидную и собственно амилоидную [67]. Тем не менее теория интрацеллюлярного образования фибрилл амилоида ретикулоэндотелиальными клетками не объясняет ряда фактов: например, практически мгновенное образование амилоидных белков в ответ на внутривенное введение кремниевой кислоты.

2. Иммунологическая теория Лешке–Леттерера [68, 69], трактующая образование амилоида как результат реакции антиген–антитело. В качестве антигена в этой теории рассматривают продукт распада тканей либо чу-

Таблица 2. Артифициальные модели амилоидоза

Объект	Амилоидоген	Способ введения	Кратность введения	Форма амилоидоза	Ссылка
<i>Инфекционные модели</i>					
Кролики	<i>Staphylococcus aureus</i>	Подкожно, культуру вводят в возрастающих количествах от 1 до 20 мл	3–6 раз	Системный	[44]
		Внутривенно	Однократно	Системный	[45]
Лабораторные животные	<i>Mycobacterium butyricum</i>	Инфицирование	—	Системный	[46]
Сирийские хомяки	<i>Leishmania donovani</i>	Инфицирование	—	Печеночная	[47]
<i>Белковые модели</i>					
Белые мыши, кролики	Казеинат натрия	Ежедневно подкожно или внутривенно 1 мл 5% раствора в 0,05 М NaOH	15 дней	Системный	[48, 49]
Белые мыши	Нативный яичный альбумин	Подкожно 1 мл через день	30 дней	Системный	[50, 51]
Крысы массой 350–400 г	Нативный яичный альбумин	Подкожно 0,2 мл через день	60 дней	Системный	[52]
Крысы массой 350–400 г	Нативный яичный альбумин с адьювантом Фрейнда	Внутрибрюшинно по 0,2 мл в 5 точек: в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа	Однократно	Системный	[53]
Сирийские хомяки	Нативная овечья плазма с адьювантом Фрейнда	В симметричные подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно из расчета 0,1 мл в каждую точку	60 дней	Системный	[54]
Сирийские хомяки	Нативная свиная плазма	Подкожно по 0,025 мл/г ежедневно	60 дней	Нефротический	[55]
Сирийские хомяки	Человеческая плазма с адьювантом Фрейнда	В симметричные подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно из расчета 0,1 мл в каждую точку	Однократно	Системный	[56]
Сирийские хомяки	Нативная бычья плазма	Подкожно по 0,025 мл/г ежедневно	60 дней	Кардиальный	[57]
Сирийские хомяки	Нативная плазма человека с адьювантом Фрейнда	В симметричные подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно из расчета 0,1 мл в каждую точку	60 дней	Системный	[58]
Сирийские хомяки	Нативная плазма человека	Подкожно по 0,025 мл/г ежедневно	60 дней	Системный	[59]
<i>Прочие модели</i>					
Белые мыши	3-метилхолантрен [3], 4-(диметиламино) азобензен	—	—	Системный	[60]
Белые мыши	Кремниевая кислота	Кормление или внутривенное введение	—	Системный	[45]



жеродный белок, а амилоид — как белковый преципитат, откладывающийся в местах образования иммунного комплекса. Эта теория также неспособна объяснить, почему образование амилоида вызывают кремниевая кислота и небелковый амилоидоген 3-метилхолантрен [3], 4-(диметиламино) азобензен.

3. Теория диспротеиноза, или органопротеиноза, V. Cagli (1961) рассматривает амилоид как результат нарушения обмена белков, вызывающий накопление в плазме грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков [70]. Эта теория также находится в прямом противоречии с вышеуказанными фактами.

Ни одна из этих теорий не объясняет причин органоспецифичности либо локализованности амилоидного поражения, например при наследственных локальных амилоидозах.

Таким образом, рассматриваемые теории амилоидогенеза на сегодняшний день не могут объединить все известные способы формирования амилоида. По этой причине мы рискуем предложить собственную гипотезу: амилоид может быть синтезирован из любого белка, способного к образованию β-листа амилоидной конформации. Такой белок, попав в достаточном количестве в несвойственное ему место, где ионная сила тканевой жидкости обеспечивает переход конформации β-листов в амилоидную форму, подвергается -С-С- протеолизу

с удалением неамилоидной части. После этого происходит химическое взаимодействие с полисахаридами, находящимися в ближайшем окружении преобразованной молекулы белка, предположительно по механизму реакций Майяра (скорее всего, неферментативное), и/или тубулиновыми белками-затравками, а также кремнием в ионной форме. Молекулы затравки (полисахариды, тубулиновые белки, ионизированный кремний) служат основной причиной формирования неблагоприятной величины ионной силы среды и потому осаждают на себе амилоидный белок. Возможно, что некоторые белки не нуждаются в предшествующем дисфолдингу протеолизе. Эта гипотеза удовлетворительно объясняет, почему амилоид никогда не образуется в пораженном органе, поскольку избыточный белок вырабатывается в пораженном органе, для которого он свойственен, и хорошо согласуется с наличием органоспецифичности и локализованности амилоидных отложений.

### Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий.

Авторы статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. *Клиническая медицина: Научно-практический журнал*. 2005; 83 (6): 12–20.
2. Chiu K., So K.-F., Chuen-Chung Chang R. Progressive Neurodegeneration of Retina in Alzheimer's disease – Are β-Amyloid Peptide and Tau New Pathological Factors in Glaucoma? *Glaucoma. Basic and Clinical Aspects*. 2013. Rumelt Sh. (ed.). <http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-aspects/progressive-neurodegeneration-of-retina-in-alzheimer-s-disease-are-amyloid-peptide-and-tau-new-patho> (available: 27.01.2015)
3. Kitazawa M., Green K.N., Caccamo A., La Ferla F.M. Genetically augmenting Abeta42 levels in skeletal muscle exacerbates inclusion body myositis-like pathology and motor deficits in transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (6): 1986–1997.
4. Vattemi G., Nogalska A., King Engel W., D'Agostino C., Checler F., Askanas V. Amyloid-beta 42 is preferentially accumulated in muscle fibers of patients with sporadic inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol.* 2009; 117 (5): 569–574.
5. Gomperts S.N., Rentz D.M., Moran E., Becker J.A., Locascio J.J., Klunk W.E., Mathis C.A., Elmaleh D.R., Shoup T., Fischman A.J., Hyman B.T., Growdon J.H., Johnson K.A. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008; 71 (12): 903–910.
6. Irvine G.B., El-Agnaf O.M., Shankar G.M., Walsh D.M. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol. Med.* 2008; 14: 451–464.
7. Head E., Lott I.T. Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17 (2): 95–100.
8. Luheshi L.V., Dobson C.M. Bridging the gap: from protein misfolding to protein misfolding diseases. *FEBS Lett.* 2009; 583: 2581–2586.
9. Nakazato M., Matsukura S. New Type of Amyloidosis b) Islet Amyloid Polypeptide (IAPP/Amylin) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*. 1993; 32 (12): 928–929.
10. Гендлин Г.Е. Амилоидоз почек. *Лечащий врач*. 2000; 2: 8–10.
11. Брин В.Б., Габуева А.А., Козырев К.М. Влияние янтарной кислоты и сульфидной минеральной воды «Редант-4» раздельно и в их сочетании на функционально-структурное состояние почек при моделировании генерализованного амилоидоза нефропатического типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 7 (121): 33–37.
12. Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние милдроната и ацизола на основные процессы мочеобразования и экскрецию электролитов у сирийских золотистых хомячков с моделью экспериментальной амилоидной нефропатии [Электронный ресурс]. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2): 9 с. <http://www.science-education.ru/pdf/2014/2/656.pdf> (дата обращения: 27.01.2015).
13. Sjakste N., Baumane L., Boucher J.L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Lauberte L., Kalvinsh I. Effects of gamma-butyrobetaine and mildronate on oxide production in lipopolysaccharide-treated rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 94 (1): 46–50.
14. Forloni G., Angeretti N., Smirolto S. Neuroprotective activity of acetyl-L-carnitine: studies *in vitro*. *J. Neurosci. Res.* 1994; 37 (1): 92–96.
15. Jang M.H., Piao X.L., Kim H.Y., Cho E.J., Baek S.H., Kwon S.W., Park J.H. Resveratrol oligomers from *Vitis amurensis* attenuate beta-amyloid-induced oxidative stress in PC12 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30: 1130–1134.
16. Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Seifritz E., Wirz-Justice A., Muller-Spahn F. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology*. 2003; 49: 380–383.
17. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Эффекты красных сухих вин и других алкогольных напитков на развитие и течение болезни Альцгеймера: очевидное, сомнительное и неизвестное. *Психическое здоровье*. 2014; 6 (97): 81–88.
18. База знаний по биологии человека [Электронный ресурс]. <http://humbio.ru/humbio/immunology/x003ee6f.htm> (дата обращения: 27.01.2015).
19. Alam S., Suzuki H., Tsukahara T. Alternative splicing regulation of APP exon 7 by RbFox proteins. *Neurochem. Int.* 2014; pii: S0197-0186(14)00184-3. doi: 10.1016/j.neuint.2014.08.001.
20. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown G., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., Mant R., Newton P., Rooke K., Rogues P., Talbot C., Pericak-Vance M.,

- Roses A., Williamson R., Rossor M., Owen M., Hardy J. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991; 349: 704–706.
21. Tanzi R., Gusella J., Watkins P., Bruns G.A., St George-Hyslop P., Van Keuren M.L., Patterson D., Pagan S., Kurnit D.M., Neve R.L. Amyloid beta-protein gene: cDNA, mRNA distribution and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*. 1987; 235: 880–884.
  22. Ando Y., Nakamura M., Araki S. Transthyretin-related family-amyloidotic polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1057–1062.
  23. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R., Cuellar T.L., Sarangi S., Patel S.A., Cosentino C.P., O'Connor M., Lee J.C., Tanzi R.E., Saunders A.J. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators. *Mol. Neurodegener.* 2007; 2 (15): 19 p. (page number not for citation purposes). DOI: 10.1186/1750-1326-2-15.
  24. Lewis J., Dickson D.W., Lin Wen-Lang, Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen Shu-Hui, Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced Neurofibrillary Degeneration in Transgenic Mice Expressing Mutant Tau and APP. *Science*. 2001; 5534: 1487–1491.
  25. Allen K.D., Chernova T.A., Tennant E.P., Wilkinson K.D., Chernoff Y.O. Effects of the ubiquitin system alterations on the de novo formation and loss of a yeast prion. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 3004–3013.
  26. Bailleul P.A., Newnam G.P., Steenbergen J.N., Chernoff Y.O. Genetic study of interactions between the cytoskeletal assembly protein Sla1 and prion-forming domain of the release factor Sup35 (eRF3) in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 1999; 153: 81–94.
  27. Ganusova E.E., Ozolins L.N., Bhagat S., Newnam G.P., Wegrzyn R.D., Sherman M.Y., Chernoff Y.O. Modulation of prion formation, aggregation and toxicity by the actin cytoskeleton in yeast. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26: 617–629.
  28. Strittmatter W., Saunders A., Schmechel D., Pericak-Vance M., Enghild J., Salvesen G., Roses A. Apolipoprotein E: High avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; 90: 1977–1981.
  29. Chernoff Y.O. Protein heredity and evolution. In: Charles Darwin and Modern Biology: The Intern. Sci. Conference. E.I. Kolchinskii', A.A. Fedotova (eds). *St. Petersburg: Nestor-Istoriia*. 2010; 76–94.
  30. Rivas A.L., Tintle L., Meyers-Wallen V., Scarlett J.M., Van Tassel C., Quimby F.W. Inheritance of renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. *J. Hered.* 1993; 84 (6): 438–442.
  31. Vidt J. SPAID — Shar-Pei Autoinflammatory Disorder [Электронный ресурс]. <http://drjwv.com/wp/2014/03/20/spaid-sharpei-autoinflammatory-disorder/> свободный (дата обращения: 27.01.2015).
  32. Olsson M., Meadows J.R., Truvé K., Rosengren Pielberg G., Puppo F., Mauceli E., Quilez J., Tonomura N., Zanna G., Docampo M.J., Bassols A., Avery A.C., Karlsson E.K., Thomas A., Kastner D.L., Bongcam-Rudloff E., Webster M.T., Sanchez A., Hedhammar A., Remmers E.F., Andersson L., Ferrer L., Tintle L., Lindblad-Toh K. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodicfever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS Genet.* 2011; 7 (3): 1001332. DOI: 10.1371
  33. Bowles M.H., Mosier D.A. Renal amyloidosis in a family of beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992; 201 (4). P. 569–574.
  34. Науменко Е.С. Спонтанный амилоидоз у низших обезьян: (патологическая анатомия, некоторые вопросы патогенеза). Автореф. дис. ... канд. биол. наук. *Ставрополь*. 2004. 24 с.
  35. Podlisny M.B., Tolan D.R., Selkoe D.J. Homology of the amyloid beta protein precursor in monkey and human supports a primate model for beta amyloidosis in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (6): 1423–1435.
  36. Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with the familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J. Neurosci.* 2006; 26 (40): 10129–10140.
  37. Chew D.J., DiBartola S.P., Boyce J.T., Gasper P.W. Renal amyloidosis in related Abyssinian cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982; 181: 139–142.
  38. Niewold T.A., van der Linde-Sipman J.S., Murphy C., Tooten P.C., Gruys E. Familial amyloidosis in cats: Siamese and Abyssinian AA proteins differ in primary sequence and pattern of deposition. *Amyloid.* 1999; 6 (3): 205–209.
  39. Littman M.P. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Vet. Clin. Small Anim.* 2011; 41: 31–62. DOI:10.1016/j.cvsm.2010.09.006
  40. Multhaup G., Schlicksupp A., Hesse L. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). *Science*. 1996; 271: 1406–1409.
  41. Xia W., Zhang J., Rezer R., Koo E. H., Selkoe D.J. Interaction between amyloid precursor protein and presenilins in mammalian cells: implications for the pathogenesis of Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94 (15): 8208–8213.
  42. Zhong Z., Hieaki J., Murakami K., Wang Y., Catalano R., Quon D., Cordell B. Secretion of beta-amyloid precursor protein involves multiple cleavage sites. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 627–632.
  43. Qverfurth H.W., Jiang J., Geiger J.P. Caffeine stimulates amyloid beta-peptide release from beta-amyloid precursor protein-transfected HEK293 cells. *J. Neurochem.* 1997; 69 (4): 1580–1591.
  44. Kapinus L.N. Immunomorphological study of the early stages of amyloidogenesis. *Bull. Exp. Biol. Med. (Russia)*. 1978; 85 (2): 232–234.
  45. Domagk G. Untersuchungen über die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems für die Entstehung d. Amyloids, *Virchows Archiv. B. CCLIII*. 1924; 253: 594–638.
  46. Cui D., Kawano H., Takahashi M., Hoshii Y., Setoguchi M., Gondo T., Ishihara T. Acceleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extracted from different species. *Pathol. Int.* 2002; 52 (1): 40–45.
  47. Kennedy J.S., Anderson J.D. The effect of treatment of the associated disease on the development of amyloidosis in the experimental animal. *J. Pathol.* 1983; 141 (1): 11–15.
  48. Грицман А.Ю. Некоторые вопросы экспериментальной терапии амилоидоза и резорбции амилоида. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *М*. 1974. 24 с.
  49. Zaalishvili T.V., Kozyrev K.M. Methods simulation of amyloidosis in experimental animals. *Adv. Curr. Nat. Sci. (Russia)*. 2005; 2: 78–79.
  50. Pat. 2269825 Russian Federation (51) IPC G09B23/28 the Way of modeling of experimental amyloidosis in animals. Zaalishvili T.V., Kozyrev K.M. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2004127649/14, Appl. 15.09.2004; Publ. 10.02.2006. Bull. № 11. 7 p.
  51. Кравков Н.П. Об амилоиде, экспериментально вызываемом у животных. Автореф. дис. ... докт. мед. наук *СПб*. 1894. 46 с.
  52. Pat. 2373581 Russian Federation (51) IPC G09B23/28 Method modeling of experimental amyloidosis in animals. Gabueva A.A., Kozyrev K.M., Brin V.B. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2008128201/14, Appl. 10.07.2008; Publ. 20.11.2009. Bull. № 32. 8 p.
  53. Sokolovskiy N.V. Functionally and morphological characteristics of the experimental prophylactic of cardiac amyloidosis rats acizol

- and succinic acid. *Modern Probl. Sci Ed.* 2014; 1: 19. <http://www.science-education.ru/pdf/2014/1/450.pdf> (available: 27.01.2015).
54. Pat. 2347279 Russian Federation (51) IPC G09B23/28 the Way of modeling of experimental amyloidosis in animals. Puhova I.U., Brin V.B., Kozyrev C.M. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2007135901/14, Appl. 27.09.2007; Publ. 20.02.2009. Bull. № 6. 7 p.
  55. Pat. 2473133 Russian Federation (51) IPC G09B 23/28; A61K 31/502; A61P 13/12 Method of prevention of systemic amyloidosis and its renal forms in experimental animals. Brin V.B., Belikova A.T., Kozyrev K.M. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2011112243/14, Appl. 30.03.2011; Publ. 20.01.2013. Bull. № 2. 10 p.
  56. Pat. 2270672 Russian Federation (51) IPC A61K 31/15; A61P 13/12 Method of prevention and treatment of systemic amyloidosis and its renal forms in experimental animals. Zaalishvili T.V., Kozyrev K.M. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2004127648/14, Appl. 15.09.2004; Publ. 27.02.2006. Bull. № 6. 7 p.
  57. Pat. 2306617 Russian Federation (51) МПКG09B23/28 the Way of modeling of experimental amyloidosis in animals. Kozyrev K.M., Zaalishvili T.V., Brin V.B., Gioeva Z.V. applicants and patent holder of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2006113109/13, Appl. 18.04.2006; Publ. 20.09.2007. Bull. № 36. 8 p.
  58. Pat. 2446482 Russian Federation (51) IPC G09B23/28 the Way of modeling of experimental amyloidosis in animals. Brin V.B., Belikova A.T., Kozyrev K.M. applicants and patent owner of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 2010146365/14, Appl. 13.11.2010; Publ. 27.03.2012. Bull. № 9. 9 p.
  59. Pat. 2473134 Russian Federation (51) IPC G09B23/28 Method of prevention of systemic amyloidosis and its renal forms in experimental animals. Belikova A.T., Brin V.B., Kozyrev K.M. applicants and patent owner of the State Educational Institution of Higher Professional Education North-Ossetian State Medical Academy of the Federal Agency for Healthcare and Social Development of the Russian Federation. No. 201111891/14, Appl. 29.03.2011; Publ. 20.01.2013. Bull. № 2. 9 p.
  60. Akamatsu Y., Ikegami R. Induction of hepatoma and systemic amyloidosis in mice by 4-(dimethylamino) azobenzene feeding. *Gann.* 1968; 59 (3): 201–206.
  61. Шварц С.С. *Экологические закономерности эволюции.* М.: Наука. 1980. 153 с.
  62. Stefani M., Dobson C.M. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *J. Mol. Med.* 2003; 81: 678–699.
  63. Sapozhnikov S. P. Role of silicon compounds in the development of autoimmune processes. *Trace Elements in Medicine (Russia).* 2013; 3: 3–13.
  64. Lansbury P.T., Jr., Caughey B. The chemistry of scrapie infection: implications of the 'ice 9' metaphor. *Chemistry & Biology.* 1995; 2: 1–5.
  65. Kim J.I., Cali I., Surewicz K., Kong Q., Raymond G.J., Atarashi R., Race B., Qing L., Gambetti P., Caughey B., Surewicz W.K. Mammalian prions generated from bacterially expressed prion protein in the absence of any mammalian cofactors. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 14083–14087.
  66. Wang F., Wang X., Yuan C.G., Ma J. Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein. *Science.* 2010; 327: 1132–1135.
  67. Teilum G. Studies on pathogenesis of amyloidosis; effect of nitrogen mustard in inducing amyloidosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 43: 367.
  68. Letterer E. Studienuber Art und Entstehung des Amyloids. *Beitr. Path. Anat.* 1926; 75: 486–588.
  69. Loeschke H. Vorstellungenuber das Wesen von Hyalin und amyloid auf Grund von serologische. *Versuchen. Beitr. path. Anat.* 1927; 77: 231–239.
  70. Cagli V. La amiloidosi. *Policlinico. Sez. prat.* 1961; 68 (49): 1801–1814.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Козлов Вадим Авенирович**, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова  
**Адрес:** 428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73, **e-mail:** rooh12@yandex.ru  
**Сапожников Сергей Павлович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова  
**Адрес:** 428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73, **e-mail:** adaptagon@mail.ru  
**Шептухина Алена Игоревна**, студентка 5-го курса медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова  
**Адрес:** 428015, Чебоксары, Московский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73, **e-mail:** priffetik@bk.ru  
**Голенков Андрей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова  
**Адрес:** 428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73, **e-mail:** golenkova@inbox.ru