

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-036.22

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

Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления)

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
428015, Чебоксары, Россия, Московский проспект, д. 15

Амилоидоз – патологический процесс, вызванный различными средовыми и наследственными этиологическими факторами, развивающийся по собственным законам вне зависимости от первичных причин, его вызвавших. По этой причине систематизация сведений об эпидемиологии амилоидной болезни является трудной задачей по причине различий используемых методик статистического анализа, отсутствия единой, принятой во всем мире классификации этой патологии, различий учета этой патологии клиницистами и патологоанатомической службой. Несмотря на наличие классификации амилоидозов ВОЗ, основанной на патогенетическом принципе, статистический учет случаев амилоидоза проводится по отдельным нозологическим формам. Поэтому часть случаев амилоидоза проходит мимо статистического учета. В целом это создает неправильное впечатление, что амилоидоз встречается значительно реже, чем это есть на самом деле.

Цель исследования – анализ доступных данных литературы по эпидемиологии амилоидоза для приблизительной оценки реальной картины распространенности этого вида патологии.

Результаты. Проведен анализ данных литературы по эпидемиологии амилоидоза, болезни Альцгеймера, AL- и AA-амилоидозов, LECT2 амилоидоза, наследственных амилоидозов, фармакологического амилоидоза и амилоидоза, вызванного приемом наркотических средств. Проанализированы связи распространенности амилоидоза с возрастом и полом. Выявлены различия методов исследования эпидемиологии амилоидоза, приводящие к получению несопоставимых данных. Поскольку разные авторы не использовали единые методики оценки эпидемиологии амилоидоза, данные, полученные в одном и том же географическом районе, различаются иногда на порядок. Предложена к обсуждению собственная классификация амилоида по происхождению. Поскольку амилоидоз является не диагнозом, а патологическим процессом, предлагается отказаться от нозологического принципа статистического учета случаев амилоидоза в пользу патогенетической классификации ВОЗ.

Заключение. Единых сопоставимых сведений о распространенности и заболеваемости амилоидозом нет, по этой причине необходимо введение обязательного исследования материала биопсий и аутопсий на наличие амилоида с помощью окрашивания конго красным. Также необходимо создание цифрового национального реестра больных амилоидозом и разработка методов ранней прижизненной диагностики амилоидоза, возможно, на основе протеомного анализа плазмы крови.

Ключевые слова: эпидемиология; амилоидоз; связь с возрастом; этиологический диагноз; патогенетический диагноз; классификация

Для цитирования: Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 94-108.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108

Для корреспонденции: Козлов Вадим Авенирович, e-mail: pooh12@yandex.ru

Участие авторов: концепция исследования – Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В., сбор и обработка материалов – Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В., написание текста – Козлов В.А., Сапожников С.П., редактирование – Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.05.2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

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

Epidemiology of amyloidosis (prevalence of etiological thinking)

I.N. Uljyanov Chuvash State University,
Moskovsky Prospekt 5, Cheboksary 428015, Russian Federation

Amyloidosis is a pathological process caused by various environmental and hereditary etiological factors. It develops according to its own rules, regardless of the primary events that caused it. Systematization of information about amyloid disease epidemiology is a challenging task due to differences in the methods used for statistical analysis, the lack of a unified worldwide classification of this pathology, and differences in the description of this pathology by clinicians and pathologists. Despite a WHO classification of amyloidosis based on a pathogenetic principle, statistics on some amyloidosis cases are performed by individual nosological forms. Therefore, some amyloidosis cases are not included in statistical analyses. In general, this creates an incorrect impression that amyloidosis is much less common than it actually is.

The aim of this study is to analyze the available literature data on the epidemiology of amyloidosis in order to approximate the correct prevalence of this pathology.

Results. The published data on the epidemiology of amyloidosis, Alzheimer's disease, AL- and AA-amyloidoses, LECT2 amyloidosis, hereditary amyloidoses, pharmacological amyloidosis, and narcotic drug induced amyloidosis were analyzed. Also the relationship of amyloidosis with age and sex was taken into account. Differences were identified in research methods for the epidemiology of amyloidosis that led to incompatible data. Since different authors use different methods for assessing the epidemiology of amyloidosis, data obtained in the same geographical area sometimes differed by an order of magnitude. Own classification of amyloidosis by origin is proposed for discussion. Since amyloidosis is not a diagnosis, but a pathological process, it is proposed to abandon the nosological principle of statistical accounting of amyloidosis cases in favor of the WHO pathogenetic classification.

Conclusion. There are no uniformly comparable data on the prevalence and incidence of amyloidosis. For this reason, mandatory staining with Congo red of biopsy and autopsy material for the presence of amyloid is required. It is also necessary to create a digital national registry of patients with amyloidosis and to develop methods for early lifetime diagnosis of amyloidosis, possibly based on proteomic analysis of blood plasma.

Keyword: epidemiology; amyloidosis; relationship with age; etiological diagnosis; pathogenetic diagnosis; classification

For citation: Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. Epidemiology of amyloidosis (prevalence of etiological thinking). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)* 2021; 65(2): 94-108. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108

For correspondence: Vadim Kozlov, doctor of biol. sci., cand. med. associate Professor of the medical biology Department with a course in microbiology and virology «I.N. Uljyanov Chuvash State University», e-mail: pooh12@yandex.ru

Contribution: the concept and design of the study – Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V., collection and processing of materials – Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V., writing a text – Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., editing – Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Information about the authors:

Kozlov V.A., <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>

Sapozhnikov S.P., <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>

Golenkov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>

Received 22.05.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Используемые аббревиатуры:

AGel – амилоидоз, вызванный мутацией гельсолина

ALECT2 – амилоидоз, вызванный белком LECT2

ATTRwt – транстретиновый амилоидоз миокарда

LECT2 (leukocyte cell-derived chemotaxin-2) – хемотаксин-2, полученный из лейкоцитарных клеток

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

Введение

При систематизации сведений о заболеваемости амилоидозами мы столкнулись с рядом сложностей. Во многих работах отмечается, что данные о распространенности амилоидоза в разных странах недостаточно хорошо документированы. Например, в Англии в 1999 г. Национальная служба здравоохранения уполномочила Национальный центр амилоидоза (НАС) обеспечить учет всех пациентов с амилоидозом. Расчетная минимальная заболеваемость системным амилоидозом среди населения Англии в 2008 г., основанная на данных НАС, составила 0,4 : 100 000. Наибольшая заболеваемость отмечена у лиц в возрасте 60–79 лет. Наиболее распространенным типом с предполагаемой минимальной заболеваемостью, составляющей 0,3 : 100 000 населения был системный AL-амилоидоз. С учетом различных ограничений для данного исследования, авторы пришли к выводу что частота системного амилоидоза в Англии превышает 0,8 : 100 000 населения [1]. Но уже через 3 года в другой работе приводятся сведения, что заболеваемость амилоидозами в Великобритании составляет 20 : 1 000 000, то есть, она более чем в 2 раза выше, чем в предыдущем исследовании [2]. И это только по одной стране, в которой ведется учет больных амилоидозом! В то же время, глобальная заболеваемость амилоидозом оценивается в 5–9 случаев на миллион пациенто-лет [3]. Статистический показатель «пациенто-лет» рассчитывается как число больных × число лет наблюдения этих больных. Он используется в том случае, если наблюдаемых больных мало, тогда это просто количество больных, включенных, например, в когортное исследование группой исследователей, или попавших в некий реестр. Поэтому этот показатель не коррелирует с истинной заболеваемостью. Вместе с тем, он может отражать число осложнений или летальных исходов в данной когорте. При этом, как и в любом случае, когда наблюдений мало, расчетные показатели могут сильно отличаться от истинных. В результате мы имеем разную учитываемых статистических показателей, как-то: распространённость амилоидозов, заболеваемость амилоидозами и пациенто-годы. При этом под распространённостью понимается учет всех больных в популяции, а под заболеваемостью — число вновь диагностированных случаев, часто установленных постфактум на аутопсии.

Следующей сложностью является использование трудно сопоставимых классификаций. Так, в Российской Федерации Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение AA-и AL-амилоидоза» определяют амилоидоз как группу заболеваний, от-

личительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида [4], то есть, в основе классификации — морфологический принцип деления на группы по пораженным органам. Этому принципу соответствует классификация МКБ-10 (E85.0), в то время как классификация амилоидозов ВОЗ построена по патогенетическому принципу.

Классификации амилоидозов, как МКБ-10, так и ВОЗ, эклектичны и идеологически не совпадают с определением амилоидозов Национальных клинических рекомендаций. В МКБ-10 амилоидозы представлены как самостоятельные нозологические формы, а в классификации ВОЗ — как протеинопатии. Семантически эта классификация построена в виде: амилоидный белок → белок-предшественник амилоида → клиническая форма амилоидоза. Но, классификация ВОЗ никак не коррелирует с классификацией амилоидных белков в которой их присутствует более 30 [5], а в классификации ВОЗ их меньше.

Нозологическая нацеленность специалистов на выявление вида амилоидных отложений понятна, она позволяет определить тактику лечения (при AL-амилоидозе — это снижение продукции легких цепей иммуноглобулинов, при AA-амилоидозе — борьба с воспалительной реакцией и устранение её причины). Тем не менее, нередко комбинированные виды амилоидозов и наследственные — первичные — формы, патогенез которых обусловлен наследуемыми мутациями генов белков-амилоидогенов, о чем свидетельствует ряд посвященных этому вопросу обзоров литературы [6–9]. Но кроме этих классификаций, до сих пор используются традиционные нозологические классификации, в которых форм амилоидоза больше, чем в МКБ-10. Поэтому, при чтении оригинальных статей, нередко нельзя понять какой классификацией пользовались авторы и что же они учитывали.

Таким образом, единства мнений о построении классификации амилоидозов нет. Соответственно, нет и единых критериев статистического учета этого вида патологии.

Сложности статистического учета, усугубленные применением несопоставимых классификаций, вызвали сомнение, что амилоидозы встречаются редко, только при узкой группе заболеваний (осложнение длительно протекающего хронического воспалительного или инфекционно-воспалительного процесса, или врожденная наследственная патология). Большое число людей с амилоидозом считается здоровыми до тех пор, пока генерализация процесса не проявит себя клинической симптоматикой. Исследования, про-

веденные в Швеции, определили, что предполагаемая средняя выживаемость составила 3 года для амилоидоза AL, 4 года для амилоидоза AA и 6 лет для локализованного амилоидоза [10], а медиана выживаемости для всех системных амилоидозов в Великобритании составила около 32 мес [1].

Но эти больные могли бы жить дольше, если бы амилоидный процесс был установлен на ранних этапах развития, когда еще не произошло необратимых изменений органов. Поэтому интуитивно понятно, что, если амилоидная патология долго протекает бессимптомно, а выявляется как правило при появлении клинически выраженных осложнений в виде почечной, печеночной, легочной или сердечной недостаточности, или деменции, или выявляется посмертно, — число больных должно быть значительно большим, чем статистически учтенных. При этом смертность от амилоидоза растет. Например, в США анализ 57 355 случаев смерти в период с 1979 по 2015 г., основной причиной которой был установлен амилоидоз, позволил сделать вывод, что общая средняя скорректированная по возрасту смертность от амилоидоза как основной причины смерти удвоилась с 1,77 до 3,96 : 1 000 000 населения (2,32–5,43 у мужчин и 1,35–2,80 у женщин). Самый высокий уровень смертности был отмечен среди мужчин афроамериканцев (12,36 : 1 000 000), за ними следовали афроамериканские женщины (6,48 : 1 000 000). В некоторых штатах показатель смертности с поправкой на возраст достигал 31,73 : 1 000 000 человек [11]. Истинное ли это увеличение смертности по причине амилоидоза, или это результат улучшенной посмертной диагностики авторы не указывают.

Актуальность прижизненного выявления больных с амилоидозом до появления осложнений этой патологии увеличивается тем, что в некоторых случаях амилоидный процесс, возможно, провоцирует развитие других заболеваний. Так, в когортном исследовании 1693 пациентов с амилоидозом без сопутствующей онкопатологии со средним сроком наблюдения 5,63 года у 68 человек развился рак почки и гематологические злокачественные новообразования. Частота онкопатологии у пациентов с амилоидозом была статистически значимо выше, чем в популяции [12]. Аналогичные данные получены в результате 1155 биопсий почек в период с 2003 по 2017 г. У пациентов с амилоидозом онкопатология наблюдалась почти в 28 раз чаще, чем ожидалось, и у этих пациентов встречаемость онкопатологии (разные формы рака) была выше, чем у пациентов с неамилоидными гломерулопатиями. Заболеваемость раком была в три раза выше у больных старше 50 лет по сравнению с общей популяцией. Ав-

торы пришли к заключению, что пациенты с гломерулопатией, особенно с амилоидозом, имеют более высокий риск развития рака, чем общая популяция [13].

Есть данные, что амилоидные заболевания могут быть связаны с потенциально опасным для жизни кровоизлиянием. Патогенетические факторы, способствующие тенденции аномального кровотечения в этой ситуации, неоднородны и зависят от типа амилоидоза и характера поражения органов. У пациентов с амилоидозом легких цепей (AL) приобретенные нарушения гемостаза, включая дефицит фактора свертывания крови, гиперфибринолиз и дисфункцию тромбоцитов, могут рассматриваться как наиболее важные патогенетические факторы [14]. С другой стороны, амилоид, например, является гистопатологическим признаком болезни Альцгеймера и сахарного диабета 2 типа, но то, что амилоид вызывает эти заболевания не установлено [15].

В то же время, у научного сообщества разных стран просматривается интерес к проблеме амилоидоза. Практическим результатом этого интереса явились рекомендации по созданию единых реестров амилоидных больных в Британии, Франции, некоторых штатах США, к формированию которых приступили в начале 2000-х годов.

Цель исследования — анализ данных доступной литературы по эпидемиологии амилоидоза для приблизительной оценки реальной картины распространенности этой патологии.

AA-амилоидоз (вторичный). Заболеваемость AA-амилоидозом примерно 2 : 1 000 000 человек в год, обычный возраст начала развития составляет от 55 до 60 лет [16]. Причинами возникновения AA-амилоидоза являются разнообразные, хронические воспалительные заболевания суставов, преимущественно ревматоидный артрит, остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, малярия, туберкулез, лепра, сифилис. Амилоидные отложения при AA-амилоидозе состоят в основном из сывороточного белка амилоида А (SAA), который синтезируется гепатоцитами в качестве предшественника в ответ на стимулы транскрипции различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1, IL-6 и альфа фактора некроза опухоли (TNF) [17]. В 19% биопсийного материала подкожного абдоминального жира, слизистой двенадцатиперстной кишки или малой слюнной железы пациентов института ревматологии за период с 1991 по 2001 г. был обнаружен амилоид [18]. При биопсии почки у больных с ревматоидным артритом, проведенных в Японии в 1989–1996 г. амилоид был обнаружен в 19% образцов [19].

Между тем, структура заболеваемости АА-амилоидозом в последние десятилетия изменилась по причине увеличения среднего возраста при постановке диагноза, относительного увеличения частоты первичного AL-амилоидоза по отношению к АА-типу, существенного изменения эпидемиологии основных заболеваний, заканчивающихся амилоидозом [3]. При вроде бы низких цифрах заболеваемости в развитых странах от амилоидоза умирает около 1 на 1000 человек в год [15]. Без лечения продолжительность жизни составляет от 6 мес до 4 лет [16]. Инфекционная патология была наиболее распространенной причиной АА-амилоидоза в 1990-е г. В 2000-е г. наиболее распространенной причиной стало хроническое воспаление. Но, общая заболеваемость почечным амилоидозом за этот период практически не изменилась, преобладающей причиной почечного амилоидоза в период с 1990-х по 2000-е гг. были хронические воспалительные заболевания [20].

Невероятно, но факт, программы по выявлению лиц с хронической болезнью почек (ХБП) проводятся всего лишь в 24% всех стран. В то время как ХБП вне зависимости от нозологии является едва ли не одной из основных причин развития вторичного амилоидоза. Распространенность заболеваний почек в Южной Азии – 8%, Африке и Северной Америке до 11%, Европе, Средней и Восточной Азии и Латинской Америке – 12%, Саудовской Аравии и Бельгии – 24%, Польше – 18%, Германии – 17%, Великобритании и Сингапуре – 16% [21]. Анализ 36 публикаций, охватывающих результаты биопсий почек, проведенных в 22 арабских странах, выявил, что амилоидоз почек встречается у 10 (19%) больных с первичным заболеванием почек [22]. Если сопоставить эти данные, получается очень неприятная картина – большое число амилоидозов, связанных с ХБП, просто не учитываются патологоанатомическими службами 76% стран!

Туберкулез также является очень распространенной патологией, осложняющейся амилоидозом, средняя заболеваемость по миру в 2018 г. составила 132 : 100 000 [23]. При этом в базе pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) нам удалось найти всего 2 статьи о распространенности амилоидоза, связанного с туберкулезом. У 40 обследованных больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией почек в 90% случаев выявлен амилоидоз АА типа [24]. При туберкулезном лимфадените у жителей Индии амилоидоз диагностирован у 8,7%, из них 77,8% пациентов женского пола [25].

У больных с пневмонией или муковисцидозом в легочной мокроте был локализован ряд штаммов бак-

терий: *Lactobacillus* VT-16-957 sp. nov., *Acinetobacter* VT-16-958 sp. nov., *Chryseobacterium* VT-16-960 sp. nov., *Paenibacillus* VT-16-972 sp. nov., *Stenotrophomonas* VT-16-974 sp. nov., *Stenotrophomonas maltophilia* VT-16-590, *Proteus* VT-16-970 sp. nov., *Streptococcus* VT-16-975 sp. nov., *Streptococcus oralis/mitis* VT-690, *Pseudomonas aeruginosa* VT-16-973, VT-16-974, VT-16-975, VT-16-976, VT-16-977, VT-16-881, VT-16-882, *Klebsiella pneumoniae* VT-16-981, VT-16-982, VT-16-983, VT-16-984, VT-16-985, VT-16-791, VT-16-972, VT-16-973, *Escherichia coli* VT-16-990, VT-16-991, VT-16-992, VT-16-993, VT-490, VT-16-491, *Proteus mirabilis* VT-16-690, – среди которых целенаправленно искали штаммы -- продуценты амилоида. Двадцать штаммов, выделенных от больных муковисцидозом, продуцировали амилоид в больших количествах. Двадцать процентов штаммов, выделенных от больных пневмонией, амилоид продуцировали в умеренных количествах [26]. Несмотря на то, что прямых доказательств продукции амилоида микобактериями туберкулеза и лейшманиями нет, штаммы микобактерий туберкулеза и культуры лейшманий используются для моделирования системного амилоидоза в эксперименте [27].

LECT2 Амилоидоз. К возрастным системным амилоидозам примыкает недавно обнаруженный ALECT2 – амилоидоз, вызываемый хемотаксином-2 лейкоцитов у людей в возрасте 40-70 лет (средний возраст 67 лет) [28]. Данный вид системного амилоидоза, чаще поражающего почки, в основном распространен в США, в меньшей степени в азиатском регионе [29]. У почечных больных Египта он обнаруживался в 31% случаев биопсий [30]. При целенаправленном поиске ALECT2 был выявлен в 3,1% из 971 случаев патологоанатомического исследования умерших латиноамериканцев старше 45. У белого населения он был обнаружен в 0,1% случаев и у коренных жителей индейцев – у 0,7%. Авторы указывают, что распространенность ALECT2 неизвестна, и это, вероятно, недооцененная этиология почечной недостаточности на юго-западе США поскольку хроническое заболевание почек обычно не является показанием для диагностической биопсии [31].

Из приведенных сведений следует вывод, что LECT2 амилоидоз, частота которого расценивается как третья после AL- и АА-амилоидоза, до недавнего времени не диагностировался и не учитывался как причина смерти.

Наследственные амилоидозы. Одной из форм наследственных амилоидозов является ATTRV30M амилоидоз или семейная амилоидная полинейропатия типа I (португальско-шведский-японский тип), или TTR

амилоидная невропатия, или транстиретиновая амилоидная невропатия. Метаанализ 542 случаев АТТТВ30М в обзорах литературы с 2005 по 2016 год, выявил, что ~18% случаев зарегистрированы в Португалии, Японии и Швеции). Доля совокупного вклада Японии (92 случая), Китая (71 случай), Тайваня и Южной Корея составила 37,0%. Выборка представлена 65-ю генотипами, среди которых преобладали Вал30Мет (47,6%), Сер77Тир (10%), Ала97Сер (6,5%) и Фен64Лей (4,4%). Возраст манифестации сильно зависел от генотипа. При генотипе Фен64Лей средний возраст манифестации 67,5 лет, а средний возраст установления диагноза – 71,3. При остальных трех генотипах средний возраст манифестации 49,2 лет, а возраст установления диагноза – 53,4 [32]. Вероятная распространенность оценивается в 38000 больных [33].

Распространенность (число зарегистрированных заболеваний, как вновь возникших, так и ранее существовавших, по поводу которых были первичные обращения в календарном году) и частота (заболеваемость – число заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на какой-то конкретной территории) нейропатии АТТТВ30М на Кипре составляют 54 : 1000000 и 3 : 1000000 соответственно [34]. В Швеции заболеваемость не-невропатической формой семейной амилоидопатической полинейропатией составляет 2,83 : 1000000. САП в Швеции появился в результате иммиграции большей частью из Восточного Средиземноморья [35]. По патогенезу данная форма амилоидоза является следствием мутации в гене ТТТ, то есть, представляет собой транстиретиновую амилоидную полинейропатию.

В Португалии за период 2010-2016 гг. средние показатели заболеваемости АТТТВ30М составили 8,7 : 1000000. Оцененная в 2016 году распространенность составила 229,3 : 1000000 взрослых жителей (45,8% мужчин; средний возраст: 52,3 ± 15,4 года) и составила рост распространенности на 16% за последние 25 лет [36].

Финская гельсолиновая глаукома (AGel) – аутосомно-доминантная патология, вызванная мутацией, в результате которой происходит замена аспарагина в 187 положении в белке гельсолине, сопровождается ранней глаукомой (ОММ # 105120, расположение 9q33.2). Несмотря на название, эта патология встречается во всем мире [37]. Исходя из названия можно думать о локальном типе амилоидоза, что также неверно, поскольку основной причиной смерти этих людей является хроническая почечная недостаточность, вызванная амилоидозом почек [38]. В Национальном регистре

больных амилоидозом AGel Финляндии на 2016 г. зарегистрировано 227 пациентов – 156 женщин и 71 мужчина. У женщин диагноз впервые установлен в 39 лет, у мужчин – в 49 [39].

Периодическая болезнь (или армянская болезнь, или наследственный семейный амилоидоз без невропатии, или средиземноморская семейная лихорадка, иные названия: пароксизмальный синдром Джэйну-эя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигала–Маму) – встречается как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный варианты (ОММ # 249100, # 134610, расположение 16p13.3). Данная патология по своему течению сопоставима с лихорадкой шарпеев, у которых за первым лихорадочным эпизодом следует развитие амилоидоза [40]. Аналогично финской семейной глаукоме распространенность этого вида патологии гораздо шире, чем это следует из топонима в названии. У людей манифестация этого амилоидоза также начинается с лихорадочного эпизода, который часто впервые может начаться в 12,5 лет. Распространенность этой патологии в популяции армян считается высокой без указания количественных показателей [41]. Вызывающих доверие сведений о заболеваемости и распространенности данной патологии найти не удалось.

Фармакологический амилоидоз. В настоящее время номенклатура амилоидозов содержит сведения о 41 белке-предшественнике амилоида, к которым, в частности, относятся инсулин, казеин и альбумин [5], применяемые в клинической практике для парентерального введения. По крайней мере, в отношении инсулина [42] и энфувиртида [43] показано, что после парентерального введения может образовываться амилоид. Локальный амилоидоз на месте инъекций инсулина обнаруживается как случайная находка [44] и может быть контролируем с помощью ультразвукографии [45]. Образование локального амилоидоза в местах инъекций часто ошибочно расценивается как локальное нарушение обмена липидов в липоцитах [46]. Считается, что это осложнение инсулинотерапии встречается редко, однако достоверных статистических данных о частоте этого осложнения, как и о частоте амилоидоза, вызванного введением энфувиртида мы не нашли.

Амилоидоз и наркомания. АА-амилоидоз у наркоманов – новая, неизвестная ранее научной общественности проблема. Причиной этой формы амилоидоза являются гнойно-септические осложнения при употреблении инъекционных, в основном внутривенных, наркотиков, вызванных несоблюдением асептики наркоманами. Распространенность АА-амилоидоза у лиц,

употребляющих инъекционные наркотики, не установлена [47]. Но, при анализе 37 публикаций из различных стран АА-амилоидоз был выявлен у 177 из 781 пациентов, употреблявших внутривенно наркотики. Нетрудно посчитать, что частота встречаемости амилоидоза в этой когорте составит 226,6 : 1000! [48], что аномально много. При сравнении 2 групп лиц с установленным диагнозом амилоидоза (не употреблявших героин и употреблявших героин в прошлом или настоящем любым способом) с кожными абсцессами у 87% наркоманов, признаками саркопении у 76% и дистрофии кожи у 27%, после статистического выравнивая групп по возрасту, расе, полу, месту и году проведения биопсии почек, относительный риск развития АА амилоидоза почек был в 170 раз выше у наркоманов ($p = 0,001$) [49]. У 12 из 24 обследованных «внутривенных» наркоманов причиной почечной недостаточности был АА-амилоидоз [50]. Таким образом, в когорте внутривенных потребителей наркотиков амилоидоз встречается многократно чаще, чем в популяции, но насколько чаще – неизвестно.

Амилоидоз и пол. Первичный системный амилоидоз встречается у лиц обоих полов при соотношении мужчин и женщин 2 : 1 и пиковых проявлениях в возрасте от 60 до 67 лет [51]. Распространенность амилоидоза в Корее составила 9,3 : 1000000 человек в 2006 году и 19,1 : 1000000 человек в 2015 году. За изучаемый период отмечен рост этой патологии как у мужчин, так и у женщин в возрасте 65 лет и старше и у пациентов

в возрасте 45–64 лет по сравнению с возрастом от 20 до 44 лет [52].

Амилоидоз и возраст. Поскольку амилоидоз длительно протекающая системная болезнь накопления, то с возрастом должно происходить увеличение числа случаев амилоидоза в возрастных когортах. Так, судя по данным литературы, у лиц, достигших преклонного возраста (старше 70 лет), основной причиной сердечной патологии становится транстиретиновый амилоидоз миокарда (ATTRwt – association transthyretin wild-type amyloidosis – амилоидоз, вызванный немутантным, «диким» транстиретином). В зависимости от изучаемой популяции средний возраст начала ATTRwt составляет 65–70 лет, [53]. При аутопсии у 10-25% людей старше 80 лет выявляется амилоидоз, производный от ATTRwt, который, возможно, является причиной смерти 50% людей старше 90 лет [54]. Так, при двадцатилетнем проспективном наблюдении 121 пациента с ATTRwt (средний возраст при включении в исследование – 75,6 лет, D 62,6÷87,8 лет) 5-летняя выживаемость составила 35,7%, а причиной смерти являлась ХСН, вызванная ATTRwt [55]. Увеличение частоты амилоидного поражения миокарда с возрастом резко увеличивается (**рис. 1**).

Таким образом, ATTRwt признается важной причиной сердечной недостаточности [56], а большинство авторов, занятых проблемой ATTRwt, приходят к выводу, что ATTRwt является недооцененной причиной заболеваемости и смертности среди стареющего населения.

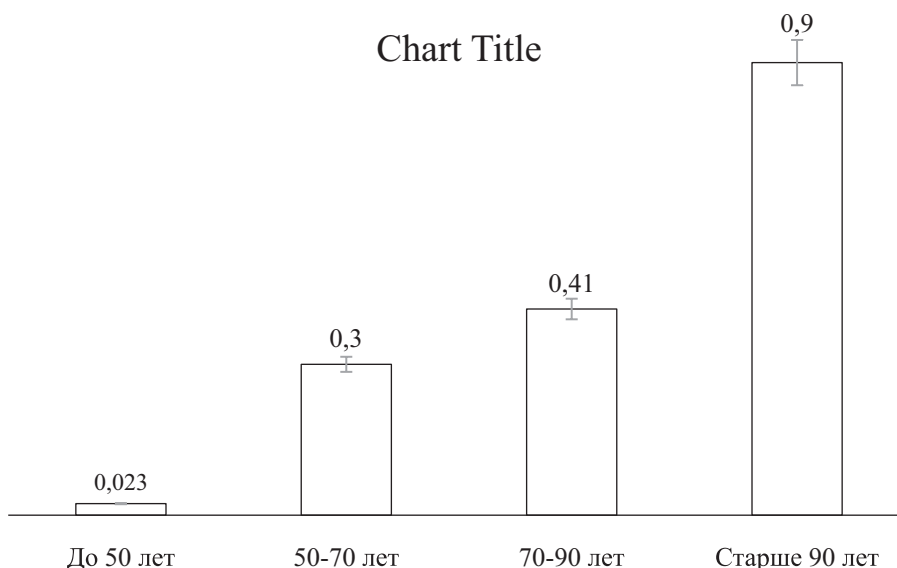


Рис. 1. Частота встречаемости амилоидоза миокарда (%) в зависимости от возраста. График построен по данным Л.В. Козловской и др. [58].

Следует заметить, что транстиретиновый амилоидоз является следствием ряда мутаций (не всех) в гене транстирретина и чаще встречается при периферической сенсомоторной невропатии, чем при возрастной патологии миокарда [57].

Эти данные подтверждаются результатами исследования 2012 в США. Было зарегистрировано 15 737 случаев амилоидоза миокарда. А в период с 2000 по 2012 г. наблюдался значительный рост показателя распространенности (с 80 до 170 на 1 000 000 человеко-лет) и показателя заболеваемости (с 180 до 550 на 1 000 000 человеко-лет), наиболее заметный после 2006 г. Заболеваемость и распространенность значительно возросли среди мужчин, пожилых людей и афроамериканцев. Авторы пришли к выводу, что частота и распространенность сердечного амилоидоза выше, чем считалось ранее и связали это с улучшением осведомленности об амилоидозе и диагностической настороженности. Авторы рекомендуют целенаправленный поиск амилоидоза миокарда при первичном обращении пациентов ≥ 65 лет, госпитализированных с сердечной недостаточностью [59].

В обзоре литературы за период 2005 по 2016 г. описано 542 случая симптоматической наследственной транстиретиин-амилоидной полинейропатии (ATTR-PN). Приблизительно 18% случаев были из стран, где ATTR-PN традиционно считается эндемическим (Португалия, Япония и Швеция). Установлено, что наиболее распространенными генотипами среди 65 генотипов, представленных в выборке, были Val30Met (47,6%), Ser77Tyr (10%), Ala97Ser (6,5%) и Phe64Leu (4,4%) [32]. Оценочная распространенность в мире может составлять 38000 больных [33].

Распространенность и заболеваемость нейропатии ATTRV30M на Кипре составляют 54 : 1000000 и 3 : 1000000 соответственно [34]. Оценка всех случаев наследственного амилоидоза в Швеции за 2001–2008 гг. позволила выявить невропатические и не невропатические формы. Не невропатическое заболевание было диагностировано у 210 пациентов с частотой 2,83 на млн, а семейная амилоидотическая полинейропатия (FAP) была диагностирована у 221 пациента, с частотой 2,02 на млн [35]. По патогенезу данная форма амилоидоза является следствием мутации в гене TTR, то есть, представляет собой транстиретиновую амилоидную полинейропатию. В Португалии за период 2010-2016 гг. средние показатели заболеваемости ATTRV30M составили 8,7 : 1 000 000. Оцененная в 2016 г. распространенность составила 229,3 : 1 000 000 взрослых жителей (45,8% мужчин; средний возраст: $52,3 \pm 15,4$ года) и составил рост распространенности на 16% за последние 25 лет [36].

Таким образом, наследственная транстиретиин-амилоидная полинейропатия (ATTR-PN) встречается по всему миру при оценочной распространенности 38 000 [33] с максимальной заболеваемостью в эндемических регионах, где доминирующей мутацией является Val30Met. Серьезной проблемой пожилых людей является спорадическая форма старческого (сенильного) системного амилоидоза, причиной развития которого являются транстиретиин дикого типа (ATTRwt). Его обнаруживают 25% людей старше 80 лет [54] и у 90% старше 90 лет [58].

Другим наиболее часто встречающимся осложнением возраста является протеинурия, чаще всего связанная с гломерулопатиями. На материале биопсии и клинических данных 352 пациентов-поляков с протеинурией в возрасте ≥ 65 лет амилоидоз почек обнаружен у 13,9% [60]. При ретроспективном анализе 36 публикаций, содержащих материал 10 727 диагностических биопсий почек по поводу протеинурии амилоидоз обнаружен в 10,19% случаев [22]. Амилоидоз семенных пузырьков в материале аденомы простаты выявлен в 4,8% случаев, средний возраст пациентов-турков составил 66,2 года. При этом отложения амилоида не были обнаружены в кровеносных сосудах в семенных пузырьках или паренхиме предстательной железы [61].

Болезнь Альцгеймера. Однозначно не установлено, является ли причиной болезни Альцгеймера сопутствующий этой патологии амилоидоз головного мозга. Тем не менее, амилоидное поражение головного мозга при болезни Альцгеймера и деменциях альцгеймеровского типа как правило обнаруживается. Тем не менее, считается, что достоверные эпидемиологические данные по болезни Альцгеймера немногочисленны [62].

В США распространенность деменции в группе лиц 71 года и старше составила в 2002 г. 13,9% — ~3,4 млн человек. Соответствующие значения для болезни Альцгеймера составили 9,7% и 2,4 млн человек [63]. Поскольку численность населения США в 2002 году составляла 288,37 млн, расчетная заболеваемость болезнью Альцгеймера — 8322,641 : 1 000 000 чел. Метаанализ распространенности болезни Альцгеймера среди африканского и кавказского населения в США показал, что расчетная распространенность болезни Альцгеймера для обеих групп в совокупности составила 8,3% [64]. Авторы, основываясь на данных Бюро переписи населения США (<http://www.census.gov/population/projections/data/national/2014/summarytables.html>), предполагая что население США 65-летнего возраста и старше к 2060 г. увеличится более чем вдвое, прогнозируют увеличение нагрузки на общественное здравоохранение США за счет увеличения числа больных

с болезнью Альцгеймера. Во Франции предполагаемая распространенность болезни Альцгеймера среди населения старше 65 лет в 2010–2011 г. составила 6,3% [62]. Из анализа исследований распространенности болезни Альцгеймера в Китае в период с 2001 по 2017 г. был сделан вывод, что она составляет 4% и увеличивается с возрастом [65].

AL-амилоидоз или плазмоклеточная дискразия. Различают первичный системный амилоидоз (AL), множественную миелому (ММ), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), моноклональную гаммапатию неопределенного характера (MGUS) [6]. AL-амилоидоз развивается в результате внеклеточного отложения фибрилл из моноклональных аномальных легких цепей иммуноглобулинов, секретируемых клоном плазматических клеток. Примерно 10% пациентов с множественной миеломой имеют амилоидоз. По данным Исследовательского фонда множественной миеломы (2002), в Соединенных Штатах насчитывается около 45 000 человек, живущих с множественной миеломой, и каждый год диагностируется примерно 14 600 новых случаев заболевания. С 1991 по 1995 г. статистические данные свидетельствуют о сокращении числа случаев смерти от большинства видов рака. Множественная миелома является одним из 3 видов онкологии, увеличивающих смертность как мужчин – 5,6%, так и женщин – 3,6% [51]. Высокий вклад в частоту встречаемости всех случаев гаммапатий вносит олигосекреторная MGUS. Установлено, что доля MGUS без миеломы составляет 95%. В общей популяции MGUS выявляется у 3% людей к 50 годам и у 5% – к 70-ти. MGUS может являться причиной развития хронического гломерулонефрита, болезней депозиции моноклональных иммуноглобулинов или иммуновоспалительных процессов с поражением периферической нервной системы, сердца, кожи и других органов [66].

При системном AL-амилоидозе в патологический процесс могут быть вовлечены все органы, кроме центральной нервной системы [67]. AL-амилоидоз встречается в 5–10 раз реже, чем множественная миелома, тем не менее, в западных странах остается наиболее распространенным типом системного амилоидоза. Считается, что иммуноглобулиновый амилоидоз легких цепей (AL) является самым распространенным (заболеваемость 9–10 : 1 000 000 в год) и наиболее тяжелым, поскольку он часто поражает сердце [68]. Эти данные согласуются с другим исследованием, в котором сопоставлена заболеваемость AA- и AL-амилоидозом. Так заболеваемость AA-амилоидозом составила примерно 2 : 1 000 000 человек в год, тогда как заболеваемость AL-амилоидозом менялась в пре-

делах 3–13 : 1 000 000 человек в год, обычный возраст начала этих двух типов составляет от 55 до 60 лет [16]. В другом исследовании также подчеркивается, что AL-амилоидоз встречается чаще других типов амилоидоза : так на его долю в Великобритании приходится 65%, а в Китае 93% пациентов с диагнозом амилоидоз. Предрасположенность к развитию AL амилоидоза в Китае возможно выше у мужчин, чем у женщин, по сравнению с западными странами (2 : 1 против 1,3 : 1). Как на Востоке, так и на Западе заболеваемость увеличивается с возрастом [2].

При ретроспективном изучении данных пациентов с почечной недостаточностью, проходивших лечение за период с 1 января 1992 г. по 30 июня 1997 г. (375 152 пациента) в больницах США множественная миелома наблюдалась у 3298 пациентов, что составило 0,88%. Двухлетняя смертность от всех причин у пациентов с множественной миеломой в течение периода исследования составила 58% против 31% у всех других пациентов ($p < 0,01$ по критерию логарифмического ранга) [69]. По другим данным, заболеваемость AL-амилоидозом в популяциях, по-видимому, стабильна. Так в штате Миннесота (США) средний возраст больных AL-амилоидозом на момент постановки диагноза составил 76 лет ($D \div 38$ –90 лет). Заболеваемость AL-амилоидозом с 1990 по 2015 г. с поправкой на возраст и пол составил 5,1–12,8 : 1 000 000 человеко-лет и практически не менялась в течение десятилетий, оставаясь на уровне 1,1, 0,9 и 1,6 на 100 000 человеко-лет без какого-либо увеличения в течение 26 лет. Авторы, исходя из этих данных, предположили, что в США ежегодно можно ожидать 3852 новых случаев AL-амилоидоза [70].

В исследовании, охватывающем период с 2007 по 2015 г., было обнаружено, что распространенность AL-амилоидоза в США значительно возросла с 15,5 : 1 000 000 в 2007 г. до 40,5 : 1 000 000 2015 г., что составляет ежегодное изменение на 12%. В то же время, заболеваемость колебалась от 9,7 до 14,0 : 1 000 000 человеко-лет без статистически значимого увеличения. В течение 9-летнего периода наблюдалось увеличение распространенности AL-амилоидоза в сочетании со стабильными показателями заболеваемости [71]. Имеются, результаты двух аналогичных исследований, проведенных примерно в одно время, существенно расходятся как количественно, так и в оценке тенденций к стабилизации или росту заболеваемости AL-амилоидозом.

Аналогичные данные приводятся по региону Лимузен (Франция), где данные региональной заболеваемости AL-амилоидозом были сведены в исчерпываю-

шую цифровую базу данных: средний возраст больных составил 72,5 года (70% мужчины), а заболеваемость 12,5 : 1 000 000 случаев. Расчетная распространенность AL-амилоидоза за период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2016 г. составила 58 : 1 000 000. Основной причиной заболевания была множественная миелома – 41% случаев [72]. Расчетная заболеваемость жителей Квинсленда (Австралия) амилоидозом с преобладающей формой AL со средним возрастом 66 лет составила 12,1 : 1 000 000 человеко-лет. У 72% обследованных с амилоидозом была выявлена дискразия плазматических клеток и, соответственно, парапротеинемия [73].

Обсуждение

Итак, существует большое число этиологических факторов, вызывающих системный или локальный, приобретенный или наследственный амилоидоз. Распространенность и заболеваемость при их оценке по этиологическому признаку, поскольку оценивается, как правило, одна нозологическая форма, оказывается низкой, что создает ложное впечатление, что амилоидоз встречается относительно редко. В отношении распространенности некоторых форм амилоидоза популяционные исследования, видимо, не проводились никогда. Но, если все известные данные сводить в единую картину, оказывается, что амилоидоз явление частое. Особенно настораживает, что число больных амилоидозом увеличивается с возрастом, что возможно является одной, если не главной, причиной смерти долгожителей. Более того, амилоидоз может оказаться до сих пор не изученной причиной возрастной панцитопении. Таким образом, с увеличением продолжительности жизни, следует ожидать и увеличения распространенности амилоидоза.

Механизм повреждающего действия амилоида изучен недостаточно. Амилоид является абсолютно инертным веществом. При гистологическом исследовании пораженных органов не выявлено ни признаков воспалительной реакции на амилоид, ни некроза клеток окружающих тканей. Нет также и прямой зависимости между количеством депозитов амилоида и степенью нарушения функции органа у отдельных пациентов. Однако есть клинические наблюдения, что скорость отложения амилоида прямо влияет на темп развития заболевания, которое его вызвало [74]. Складывается впечатление, что отложения амилоида просто занимают ту часть пространства, в которой должны были бы располагаться клетки и функциональная строма органа. Похоже, что амилоид замещает коллагено-эластиновую матрицу органа. Отсутствие естественного, физиологического пространства для засе-

ления дифференцированных клеток и их предшественников заканчивается панцитопенией в пораженном органе, снижением его функционального резерва и в конечном итоге гибелью вместе с организмом. Это похоже на образование рубцовой ткани.

Между тем, пора бы отказаться о представлении об амилоиде как о белке или гликопротеине, поскольку существует очень большое количество исследований, посвященных изучению структуры амилоида из которых следует, что амилоид – супрамолекулярная наноструктура, имеющая отличные от белка физико-химические свойства. Методами рентгеноструктурного анализа [75–77], электронной микроскопии [78–80], рентгеновской микрокристаллографии [81], флуоресцентной микроскопии [82], атомно-силовой микроскопии [83, 84], ядерно-магнитного резонанса [85], белкового сиквенса [86, 87] убедительно доказано, что первичной структурой амилоида является нанотрубка [88], образуемая пептидными фрагментами, всегда из одной и той же незначительно различающейся последовательности аминокислот [89]. Эти фрагменты в результате самосборки незавершенными кольцами спирально укладываются в одноосевой кристалл – нанотрубку, поскольку одинаковые атомы, имеющие один и тот же порядковый номер в последовательности, расположены строго упорядоченно друг относительно друга как в кристалле [78]. По этой причине через каждые 4 оборота по длине трубки образуется избыточный положительный заряд, служащий местом связывания, например, конго красного, сульфатные группы которого разнесены в пространстве ровно на расстояние между этими пулами положительных зарядов [89], или любых других отрицательно заряженных молекул с относительно регулярным строением, например, полисахаридов. Учитывая единство физико-химических свойств амилоидов различного происхождения и их трехмерное структурное единообразие, они должны находиться в одном ряду с такими супрамолекулярными объектами как тубулиновые трубочки и другие микрофиламенты, коллаген и эластин, но для этого должна быть определена его физиологическая функциональность. У людей, β -амилоид, предположительно, является частью системы врожденного иммунитета [91], поскольку похож на пептид *группы* кателицидинов – LL-37 (катионный антимикробный белок человека, способный связываться с бактериальной мембраной) [92]. В настоящее время установлено, что у многих бактерий амилоид является функциональной структурой, участвующей в образовании пилей, курлей и биопленок [93–97].

Нами с помощью флуоресценции тиофлавина были обнаружены содержащие амилоид бактерии рото-

вой полости в детрите миндалин, выделенном у больных с хроническим тонзиллитом, также амилоид был обнаружен в цитоплазме и клеточном ядре ротовых амеб [98]. Поэтому хроническая бактериальная инфекция может являться этиологическим фактором развития амилоидоза не как агент, вызывающий хроническое воспаление, а как продуцент амилоида. Это позволяет внести существенное уточнение в теории происхождения амилоида (рис. 2). Это тем более необходимо потому, что относительно недавно обнаружена новая, ранее неизвестная и потому проходившая мимо статистики, форма амилоидоза – ALECT2 амилоидоз.

Что объединяет обсуждаемые виды амилоидоза? – Патогенез. Несмотря на значительное различие причин, инициирующих амилоидоз, однажды начавшись он развивается как самостоятельный патологический процесс. Вне зависимости от источника амилоида, сам по себе с физико-химической точки зрения он однороден и представляет собой формируемые из пептидов нанотрубки с регулярным расположением положительных зарядов на протяженности этой трубки [90], то есть, как и протеин LL-37, является катионом. Такое строение делает его хорошим сайтом отрицательно заряженных белков и полисахаридов. Образование амилоид-белково-полисахаридного комплекса придает ему структурную завершенность.

Есть ли основание выделять амилоидоз в самостоятельную нозологическую форму с подразделением на группы по этиологическому принципу? Скорее да, чем нет, такими состояниями являются, например, гипертоническая болезнь, хроническая сердеч-

ная недостаточность, хроническая почечная недостаточность. По своему клиническому течению амилоидоз похож на хроническую сердечную недостаточность (ХСН), оба состояния: 1) полиэтиологичны, 2) могут быть как первичными, так и вторичными, 3) наблюдается длительный бессимптомный период, 4) диагноз впервые устанавливается, когда в организме больного уже произошли значительные, часто необратимые изменения, 5) наблюдается полиорганность поражения. Между тем, если ХСН выделена в самостоятельный синдром, подлежащий статистическому учету, то амилоидоз не рассматривается как самостоятельный эпидемиологический паттерн и разделен на множество частных случаев в зависимости от этиологии и/или органного поражения. В результате складывается ложное впечатление о низкой частоте случаев амилоидоза в популяциях, что явно не способствует как пониманию проблемы, так и разработке средств и методов профилактики и лечения амилоидной патологии. Между тем, если все эти учитываемые по отдельности варианты амилоидоза свести воедино, картина заболеваемости будет совсем иная.

Завершая далеко не полный анализ эпидемиологии амилоидоза, хочется сделать ряд грустных выводов. Из результатов ряда исследований, посвященных эпидемиологии амилоидоза, осуществленных методологически разными способами наблюдения и статистической обработки собранного материала, невозможно получить истинную картину распространенности и заболеваемости амилоидозом. Становится только понятным, что амилоидоз встречается гораздо чаще, чем это принято думать. Причиной подобного состояния ами-

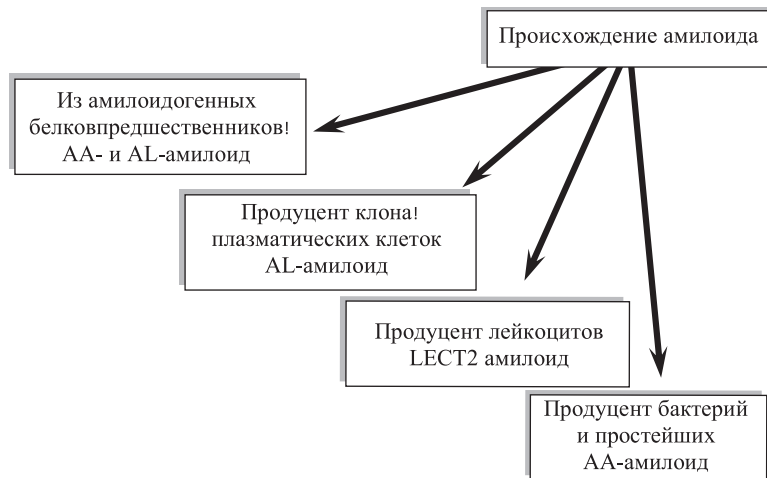


Рис. 2. Классификация амилоида по происхождению.

лоидной проблемы является преобладание этиологического мышления над патогенетическим. Выделение амилоидоза в самостоятельную патологию скорее всего выведет его на одно из первых мест в причинах смерти.

Выводы:

1. Единых сопоставимых сведений о распространенности и заболеваемости амилоидозом нет;
2. Необходимо введение обязательного исследования материала биопсий и аутопсий на наличие амилоида с помощью окрашивания конго красным;
3. Необходимо создание цифрового национального реестра больных амилоидозом;
4. Необходима разработка методов ранней прижизненной диагностики амилоидоза, возможно, на основе протеомного анализа плазмы крови.

Литература

(п.п. 2-4; 6; 7; 11-18; 20-26; 29-58; 60-74; 76-93; 96-98 см. References)

1. Сюрин А.А., Кобозев Г.В., Кулагин Ю.И., Сафронова Л.Г., Аникин Е.И., Кабелюженко С.Б. и др. Перекисное окисление липидов и изменение липидных фракций плазмы крови у больных гипертонической болезнью. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(2): 26–8.
5. *Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение AA – и AL-амилоидоза»*. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. М.; 2014.
8. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю., Павловская А.И. и др. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2010; 4(4): 16–24.
9. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А., Седышев С.Х., Александрова Е.Н., Пальшина С.Г. и др. Ревматические маски плазматических дискразий. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 2(51): 35–43.
10. Смирнова А.Г. Дифференциальная диагностика AL-амилоидоза. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2008; 15(4): 16–20.
19. Муравьев Ю.В., Алексеева А.В. Частота AA-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по данным ГУ института ревматологии РАМН). *Научно-практическая ревматология*. 2004; 3: 20–2.
27. Тец В.В., Артеменко Н.К., Вечерковская М.Ф., Тец Г.В. Амилоид в биопленках бактерий при муковисцидозе. *Практическая пульмонология*. 2017; 2: 72–5.
28. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шепутхина А.И., Голенков А.В. Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2015; 70(1): 5–11.
59. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. *Клиническая медицина*. 2005; 83(6): 12–20.
75. Смирнова А.Г. Дифференциальная диагностика AL-амилоидоза. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2008; 15(4): 16–20.
94. Кудинова Н.В., Кудинов А.Р., Березов Т.Т. Амилоид бета: функциональный белок или биологический мусор? *Биомедицинская химия*. 2007; 53(2): 119–27.
95. Рекстина В.В., Горковский А.А., Безсонов Е.Е., Калебина Т.С. Амилоидные белки поверхности микроорганизмов: структура, свойства и значение для медицины. *Вестник Российской государственной медицинской академии*. 2016; 1: 4–13.

References

1. Siurin A.A., Kobozev G.V., Kulagin Yu.I., Safronova L.G., Anikin E.I., Kabeliuzhenko S.B. et al. Lipid peroxidation and change in the lipid fraction of plasma in patients with hypertensive disease. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1991; 37(2): 26–8. (in Russian)
2. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D., et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol*. 2013; 161: 525–32. <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>
3. Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2016; 2(1): 10–9. <https://doi.org/10.1159/000444206>
4. Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M., Filigheddu M.T., Trujillo D., Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin. Epidemiol*. 2014; 29(6): 369–77. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S39981>
5. *National clinical recommendations “Diagnosis and treatment of AA – and AL – amyloidosis”*. Scientific society of Russia nephrologists, Association of nephrologists of Russia. 2014. (in Russian)
6. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25(4) 215–19. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
7. Kyle R., Rajkumar S. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2005; 18: 689–707. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.33>
8. Vasiliev V.I., Gorodetsky V.R., Logvinenko O.A., Probatova N.A., Varlamova E.Yu. et al. Differential diagnosis of plasma dyscrasias in rheumatology practice. *Sovremennaya revmatologiya*. 2010; 4(4): 16–24. (in Russian)
9. Vasiliev V.I., Gorodetsky V.R., Logvinenko O.A., Sedyshev S.H., Alexandrova E.N., Palshina S.G., et al. Rheumatic masks of plasma dyscrasias. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 2(51): 35–43. (in Russian)
10. Smirnova E. A., Abdurakhmanova E. K., Filonenko S): Systemic AL – amyloidosis: difficulties of diagnosis (literature review and own data). *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016; 24(3): 141–53. (in Russian)
11. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012; 12: 974. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-974>
12. Alexander K.M., Orav J., Singh A., Jacob S.A., Menon A., Padera R.F., et al. Geographic Disparities in Reported US Amyloidosis Mortality From 1979 to 2015: Potential Underdetection of Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(9): 865–70. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2093>
13. Su Y.Y., Liu C.J., Hu Y.W., Su W.J., Chen Y.M., Lai S.L. et al. Amyloidosis and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Int. J. Clin. Oncol*. 2015; 20(6): 1244–51. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0849-9>
14. Ryu J., Ryu H., Kim S., Chin H.J., Na K.Y., Chae D.W. et al. Comparison of cancer prevalence between patients with glomerulonephri-

- tis and the general population at the time of kidney biopsy. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0224024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224024>
15. Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B., Stockschlaeder M., Scharf R.E. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am. J. Kidney Dis*. 2006; 47(6): 947. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.036>
 16. Pepys M.B. Amyloidosis. *Annual Review of Medicine*. 2006; 57: 223–41. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131243>
 17. Hazenberg B.P. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2013; 39(2): 323–45. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.02.012>
 18. Urieli–Shoval S., Linke R.P., Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute–phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol*. 2000; 7(1): 64–9. <https://doi.org/10.1097/00062752–200001000–00012>
 19. Muravev Yu. V., Alekseeva A.V. Frequency of AA–amyloidosis in rheumatic diseases (according to the state Institute of rheumatology of the Russian Academy of medical Sciences). *Nauchno–prakticheskaja revmatologija*. 2004; 3: 20–2. (in Russian)
 20. Nakano M., Ueno M., Nishi S., Shimada H., Hasegawa H., Watanabe T., et al. Analysis of renal pathology and drug pathology and drug histology in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Nephrol*. 1998; 50: 154–60.
 21. Jai Prakash, Takhellambam Brojen, Surendra Singh Rathore, Tauhidul Alam Choudhury, Tribhuvan Gupta & Usha The Changing Pattern of Renal Amyloidosis in Indian Subcontinent: Two Decades of Experience from a Single Center. *Ren Fail*. 2012; 34(10): 1212–16. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.723514>
 22. Bello A.K., Levin A., Tonelli M., Okpechi I.G., Feehally J., Harris D. et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA*. 2017; 317(18): 1864–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4046>
 23. Alwahaibi N.Y., Al Issaei H.K., Al Dhahli B.S. Spectrum of glomerular diseases in Arab countries: A systematic review. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2018; 29(6): 1256–66. <https://doi.org/10.4103/1319–2442.248285>
 24. MacNeil A., Glaziou P., Sismanidis C., Date A., Maloney S., Floyd K. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets – Worldwide, 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(11): 281–85. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6911a2>
 25. Engineer D.P., Kute V.B., Patel H.V., Shah P.R. Clinical and laboratory profile of renal amyloidosis: A single–center experience. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2018; 29(5): 1065–72. <https://doi.org/10.4103/1319–2442.243966>
 26. Agab Eldour A.A., Mohamed Salih E.N., Ahmed H.G. Incidence of Tuberculosis and Amyloidosis among Sudanese Patients Presented with Enlarged Nodes. *J. Trop. Med*. 2014; 2014: 832029. <https://doi.org/10.1155/2014/832029>
 27. Tets V.V., Artemenko N.K., Vecherkovskaya M.F., Tets G.V. Amyloid in bacterial biofilms in cystic fibrosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; 2: 72–5. (in Russian)
 28. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov AV. Comparative analysis of various models of amyloidosis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70(1): 5–11. (in Russian)
 29. Benson M.D., James S., Scott K., Liepnieks J.J., Kluge–Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*. 2008; 74(2): 218–22. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.152>
 30. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev. Pathol*. 2017; 12: 277–304. <https://doi.org/10.1146/annurev–pathol–052016–100200>
 31. Larsen C.P., Ismail W., Kurtin P.J., Vrana J.A., Dasari S., Nasr S.H. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. *Mod. Pathol*. 2016; 29(4): 416–20. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.29>
 32. Larsen C.P., Beggs M.L., Wilson J.D., Lathrop S.L. Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 2016; 23(2): 119–23. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1145110>
 33. Waddington–Cruz M., Schmidt H., Botteman M.F., Carter J.A., Stewart M., Hopps M et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019; 14(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s13023–019–1000–1>
 34. Schmidt H.H., Waddington–Cruz M., Botteman M.F., Carter J.A., Chopra A.S., Hopps M., et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018; 57(5): 829–37. <https://doi.org/10.1002/mus.26034>
 35. Andreou S., Panayiotou E., Michailidou K., Pirpa P., Hadjisavvas A., El Salloukh A. et al. Epidemiology of ATTRV30M neuropathy in Cyprus and the modifier effect of complement C1q on the age of disease onset. *Amyloid*. 2018; 25(4): 220–26. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1534731>
 36. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. *BMC Med Genet*. 2013; (14): 88. <https://doi.org/10.1186/1471–2350–14–88>
 37. Inês M., Coelho T., Conceição I., Duarte–Ramos F., de Carvalho M., Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. 2018; 51(3–4): 177–82. <https://doi.org/10.1159/000490553>
 38. Kiuru S. Gelsolin–related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid*. 1998; 5(1): 55–66. <https://doi.org/10.3109/13506129809007291>
 39. Schmidt E.K., Atula S., Tanskanen M., Nikoskinen T., Notkola I.L., Kiuru–Enari S. Causes of death and life span in Finnish gelsolin amyloidosis. *Ann. Med*. 2016; 48(5): 352–58. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1177197>
 40. Atula S., Nikoskinen T., Saastamoinen A., Strbian D., Schmidt E.K., Kiuru–Enari S. Gender differences in the clinical course of Finnish gelsolin amyloidosis. *Amyloid*. 2016; 23(1): 33–8. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1119111>
 41. 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): 438–42.
 42. Ozdemir O., Sezgin I., Kurtulgan H.K., Candan F., Koksall B., Sumner H. et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol. Biol. Rep*. 2011; 38(5): 3195–200. <https://doi.org/10.1007/s11033–010–9991–7>
 43. Yashdeep Gupta., Gaurav Singla., Rajiv Singla. Insulin–derived amyloidosis. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2015; 19(1): 174–77. <https://doi.org/10.4103/2230–8210.146879>
 44. D'Souza A., Theis J.D., mVrana J.A., Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid*. 2014; 21(2): 71–5. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.876984>

45. Hagiwara S., Taneda S., Fukumoto T., Hagiwara K., Kikuchi M., Kimura T., et al. Localized Subcutaneous Insulin-Derived Amyloidosis Excised after Evaluation Using Ultrasonography in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Case Rep. Endocrinol.* 2017; 2017: 3985214. <https://doi.org/10.1155/2017/3985214>
46. Kikuchi M., Hirokawa N., Hagiwara S., Nakayama H., Taneda S., Manda N., et al. Ultrasonography Improves Glycemic Control by Detecting Insulin-Derived Localized Amyloidosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2017; 43(10): 2284–94. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.011>
47. Shikama Y., Kitazawa J., Yagihashi N., Uehara O., Murata Y., Yajima N. et al. Localized amyloidosis at the site of repeated insulin injection in a diabetic patient. *Intern. Med.* 2010; 49: 397–401. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2633>
48. Harris M., Brathwaite R., McGowan C.R., Ciccarone D., Gilchrist G., McCusker M., et al. ‘Care and Prevent’: rationale for investigating skin and soft tissue infections and AA amyloidosis among people who inject drugs in London. *Harm Reduct J.* 2018; 85(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12954-018-0233-y>
49. Harris M., Brathwaite R., Scott J., Gilchrist G., Ciccarone D., Hope V., et al. Drawing attention to a neglected injecting-related harm: a systematic review of AA amyloidosis among people who inject drugs. *Addiction.* 2018; 113(10): 1790–801. <https://doi.org/10.1111/add.14257>
50. Sharma A., Govindan P., Toukatly M., Healy J., Henry C., Senter S., et al. Heroin Use Is Associated with AA-Type Kidney Amyloidosis in the Pacific Northwest. *CJASN.* 2018; 13(7): 1030–36. <https://doi.org/10.2215/CJN.13641217>
51. Jung O., Haack H.S., Buettner M., Betz C., Stephan C., Gruetzmacher P. et al. Renal AA-amyloidosis in intravenous drug users—a role for HIV-infection? *BMC Nephrol.* 2012; 13: 151. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-151>
52. Schumacher D.L. Understanding the Basics of Primary Systemic Amyloidosis. *The Journal of Continuing Education in Nursing.* 2004; 35(1): 15–6. <https://doi.org/10.3928/0022-0124-20040101-06>
53. Seo S.R., Jang S.Y., Lee G.Y., Choi B., Chun H., Cho E.J., et al. Prevalence of Amyloidosis in Korea. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 152. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0705-2>
54. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J., et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008; 40: 232–39. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
55. Cornwell G.G., III, Murdoch W.L., Kyle R.A., Westermarck P., Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am. J. Med.* 1983; 75: 618–23. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90443-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90443-6)
56. Connors L.H., Sam F., Skinner M., Salinaro F., Sun F., Ruberg F.L., et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation.* 2016; 133(3): 282–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852>
57. Grogan M., Scott C.G., Kyle R.A., Zeldenrust S.R., Gertz M.A., Lin G. et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(10): 1014–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
58. Pinney J.H., Hawkins P.N. Amyloidosis. *Ann. Clin. Biochem.* 2012; 49 (Pt 3): 229–41. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011225>
59. Kozlovskaya L.V., Rameyev V.V., Sarkisova I.A. Amyloidosis in the elderly. *Clinicheskaya meditsina.* 2005; 83(6): 12–20. (in Russian)
60. Gilstrap L.G., Dominici F., Wang Y., El-Sady M.S., Singh A., Di Carli M.F. et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis—Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(6): e005407. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407>
61. Perkowska-Ptasinska A., Deborska-Materkowska D., Bartczak A., Stompór T., Liberek T., Bullo-Piontecka B., et al. Kidney disease in the elderly: biopsy-based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 194.
62. Argon A., Sımşır A., Sarsik B., Tuna B., Yörükoğlu K., Nıflıoğlu G.G., et al. Amyloidosis of seminal vesicles; incidence and pathologic characteristics. *Turk. Patoloji Derg.* 2012; 28(1): 44–8. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2012.01096>
63. Bailly L., David R., Chevrier R., Grebet J., Moncada M., Fuch A., et al. Alzheimer’s disease: Estimating its prevalence rate in a French geographical unit using the National Alzheimer Data Bank and national health insurance information systems. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0216221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216221>
64. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., Heeringa S.G., Weir D.R., Ofstedal M.B. et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007; 29(1–2): 125–32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005>
65. Steenland K., Goldstein F.C., Levey A., Wharton W. A Meta-Analysis of Alzheimer’s Disease Incidence and Prevalence Comparing African-Americans and Caucasians. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 50(1): 71–6. <https://doi.org/10.3233/JAD-150778>
66. Zhao X., Li X. The prevalence of Alzheimer’s disease in the Chinese Han population: a meta-analysis. *Neurol. Res.* 2020; 42(4): 291–98. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1716467>
67. The kidney in plasma cell dyscrasias. Ed. G.A. Herera, *Contributions to Nephrology*, V. 153. Basel: Karger, 2007. <https://doi.org/10.1159/000096756>
68. Dispersion E., Bridu F., Syracuse K., Delb S., Bender S., Fernandez B., et al. AL-amyloidosis. *Nefrologia.* 2014; 18(4): 36–50.
69. Merlini G., Wechalekar A. D., Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood.* 2013; 121(26): 5124–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-453001>
70. Abbott K.C., Agodoa L.Y. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clinical Nephrology.* 2001; 56(3): 207–10. <https://doi.org/10.5414/cnp58009>
71. Kyle R.A., Larson D.R., Kurtin P.J., Kumar S., Cerhan J.R., Therneau T.M., et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(3): 465–71. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08>
72. Quock T.P., Yan T., Chang E., Guthrie S., Broder M.S. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–53. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>
73. Mohty D., Duhamel S., Magne J., Lavergne D., Bordessoule D., Abovans V., et al. Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study. *European Heart J.* 2018; 39(suppl. 1): 380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1813>
74. Wisniewski B., McLeod D.S.A., Adams R., Harvey Y., Brown I., McGuire L. et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br. J. Haematol.* 2019; 186(6): 829–36. <https://doi.org/10.1111/bjh.16000>
75. Smirnova A.G. Differential diagnosis of AL-amyloidosis. St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

- [Ucheny'e zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova]. 2008; 15(4): 16–20. (in Russian)
76. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*. 2009; 48(27): 6441–49. <https://doi.org/10.1021/bi900682w>
 77. Cohen A.S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 1959; 25(183(4669)): 1202–03.
 78. Sunde M., Blake C. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Advances in protein chemistry*. 1997; 50: 123–59. [https://doi.org/10.1016/s0065-3233\(08\)60320-4](https://doi.org/10.1016/s0065-3233(08)60320-4)
 79. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G., Fitzpatrick A., Devlin G., Shammass S. et al. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J. Am. Chem. Soc.* 2011. 133: 14160–63. [10.1021/ja2017703](https://doi.org/10.1021/ja2017703)
 80. Bonar L.C., Cohen A.S., Skinner M. Characterization of amyloid fibril as a cross-B-protein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1969; 31(4): 1373–75. <https://doi.org/10.3181/00379727-131-34110>
 81. Carrotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio, P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 30001–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500052200>
 82. Tayeb-Fligelman E., Tabachnikov O., Moshe A., Goldshmidt-Tran O., Sawaya M.R., Coquelle N., et al. The cytotoxic Staphylococcus aureus PSM α 3 reveals a cross- α amyloid-like fibril. *Science*. 2017; 355(6327): 831–3. doi: 10.1126/science.aaf4901
 83. Hanczyc P., Sznitko L. Laser-Induced Population Inversion in Rhodamine 6G for Lysozyme Oligomer Detection. *Biochemistry*. 2017; 56(22): 2762–5. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00243
 84. Baxa U., Keller P.W., Cheng N., Wall J.S., Steven A.C. In Sup35p filaments (the [PSI⁺] prion), the globular C-terminal domains are widely offset from the amyloid fibril backbone. *Mol. Microbiol.* 2011; 79(2): 523–32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07466.x>
 85. Xu S., Bervis B., Arnsdorf M.F. The assembly of amyloidogenic yeast sup35 as assessed by scanning (atomic) force microscopy: an analogy to linear colloidal aggregation?. *Biophys. J.* 2001; 81: 446–54. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)75712-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75712-8)
 86. Nelson R., Sawaya M.R., Balbirnie M., Madsen A., Riek C., Grothe R., et al. Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature*. 2005; 435(7043): 773–8. <https://doi.org/10.1038/nature03680>
 87. Nakazato M., Matsukura S. New Type of Amyloidosis β . Islet Amyloid Polypeptide (IAPP/Amylin) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*. 1993; 32(12): 928–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.32.928>
 88. Sorin Luca, Wai-Ming Yau, Richard Leapman, Robert Tycko Peptide Conformation and Supramolecular Organization in Amylin Fibrils: Constraints from Solid State NMR. *Biochemistry*. 2007; 46(47): 13505–22. <https://doi.org/10.1021/bi701427q>
 89. Perutz M.F., Finch J.T., Berriman J., Lesk A. Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(8): 5591–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.042681399>
 90. Glenner G.G., Eanes E.D., Bladen H.A., Linke R.P., Termine J.D. Beta-pleated sheet fibrils. A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils. *J. Histochem Cytochem.* 1974; 22(12): 1141–58. <https://doi.org/10.1177/22.12.1141>
 91. Klunk W.E., Pettegrew J.W., Abraham D.J. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem.* 1989; 37(8): 1273–81. <https://doi.org/10.1177/37.8.2666510>
 92. Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M., Hyman B., et al. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *PLoS ONE*, 2010; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505>
 93. Wang G., Epanand R.F., Mishra B., Lushnikova T., Thomas V.C., Bayles K.W., et al. Decoding the functional roles of cationic side chains of the major antimicrobial region of human cathelicidin LL-37. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 845–56. <https://doi.org/10.1128/AAC.05637-11>
 94. Kudinova N.V., Kudinov A.R., Berezov T.T. Amyloid beta: functional protein or biological debris? *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007; 53(2): 119–27. (in Russian)
 95. Rekestina V.V., Gorkovskii A.A., Bezsonov E.E., Kalebina T.S. Amyloid proteins the surface of microorganisms: structure, properties and significance for medicine. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 1: 4–13. (in Russian)
 96. Chapman M.R., Robinson L.S., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Hammar M., et al. Role of Escherichia coli curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science (New York)*. 2002; 295: 851–55. <https://doi.org/10.1126/science.1067484>
 97. Claessen D., Rink R., de Jong W., Siebring J., de Vreugd P., Boersa F.G.H. et al. A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in Streptomyces coelicolor by forming amyloid-like fibrils. *Genes & development*. 2003; 17: 1714–726. <https://doi.org/10.1101/gad.264303>
 98. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Fufayeva A.I. Chronic tonsillitis as an inducer of the tonsil's amyloidosis. In: *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration International conference*. 2019; 118–27.

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович, доктор биол. наук, канд. мед. наук, проф. каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, e-mail: rooh12@yandex.ru;

Сапожников Сергей Павлович, доктор мед. наук, зав. каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, e-mail: adaptagon@mail.ru;

Голеников Андрей Васильевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии, медицинской психологии и неврологии, e-mail: golenkovav@inbox.ru