

DOI: 10.56871/RBR.2024.69.10.009

УДК 616.151.5-072.7+612.115+616.13/.14-005.6-092-084-085+578.834.1

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА

© Искандер Альбертович Латыпов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2},
Кирилл Владимирович Челнынцеv³, Лев Дмитриевич Балашов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.

E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

Для цитирования: Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Челнынцеv К.В., Балашов Л.Д. Клинико-биохимические маркеры для ранней диагностики системного амилоидоза // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.69.10.009>

Поступила: 27.06.2024

Одобрена: 06.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

Резюме. Амилоидоз — группа системных заболеваний, вызванных внеклеточным депонированием патологических нерастворимых фибриллярных белков в тканях и органах, которые могут привести к полиорганной недостаточности. Несмотря на гетерогенность этиологии системного амилоидоза, клинические проявления различных форм этой нозологической группы во многом пересекаются и зависят от пораженных органов. Знаки и симптомы, позволяющие заподозрить амилоидоз, чаще всего неспецифичны, поэтому у специалистов возникают трудности в ранней диагностике, что требует усиленного клинического наблюдения. В данной статье мы хотим определить наиболее значимые клинико-гематологические маркеры распространенных форм системного амилоидоза и оценить возможности использования стандартных диагностических манипуляций для подтверждения или исключения амилоидоза у пациентов из групп риска. В связи с активным старением населения и ростом заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями внедрение унифицированных и относительно дешевых методов ранней диагностики позволит клиницистам на начальных этапах оценить течение заболевания, подход к лечению и прогноз для пациента, а также позволит минимизировать ущерб для системы здравоохранения.

Ключевые слова: амилоидоз, моделирование амилоидоза

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

© Iskander A. Latypov¹, Sarng S. Purveev^{1, 2}, Kirill V. Chelnyntsev³, Lev D. Balashov¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 19702 Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Sarng S. Purveev — Senior Assistant Department of pathological physiology with immunopathology course.

E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

For citation: Latypov IA, Purveev SS, Chelnyntsev KV, Balashov LD. Clinical and biochemical markers for early diagnosis of systemic amyloidosis. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):69–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.69.10.009>

Received: 27.06.2024

Revised: 06.08.2024

Accepted: 16.09.2024

Abstract. Amyloidosis is a group of systemic diseases characterized by the extracellular deposition of pathologic, insoluble fibrillar proteins in tissues and organs, potentially leading to multiple organ failure. In spite of the heterogeneity

of systemic amyloidosis etiology, clinical signs and symptoms of various forms of amyloidosis considerably overlap and depend on the affected organs. Signs and symptoms suggestive of amyloidosis are often nonspecific, which makes it difficult for clinicians to diagnose amyloidosis early and prompts them to exercise increased clinical vigilance. In the article, we aimed to determine the most significant clinical and hematologic markers of the most common forms of systemic amyloidosis and to assess the potential of using standard diagnostic manipulations to confirm or rule out amyloidosis in high-risk patients. Amid the backdrop of population aging and an increase in the incidence of neurodegenerative diseases, the adoption of standardized and relatively low-cost methods of early diagnostics will enable clinicians to evaluate disease progression, select treatment strategies, and determine patient prognosis earlier on, thereby minimizing damage to the healthcare system.

Keywords: amyloidosis, modeling of amyloidosis

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В XIX веке патолог Р. Вирхов, исследуя так называемую сальную болезнь, обнаружил, что субстанция, находящаяся в пораженных органах, при окраске йодом приобретает фиолетовый, как и крахмал, цвет и назвал ее амилоидом (лат. *amylum* — крахмал). В XX веке немецкий врач Н.Н. Беннхольд создал один из самых первых методов прижизненной диагностики амилоидоза методом внутривенного введения специфического для амилоида красителя конго-рот и оценкой скорости уменьшения его концентрации в крови. С развитием электронной микроскопии А.С. Козн установил, что амилоид представляет собой фибриллярный белок с β -складчатой конфигурацией, выявляемой при рентгеновской дифракции и отвечающей, по-видимому, за типичную окраску данного белка. Открытием стало также то, что при первичном амилоидозе фибриллы являются фрагментами легких цепей иммуноглобулинов, а впоследствии выяснилось, что фибриллы состоят из разных видов белковых цепей, что стало началом пути к разработке этиотропной терапии амилоидоза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АМИЛОИДОЗА

До настоящего времени распространенность амилоидоза недостаточно изучена вследствие редко выраженной и специфичной клинической симптоматики, трудностей в диагностике, низкой настороженности специалистов. Различные источники оценивают распространенность амилоидоза от 0,1 до 6% среди населения по аутопсийным данным [6, 22].

Оценка распространенности амилоидоза ввиду недостаточной документированности широко варьирует в зависимости от периода исследований, государства и методов оценки заболеваемости исследователями. Так, в Соединенных Штатах Америки, по данным S.Y. Tap, частота заболеваемости амилоидозом составляет от 5,1 до 12,8 случаев на 100 тысяч населения в год [23]. В европейских странах частота заболеваемости амилоидозом при хронических заболеваниях составляет от 1,4 до 5%, а в Японии — 0,1% [7, 23]. С течением времени и развитием генетического скрининга в Российской

Федерации частота встречаемости отдельных форм амилоидоза стала повышаться, при этом изменилась структура выявленных форм амилоидоза: так, АА-амилоидоз был выявлен у 46 больных из 152 до 2006 г. и у 90 среди 153 пациентов после 2006 г., но при этом значительно увеличилась частота встречаемости AL-амилоидоза (у 53 из 153 больных до 2006 г. и у 80 из 152 после 2006 г.), что связывается с повышением чувствительности диагностических методов [6, 12, 13].

МОРФОЛОГИЯ АМИЛОИДОЗА

Амилоидные фибриллы являются белковыми полимерами диаметром до 10 нм и длиной до 800 нм, имеющими кросс- β -конформацию, которая детерминирует особую поляризационную способность амилоида к двойному лучепреломлению. Гистохимические исследования установили, что полисахариды составляют не более 4% массы всего амилоида. Тем не менее историческое название «амилоид» сохранилось и используется в Международной классификации болезней [4, 12].

Помимо фибриллярного белка в составе амилоида обнаружен так называемый Р-компонент, составляющий 10–15% общей массы амилоида. Данный белок схож по структуре с амилоидным Р-компонентом сыворотки (serum amyloid P-component, SAP), повышение количества которого в крови играет свою роль в патогенезе накопления амилоида [11, 12]. К тому же Р-компонент защищает амилоидные фибриллы от их лизиса макрофагами-амилоидокластами, что не позволяет иммунной системе больного эффективно разрушать депо патологического белка и, в свою очередь, также занимает немаловажную роль в патогенезе амилоидоза [4, 12].

Некоторые виды амилоида имеют взаимосвязь с нейродегенеративными процессами, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, гемобластомами (болезнь Рустицкого–Калера), гемодиализом (β_2 -микроглобулиновый амилоидоз), хроническими воспалительными заболеваниями (туберкулез, ревматоидный артрит, подагра, бронхоэктатическая болезнь и др.), а также некоторыми генетическими дефектами (А β -амилоидоз, семейный нефропатический амилоидоз, амилоидоз финского типа, американский амилоидоз и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИЛОИДОЗА

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), амилоидоз бывает следующих видов:

E85.0: Наследственный семейный амилоидоз без невропатии

Семейная средиземноморская лихорадка

Наследственная амилоидная нефропатия

E85.1: Невропатический наследственный семейный амилоидоз

Амилоидная полиневропатия (португальская)

E85.2: Наследственный семейный амилоидоз неутонченный

E85.3: Вторичный системный амилоидоз

Амилоидоз, связанный с гемодиализом

E85.4: Ограниченный амилоидоз

Локализованный амилоидоз

E85.8: Другие формы амилоидоза

E85.9: Амилоидоз неутонченный

В настоящее время широкое распространение получили клиническая и биохимическая классификации форм амилоидоза (рис. 1).

Таблица 1

Клиническая и биохимическая классификации форм амилоидоза

Table 1

Clinical and biochemical classification of amyloidosis forms

Название амилоидного белка / Name of amyloid protein	Белок-предшественник / Precursor protein	Клиническая форма / Clinical form
AA	Сывороточный амилоид A (SAA) / Serum amyloid A (SAA)	Вторичный амилоидоз при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях (реактивный), амилоидоз при периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса / Secondary amyloidosis in chronic infectious and inflammatory diseases (reactive), amyloidosis in periodic disease and Muckle-Wells syndrome
AL	Λ, κ легкие цепи Ig	Амилоидоз, ассоциированный с плазмоклеточными дискразиями: идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрёма / Amyloidosis associated with plasma cell dyscrasias: idiopathic, in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia
ATTR	Транстиретин / Transthyretin	Семейные варианты полинейропатического, кардиомиопатического амилоидоза, системный старческий амилоидоз / Familial variants of polyneuropathic, cardiomyopathic amyloidosis, systemic senile amyloidosis
Aβ2M	β ₂ -микроглобулин / β ₂ -microglobulin	Диализный амилоидоз / Dialysis amyloidosis
AGel	Гелсолин / Gelsolin	Финская семейная амилоидная нейропатия / Finnish familial amyloid neuropathy
AApoAI	Аполипопротеин / Apolipoprotein	Амилоидная нейропатия (III тип по van Allen, 1956) / Amyloid neuropathy (type III according to van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген / Fibrinogen	Амилоидная нефропатия / Amyloid nephropathy
Aβ	β-протеин / β-protein	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, церебральная амилоидная ангиопатия / Alzheimer's disease, Down syndrome, cerebral amyloid angiopathy
APrP ^{Sc}	Прионный белок / Prion protein	Болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Гертсмана–Штраусслера–Шейнкера / Creutzfeldt–Jakob disease, Gertsman–Straussler–Scheinker disease
AANF	Предсердный натрийуретический фактор / Atrial natriuretic factor	Изолированный амилоидоз предсердий / Isolated atrial amyloidosis
AIAP	Амилин / Amylin	Изолированный амилоидоз островков Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме / Isolated amyloidosis of the islets of Langerhans in type 2 diabetes mellitus, insulinoma
ACal	Прокальцитонин / Procalcitonin	При медуллярном раке щитовидной железы / For medullary thyroid cancer
ACys	Цистатин C / Cystatin C	Церебральная амилоидная ангиопатия / Cerebral amyloid angiopathy



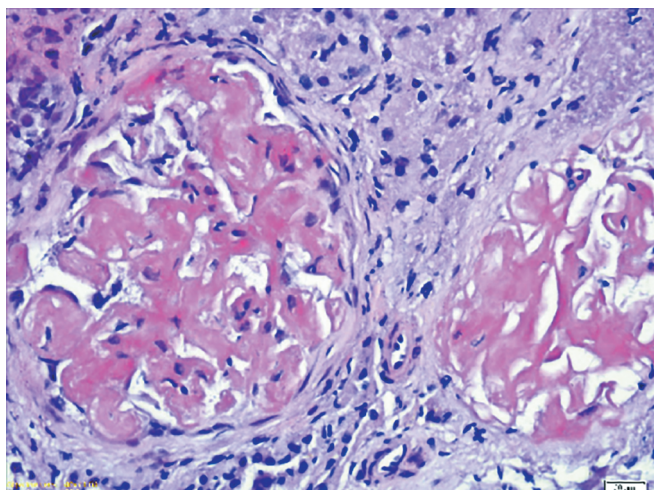


Рис. 1. Гломерулярные депозиты амилоида при вторичном амилоидозе. Световая микроскопия с окраской конго-рот, $\times 40$ [30]

Fig. 1. Glomerular amyloid deposits in secondary amyloidosis. Light microscopy with kongo-rot colouring, $\times 40$ [30]

Группа АА-амилоидозов: болезнь характеризуется внеклеточным депонированием фибрилл сывороточного амилоида А (serum amyloid A, SAA). SAA представляет собой нормальный сывороточный острофазовый белок, синтезируемый гепатоцитами под влиянием провоспалительных белков-цитокинов [15, 18]. Таким образом, стабильно высокая концентрация SAA в крови обеспечивает развитие АА-амилоидоза путем сворачивания и укладки белковых цепей в β -конформацию, а также связывания с гликозаминогликанами (ГАГ) и амилоидным Р-компонентом сыворотки [8, 21]. В эту группу входят реактивный амилоидоз, амилоидоз при периодической болезни, амилоидоз при синдроме Макла-Уэллса. Уровень SAA в плазме крови не имеет значимой разницы в зависимости от пола и возраста и по разным оценкам составляет от 5 до 20 мг/л при использовании методов латексной имунотурбидиметрии, радиоиммунного анализа и быстрого количественного теста [9].

AL-амилоидоз развивается как результат массивного системного внеклеточного депонирования моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, секретируемых клонами плазмочитов [2–4]. При этом известно, что из легких цепей преимущественно амилоидогенными являются λ -изотип и κ -изотип [8, 13, 21]. Диагностика данного вида амилоидоза основана на морфологическом исследовании биоптата подпочечной жировой клетчатки или слюнных желез (на начальном этапе), а при невозможности выделить его из этих органов — из пораженных органов: почек, печени, органов желудочно-кишечного тракта, миокарда [5, 16, 25]. Наличие внеклеточных масс, положительно окрашиваемых красителем конго красный и дающих зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете, позволяет предположить наличие депозитов амилоида. Расширенные методы диагностики AL-амилоидоза могут включать иммуногистохимическое исследование на

парафинных срезах, иммунофлюоресцентное исследование с использованием высокочувствительных и специфичных анти- λ и анти- κ антител [14, 17, 20, 21]. При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику с иными видами амилоидоза: так, при отсутствии положительного окрашивания депозитов разумно будет провести анализ уровня сывороточного амилоида А в плазме крови, β_2 -микроглобулина у пациентов на гемодиализе, а также лизоцима, аполипопротеинов, фибриногена, гелсолина, транстретина, уровень которых может повышаться при семейных формах амилоидоза [12, 14].

ATTR-амилоидоз (транстретинный, старческий, сенильный). Данный вид амилоидоза является необратимо прогрессирующим и инвалидизирующим заболеванием, характеризующимся прогрессирующей полинейропатией, а также развитием сердечной недостаточности, поражением почек и других органов. К нему относятся семейная амилоидная полинейропатия и системный старческий амилоидоз [10, 14, 26, 30].

При семейной амилоидной полинейропатии белком-предшественником амилоида является транстретин — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола и синтезирующийся в печени, сосудистом сплетении желудочков мозга и эпителии сетчатки глаза. Развитие ATTR-амилоидоза имеет два патогенетических варианта: генетические мутации, связанные с заменой или делецией аминокислот в гене *TTR*, кодирующем синтез транстретина и находящемся на длинном плече хромосомы 18 [1, 24, 25]. В настоящее время известно уже более 100 видов мутаций гена *TTR*, но многие остаются неизученными. Превалируют мутации *TTR* Val30Met и Val122Ile. Амилоидогенные мутации вызывают депонирование патологического белка в периферической нервной системе, сердце, желудочно-кишечном тракте и хрусталике [13, 22, 26].

ATTR-амилоидоз может быть заподозрен у пациентов с прогрессирующими нейропатией и кардиомиопатией, запорами и диареей, снижением остроты зрения. Диагностика основывается на морфологическом исследовании биоптата пораженного органа, а также генетическом исследовании на наличие мутаций гена *TTR* [10, 21, 24].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АМИЛОИДОЗА

Многие до сих пор неразрешенные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики амилоидоза привлекают внимание исследователей к экспериментальным моделям амилоидоза [27]. Моделирование амилоидоза у животных может обеспечить поиск более эффективных методов его профилактики и лечения. Существует множество способов экспериментального моделирования амилоидоза: большинство из них основаны на введении животным химических или биологических веществ. В XXI веке в Российской Федерации были разработаны собственные методики: так, впервые разработан метод получения модели системного кардиопатического амилоидоза на фоне однократного введе-

ния крысам смеси, содержащей нативный яичный альбумин, полный адъювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс. Был также запатентован метод моделирования амилоидоза у белых мышей, заключающийся во введении нативного яичного альбумина через день в течение 30 дней [3, 5, 7].

Однако недостатками данных методов являются: малые размеры животных, сложность гистохимического исследования органов из-за их малого размера, необходимость контроля суточного диуреза, канальцевой реабсорбции (по клиренсу эндогенного креатинина) и содержания электролитов в моче животных. Совокупность данных требований значительно усложняет экспериментальное моделирование, а также повышает его стоимость [3].

В результате проведения данных исследований авторами было выяснено, что некоторые фармакологические субстанции способны оказывать терапевтический эффект при амилоидозе: так, янтарная кислота, вводимая интрагастрально через зонд в расчете 1,5 ммоль/кг в течение 60 дней, способствовала восстановлению миокарда и сосудов стромы и гемодинамики в тканях. Морфологическое исследование органов крыс, получавших ацизол (бис-1-винилимидазол-цинкдиацетат), показало снижение конгофилии, появление отдельных амилоидокластов, очаги реваскуляризации [19].

Поскольку одним из частых звеньев патогенеза амилоидоза является хроническое воспаление, необходимо разработать систему мер, позволяющих проводить массовую диагностику хронических воспалительных заболеваний у лиц из групп риска [6].

В настоящее время нет массово внедренных протоколов терапии, способной индуцировать достаточно быстрый процесс разрушения и выведения амилоидных депозитов из тканей, а имеющиеся методы лечения направлены на регуляцию обмена и метаболизма амилоидогенных веществ [29, 30].

Внедрение уже готовых методов поиска маркеров амилоидоза, таких как С-реактивный белок, β_2 -микроглобулин, белок сывороточного амилоида А, а также генетические исследования (например, секвенирование экзонов гена *TTR*) вполне осуществимы ввиду возможности проведения таких анализов по сравнительно невысокой стоимости. Исследование данных маркеров позволит выявить или исключить диагноз некоторых амилоидозов у пациентов с неясной клинической картиной, связанной с полинейропатиями, неврологическими синдромами, а также кардиомиопатией неясного генеза и/или у пациентов с вышеуказанными симптомами и наличием хронических воспалительных заболеваний в анамнезе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдуева С.А., Облавацкий Д.В., Грохотова В.В. и др. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания. *Нефрология*. 2017;21(6):78–85.
2. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е. и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона. *Педиатрия*. 2022;13(1):25–34.
3. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Патент № 2410761 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у крыс: № 2009137437/14: заявл. 09.10.2009; опубл. 27.01.2011; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.
4. Диспор Э., Бриду Ф., Сирак К. и др. AL-амилоидоз. *Нефрология*. 2014;18(4):36–50.
5. Заалишвили Т.В., Козырев К.М. Патент № 2269825 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных: № 2004127649/14: заявл. 15.09.2004; опубл. 10.02.2006; заявитель «Северо-Осетинская государственная медицинская академия».
6. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(2):94–108.
7. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Карышев П.Б. Патент № 2572721 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61K 35/54. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных: № 2014144674/15: заявл. 05.11.2014; опубл. 20.01.2016; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».
8. Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Некрасов М.С. и др. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. *Артери-*

- альный тромбоз при новой коронавирусной инфекции. Российские биомедицинские исследования. 2023;8(3):61–68.
9. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13–24.
 10. Мареева В.А., Клименко А.А., Москалец Э.Р. и др. Клинический случай транстретинового амилоидоза с проявлениями серонегативного артрита. Клиницист. 2023;17(4):42–50.
 11. Пюреев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г. и др. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(4):329–338.
 12. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2012;44:6–15.
 13. Рамеев В.В. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2020.
 14. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):349–358.
 15. Рамеев В., Козловская Л., Рамеева А. и др. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. Врач. 2019;30(5):3–10.
 16. Родионова В.В., Туренко О.А., Кужевский И.В. и др. Амилоидоз как клиническая проблема (сложный случай установления диагноза амилоидоза почек). Почка. 9(3):159–168.
 17. Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Щеглова Н.С. и др. Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):67–72.
 18. Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(6):72–75.
 19. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. и др. Сравнительный анализ эффектов аццола для профилактики моделей амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. 2015;15(2):50–55.
 20. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. и др. Патофизиологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012;1:78.
 21. Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Галаванов Ч.Д. Гистоструктурная характеристика модели экспериментального тиреопатического амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. 2021;15(3):100–106.
 22. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз. Нефрология. 1998;2(2):30–42.
 23. Kumar N., Zhang N.J., Cherepanov D. et al. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):278.
 24. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. Rheum Dis Clin North Am. 2018; 44(4):585–603.
 25. Pepys M.B. Amyloidosis. Annu Rev Med. 2006;57:223–241.
 26. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis. Am J Kidney Dis. 1995;26(2):267–285.
 27. Tan S.Y., Tan C.Y., Yahya M.A. et al. Quantitative muscle ultrasound as a disease biomarker in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Neurol Sci. 2024;45(7):3449–3459.
 28. Vaxman I., Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):304–311.
 29. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med. 2021;289(3):268–292.
 30. Piskinpasa S., Akoglu H., Yenigun E. et al. Adrenal insufficiency in a patient with end stage renal disease due to secondary amyloidosis. Turkish Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;22:310–312.

REFERENCES

1. Boldueva S.A., Oblavatsky D.V., Grokhotova V.V. et al. Clinical observation of systemic AL amyloidosis with an unusual onset of the disease. Nephrology. 2017;21(6):78–85.
2. Vetlugin E.A., Bychkov E.R., Abrosimov M.E. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of SNAP 94847, a melanin-concentrating hormone receptor type 1 antagonist. Pediatriya. 2022;13(1):25–34.
3. Gabuyeva A.A., Brin V.B., Kozыrev K.M. Patent № 2410761 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u krys: № 2009137437/14: заявл. 09.10.2009: opubl. 27.01.2011; yayavitel' Gosudarstvennoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya "Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya" Federal'nogo agentstva po zdavookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu.
4. Dispor E., Bridou F., Sirac K. et al. AL-amyloidosis. Nephrology. 2014;18(4):36–50.
5. Zaalishvili T.V., Kozыrev K.M. Patent № 2269825 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh: № 2004127649/14: заявл. 15.09.2004: opubl. 10.02.2006; yayavitel' "Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya".
6. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. Epidemiology of amyloidosis (predominance of etiological thinking). Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2021;65(2):94–108.
7. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Karyshev P.B. Patent № 2572721 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28, A61K 35/54. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh: № 2014144674/15: заявл. 05.11.2014: opubl. 20.01.2016; yayavitel' Federal'noye gosudarstvennoye byudzhethnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya "Chuvashskiy gosudarstvennyy universitet imeni I.N. Ul'yanova".
8. Latypov I.A., Pyuruev S.S., Nekrasov M.S. et al. Modern concepts of the mechanisms of arterial thrombosis. Arterial thrombosis in new coronavirus infection. Russian Biomedical Research. 2023;8(3):61–68.



9. Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13–24.
10. Mareeva V.A., Klimenko A.A., Moskalets E.R. et al. Clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis. *Klinicist*. 2023;17(4):42–50.
11. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G. et al. Mental trauma causes an increase in impulsivity in a model of gambling addiction by changing the metabolism of dopamine and serotonin in the prefrontal cortex. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2023;21(4):329–338.
12. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;44:6–15.
13. Rameev V.V. Systemic amyloidosis at the present stage: the role of kidney damage in the progression of the disease, ways to optimize diagnostics and improve the prognosis. *Diss. ... Doctor of Medical Sciences*. Москва; 2020.
14. Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P. et al. Systemic ATTR amyloidosis, a rare form of internal organ damage. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019;15(3):349–358.
15. Rameev V., Kozlovskaya L., Rameeva A. et al. Optimization of the strategy for managing patients with secondary AA amyloidosis. *Vrach*. 2019;30(5):3–10.
16. Rodionova V.V., Turenko O.A., Kuzhevsky I.V. et al. Amyloidosis as a clinical problem (a complex case of establishing the diagnosis of renal amyloidosis). *Pochki*. 9(3):159–168.
17. Safiulina E.I., Zinovieva O.E., Shcheglova N.S. et al. Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2022;14(6):67–72.
18. Sakharova K.V., Cherkasova M.V., Erdes Sh.F. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. *Sovremennaya revmatologiya*. 2021;15(6):72–75.
19. Sokolovsky N.V., Brin V.B., Kozyrev K.M. et al. Comparative analysis of the effects of acycol for the prevention of amyloidosis models. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;15(2):50–55.
20. Sokolovsky N.V., Brin V.B., Kozyrev K.M. et al. Pathophysiological and histostructural assessment of the model of systemic experimental amyloidosis. *Bulletin of New Medical Technologies. Elektronnoye izdaniye*. 2012;1:78.
21. Chekhoeva E.T., Sokolovsky N.V., Galavanov Ch.D. Histostructural characteristics of the experimental thyroid amyloidosis model. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2021;15(3):100–106.
22. Shishkin A.N., Yanchenko D.E. Amyloidosis. *Nephrology*. 1998;2(2):30–42.
23. Kumar N., Zhang N.J., Cherepanov D. et al. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):278.
24. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(4):585–603.
25. Pepys M.B. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223–241.
26. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(2):267–285.
27. Tan S.Y., Tan C.Y., Yahya M.A. et al. Quantitative muscle ultrasound as a disease biomarker in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2024;45(7):3449–3459.
28. Vaxman I., Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304–311.
29. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268–292.
30. Piskinpasa S., Akoglu H., Yenigun E. et al. Adrenal insufficiency in a patient with end stage renal disease due to secondary amyloidosis. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;22:310–312.