

УДК 616-092

Современные аспекты классификации, патогенеза и морфологической диагностики амилоидоза (обзор литературы)

Пичугова С.В.

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр имени Я.Б.Бейкина»

620144, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 78-В

В клинической практике амилоидоз относят к категории заболеваний, вызываемых внеклеточным накоплением амилоида, которое изначально рассматривалось как исключительно патологическое явление. В настоящее время известно, что фибриллярная структура, типичная для амилоида, выявлена у части гормонов, белков, которые идентифицируют как «функциональный амилоид». В медицине амилоид сохраняет статус патологического вещества, инфильтрация которым тканей организма приводит к дисфункции и гибели клеток. Анализ работ по изучению амилоидоза позволил выявить новые варианты амилоидных фибрилл, которые определяют характер амилоидных отложений, что отражено в современных классификациях амилоидоза. Сформированы новые концепции патогенеза амилоидоза: теория диспротеиноза и локального клеточного синтеза, иммунологическая и мутационная теории, но каждая из них лишь частично объясняет механизм повреждающего действия амилоида. Подозрительные на амилоид отложения требуют не только морфологического подтверждения присутствия амилоида в тканях, но и верификации типа амилоида для конкретизации тактики лечения, анализа его перспектив.

Ключевые слова: амилоидоз; патогенез амилоидоза; классификация амилоидоза

Для цитирования: Пичугова С.В. Современные аспекты классификации, патогенеза и морфологической диагностики амилоидоза (обзор литературы). Патогенез. 2026; 24(2): 37–51

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.37-51

Для корреспонденции: Пичугова Светлана Владимировна, e-mail: ekb-lem@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.02.2026.

Modern aspects of classification, pathogenesis and morphological diagnostics of amyloidosis (literature review)

Pichugova S.V.

Ya.B.Beikin Clinical and Diagnostic Center

Str. 8th of March 78-B, Yekaterinburg 620144, Russian Federation

In clinical practice, amyloidosis is classified as a disease caused by extracellular accumulation of amyloid, which was initially considered a purely pathological phenomenon. It is now known that the fibrillar structure typical of amyloid has been identified in some hormones and proteins, which are identified as «functional amyloid.» In medicine, amyloid retains its status as a pathological substance, the infiltration of which into body tissues leads to cell dysfunction and death. Analysis of studies on amyloidosis has revealed new variants of amyloid fibrils that determine the nature of amyloid deposits, which is reflected in modern classifications of amyloidosis. New concepts of amyloidosis pathogenesis have been formulated: the theory of dysproteinosis and local cellular synthesis, immunological and mutational theories, but each of these theories only partially explains the mechanism of amyloid's damaging effects. Suspicious amyloid deposits require not only morphological confirmation of the presence of amyloid in tissues, but also verification of the type of amyloid to specify treatment tactics and analyze its prospects.

Key words: amyloidosis; amyloidosis pathogenesis; amyloidosis classification

For citation: Pichugova S.V. [Modern aspects of classification, pathogenesis and morphological diagnostics of amyloidosis (literature review)]. Patogenez [Pathogenesis]. 2026; 24(2): 37–51 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.02.37-51

For correspondence: Pichugova Svetlana Vladimirovna, e-mail: ekb-lem@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 09.02.2026.

Введение

В клинической практике амилоидоз на основании рекомендаций Международного общества по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis; ISA), рассматривают как категорию заболеваний, обусловленных не только

внеклеточными отложениями, но и процессом образования (поправка от 2020 г.) в тканях и органах специфического гликопротеида амилоида, патологического депозита агрегатов фибриллярных белков, имеющих характерный вид при световой и электронной микроскопии, рентгеноструктурных исследованиях [1 – 4].

Основу амилоида составляют нерастворимые фибриллярные протеиновые скопления с широкой антипараллельной β -складчатой структурой, при этом, около 10 – 15% массы тканевого амилоида, независимо от типа амилоидоза, составляет фибриллярный белок Р (сывороточный амилоидный Р-компонент) и гепарансульфатные протеогликаны, которые, по-видимому, необходимы для стабильности фибрилл, а основные белки-предшественники отличаются в зависимости от типа амилоидоза [5 – 7].

Комитетом по номенклатуре Международного общества по изучению амилоидоза в 2018 году было согласовано общее определение термина «амилоид», поскольку разные группы исследователей его использовали по-разному. Первоначально этот термин употреблялся для описания только патологических отложений специфических фибриллярных белковых агрегатов с характерными микроскопическими свойствами, такими как сродство к красителю Конго красный и типичным двойным лучепреломлением; химики предпочитают использовать слово «амилоид» для обозначения любых белковых фибрилл с β -складчатой структурой, как синтетических, так и встречающихся в природе [7].

Хотя термин «амилоид» используется для обозначения вещества, образующегося при патологии у людей и животных, оказалось, что он также применяется и к нормальным, физиологически важным структурам, поскольку, способность образовывать амилоид является универсальным свойством полипептидных молекул, а амилоидные структуры выполняют особые биологические функции в ряде клеточных процессов живых организмов [7 – 10]. Было установлено, что в природе β -складчатые структуры используются для выполнения широкого спектра функций и возникла необходимость включить эти структуры в номенклатуру в виде термина «функциональный амилоид». У человека наиболее известными примерами являются форма хранения некоторых, но не всех пептидных гормонов (паратиреоидный гормон, соматостатин, глюкагон и глюкагоноподобный пептид-1), белок-антагонист рецептора интерлейкина-1, основной белок эозинофильных гранулоцитов и белок меланосом PMEL-17, обеспечивающий каркас для синтеза меланина [11 – 13]. Особо следует отметить, что под «функциональным амилоидом» предполагаются амилоидные структуры, выполняющие нормальную функцию, а не белковые агрегаты с так называемыми «приобретенными функциями», используемые для обозначения их новых патологических свойств [14]. Организация молекул «функционального амилоида», вероятно, отличается от организации патологических грубых инертных амилоидных фибрилл, поскольку для гормонов необходимо немедленное их высвобождение и эти структуры не связываются с Конго красным в той форме, в которой краситель используется в клинической патологии [7, 11, 12, 15].

Тем не менее, в медицине амилоид считается патологическим веществом, желательным, чтобы при использовании слова «амилоид» были понятны его природа и происхождение.

Амилоидная инфильтрация тканей и органов приводит к увеличению их размеров, нарушению их функциониро-

вания, повреждению и гибели клеток. Клиническая картина отличается многообразием проявлений, имитирующих различную патологию внутренних органов в зависимости от того, где откладывается амилоид и насколько нарушается их функция, что затягивает постановку правильного диагноза и приводит к несвоевременному началу лечения [1, 5, 16]. Амилоидоз представляет серьезную медицинскую проблему, что обусловлено сложностью диагностики, отсутствием специфических жалоб на ранних этапах заболевания, существенных патологических изменений и неблагоприятным прогнозом заболевания при отсутствии лечения. По данным современных исследователей частота выявления амилоидоза варьируется от 0,1 до 6,6%, однако истинная распространенность для большинства форм амилоидоза в популяции достоверно неясна и может быть существенно выше, при этом количество не диагностированных амилоидозов всё ещё остается значительным [3, 16].

Целью исследования стал обзор современных аспектов патогенеза, классификации и морфологической диагностики амилоидоза. Выполнен поиск публикаций по широкому запросу «Амилоидоз» включительно до 2025 г. Из выборки были исключены публикации из-за несоответствия теме обзора, неактуальности (давности) публикации, отсутствия полного текста работы или оригинальности представленной в них информации. На основании указанных критериев были отобраны и включены в данный обзор релевантные исследования, индексируемые базами данных PubMed, eLibrary.ru.

Классификация видов амилоидоза

По состоянию на 2022 год, на основании данных Номенклатурного комитета Международного общества по изучению амилоидоза, у людей было биохимически идентифицировано 42 типа амилоидных фибрилл, из которых 14 встречаются только в виде системных отложений, 23 – исключительно в виде локальных амилоидных отложений, а 5 могут встречаться в обоих видах и на текущий момент в список белков, входящих в состав амилоидных фибрилл человека не было добавлено ни одного нового белка [7, 11, 17].

Потребовалось много лет, чтобы соотнести различные варианты амилоидоза с превалирующей депозицией какого-либо одного белка-предшественника, специфичного для каждой формы амилоидоза [2]. Современная классификация амилоидоза (ВОЗ) окончательно закрепила приоритетную значимость белка-предшественника в появлении и прогрессировании амилоидоза, продолжила традицию объяснения амилоидогенеза через концепцию диспротеиноза и базируется на принципе специфичности ключевого фибриллярного белка: последовательно указываются тип амилоида, белок-предшественник и клиническая форма амилоидоза. «Амилоид» обозначен буквой А, затем приводится обозначение фибриллярного белка в сокращенной форме по имени их предшественников: А – амилоидный протеин, L – лёгкие цепи иммуноглобулинов, TTR – транстиретин, β 2м – β 2-микроглобулин и т.д. (**табл. 1**) [2, 7, 18 – 20].

Таблица 1.

Белки амилоидных фибрилл и их предшественники в организме человека (белки перечислены, по возможности, в соответствии с их взаимосвязью; аполипопротеины сгруппированы вместе, как и полипептидные гормоны) [7].

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный или локализованный, С/Л	Приобретенный или наследственный (П/Н)	Органы-мишени
AL	Лёгкая цепь иммуноглобулина	С, Л	П, Н	Все органы, кроме ЦНС
AH	Тяжёлая цепь иммуноглобулина	С, Л	П	Все органы, кроме ЦНС
AA	(Аро) Сывороточный амилоид А	С	П, Н	Все органы, кроме ЦНС
ATTR	Транстиретин дикого типа	С ¹	П	Сердце в основном у мужчин, лёгкие, связки, тендосинови
	Транстиретин, варианты	С	Н	ЦНС, ПНС, сердце, глаза, почки, лептотомингги
A β 2M	β 2-микроглобулин, дикий тип	С	П	Опорно-двигательный аппарат
	β 2-микроглобулин, варианты	С	Н	ЦНС, язык, сердце
AApoAI	Аполипопротеин А I, варианты	С	Н	Сердце, печень, почки, периферическая нервная система, яички, гортань (терминальные варианты С), кожа (терминальные варианты С)
AApoAII	Аполипопротеин А II, варианты	С	Н	Почка
AApoAIV	Аполипопротеин А IV, дикий тип	С	П	Мозговое вещество почек, сердце, желудочно-кишечный тракт
AApoAIV	Аполипопротеин А IV, вариант	С	Н	Сердце, почки
AApoCII	Аполипопротеин С II, варианты	С	Н	Почка
AApoCIII	Аполипопротеин С III, варианты	С	Н	Почка
AGel	Гельсолин, варианты	С	Н	Почка ЦНС, роговица
ALys	Лизоцим, варианты	С	Н	Почка
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор-2	С	П	Почки, в первую очередь
AFib	Фибриноген α , варианты	С	Н	Почки, в первую очередь
ACys	Цистатин С, варианты	С	Н	ПНС, кожа
ABri	АБриПП, варианты	С	Н	ЦНС
ADan ²	ADanPP, варианты	Л	Н	ЦНС
A β	Предшественник белка A β , дикий тип	Л	П	ЦНС
	Предшественник белка A β , варианты	Л	Н	ЦНС
A α Syn	α -синуклеин α -синуклеин, вариант	Л Л	П Н	ЦНС ЦНС

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный или локализованный, С/Л	Приобретенный или наследственный (П/Н)	Органы-мишени
ATau	Tau Tau, вариант	Л Л	П Н	ЦНС ЦНС
APrP	Прионный белок, дикий тип Варианты прионного белка	Л Л	П Н	БКЯ, фатальная бессонница БКЯ, синдром GSS, фатальная бессонница
	Вариант прионного белка	С	Н	ПНС
ATMEM106B	Трансмембранный белок 106B (TMEM106B)	Л	П	Лобно-височная деменция
ACal	(Про)кальцитонин	Л С	П П	С-клеточные опухоли щитовидной железы Почки
AIAPP	Изолят амилоидного полипептида ³	Л	П	Островки Лангерганса, инсулиномы
AANP	Предсердный натрийуретический пептид	Л	П	Предсердия сердца
APro	Пролактин	Л	П	Пролактиномы гипофиза, старение гипофиза
ASom	(Про)соматостатин	Л	П	Соматостатиномы
AGluc	Глюкагон	Л	П	Глюкагономы
APTH	Паратиреоидный гормон	Л	П	Опухоли паращитовидной железы, возрастные изменения паращитовидной железы
AIns	Инсулин	Л	П	Ятрогенная местная инъекция
AEnf	Энфувиртид	Л	П	Ятрогенная местная инъекция
AGLP1	Аналог глюкагоноподобного пептида 1	Л	П	Ятрогенная местная инъекция
AIL1RAP	Белок-антагонист рецептора интерлейкина-1	С, Л	П	Ятрогенная местная инъекция
ASPC ⁴	Белок сурфактанта легких	Л	П	Лёгкое
ACor	Корнеодесмосин	Л	П	Плоский эпителий, волосяные фолликулы
AMed	Лактадерин (MFG-E8)	Л	П	Стареющая аорта, медиа, эластичные артерии
AKer	Керато-эпителий	Л	П	Роговица, наследственная
ALac	Лактоферрин	Л	П	Роговица
AOAAP	Одонтогенный амелобластоассоциированный белок	Л	П	Одонтогенные опухоли
ASem1	Семеногелин 1	Л	П	Семенной пузырек
ACatK ^{5,6}	Катепсин К	Л	П	Связанный с опухолью
AEFEMP1 ⁵	EGF-содержащий фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса 1 (EFEMP1)	Л	П	Вены, связано со старением

Примечания: ¹Вопрос о том, может ли ATTR выступать в качестве строгой локализованной формы, остаётся открытым. ²ADan – продукт того же гена, что и Aβγ. ³ Так же называется амилин. ⁴Не подтверждено анализом аминокислотных последовательностей. ⁵Полная аминокислотная последовательность ещё не определена. ⁶Может быть связано с цистатином С.

Из табл. 1 видно, что получены дополнительные сведения о ятрогенных формах амилоида, в частности о том, что амилоидные отложения, возникающие в результате повторных местных подкожных инъекций, встречаются достаточно часто и создают проблемы с диагностикой, требую дополнительной информации. Не исключено, что в будущем будут обнаружены новые ятрогенные амилоидные отложения [7].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) базируется на клиническом принципе, не учитывая особенности патогенеза различных форм амилоидоза (табл. 2).

Таблица 2.

Классификация амилоидоза по (МКБ-10) [19].

Код	Заболевания
E85	Амилоидоз
	Исключено: болезнь Альцгеймера (G30)
E85.0	Наследственный семейный амилоидоз без нейропатии
E85.1	Нейропатический наследственный амилоидоз
E85.2	Наследственный амилоидоз неуточнённый
E85.3	Вторичный системный амилоидоз
E85.4	Ограниченный амилоидоз
E85.8	Другие формы амилоидоза
E85.9	Амилоидоз неуточнённый

Классификации МКБ-10 отражает морфологический принцип деления на группы по пораженным органам (как самостоятельные нозологические формы), а классификация амилоидозов ВОЗ построена по патогенетическому принципу (как протеинопатии). В связи с этим классификация МКБ-10 не всегда даёт возможность обосновать адекватное лечение [21].

Согласно клиническому подходу в зависимости от характера поражения внутренних органов можно выделить локальные, с вовлечением одного органа, и системные (генерализованные), поражающие несколько органов и систем, формы амилоидоза [1, 3]. Также амилоид определяют как локальный в зависимости от места экспрессии белка-предшественника. Например, амилоид A_{Med}, обнаруживаемый преимущественно в аорте, откладывается вблизи гладкомышечных клеток артерий, где экспрессируется белок-предшественник лактадгерин, но при этом отложения могут обнаруживаться в сосудах разных органов, хотя форма амилоидоза характеризуется как локальная [7].

В самостоятельную классификацию можно выделить первичный и вторичный амилоидоз. Первичный амилоидоз может развиваться как следствие неизвестной причины, при нём, как правило, отсутствует указание на какие-либо

имеющиеся заболевания. Для первичного амилоидоза более характерно поражение мезодермальных тканей. Вторичный амилоидоз чаще является осложнением заболеваний инфекционной, воспалительной, опухолевой природы [18].

На территории РФ наиболее распространенными вариантами являются AL-, AA, ATTR- и A β 2M (диализный) амилоидоз, в связи с чем упоминается применяемая практикующими врачами классификация амилоидоза по этиологическому фактору. В соответствии с этой классификацией амилоидоз подразделяют на идиопатический (первичный), приобретенный (вторичный, реактивный), наследственный (генетический), старческий и локальный.

Особенности белка-предшественника амилоида обуславливают особый патогенетический механизм развития, характерный для каждого варианта амилоидоза [16]. Так, развитие AL-амилоидоза (A-amyloid, L – light chains of immunoglobulins) обусловлено тем, что основным белком-предшественником для формирования фибрилл амилоида являются моноклональные легкие цепи λ - и κ -типов иммуноглобулинов, обладающие структурными особенностями, связанными с амилоидогенностью [22]. Известно, что лёгкие цепи λ чаще являются амилоидогенными, имеют выраженную склонность к образованию фибрилл, характеризуются внутренней структурной изменчивостью этих белков и сложностью выявления их мутаций, определяющих их амилоидогенное состояние, способностью патологической легкой цепи преобразовываться в трёхмерную структуру неотличимую от структуры неамилоидной цепи [22].

AA-амилоидоз является типичным примером системного амилоидоза, рассматривается как вторичное заболевание, формирующееся на фоне любого хронического гнойного процесса, инфекционного, инфекционно-аллергического или опухолевого заболевания [23]. Он развивается в результате длительного избыточного синтеза производства белка SAA, вырабатываемого в ответ на хроническое воспаление. Для данного варианта амилоидоза характерно поражение паренхиматозных органов, в связи с чем выделяют нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза, при этом на долю нефропатического типа приходится 90% случаев AA-амилоидоза [1, 5, 16, 20]. Отличительной чертой этой формы амилоидоза является отсутствие специфических симптомов [23, 24].

Системный семейный (наследственный) амилоидоз относится к группе болезней, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены образованием амилоидных фибрилл на основе мутантных белковых форм. В эту группу относят ATTR (транстиретиновый) амилоидоз, системный старческий амилоидоз, амилоидоз ассоциированные с мутациями генов Apo (A-I, A-II, C-I, C-III и др.) гелсолина, фибриногена A, лизоцима, а также в гене TTR у которого выявлено более 140 мутаций, большая часть из которых является амилоидогенными [1, 16, 25 – 31].

В связи с улучшением качества диагностики амилоидоза появилось множество сообщений о комбинированном амилоидозе. Известно, что две биохимически разные

формы амилоида могут встречаться вместе. Причина такой связи неясна, но она может затруднить дифференциальную диагностику. Наиболее распространены комбинации с одним системным и одним локальным типом, например, локальный амилоидоз AL и отложения ATTRwt в лёгких [7]. Кроме того, амилоидный полиморфизм может проявляться в тех случаях, когда один и тот же белок обладает различной молекулярной структурой в разных органах [6].

Аспекты патогенеза амилоидоза

Целостная теория, закрывающая все вопросы патогенеза амилоидоза, на данный момент отсутствует. С учётом многообразия молекулярных механизмов амилоидогенеза в современных условиях амилоидоз считают сложным полиэтиологическим процессом [19]. История изучения амилоидоза к настоящему времени подводит к пониманию того, что ведущее значение в развитии всех его форм имеет активная амилоидогенная форма белка-предшественника [2, 32]. Амилоидогенный потенциал определяется изменениями в первичной структуре белков-предшественников, закрепленными генетически или приобретенными в течение жизни и его реализация возможна при сочетании действия ряда факторов, таких как воспаление и гипоксия, формируемая оксидантным стрессом, возраст [19, 33, 34]. Основу амилоидогенеза составляет синтез большого количества нестабильных белков предшественников, которые патологически самоорганизуются с образованием амилоидной фибриллы [20]. Амилоидная фибрилла – ключевая структура амилоида, состоит из протофиламентов, представляющих собой стопку белковых слоёв в структуре β -листа, которые спиралевидно скручиваются вокруг идентичных стопок. Таким образом, амилоидные фибриллы представляют собой прямые, неразветвленные гомополимерные белковые структуры, стабилизированные водородными связями между отдельными пептидными молекулами, что приводит к формированию высокоупорядоченной повторяющейся структуры, в которой β -тяжи расположены перпендикулярно оси фибриллы, обладают высокой устойчивостью к деградации и способностью к межклеточной агрегации [7, 17, 35, 36].

Рассматривается несколько теорий патогенеза амилоидоза.

Теория диспротеиноза

Диспротеинемия рассматривается в качестве основного звена патогенеза с накоплением в плазме грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков (парапротеинов), которые, за пределами сосудистого русла образуют амилоидную субстанцию. На современном этапе знаний данное понимание сопоставимо с представлением об амилоидозе как о белковой дискразии или диспротеинозе с циркулирующей в крови аномально высоких концентраций конформационно измененного белка-предшественника, что соответственно, даёт возможность таким белкам проявлять себя в качестве очень активной субстанции и вполне согласо-

уется с концепцией диспротеиноза. Такие формы амилоидоза как AA- и AL-амилоидоз, диализный A β 2M-амилоидоз отличаются более быстрыми темпами прогрессирования и шире распространены. Однако теория диспротеиноза не принимает в расчет роль клеточных трансформаций ретикулоэндотелиальной системы и не раскрывает механизм формирования диспротеинемии [16, 18, 22, 32].

Иммунологическая теория

Авторы этой теории рассматривают образование амилоида как результат реакции антиген-антитело, и предполагают, что при заболеваниях, осложняющихся амилоидозом, образуются продукты распада клеток и тканей, а также токсины бактерий, обладающие антигенными свойствами, которые могут инициировать синтез антител. Образование амилоида происходит в результате реакции преципитации белкового комплекса в местах продукции антител с развитием процессов аутоиммунизации. Ведущая роль в образовании амилоида отводится снижению функции иммунокомпетентной системы, активации клеточных трансформаций, приводящих к появлению клеток-амилодобластов, секретирующих специфический фибриллярный белок. В данном случае особую роль играют амилодобласты, вырабатывающие амилоид под действием амилоидопро-дущающего фактора при наличии специфических антигенов, а прогрессирование амилоидоза приводит к угнетению клеточного иммунитета. В целом, иммунологическая теория амилоидоза обогатила представления о вкладе гуморальных иммунных реакций в образование амилоидного вещества, но предположение, что «амилоид является комплексом антиген-антитело», тем не менее, остается неприемлемым, хотя не исключает наличия иммунных комплексов в составе амилоида. Изменение иммунного гомеостаза является важной деталью патогенеза амилоидоза и дает возможность объяснить вторичный амилоидоз у человека (исключая параамилоидоз), но неприменимо к идиопатическому и генетическому амилоидозу [18].

Теория клеточного локального синтеза

Данная теория объясняет патогенез преимущественно наследственных форм амилоидоза, при которых концентрации белков-предшественников в крови остаются в пределах нормальных значений, предполагая наличие дополнительных механизмов амилоидогенеза, нивелирующих роль белка-предшественника. Они отличаются менее существенной амилоидогенностью и более медленными темпами прогрессирования. В их патогенезе основное значение имеет макрофагальная дисфункция, наследующая концепции локального синтеза амилоида клетками ретикулоэндотелиальной системы, сформулированная в середине XX в. Согласно этой концепции, происходит накопление пиронинофильных клеток, обладающих высоким синтетическим потенциалом с последующим накоплением PAS-позитивного материала и выходом его из клеток в окружающую среду. О вовлеченности макрофагов свидетельствовало наличие Конгофильного материала со свойством двойного лу-

чепреломления в их цитоплазме. Также для объяснения роли макрофагов в синтезе амилоида используется условно называемый «термодинамический» аргумент, в частности: белок-предшественник амилоида, прежде чем стать частью фибриллы, должен преодолеть некий энергетический барьер и для данной термодинамической трансформации требуется активный клеточный компонент, роль которого выполняет макрофаг, и на его поверхности собираются фибриллы амилоида. Кроме того, макрофаг способен активно разрушать измененные белки до простейших олигопептидов, но, вероятно, в данном случае такая стратегия является непродуктивной, что и приводит к образованию амилоида.

Следовательно, амилоидоз в значительной части своего патогенеза является макрофагальной болезнью, а данная теория разъясняет, где и как синтезируются белки и гликопротеиды амилоидного вещества. Поэтому поиск эффективных методов лечения амилоидоза предполагает не только воздействие на белок-предшественник, но и стабилизацию механизмов белкового гомеостаза в макрофаге. Такой подход обоснован в первую очередь пониманием роли механизмов аутофагии как главной основы белковых конформационных превращений гомеостаза в макрофаге. Однако эта теория не даёт возможность показать молекулярную основу синтеза аномального белка клетками ретикулоэндотелиальной системы, объясняет патогенез лишь вторичного амилоидоза человека и не раскрывает механизм развития генетического, первичного и старческого амилоидозов [2, 5, 16, 18].

Теория полиморфизма

Теория базируется на предположении, что у каждого заболевания может быть своя уникальная структура амилоидных фибрилл, и собственный набор полиморфизмов [13]. На современном этапе было установлено, что один и тот же белок может иметь различную молекулярную структуру при формировании амилоидных фибрилл и это явление называют молекулярным полиморфизмом. Кроме того, показано, что форма амилоида, в том числе симметрия и толщина фибрилл, зависит от количества протофиламентов, из которых они состоят, что определяется как морфологический полиморфизм. Эти два типа полиморфизма не исключают друг друга и могут сосуществовать. В основе связи между полиморфизмом и заболеванием лежит способность фибрилл служить матрицей для новых фибрилл, сохраняющих структурные особенности исходной фибриллы. Появляется всё больше доказательств того, что амилоидный полиморфизм приводит к образованию различных вариантов амилоидов с разной токсичностью и способностью вызывать патологические изменения, что в свою очередь позволяет объяснить патологическое разнообразие и, возможно, клиническую гетерогенность амилоидных заболеваний [6].

Несмотря на наличие исследований, подтверждающих эту теорию, остается неясным ряд вопросов. Если первичен полиморфизм, то условия для образования амилоида у всех людей одинаковы и заболевание определяется случайным полиморфизмом и, по-разному взаимодействуя с клеточ-

ными механизмами, вызывают разные фенотипы заболеваний [37]. В противоположность этому гипотеза о первичности болезни предполагает, что биохимические условия окружающей среды различаются в зависимости от заболевания, но именно они определяют какой полиморфизм разовьётся. Ранние этапы патогенеза заболевания могут влиять на концентрацию кофакторов в той или иной ткани и, следовательно, способствуют возникновению или выбору определенного полиморфа [38, 39]. Но тогда различия между полиморфами не окажут влияния на фенотип заболевания, а механизм амилоидной патогенности будет одинаков для всех полиморфов. Можно рассмотреть гибридный вариант, в котором специфическая для конкретного заболевания среда определяет набор фибриллярных полиморфов, которые взаимодействуют с клеточными компонентами, характерными для данного заболевания и тем самым определяют его фенотип [40, 41]. Структурная конформация полиморфизмов может служить основой для классификации амилоидозов, а для каждого заболевания могут потребоваться свои диагностические и терапевтические подходы на основании характерных для данного заболевания амилоидных фибрилл [13].

Мутационная теория

Теория претендует на универсальность в объяснении патогенеза всех известных форм амилоидоза с позиции клонирования клеток – амилоидобластов, если учесть всё возможное многообразие мутагенных факторов. Длительная антигенная стимуляция при вторичном амилоидозе (за исключением амилоидоза при плазмцитоме) приводит к появлению мутаций и возникновению клона амилоидобластов. При генетическом (семейном) амилоидозе предполагается мутация гена, происходящая в различных локусах, и это приводит к различиям в составе амилоидного белка. Аналогичные механизмы наблюдаются при старческом амилоидозе, что позволяет рассматривать его как фенокпию генетического. Сюда же относятся патогенные мутации, вызывающие амилоидную агрегацию функционального в других отношениях белка (амилоидные переходы) [42]. Потенциальными факторами образования амилоида являются и посттрансляционные модификации, обусловленные мутационными изменениями. Дисульфидные связи, гликозилирование и мутации участвуют в формировании фибриллярного белка, могут способствовать необратимой амилоидной организации, создавая фибриллярную структуру способную противостоять протеолитической деградации в организме [9, 43].

Мутационная теория амилоидогенеза дала возможность приблизить амилоидоз к опухолевому процессу [18, 22, 32, 35].

Механизмы формирования амилоида

В основе любого амилоидоза лежит механизм превращения глобулярных растворимых белков в нерастворимые амилоидные фибриллы [32]. Синтез полипептидной цепи белка происходит в эндоплазматическом ретикулуле, после чего, основываясь на термодинамических принципах,

белок, в соответствии с аминокислотной последовательностью, спонтанно сворачивается и приобретает свою идеально свёрнутую трехмерную структуру. Вместе с тем, белки предрасположены к переходу в нестабильное состояние разворачивания и для поддержания правильно сложенной структуры им необходимы шапероны. Условием формирования амилоидных фибрилл является наличие частично развернутой структуры белков-предшественников. Влияние внешних факторов, таких как низкая величина pH, окисление или высокая температура, может способствовать нарушению трёхмерной структуры белка и разворачиванию полипептидных цепей. Внутриклеточный и внеклеточный белковый гомеостаз (протеостаз) в норме поддерживает стабильное состояние белков в нативной конформации, в правильном месте и в необходимой концентрации, предотвращая их агрегацию. Неправильно свёрнутые или развёрнутые белки естественным образом возвращаются к своей нативной структуре, но иногда они сворачиваются в ложную структуру, отличающуюся от исходной конформации. Как правило, такие белки расщепляются и удаляются протеасомами, но часть из них высвобождается во внеклеточное пространство и повторно собираются в трёхмерную конформацию, которая богата β -слоями, полимеризующимися друг с другом с образованием амилоидных фибрилл. При этом временное разворачивание белков обнажает прежде скрытые гидрофобные остатки, которые выполняют роль мишеней для протеаз, что приводит к их расщеплению. Такое протеолитическое расщепление ещё больше дестабилизирует белки, что приводит к ускорению процесса неправильного сворачивания и агрегации, а наличие таких факторов, как нарушение регуляции биосинтеза белка, окисление и дезаминирование боковых цепей аминокислот, химические модификации полипептидных цепей, связывание ионов металлов и другие механизмы, увеличивают вероятность неправильного сворачивания белка [22, 32].

Кинетика образования амилоида однотипна для разных форм амилоидоза и включает в себя фазу задержки (нуклеации), фазу удлинения (роста) и фазу плато (насыщения) [44, 45]. Первичное ядро амилоидных фибрилл, образуется во время фазы нуклеации, когда неправильно свернутые белковые мономеры собираются в растворимый олигомер. Инициация и протекание процесса нуклеации не является спонтанной и происходит только при определенной критической концентрации и длине пептида, ниже которых образование амилоидов невозможно (также происходит и образование нефибриллярных олигомеров), при этом фазе нуклеации принадлежит ключевая роль в регулировании общей скорости образования фибрилл [44, 46]. После того как ядра фибрилл сформировались наступает фаза удлинения, которая характеризуется последовательным связыванием и ростом мономеров, что позволяет амилоидным фибриллам распространяться и удлинять свою структуру вдоль оси волокна. Общие структурные особенности амилоидных фибрилл включают их неразветвленную морфологию, типичный диаметр от 7,5 до 10 нм и вторичную структуру в виде поперечных β -слоёв [22, 47].

Перекрёстная β -архитектура задает наборы взаимодействий, необходимых для роста фибрилл. Рост в направлении главной оси фибриллы обусловлен расширением перекрёстного β -листа и включает в себя водородные связи в основной цепи, а также взаимодействия боковых цепей между пептидами, связанными водородными связями. Рост в ортогональном направлении зависит почти исключительно от взаимодействий боковых цепей и осуществляется между пептидами, которые не расположены в одном и том же β -листе [10]. На основании того, что структуры амилоидных фибрилл значительно анизотропны, можно предположить, что взаимодействия внутри одного слоя значительно более энергетически выгодны, чем взаимодействия между слоями кросс- β -структуры и склонны к образованию плотного адгезивного соединения, называемого «стерическая застёжка» [13]. Фибриллы образуются в результате реализации механизма нуклеационной полимеризации, при котором начальный, медленный и/или энергетически невыгодный этап приводит к формированию ядра, которое затем обеспечивает быстрое и энергетически выгодное присоединение дополнительных протомеров и рост фибриллы [23, 24, 35].

Агрегацию белков можно обозначить как процесс самораспознавания и гомотипических взаимодействий, поскольку агрегаты, как правило, сильно обогащены одним белком. Известно, что в состав белковых отложений входит множество других компонентов, как белковых, так и небелковых, и гетеротипические взаимодействия всё чаще рассматриваются в качестве потенциальных модуляторов как самой агрегации, так и её функциональных последствий, хотя вопрос о механизме совместного отложения белков остается открытым.

Кроме совместного присутствия основных белков, вызывающих патологию, в самих отложениях наблюдается значительная дополнительная гетерогенность как с точки зрения обнаруженных белков, так и с точки зрения других типов биологических макромолекул, демонстрируя структурное разнообразие при определённых физико-химических условиях, что приводит к различным фенотипам заболеваний [48, 49].

На основании результатов большого количества исследований, посвященных изучению структуры амилоида, ряд авторов предлагают рассматривать амилоид не как белок или гликопротеин, а в качестве супрамолекулярной наноструктуры, имеющей отличные от белка физико-химические свойства. В своих предположениях, опирающихся на результаты исследований методами рентгеноструктурного анализа, электронной микроскопии, рентгеновской микрорентгенографии, флуоресцентной и атомно-силовой микроскопии, ядерно-магнитного резонанса, белкового сиквенса они считают, что первичной структурой амилоида является нанотрубка, образуемая пептидными фрагментами, всегда из одной и той же не значительно различающейся последовательности аминокислот. 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. 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, или любых других отрицательно заряженных молекул с относительно регулярным строением, например, полисахаридов. Учитывая единство физико-химических свойств амилоидов различного происхождения и их трёхмерное 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 [21, 48].

Вне зависимости от значительного различия причин, инициирующих амилоидоз, однажды начавшись он развивается как самостоятельный патологический процесс, а его прогрессирование приводит к гибели органоспецифических структур, замещению их соединительной тканью и структурно-функциональной дезорганизации органа [21, 50].

Патологическая роль амилоида

Механизм повреждающего действия амилоида изучен недостаточно. Для развития амилоидоза, кроме образования амилоидогенных белков, по-видимому, существенную роль играет также дестабилизация нормальных механизмов утилизации таких аномальных белков. Амилоид является абсолютно инертным веществом. При гистологическом исследовании пораженных органов, как правило, не обнаруживают признаков воспалительной реакции на амилоид, некроза клеток окружающих тканей. Не обнаружено и прямой зависимости между количеством депозитов амилоида и выраженностью функциональных нарушений органа у отдельных пациентов, они просто замещают коллагено-эластиновую матрицу органа. Ограничение, а со временем и отсутствие естественного, физиологического пространства для заселения дифференцированных клеток и их предшественников заканчивается панцитопенией в пораженном органе, снижением его функционального резерва и в конечном итоге гибелью вместе с органом [21, 51 – 53].

Таким образом, с клинической точки зрения амилоидозы – это хронические прогрессирующие дегенеративные заболевания, приводящие к тяжёлой и необратимой недостаточности/отключению поражённого органа/ткани. Даже если генетическое или приобретённое нарушение структуры белка является первопричиной заболевания, в ходе патогенетической последовательности и прогрессирования активируются другие патофизиологические реакции, которые в значительной степени способствуют развитию повреждений [15].

Согласно последним представлениям, за цитотоксичность и патологию отвечают олигомерные промежуточные соединения, образующиеся на ранних стадиях формирования амилоида, а не мономеры и зрелые фибриллы [54]. Агрегация амилоида – сложный процесс, включающий переход от растворимых мономеров к нерастворимым агрегатам. Более того, эти олигомерные соединения с широким диапазоном размеров и различных конформаций также являются важными промежуточными соединениями в процессе агрегации амилоида. Протофибриллы обычно состоят из цепочек глобулярных олигомеров с высоким содержанием β -листов и связаны с прямым цитотоксическим действием, поскольку небольшие олигомерные предшественники фибрилл более гидрофобны и подвижны, следовательно, более склонны к патологическому взаимодействию с клеточными компонентами, что и рассматривается как важный компонент патогенеза заболевания [36].

Большинство этих токсичных веществ, по-видимому, образуется в растворах, содержащих не только мономерные, но и фибриллярные вещества, ввиду того что зрелые фибриллы также могут быть источником токсичных олигомеров, поскольку они играют роль каталитических центров в процессах вторичной нуклеации [36]. Это приводит к автокаталитическому увеличению массы агрегатов и лежит в основе самовоспроизведения и образования токсичных олигомеров [8, 47, 51 – 53].

Появляется всё больше данных, что амилоидный полиморфизм приводит к образованию различных штаммов амилоидов с разной степенью токсичности и способностью вызывать патологические изменения [6]. Кроме того, высокостабильная структура взаимодействия белковых мономеров в составе фибриллы обеспечивает их устойчивость к дезагрегации и протеолитической деградации [9]. Повреждению тканей способствует ряд различных механизмов, но все они могут быть отнесены к следующим категориям: прямая токсичность β -фибрилл; структурное повреждение и изменение фенотипа, вызванное прогрессирующим ростом β -агрегатов; активация естественного иммунитета или воспалительной реакции; выработка АФК; поражение клеток за счет повреждения мембран и активации механизмов апоптоза; фиброз и функциональная недостаточность [15, 44, 55]. Из-за небольшой концентрации, нестабильности и гетерогенной природы амилоидных олигомеров их трудно охарактеризовать с помощью традиционных методов, но потенциально они могут быть терапевтическими мишенями [8, 54].

Морфологическая диагностика амилоидоза

Морфологическая диагностика остается основным методом выявления амилоидоза, а существующие в настоящее время клинические, радиологические или серологические методы выполняют роль лишь дополнительных [5, 56]. Обнаружение амилоида основывается на изучении срезов тканей, полученных при биопсии, аутопсии или материала тканевых аспиратов. Для постановки диагноза при системном амилоидозе забирают биоптаты из почек, органов

желудочно-кишечного тракта, сердца, нервной ткани, кожи; аспираты абдоминальной жировой клетчатки всё чаще в последнее время используются в качестве доступного источника диагностики [1, 5, 56].

«Золотым стандартом» диагностики амилоидоза является гистологическое исследование с окраской Конго красным, дополненное флуоресцентным и поляризационным микроскопическим исследованием, опирающимся на способность амилоида к двойному лучепреломлению (свойство анизотропии), обусловленному кросс- β -складчатой конформацией и упорядоченностью молекулярной структуры амилоидной фибриллы [2, 3, 18, 57]. При этом только амилоидные отложения приобретают яблочно-зелёную окраску (дихроизм) [16, 20, 56]. Описание цвета «яблочно-зелёное двойное лучепреломление» уже несколько десятилетий является предметом споров. В реальных патологических образцах цвет сильно варьируется и обычно представляет собой смесь зелёного, красного, оранжевого и жёлтого. Комитет по номенклатуре Международного общества по изучению амилоидоза рекомендует использовать более корректное описание, например нейтральное обозначение «характерное двойное лучепреломление» [7].

Выявление указанных свойств с помощью окраски гистологических препаратов Конго красным и микроскопией в поляризованном свете лежит в основе диагностики любого типа амилоидоза и является абсолютным доказательством амилоидной природы отложений [2, 21].

Окрашивание Конго красным является самым популярным гистологическим методом выявления амилоида, поскольку он относительно быстрый, недорогой и широко распространённый, при грамотном подходе и соблюдении требуемых условий считается очень точным методом. Однако, в повседневной практике качество окрашивания Конго красным очень зависит от влияния ряда внешних факторов, к которым можно отнести различия в типе и толщине тканей, классе оборудования, а также к различиям в интерпретации результатов разными исследователями. Краситель может связываться с неамилоидными компонентами внеклеточного матрикса, такими как гиалин, отложения липидного протеинолиза, белки цитоскелета и коллаген [17]. Необходимым условием является наличие адекватного набора позитивных контролей, учет эффекта «поляризационной тени» при исследовании в поляризованном свете [3]. Благодаря своим вышеупомянутым преимуществам окрашивание в Конго красный должно и будет оставаться основным методом идентификации амилоида, тем не менее существует очевидная потребность в использовании вспомогательных методов для верификации диагноза амилоидоза [17]. Поэтому для идентификации амилоида продолжают широко использоваться теофлавины S и T, поскольку этот краситель избирательно локализуется в амилоидных отложениях вследствие чего экспонируя повышение флуоресцентного светло-зелёного свечения, окраска теофлавином является более чувствительной, хотя и менее специфичной [5, 20]. Рекомендуют применять оба этих метода для более точной диагностики амилоидоза [19].

Амилоидоз может быть диагностирован только при идентификации амилоидных депозитов в тканях. Обязательно следует учитывать, что ранние отложения амилоида формируются не одновременно во всех органах, накапливаются с разной выраженностью, характеризуются неравномерным расположением и различным объёмом. В связи с чем на гистологическом препарате могут не обнаруживаться следы отложения амилоида, но это не отрицает возможность наличия амилоидоза, а негативный диагноз амилоидоза при исследовании только одного среза ткани никогда не может быть окончательным. Для уменьшения количества ошибочных заключений обязательно нужно исследовать не менее 10 срезов (иногда и более), для результативного выявления амилоида толщина срезов не должна превышать 4 – 8 мкм. Решение об отсутствии амилоидоза без дополнительного квалифицированного исследования расценивается как неадекватное [3, 5].

В соответствии с современной классификацией морфологическая диагностика амилоидоза требует не только его обнаружения, необходимым условием является идентификация амилоидного белка (амилоидное типирование), поскольку терапевтическая тактика определяется типом амилоида [19].

Проба с перманганатом калия используется для определения типа амилоидоза. Обработка 5%-ным раствором перманганата калия приводит к утрате свойства двойного лучепреломления и исчезновению яблочно-зелёного цвета препаратов с АА-типом амилоида, предварительно окрашенных Конго красным, при AL-типе амилоида это свойство остаётся. Более точно дифференцировать варианты АА- и AL-амилоидоза позволяет использование щелочно-го гуанидина [16].

Иммуногистохимическое типирование амилоида с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида считается наиболее оптимальным [57]. Чтобы исключить перекрестные реакции некоторых антисывороток к разными типами амилоида рекомендуется проводить исследование с панелью антисывороток к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, легким цепям иммуноглобулинов λ и κ , транстиретину, фибриногену [5, 19, 20]. Однако результаты иммуногистохимического исследования не всегда достоверны из-за присутствия нормальных иммуноглобулинов, также на точность результатов может повлиять возможности потери амилоидных цепей при фиксации материала [16, 17, 56]. Кроме того, использование иммуногистохимии может быть ограничено коммерческой доступностью амилоид-специфических антител [17].

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) исторически использовалась для изучения морфологии амилоидных фибрилл и подтверждения наличия амилоидных фибрилл в случаях, когда гистологические методы дают неоднозначные результаты. Среди других методов ПЭМ сыграла важную роль в формировании представлений о структуре амилоидных фибрилл, это хорошо зарекомендовавший себя метод, который позволяет изучать

аморфные межклеточные фиброзные отложения *in situ*, сохраняя ультраструктуру клеток. Однако на сегодняшний день ПЭМ считается вспомогательным методом диагностики амилоида, поскольку демонстрации одних только аномальных фибрилл недостаточно для доказательства наличия амилоида [17].

Признаны «золотым стандартом» для типирования амилоида со специфичностью 100% и чувствительностью 90% секвенирование генов при наследственном амилоидозе, лазерная диссекция и масс-спектрометрия на основе протеомного анализа, которые чрезвычайно полезны в тех случаях, когда определение типа амилоида с помощью всех вышеупомянутых методов затруднительно или даёт неоднозначные результаты [16, 58 – 61].

Чрезвычайно важным является стремление обнаружить предпосылки для появления аномального амилоидогенного белка в крови в его предельно исходных стадиях (даже в предклинической, перед тем как разовьётся выраженное повреждение органов) – выявление амилоидогенного клонна плазматических клеток, установление персистирующего характера хронического воспаления и его причин, обнаружение мутантных форм белка-предшественника [2].

Заключение

Амилоидоз относится к категории патологических процессов, диагностика которых чрезвычайно трудна. Бессим-

птомное течение амилоидоза на ранних стадиях развития с последующим распространением процесса на различные органы, появление широкого спектра клинических симптомов и разнообразие жалоб пациента, необходимость гистологического исследования для постановки диагноза путем выявления фибриллярного белка в биопсийном материале, становится причиной диагностической неопределенности, запоздалого подтверждения диагноза, упущения своевременного начала лечения, что ведет к развитию осложнений [5, 16, 50].

Определение отложений амилоида с помощью достаточно убедительного метода окраски Конго красным нельзя считать простым из-за возможных диагностических сложностей. Поэтому окончательная оценка даётся в хорошо оснащенных экспертных лабораториях

Каждое амилоидное заболевание необходимо оценивать в аспекте химического состава амилоида, поскольку амилоиды патогенетически разнообразны и любые амилоидные отложения требуют определения типа амилоида с помощью имеющихся современных методов исследования для конкретизации тактики лечения, анализа его перспектив. Необходимо использовать все возможности для ранней диагностики амилоидоза, оперативного применения патогенетической терапии, когда прогрессирование заболевания может быть благополучно приостановлено, и даже привести к регрессу, предотвращая фатальный исход.

Список литературы

1. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6(56)): 430–457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
2. Рамеев В.В., Лысенко Л.В. История изучения амилоидоза: от теории Рокитанского до настоящих дней. *Терапевтический архив*. 2024; 96(6): 635–640. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202732
3. Степанова Е.А. Возможности морфологической диагностики амилоида в биоптатах подкожной жировой клетчатки. *Архив патологии*. 2022; 84(1): 14–20. DOI: 10.17116/patol2022840114
4. Kalle A., Gudipati A., Raju S.B., Kalidindi K., Guditi S., Taduri G., Upin M.S. Revisiting renal amyloidosis with clinicopathological characteristics, grading, and scoring: A single-institutional experience. *J. Lab. Physicians*. 2018; 10(2): 226–231. DOI: 10.4103/JLP.JLP_148_17
5. Рукавицын О.А., Абу-Хадир М.Р. Системный АА-амилоидоз: современные аспекты диагностики и лечения, влияние на течение онкогематологических заболеваний. *Вестник гематологии*. 2025; 21(1): 21–28.
6. Cendrowska U., Silva P.J., Ait-Bouziad N., Müller M., Guven Z.P., Vieweg S., Chiki A., Radamaker L., Kumar S.T., Fändrich M., Tavanti F., Menziani M.C., Alexander-Katz A., Stellacci F., Lashuel H.A. Unraveling the complexity of amyloid polymorphism using gold nanoparticles and cryo-EM. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(12): 6866–6874. DOI: 10.1073/pnas.1916176117
7. Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Fändrich M., McPhail E.D., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Westermark P. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2024; 31(4): 249–256. DOI: 10.1080/13506129.2024.2405948
8. Yang J., Perrett S., Wu S. Single Molecule Characterization of Amyloid Oligomers. *Molecules*. 2021; 26(4): 948. DOI: 10.3390/molecules26040948
9. Murray K.A., Hughes M.P., Hu C.J., Sawaya M.R., Salwinski L., Pan H., French S.W., Seidler P.M., Eisenberg D.S. Identifying amyloid-related diseases by mapping mutations in low-complexity protein domains to pathologies. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022; 29(6): 529–536. DOI: 10.1038/s41594-022-00774-y
10. Moran S. D., Zanni M.T. How to Get Insight into Amyloid Structure and Formation from Infrared Spectroscopy. *J. Phys. Chem. Lett.* 2014; 5(11): 1984–1993. DOI: 10.1021/jz500794d
11. Buxbaum J.N., Dispenzieri A., Eisenberg D.S., Fändrich M., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Westermark P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022; 29(4): 213–219. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636
12. Westermark G.T., Fändrich M., Lundmark K., Per Westermark P. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(1): a024323 DOI: 10.1101/cshperspect.a024323
13. Sawaya M.R., Hughes M.P., Rodriguez J.A., Riek R., Eisenberg D.S. The expanding amyloid family: Structure, stability, function, and pathogenesis. *Cell*. 2021; 184(19): 4857–4873. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.013
14. Brown A., Török M. Functional amyloids in the human body. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021; 40: 127914. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127914
15. Russo M.A., Tomino C., Vernucci E., Limana F., Sansone L., Frustaci A., Tafani M. Hypoxia and Inflammation as a Consequence of β -Fibril Accumulation: A Perspective View for New Potential Therapeutic Targets. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019: 7935310. DOI: 10.1155/2019/7935310

16. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я., Латария Э.Л., Гомонова В.В., Цурцумия Д.Б. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(24): 68–76. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76
17. Polon R., Heard C.R., Gonzales-Viera O., Macías-Rioseco M., Mete A., Watson K., Woods L.W., Armien A.G. Ex situ and in situ demonstration of amyloid fibrils for confirmation of amyloidosis using transmission electron microscopy. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2025; 37(3): 429–438. DOI: 10.1177/10406387251321415
18. Бакин С.И., Новикова А.О., Сергеев И.А. Современная концепция амилоидоза. Обзор литературы. *Молодежный инновационный вестник*. 2015; 4(1): 191–193.
19. Шилова Е. М., Смирнова А. В., Козловская Н.Л. *Нефрология. Клинические рекомендации*. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.
20. Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., Гришина Д.А., Гудкова А.Я., Захарова Е.В., Зиновьева О.Е., Моисеева О.М., Никитин С.С., Парфенов В.А., Супонева Н.А., Терещенко С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(1): 13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
21. 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
22. Bellotti V., Nuvolone M., Giorgetti S., Obici L., Palladini G., Russo P., Lavatelli F., Perfetti V., Merlini G. The workings of the amyloid diseases. *Ann. Med.* 2007; 39(3): 200–207. DOI: 10.1080/07853890701206887
23. Medarametla G.D., Kahlon R.S., Mahitha L., Shariff S., Vakkalagadda N.P., Chopra H., Kamal M.A., Patel N., Sethi Y., Kaka N. Cardiac amyloidosis: evolving pathogenesis, multimodal diagnostics, and principles of treatment. *EXCLI J.* 2023; 22: 781–808. DOI: 10.17179/excli2023-6284
24. Georgin-Lavialle S., Grateau G. Clinical aspects of systemic amyloidosis in 2024. *Ann. Pathol.* 2024; 44(6): 407–413. DOI: 10.1016/j.anpat.2024.09.015
25. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Редкие формы наследственного амилоидоза с поражением почек. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024; 33(4): 81–88. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-4-81-88
26. Jeraj N., Hegele R.A., Berberich A.J. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021; 32(2): 132–140. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000736
27. Dohrn M.F., Auer-Grumbach M., Baron R., Birklein F., Escolano-Lozano F., Geber C., Grether N., Hagenacker T., Hund E., Sachau J., Schilling M., Schmidt J., Schulte-Mattler W., Sommer C., Weiler M., Wunderlich G., Hahn K. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J. Neurol.* 2021; 268(10): 3610–3625. DOI: 10.1007/s00415-020-09962-6
28. Arciello A., Piccoli R., Monti D.M. Apolipoprotein A-I: the dual face of a protein. *FEBS Lett.* 2016; 590(23): 4171–4179. DOI: 10.1002/1873-3468.12468
29. Das M., Wilson C.J., Mei X., Wales T., Engen J.R., Gursky O. Structural stability and local dynamics in disease-causing mutants of human apolipoprotein a-I: what makes the protein amyloidogenic? *Amyloid.* 2017; 24(sup1): 11–12. DOI: 10.1080/13506129.2016.1269737
30. Schmidt M., Wiese S., Adak V., Engler J., Agarwal S., Fritz G., Westermarck P., Zacharias M., Fändrich M. Cryo-EM structure of a transthyretin-derived amyloid fibril from a patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 5008. DOI: 10.1038/s41467-019-13038-z
31. Steinebrei M., Gottwald J., Baur J., Röcken C., Hegenbart U., Schönland S., Schmidt M. Cryo-EM structure of an ATTRwt amyloid fibril from systemic non-hereditary transthyretin amyloidosis. *Nat. Commun.* 2022; 13(1): 6398. DOI: 10.1038/s41467-022-33591-4
32. Пирогова О.В. Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов. AL-амилоидоз. Обзор литературы. *Вестник гематологии*. 2023; 19(4): 34–52.
33. Gomaschi M., Turri M., Strazzella A., Lhomme M., Pavanello C., Le Goff W., Kontush A., Calabresi L., Ossoli A. Abnormal Lipoproteins Trigger Oxidative Stress-Mediated Apoptosis of Renal Cells in LCAT Deficiency. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(8): 1498. DOI: 10.3390/antiox12081498
34. Pavanello C., Ossoli A., Arca M., D'Erasmo L., Boscutti G., Gesualdo L., Lucchi T., Sampietro T., Veglia F., Calabresi L. Progression of chronic kidney disease in familial LCAT deficiency: a follow-up of the Italian cohort. *J. Lipid. Res.* 2020; 61(12): 1784–1788. DOI: 10.1194/jlr.P120000976
35. Rosenberg G.M., Murray K.A., Salwinski L., Hughes M.P., Abskharon R., Eisenberg D.S. Bioinformatic identification of previously unrecognized amyloidogenic proteins. *J. Biol. Chem.* 2022; 298(5): 101920. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101920
36. Röder C., Vettore N., Mangels L.N., Gremer L., Ravelli R.B.G., Willbold D., Hoyer W., Buell A.K., Schröder G.F. Atomic structure of PI3-kinase SH3 amyloid fibrils by cryo-electron microscopy. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3754. DOI: 10.1038/s41467-019-11320-8
37. Suzuki T., Mioka T., Tanaka K., Nagatani A. An optogenetic system to control membrane phospholipid asymmetry through flippase activation in budding yeast. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 12474. DOI: 10.1038/s41598-020-69459-0
38. Peng Y., Zhou P., Zhao J., Li J., Lai S., Tinker N.A., Liao S., Yan H. Phylogenetic relationships in the genus *Avena* based on the nuclear Pgi1 gene. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0200047. DOI: 10.1371/journal.pone.0200047
39. Arakhamia T., Lee C.E., Carlomagno Y., Duong D.M., Kundinger S.R., Wang K., Williams D., DeTure M., Dickson D.W., Cook C.N., Seyfried N.T., Petrucelli L., Fitzpatrick A.W.P. Posttranslational Modifications Mediate the Structural Diversity of Tauopathy Strains. *Cell*. 2020 180(4): 633–644.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.027. Erratum in: *Cell*. 2021; 184(25): 6207–6210. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.029
40. Prusiner S.B., Woerman A.L., Mordes D.A., Watts J.C., Rampersaud R., Berry D.B., Patel S., Oehler A., Lowe J.K., Kravitz S.N., Geschwind D.H., Glidden D.V., Halliday G.M., Middleton L.T., Gentleman S.M., Grinberg L.T., Giles K. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015; 112(38): E5308–E5317. DOI: 10.1073/pnas.1514475112. Erratum in: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024; 121(24): e2408899121. DOI: 10.1073/pnas.2408899121
41. Oelschlegel A.M., Weissmann C. Acquisition of drug resistance and dependence by prions. *PLoS Pathog.* 2013; 9(2): e1003158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003158
42. Rosenberg G.M., Abskharon R., Boyer D.R., Ge P., Sawaya M.R., Eisenberg D.S. Fibril structures of TFG protein mutants validate the identification of TFG as a disease-related amyloid protein by the IMPACT method. *PNAS Nexus*. 2023; 2(12): pgad402. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad402
43. Rademaker L., Karimi-Farsijani S., Andreotti G., Baur J., Neumann M., Schreiner S., Berghaus N., Motika R., Haupt C., Walther P., Schmidt V., Huhn S., Hegenbart U., Schönland S.O., Wiese S., Read C., Schmidt M., Fändrich M. Role of mutations and post-translational modifications in systemic AL amyloidosis studied by cryo-EM. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 6434. DOI: 10.1038/s41467-021-26553-9
44. Morfino P., Aimo A., Panichella G., Rapezzi C., Emdin M. Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail. Rev.* 2022; 27(6): 2187–2200. DOI: 10.1007/s10741-022-10237-7
45. Zhang J., Muthukumar M. Simulations of nucleation and elongation of amyloid fibrils. *J. Chem. Phys.* 2009; 130(3): 035102. DOI: 10.1063/1.3050295
46. Obici L., Adams D. Acquired and inherited amyloidosis: Knowledge driving patients' care. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020; 25(2): 85–101. DOI: 10.1111/jns.12381
47. Törnquist M., Cukalevski R., Weininger U., Meisl G., Knowles T.P.J., Leiding T., Malmendal A., Akke M., Linse S. Ultrastructural evidence

- for self-replication of Alzheimer-associated A β 42 amyloid along the sides of fibrils. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(21): 11265–11273. DOI: 10.1073/pnas.1918481117
48. Wang S.T., Lin Y., Spencer R.K., Thomas M.R., Nguyen A.I., Amdursky N., Pashuck E.T., Skaalure S.C., Song C.Y., Parmar P.A., Morgan R.M., Ercius P., Aloni S., Zuckermann R.N., Stevens M.M. Sequence-Dependent Self-Assembly and Structural Diversity of Islet Amyloid Polypeptide-Derived β -Sheet Fibrils. *ACS Nano*. 2017; 11(9): 8579–8589. DOI: 10.1021/acsnano.7b02325
 49. Konstantoulea K., Louros N., Rousseau F., Schymkowitz J. Heterotypic interactions in amyloid function and disease. *FEBS J.* 2022; 289(8): 2025–2046. DOI: 10.1111/febs.15719
 50. Воробьева О.В., Ласточкин А.В., Гималдинова Н.Е., Лузикова Е.М., Малов И.П. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 3: 151. DOI: 10.17513/spno.29795
 51. Sanchorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390(24): 2295–2307. DOI: 10.1056/NEJMra2304088
 52. Buxbaum J.N., Ruberg F.L. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet. Med.* 2017; 19(7): 733–742. DOI: 10.1038/gim.2016.200
 53. Fabbri G., Serenelli M., Cantone A., Sanguetoli F., Rapezzi C. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. *Eur. Heart J. Suppl.* 2021; 23(Suppl E): E128–E132. DOI: 10.1093/eurheartj/suab107
 54. Dasari A.K.R., Hughes R.M., Wi S., Hung I., Gan Z., Kelly J.W., Lim K.H. Transthyretin Aggregation Pathway toward the Formation of Distinct Cytotoxic Oligomers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 33. DOI: 10.1038/s41598-018-37230-1
 55. Iadanza M.G., Jackson M.P., Hewitt E.W., Ranson N.A., Radford S.E. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(12): 755–773. DOI: 10.1038/s41580-018-0060-8
 56. Михалева Л.М., Гиоева З.В., Рекен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени. *Архив патологии*. 2015; 4: 11–16. DOI: 10.17116/patol201577411-16
 57. Волошинова Е.В., Хоркина И.Ю., Дзюбан А.М., Яковлева Е.В. Системный амилоидоз с поражением сердца: особенности течения и трудности диагностики. *Архив внутренней медицины*. 2024; 14(4): 312–320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4 312-320
 58. Herrera G.A. Renal amyloidosis with emphasis on the diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* 2020; 44(4–6): 325–341. DOI: 10.1080/01913123.2020.1844355
 59. Aimo A., Emdin M., Musetti V., Pucci A., Vergaro G. Abdominal Fat Biopsy for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Case Rep.* 2020; 2(8): 1182–1185. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.062
 60. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A., Wechalekar A.D., Berk J.L., Quarta C.C., Grogan M., Lachmann H.J., Bokhari S., Castano A., Dorbala S., Johnson G.B., Glaudemans A.W., Rezak T., Fontana M., Palladini G., Milani P., Guidalotti P.L., Flatman K., Lane T., Vonberg F.W., Whelan C.J., Moon J.C., Ruberg F.L., Miller E.J., Hutt D.F., Hazenberg B.P., Rapezzi C., Hawkins P.N. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
 61. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ. Heart Fail.* 2019; 12(9): e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075

References

1. Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. [Cardiac amyloidosis: a therapist's and cardiologist's perspective]. *Архив» внутреннеи медицины [The Russian Archives of Internal Medicine]*. 2020; 10(6): 430–457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457 (in Russian)
2. Rameev V.V., Lysenko L.V. [History of the study of amyloidosis: from Rokitansky's theory to the present day]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2024; 96(6): 635–640. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202732 (in Russian)
3. Stepanova E.A. [Possibilities of morphological diagnostics of amyloid in subcutaneous fat tissue biopsies]. *Архив патологии [Archive of Pathology]*. 2022; 84(1): 14–20. DOI: 10.17116/patol20228401114 (in Russian)
4. Kalle A., Gudipati A., Raju S.B., Kalidindi K., Guditi S., Taduri G., Up-pin M.S. Revisiting renal amyloidosis with clinicopathological characteristics, grading, and scoring: A single-institutional experience. *J. Lab. Physicians*. 2018; 10(2): 226–231. DOI: 10.4103/JLP.JLP_148_17
5. Rukavitsyn O.A., Abu-Khadir M.R. [Systemic AA-amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment, impact on the course of onco-hematological diseases]. *Vestnik gematologii [Bulletin of Hematology]*. 2025; 21(1): 21–28. (in Russian)
6. Cendrowska U., Silva P.J., Ait-Bouziad N., Müller M., Guven Z.P., Vieweg S., Chiki A., Radamaker L., Kumar S.T., Fändrich M., Tavanti F., Menziani M.C., Alexander-Katz A., Stellacci F., Lashuel H.A. Unraveling the complexity of amyloid polymorphism using gold nanoparticles and cryo-EM. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(12): 6866–6874. DOI: 10.1073/pnas.1916176117
7. Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Fändrich M., McPhail E.D., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Westermark P. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2024; 31(4): 249–256. DOI: 10.1080/13506129.2024.2405948
8. Yang J., Perrett S., Wu S. Single Molecule Characterization of Amyloid Oligomers. *Molecules*. 2021; 26(4): 948. DOI: 10.3390/molecules26040948
9. Murray K.A., Hughes M.P., Hu C.J., Sawaya M.R., Salwinski L., Pan H., French S.W., Seidler P.M., Eisenberg D.S. Identifying amyloid-related diseases by mapping mutations in low-complexity protein domains to pathologies. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022; 29(6): 529–536. DOI: 10.1038/s41594-022-00774-y
10. Moran S. D., Zanni M.T. How to Get Insight into Amyloid Structure and Formation from Infrared Spectroscopy. *J. Phys. Chem. Lett.* 2014; 5(11): 1984–1993. DOI: 10.1021/jz500794d
11. Buxbaum J.N., Dispenzieri A., Eisenberg D.S., Fändrich M., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Westermark P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022; 29(4): 213–219. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636
12. Westermark G.T., Fändrich M., Lundmark K., Per Westermark P. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(1): a024323 DOI: 10.1101/cshperspect.a024323
13. Sawaya M.R., Hughes M.P., Rodriguez J.A., Riek R., Eisenberg D.S. The expanding amyloid family: Structure, stability, function, and pathogenesis. *Cell*. 2021; 184(19): 4857–4873. DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.013
14. Brown A., Török M. Functional amyloids in the human body. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021; 40: 127914. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127914
15. Russo M.A., Tomino C., Vernucci E., Limana F., Sansone L., Frustaci A., Tafani M. Hypoxia and Inflammation as a Consequence of β -Fibril Accumulation

- mulation: A Perspective View for New Potential Therapeutic Targets. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019: 7935310. DOI: 10.1155/2019/7935310
16. Bakulina N.V., Nekrasova A.S., Gudkova A.Ya., Lataria E.L., Gomonoova V.V., Tsursumiya D.B. [Systemic amyloidosis: clinical manifestations and diagnostics]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2020; 16(24): 68–76. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76 (in Russian)
 17. Polon R., Heard C.R., Gonzales-Viera O., Macías-Rioseco M., Mete A., Watson K., Woods L.W., Armien A.G. Ex situ and in situ demonstration of amyloid fibrils for confirmation of amyloidosis using transmission electron microscopy. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2025; 37(3): 429–438. DOI: 10.1177/10406387251321415
 18. Bakin S.I., Novikova A.O., Sergeev I.A. [Modern concept of amyloidosis. Literature review]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik [Youth Innovation Bulletin]*. 2015; 4(1): 191–193. (in Russian)
 19. Shilova E. M., Smirnova A. V., Kozlovskaya N. L. [Nephrology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 816 p. (in Russian)
 20. Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S., Blagova O.V., Bogdanov E.I., Gendlin G.E., Grishina D.A., Gudkova A.Ya., Zakharova E.V., Zinoviyeva O.E., Moiseeva O.M., Nikitin S.S., Parfenov V.A., Suponeva N.A., Tereshchenko S.N. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2020; 29(1): 13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 (in Russian)
 21. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. [Epidemiology of amyloidosis (predominance of etiological thinking)]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2021; 65(2): 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108 (in Russian)
 22. Bellotti V., Nuvolone M., Giorgetti S., Obici L., Palladini G., Russo P., Lavatelli F., Perfetti V., Merlini G. The workings of the amyloid diseases. *Ann. Med.* 2007; 39(3): 200–207. DOI: 10.1080/07853890701206887
 23. Medarametla G.D., Kahlon R.S., Mahitha L., Shariff S., Vakkalagadda N.P., Chopra H., Kamal M.A., Patel N., Sethi Y., Kaka N. Cardiac amyloidosis: evolving pathogenesis, multimodal diagnostics, and principles of treatment. *EXCLI J.* 2023; 22: 781–808. DOI: 10.17179/excli2023-6284
 24. Georgin-Lavialle S., Grateau G. Clinical aspects of systemic amyloidosis in 2024. *Ann. Pathol.* 2024; 44(6): 407–413. DOI: 10.1016/j.anpat.2024.09.015
 25. Ermolenko V.M., Filatova N.N. [Rare forms of hereditary amyloidosis with kidney disease]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2024; 33(4): 81–88. DOI: 10.32756/0869-5490-2024-4-81-88 (in Russian)
 26. Jeraj N., Hegele R.A., Berberich A.J. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021; 32(2): 132–140. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000736
 27. Dohrn M.F., Auer-Grumbach M., Baron R., Birklein F., Escolano-Lozano F., Geber C., Grether N., Hagenacker T., Hund E., Sachau J., Schilling M., Schmidt J., Schulte-Mattler W., Sommer C., Weiler M., Wunderlich G., Hahn K. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J. Neurol.* 2021; 268(10): 3610–3625. DOI: 10.1007/s00415-020-09962-6
 28. Arciello A., Piccoli R., Monti D.M. Apolipoprotein A-I: the dual face of a protein. *FEBS Lett.* 2016; 590(23): 4171–4179. DOI: 10.1002/1873-3468.12468
 29. Das M., Wilson C.J., Mei X., Wales T., Engen J.R., Gursky O. Structural stability and local dynamics in disease-causing mutants of human apolipoprotein a-I: what makes the protein amyloidogenic? *Amyloid.* 2017; 24(sup1): 11–12. DOI: 10.1080/13506129.2016.1269737
 30. Schmidt M., Wiese S., Adak V., Engler J., Agarwal S., Fritz G., Westermarck P., Zacharias M., Fändrich M. Cryo-EM structure of a transthyretin-derived amyloid fibril from a patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 5008. DOI: 10.1038/s41467-019-13038-z
 31. Steinebrei M., Gottwald J., Baur J., Röcken C., Hegenbart U., Schönland S., Schmidt M. Cryo-EM structure of an ATTRwt amyloid fibril from systemic non-hereditary transthyretin amyloidosis. *Nat. Commun.* 2022; 13(1): 6398. DOI: 10.1038/s41467-022-33591-4
 32. Pirogova O.V. [Amyloidosis of the light chains of immunoglobulins. AL amyloidosis. Literature review]. *Vestnik gematologii [Bulletin of Hematology]*. 2023; 19(4): 34–52. (in Russian)
 33. Gomaraschi M., Turri M., Strazzella A., Lhomme M., Pavanello C., Le Goff W., Kontush A., Calabresi L., Ossoli A. Abnormal Lipoproteins Trigger Oxidative Stress-Mediated Apoptosis of Renal Cells in LCAT Deficiency. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(8): 1498. DOI: 10.3390/antiox12081498
 34. Pavanello C., Ossoli A., Arca M., D'Erasmo L., Boscutti G., Gesualdo L., Lucchi T., Sampietro T., Veglia F., Calabresi L. Progression of chronic kidney disease in familial LCAT deficiency: a follow-up of the Italian cohort. *J. Lipid. Res.* 2020; 61(12): 1784–1788. DOI: 10.1194/jlr.P120000976
 35. Rosenberg G.M., Murray K.A., Salwinski L., Hughes M.P., Abskharon R., Eisenberg D.S. Bioinformatic identification of previously unrecognized amyloidogenic proteins. *J. Biol. Chem.* 2022; 298(5): 101920. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101920
 36. Röder C., Vettore N., Mangels L.N., Gremer L., Ravelli R.B.G., Willbold D., Hoyer W., Buell A.K., Schröder G.F. Atomic structure of PI3-kinase SH3 amyloid fibrils by cryo-electron microscopy. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3754. DOI: 10.1038/s41467-019-11320-8
 37. Suzuki T., Mioka T., Tanaka K., Nagatani A. An optogenetic system to control membrane phospholipid asymmetry through flippase activation in budding yeast. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 12474. DOI: 10.1038/s41598-020-69459-0
 38. Peng Y., Zhou P., Zhao J., Li J., Lai S., Tinker N.A., Liao S., Yan H. Phylogenetic relationships in the genus *Avena* based on the nuclear Pgl1 gene. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0200047. DOI: 10.1371/journal.pone.0200047
 39. Arakhamia T., Lee C.E., Carlomagno Y., Duong D.M., Kunding S.R., Wang K., Williams D., DeTure M., Dickson D.W., Cook C.N., Seyfried N.T., Petrucelli L., Fitzpatrick A.W.P. Posttranslational Modifications Mediate the Structural Diversity of Tauopathy Strains. *Cell.* 2020 180(4): 633–644.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.027. Erratum in: *Cell.* 2021; 184(25): 6207–6210. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.029
 40. Prusiner S.B., Woerman A.L., Mordes D.A., Watts J.C., Rampersaud R., Berry D.B., Patel S., Oehler A., Lowe J.K., Kravitz S.N., Geschwind D.H., Glidden D.V., Halliday G.M., Middleton L.T., Gentleman S.M., Grinberg L.T., Giles K. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015; 112(38): E5308–E5317. DOI: 10.1073/pnas.1514475112. Erratum in: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024; 121(24): e2408899121. DOI: 10.1073/pnas.2408899121
 41. Oelschlegel A.M., Weissmann C. Acquisition of drug resistance and dependence by prions. *PLoS Pathog.* 2013; 9(2): e1003158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003158
 42. Rosenberg G.M., Abskharon R., Boyer D.R., Ge P., Sawaya M.R., Eisenberg D.S. Fibril structures of TFG protein mutants validate the identification of TFG as a disease-related amyloid protein by the IMPACT method. *PNAS Nexus.* 2023; 2(12): pgad402. DOI: 10.1093/pnas-nexus/pgad402
 43. Radamaker L., Karimi-Farsijani S., Andreotti G., Baur J., Neumann M., Schreiner S., Berghaus N., Motika R., Haupt C., Walther P., Schmidt V., Huhn S., Hegenbart U., Schönland S.O., Wiese S., Read C., Schmidt M., Fändrich M. Role of mutations and post-translational modifications in systemic AL amyloidosis studied by cryo-EM. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 6434. DOI: 10.1038/s41467-021-26553-9

44. Morfino P., Aimo A., Panichella G., Rapezzi C., Emdin M. Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail. Rev.* 2022; 27(6): 2187–2200. DOI: 10.1007/s10741-022-10237-7
45. Zhang J., Muthukumar M. Simulations of nucleation and elongation of amyloid fibrils. *J. Chem. Phys.* 2009; 130(3): 035102. DOI: 10.1063/1.3050295
46. Obici L., Adams D. Acquired and inherited amyloidosis: Knowledge driving patients' care. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020; 25(2): 85–101. DOI: 10.1111/jns.12381
47. Törnquist M., Cukalevski R., Weininger U., Meisl G., Knowles T.P.J., Leiding T., Malmendal A., Akke M., Linse S. Ultrastructural evidence for self-replication of Alzheimer-associated A β 42 amyloid along the sides of fibrils. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(21): 11265–11273. DOI: 10.1073/pnas.1918481117
48. Wang S.T., Lin Y., Spencer R.K., Thomas M.R., Nguyen A.I., Amdursky N., Pashuck E.T., Skaalure S.C., Song C.Y., Parmar P.A., Morgan R.M., Ercius P., Aloni S., Zuckermann R.N., Stevens M.M. Sequence-Dependent Self-Assembly and Structural Diversity of Islet Amyloid Polypeptide-Derived β -Sheet Fibrils. *ACS Nano.* 2017; 11(9): 8579–8589. DOI: 10.1021/acsnano.7b02325
49. Konstantoulea K., Louros N., Rousseau F., Schymkowitz J. Heterotypic interactions in amyloid function and disease. *FEBS J.* 2022; 289(8): 2025–2046. DOI: 10.1111/febs.15719
50. Vorobyova O.V., Lastochkin A.V., Gimaldinova N.E., Luzikova E.M., Malov I.P. [Clinical and morphological characteristics of a case of systemic AL amyloidosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2020; 3: 151. DOI: 10.17513/spno.29795 (in Russian)
51. Sanchorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390(24): 2295–2307. DOI: 10.1056/NEJMra2304088
52. Buxbaum J.N., Ruberg F.L. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet. Med.* 2017; 19(7): 733–742. DOI: 10.1038/gim.2016.200
53. Fabbri G., Serenelli M., Cantone A., Sanguetoli F., Rapezzi C. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. *Eur. Heart J. Suppl.* 2021; 23(Suppl E): E128–E132. DOI: 10.1093/eurheartj/soab107
54. Dasari A.K.R., Hughes R.M., Wi S., Hung I., Gan Z., Kelly J.W., Lim K.H. Transthyretin Aggregation Pathway toward the Formation of Distinct Cytotoxic Oligomers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 33. DOI: 10.1038/s41598-018-37230-1
55. Iadanza M.G., Jackson M.P., Hewitt E.W., Ranson N.A., Radford S.E. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(12): 755–773. DOI: 10.1038/s41580-018-0060-8
56. Mikhaleva L.M., Gioeva Z.V., Reken K. [Histological and immunohistochemical studies in the diagnosis of liver amyloidosis]. *Arkhiv patologii [Archives of Pathology]*. 2015; 4: 11–16. DOI: 10.17116/patol201577411-16 (in Russian)
57. Voloshinova E.V., Khorkina I.Yu., Dzyuban A.M., Yakovleva E.V. [Systemic amyloidosis with cardiac involvement: features of the course and difficulties of diagnosis]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine]*. 2024; 14(4): 312–320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320 (in Russian)
58. Herrera G.A. Renal amyloidosis with emphasis on the diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* 2020; 44(4–6): 325–341. DOI: 10.1080/01913123.2020.1844355
59. Aimo A., Emdin M., Musetti V., Pucci A., Vergaro G. Abdominal Fat Biopsy for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Case Rep.* 2020; 2(8): 1182–1185. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.062
60. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A., Wechalekar A.D., Berk J.L., Quarta C.C., Grogan M., Lachmann H.J., Bokhari S., Castano A., Dorbala S., Johnson G.B., Glaudemans A.W., Rezk T., Fontana M., Palladini G., Milani P., Guidalotti P.L., Flatman K., Lane T., Vonberg F.W., Whelan C.J., Moon J.C., Ruberg F.L., Miller E.J., Hutt D.F., Hazenberg B.P., Rapezzi C., Hawkins P.N. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24): 2404–2412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
61. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ. Heart Fail.* 2019; 12(9): e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075

Сведения об авторе:

Пичугова Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, врач отдела электронной микроскопии Государственного автономного учреждения Здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина»; <https://orcid.org/0000-0001-7983-9906>