УДК 616.894-OS3.9-018.1-008.9-097-074
ББК 58

Л.Ю. ИЛЬИНА, Н.Б. ЕФЕЙКИНА

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И АМИЛОИДОГЕНЕЗ

Ключевые слова: *тучные клетки, амилоид, плазмациты, В-лимфоциты, поджелудочная железа, болезнь Альцгеймера.*

Обобщены литературные сведения за период с 1970 г. по 2016 г. о роли тучных клеток в процессе образования амилоидного белка. Рассмотрены вопросы участия тучных клеток в патогенезе разных вариантов амилоидоза. Обобщены литературные данные о взаимодействии тучных клеток с другими клетками в процессе амилоидогенеза. Сделан вывод, что тучные клетки могут быть индикаторами образования амилоидных отложений как в головном мозге, так и в других органах. Кроме того, они могут играть критическую роль в начале и прогрессировании болезни Альцгеймера.

L. ILYINA, N. EFEYKINA

MAST CELLS AND AMYLOIDOGENESIS

Key words: *mast cells, amyloid, plasmacytes, b-lymphocytes, pancreas, Alzheimer's disease.*

Literature data for the period 1970 to 2016 on the role of mast cells in the process of amyloid protein formation were summarized. The questions of mast cells participation in the processes of amyloidogenesis were examined. Literature data on interaction of mast cells with other cells in the process of amyloidogenesis were summarized. It was concluded that mast cells can be indicators of amyloid deposits formation both in the brain and in other organs. In addition, they can play a critical role in Alzheimer's disease onset and progression.

Амилоидоз является стромально-сосудистым диспротеинозом, поэтому в процессах формирования амилоидных отложений на уровне ангиона должны бы принимать участие тучные клетки (ТК), располагающиеся рядом с кровеносными и лимфатическими сосудами [15]. Между тем сведений о роли ТК в патогенезе амилоидоза в литературе, находящейся в свободном доступе, мало.

Отложение амилоидного белка сопровождает многие патологические процессы. Амилоид может быть как следствием хронического воспаления, так и его причиной. Поэтому выявление механизмов отложения амилоидного белка является актуальной научной проблемой. Установлена ведущая роль плазматических клеток в процессах амилоидогенеза при некоторых формах хронического воспаления. В то же время роль тучных клеток, которые обнаруживаются вблизи амилоидных очагов, в патогенезе амилоидогенеза изучена недостаточно.

Целью данной работы является обобщение литературных данных об участии тучных клеток в формировании амилоидного поражения.

Краткие сведения об амилоиде. Амилоид – сложный гликопротеид, состоящий из фибриллярных и глобулярных белков и полисахаридов, фибриллы которого имеют специфическую бета-складчатую структуру. Он обладает характерным свойством конгофилии и двойного лучепреломления в поляризационном свете, что отличает его от других фибриллярных белков. Обладая химической инертностью и иммунной толерантностью, амилоид осаждается, главным образом, во внеклеточном пространстве органов и тканях, становясь морфологическим субстратом многих заболеваний человека и животных, что приводит к состоянию, известному как амилоидоз. Амилоидоз проявляется атрофией и склерозом поражаемых органов и развитием их функциональной недостаточности [1, 57]. Это тяжелое заболевание с высоким уровнем летальности, которое очень трудно вовремя диагностировать [7]. Несмотря на

более чем вековую историю изучения амилоидоза, этот вопрос еще далек от разрешения и продолжает привлекать внимание ученых и врачей.

Химическое разнообразие амилоидного белка достаточно велико. Еще в 1974 г. на Международном симпозиуме по амилоидозу в г. Хельсинки была признана необходимость создания классификации амилоидного белка и назначен Комитет по номенклатуре. В 2014 г. на симпозиуме международного общества амилоидоза (International Society of Amyloidosis) были предложены новая классификация фибриллярного белка и клиническая классификация амилоидоза [7]. В соответствии с этой классификацией в названии сначала идет латинская буква А, затем без пробела следует сокращенное название предшественников фибриллярного белка.

На сегодня известен 31 тип амилоидного фибриллярного белка у человека [56, 57]. К наиболее часто встречающимся типам амилоидоза относятся следующие формы: AA-амилоидоз, ассоциированный с хроническими заболеваниями и некоторыми опухолями; AL-амилоидоз, чаще всего ассоциированный с плазмоклеточными дискразиями; ATTR-амилоидоз, связанный с нарушением метаболизма транстиретина; Aβ2M-амилоидоз, возникающий при длительном применении гемодиализа; Aβ-амилоидоз, ассоциированный с болезнью Альцгеймера, и AJAPP-амилоидоз островков Лангерганса при II типе сахарного диабета. Свыше 95% всех случаев амилоидоза приходится на AA и AL варианты [4].

Тучные клетки – это многофункциональные клетки, встречающиеся практически во всех органах и тканях. Они развиваются из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и циркулируют в крови в незрелом виде [28]. Только после образования постоянного пула в определенной ткани они завершают свою тканеспецифическую дифференцировку и созревание [46]. В тканях человека присутствует два фенотипа ТК, различающихся по содержанию протеаз. Один тип содержит только триптазу, а второй и триптазу, и химазу [24, 35]. Первые ответственны за иммунную защиту хозяина и встречаются в участках Т-клеточной инфильтрации, вторые – непосредственно не связаны с функциями иммунной системы, участвуют в процессах фиброза [21]. Тучные клетки гетерогенны и по многим другим признакам: локализации, содержимому гранул, характеру ответа на различные стимулы и т.д. Их конечный фенотип определяется комплексом факторов, а фенотипическая пластичность позволяет эффективно реагировать на особенности микроокружения как в норме, так и при патологии [28].

Тучные клетки являются неотъемлемыми участниками иммунного воспаления в тканях организма при различных заболеваниях, способны обострять их [20]. Они играют также критическую роль в таких состояниях, как аллергия, воспаление, астма, ангиогенез, ревматический артрит, фиброз, опухоли, меланома и др. [2]. Основными свойствами ТК являются дегрануляция с последующим выделением медиаторов и цитокинов, фагоцитоз, цитотоксичность, представление антигена, участие в развитии и дифференцировке нервных клеток, ремоделировании тканей и др. [2]. ТК активно реагируют изменением способности к дегрануляции на изменение как медиаторного статуса тканей организма, так и на острое или постоянное поступление в организм различных веществ – как просто воды [11–13, 36], так и микроэлементов [10, 37, 38]. Предположено, что фолдинг предшественников амилоида в амилоидную форму зависит от ионной силы среды [14]. В свою очередь, ионная сила сре-

ды в области ангиона может меняться в результате дегрануляции тучных клеток. Данное предположение основано на известном факте стимуляции развития амилоидоза в результате дегрануляции ТК [31].

Клеточное происхождение амилоида. Фибриллярные белки амилоида синтезируются амилоидобластами, функцию которых выполняют различные клетки гематогенно-гистиогенного происхождения, к числу которых относятся макрофаги [39, 49, 53, 55], фибробласты [27, 54], ретикулоэндотелиальные клетки [33, 61].

В гистологических препаратах пораженных амилоидозом органов вблизи амилоидных депозитов обнаруживаются различные клетки иммунной системы. Так, при амилоидозе селезенки к таким клеткам относятся моноциты, ретикулоэндотелиальные клетки, лимфоциты, гистиоциты, зрелые и незрелые нейтрофилы, мегакариоциты, при амилоидозе печени – полиморфноядерные гранулоциты, плазматические клетки, лимфоциты, ретикулоэндотелиальные клетки [32, 61], при амилоидозе почек увеличивалось число Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и фибробластов [23].

Тучные клетки и белок-предшественник амилоида. АА-амилоидоз – осложнение хронического, длительно протекающего воспалительного процесса, характеризующееся отложением в тканях фибриллярного белка А, который является фрагментом —С—С— протеолиза сывороточного белка-предшественника (Serum Amyloid A Protein, SAA) [17, 16, 29, 30]. Кроме того, встречаются врожденные формы амилоидоза, большинство из которых ассоциировано с периодической болезнью [17, 19]. SAA в качестве протеина острой фазы воспаления синтезируется преимущественно в печени, затем высвобождается в кровеносное русло, где связывается с липопротеинами высокой плотности. Далее благодаря активности макрофагов и других клеток ретикулоэндотелиальной системы происходят протеолиз молекулы SAA и последующий синтез А-амилоида [4]. Семейство протеаз, ответственных за деградацию SAA, включает также сериновые протеазы, которыми богаты ТК [50].

В исследованиях in vitro было показано, что триптаза ТК способствует распаду SAA до амилоидогенных фрагментов [45]. Кроме того, при исследовании почечного амилоидоза АА- и AL-типа было обнаружено повышение плотности интерстициальных ТК в ткани почки, при этом в большей степени при АА-амилоидозе [26, 47]. Авторы предполагают, что это может быть связано с тем, что SAA выступает в роли хемоаттрактанта для ТК. Опыты *in vitro* показали, что связывание фрагментов SAA с компонентами экстрацеллюлярного матрикса индуцирует адгезию ТК и активацию Т-лимфоцитов, деятельность которых может привести к дальнейшим патологическим изменениям [48]. Гиперплазия ТК и/или их накопление в тканях – это распространенный феномен при различных заболеваниях, ассоциированных с высоким уровнем SAA и С-реактивного белка [58, 59] или с накоплением фрагментов SAA в пораженных амилоидом тканях [60]. В опытах in vitro было обнаружено, что SAA активирует человеческие ТК, которые, в свою очередь, участвуют в деградации SAA до амилоидогенных фрагментов [45]. Был проведен систематический анализ участия ТК в почечном амилоидозе АА-типа [62]. Их исследования показали значительную корреляцию между площадью амилоидного депозита и количеством ТК, содержащих триптазу. Кроме того, накопление ТК достоверно коррелировало с количеством Т-лимфоцитов. Известно, что ТК влияют на дифференцировку Т-клеток [64]. В тех областях, где амилоидные отложения отсутствовали, ТК обнаруживались в гораздо меньших количе-

ствах. Есть данные, что АА-амилоидоз не встречается при отсутствии острофазового ответа или повышенного уровня SAA. Примечателен тот факт, что амилоидные депозиты появляются сначала в органах и тканях, являющихся местами липидного и холестеринового метаболизма, таких, как селезенка и печень [17]. Характерной клинической особенностью является поражение почек у большинства пациентов [7, 16, 19]. При этом печень поражается относительно редко – в 10% случаев [7].

Тучные клетки и В-лимфоциты. В процессах амилоидогенеза практически не изучены роль медиаторов, выделяемых ТК, вовлеченность их во взаимодействие с другими клетками, в том числе с Т- и В-лимфоцитами. Есть достаточно убедительные свидетельства общности происхождения ТК из предшественников лимфоцитов разных типов [6]. ТК могут влиять на широкий спектр физиологических явлений благодаря своей способности активироваться посредством как «иммунных» так и «неиммунных» стимулов [20]. ТК регулируют активность В-лимфоцитов [22, 40]. Доказано, что они даже в низких концентрациях способствуют выживанию, пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки in vitro [41].

Тучные клетки и плазматические клетки. Плазматические клетки в большом количестве были обнаружены в биопсийном материале лимфатических узлов от больного с миеломой. Ткань лимфоузлов содержала депозиты амилоида и большое количество плазматических клеток [65]. В настоящее время все варианты AL-амилоидоза рассматриваются в рамках плазмоклеточной дискразии. Это группа болезней, при которых происходит избыточный синтез моноклональных иммуноглобулинов или их фрагментов вследствие пролиферации клона В-лимфоцитов [3, 4, 52]. Известно, что легкие цепи иммуноглобулинов амилоидогенны. Фрагменты тяжелых цепей в этот процесс вовлекаются крайне редко. AL-амилоидоз представляет собой генерализованный процесс с преобладающим поражением того или иного органа. В патологический процесс чаще всего вовлекаются сердце, почки, печень, нервная система и ЖКТ [3, 7, 8, 19, 51]. Очень характерна гепатомегалия вследствие амилоидного поражения печени. При этом повышается уровень щелочной фосфатазы сыворотки крови [7]. Амилоид в ткани печени располагается диффузно в паренхиме, стенках сосудов, соединительной ткани портальных трактов [8].

Тучные клетки и амилоидоз поджелудочной железы. Амилоидоз островков Лангерганса, или AJAPP-амилоидоз, является результатом накопления в клетках поджелудочной железы амилина – полипептидного гормона, секретируемого β-клетками, который из растворимой формы по неизвестным причинам преобразуется в нерастворимые фибриллы [5]. Распределение ТК в ткани поджелудочной железы коррелирует с распределением отложений амилоида [63]. Число ТК при этом больше в случае сочетания амилоидоза с диабетом [42].

Тучные клетки при болезни Альцгеймера. Амилоидоз при болезни Альцгеймера – Аβ-амилоидоз – характеризуется отложением в паренхиме головного мозга β-амилоида. Церебральный амилоидный белок, составляющий основу сенильных бляшек, образуется в результате нарушения метаболизма трансмембранного белка-предшественника амилоида [18]. В норме белок-предшественник расщепляется α-секретазой с образованием растворимых и нетоксичных для мозга фрагментов β-амилоида. При патологии (дефект гена белка-предшественника или дефект белков, участвующих в его метаболизме) происходит образование фрагментов β-амилоида разной длины. При исследовании

материала, взятого от пациентов с болезнью Альцгеймера, было обнаружено наличие ТК вблизи амилоидных депозитов, позднее в опытах на модели мышей APPswe/PS1dE9 эти же авторы показали, что β-амилоид, а именно Aβ25-35 пептид, индуцирует дегрануляцию ТК [34]. Участие протеаз ТК головного мозга в образовании амилоидогенного пептида из белка-предшественника было продемонстрировано в эксперименте на крысах [43]. Ряд авторов рассматривают ТК в качестве перспективных маркеров для диагностики нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера [9, 34, 44].

Таким образом, ТК могут быть индикаторами образования амилоидных отложений как в головном мозге, так и в других органах, а также играть критическую роль в начале и прогрессировании болезни Альцгеймера.

Литература

1. *Беликова А.Т., Грин В.Б., Козырев К.М.* Функционально-морфологическая характеристика экспериментального генерализованного амилоидоза нефропатического типа // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18(2). С. 132–133.

2. *Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И.* Тучные клетки и гистамин: физиологическая роль // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4(4). С. 29-38.

3. *Васильев В.И., Городецкий В.Р., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Павловская А.И., Варламова Е.Ю., Седышев С.Х., Логвиненко О.А., Родионова Е.Б., Корсакова Ю.О., Гайдук И.В., Насонов Е.Л.* Новые походы к определению органных поражений при AL–амиилоидозе // Науч.-практ. ревматол. 2012. Т. 50(1). С. 83–90.

4. *Вермель А.Е.* Амилоидоз: классификация, клиническая характеристика. Диагностика и лечение // Клиническая медицина. 1997. № 7. С. 12–17.

5. *Галстян Г.Р.* Влияние амилина на функцию В-клеток и регуляцию углеводного обмена // Сахарный диабет. 2008. Т. 41(4). С. 24–25.

6. *Гусельникова В.В., Пронина А.П., Назаров П.Г., Полевщиков А.В.* Происхождение тучных клеток: современное состояние проблемы // Вопросы морфологии XXI века: сб. науч. тр. СПб.: Деан, 2010. Вып. 2. С. 108–115.

7. *Захарова Е.В.* Системный амилоидоз, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение [Электронный ресурс] // Лечащий врач. 2004. № 3. URL: http://www.lvrach.ru/2004/03/4531161.

8. *Ивкова А.Н., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Пружсковская М.П.* Системный первичный (идиопатический) амилоидоз // Росс. мед. журн. 2007. № 2. С. 47–49.

9. *Кветной И.М., Кветная Т.В., Ряднова И.Ю., Фурсов Б.Б., Эрнандес-Ягo Х., Блеса Х.Р.* Экспрессия р-амилоида и тау-протеина в тучных клетках при болезни Альцгеймера // Архив патологии. 2003. Т. 65(1). С. 36–39.

10. *Козлов В.А., Бусова О.С.* Миграция тучных клеток в почке // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 1. С. 40–45.

11. *Козлов В.А., Бусова О.С.* Тучноклеточная популяция почки и почечной капсулы. М.: [Б.и.], 2009. 104 с.

12. *Козлов В.А., Глазырина О.С.* Влияние водной нагрузки и хронического избытка меди и цинка 10ПДК на нейротрансмиттерный статус и популяцию тучных клеток капсулы почки // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9(3-4). С. 49–56.

13. *Козлов В.А., Глазырина О.С., Толмачева А.Ю.* Водная депривация влияет на экстранейрональный медиаторный пул почек белых крыс и почечную популяцию тучных клеток // Нефрология. 2003. Т. 7(2). С. 76–81.

14. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В.* Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 1. С. 5–11.

15. *Кондашевская М.В.* Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник Российской АМН. 2010. № 6. С. 49–54.

16. *Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Раденска-Лоповок С.Г.* АА-амилоидоз при болезни Стилла, развившейся у взрослых // Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. С. 95–98.

17. *Пирузян Л.А, Лексина Л.А.* Переходы от физиологических показателей к патофизиологическим на примере амилоидоза при периодической болезни, инсулиннезависимом сахарном диабете и болезни Альцгеймера // Физиология человека. 2009. Т. 35 (1). С. 107–120.

18. *Успенская О., Захаров В.* Патогенетические и нейрохимические основы развития болезни Альцгеймера // Врач. 2010. № 4. С. 72–74.

19. *Шишкин А.Н.* Амилоидоз // Врачебные ведомости. 2001. Т. 4(18). С. 33–44.

20. *Baglay E.O., Dubikov A.I.* Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Rheumatology Science and Practice*, 2015, vol. 53, no. 2, pp. 182–189.

21. *Baumruker T., Prische E.* Mast cell and their activation – from the molecular mechanisms to clinical relevance. *Mod. Asp. Immunobiol.*, 2001. vol. 1, no. 6. pp. 259–263.

22. *Beer D.J., Rocklin R.E.* Histamine modulation of lymphocyte biology: membrane receptors, signal transduction, and functions. *Crit Rev. Immunol*., 1987, vol. 7, no. 1, pp. 55–91.

23. *Bohle A., Wehrmann M., Eissele R., von Gise H., Mackensen-Haen S., Muller C.* The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract*., 1993, vol. 189, no. 3, pp. 316–331.

24. *Caughey G.H.* New developments in the genetics and activation of mast cell proteases. *Mol. Immunol*., 2002, vol. 38, pp. 1353–1357.

25. *Church M.K., Levi-Schaffer F.* The human mast cell. Updates on cells and cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol*., 1997, vol. 99, pp. 155–160.

26. *Eklund K.K., Niemi R., Kovanen P.T.* Immune functions of serum amyloid A. *Crit. Rev. Immunol*., 2012, vol. 32, no. 4, pp. 335–348.

27. *Gafni J., Merker H.J., Shibolet S., Sohar E., Heller H.* On the origin of amyloid. *Ann. Intern. Med*., 1966, vol. 65, pp. 1031–1044.

28. *Galli S.J.* New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med*., 1993, vol. 328, no. 4. pp. 257–265.

29. *Gerz M.A., Kyle R.A.* Secondary systemic amyloidosis response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1991, vol. 70, pp. 246–256.

30. *Gillmore J.D., Lovat L., Persey M.R., Pepys M.B., Hawkins P.N.* Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulation of serum amyloid protein. *Lancet*, 2001, vol. 358, pp. 24–29.

31. *Gritsman AIu.* Effect of histamine and diprazin on the course of experimental amyloidosis in mice. *Arkh. Patol*., 1975, vol. 37, no. 7. pp. 50–56.

32. *Gruys E., Timmermans H.J.F., van Ederen A.-M.* Deposition of amyloid in the liver of hamsters: an enzyme – histochemical and electron-microscopical study. *Laboratory Animals*, 1979, vol. 13, pp. 1–9.

33. *Gueft B., Chidoni J.J.* The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path*., 1963, vol. 43, pp. 837–854.

34. *Harcha P.A., Vargas A., Yi C., Koulakoff A.A., Giaume C., Saez J.C.* Hemichannels Are Required for Amyloid β –Peptide-Induced Degranulation and Are Activated in Brain Mast Cells of APPswe/PS1dE9 Mice. *J. Neurosci*., 2015, vol. 35, no 25, pp. 9526–9538. doi: 10.1523/JNEUROSCI. 3686-14.2015.

35. *Irani A.M., Schechter N.M., Craig S.S., DeBlois G., Schwart L.B.* Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, vol. 83, pp. 4464–4468.

36. *Kozlov V.A., Glazirina O.S.* Influence of copper and molybdenum on kidney capsules mast cells population. In: Macro and Trace Elements 22. Workshop 2004. 2004. pp. 1128–1133.

37. *Kozlov V.A., Glazirina O.S., Kuzmina O.V., Suslikov V.L.* Choline and l-dopa influence on biogenic regulators kidney level and kidney mastocytes behavior. In: Macro and Trace Elements 21. Workshop 2002. 2002. pp. 846–855.

38. *Kozlov V.A., Glazirina O.S., Kuzmina O.V., Suslikov V.L.* Water diures and choline influence on biogenic regulators kidneys level and kidney mastocytes behavior in acute exparement. In: Macro and Trace Elements 21. Workshop 2002. 2002. pp. 831–838.

39. *Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N.* Histologikal study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc. (Tokyo)*, 2003, vol. 52, no. 4. pp. 407–413.

40. *Melmon K.L., Rocklin R.E., Rosenkranz R.P.* Autacoids as modulators of the inflammatory and immune response. *Am. J. Med*., 1981, vol. 71, no. 1, pp. 100–106.

41. *Merluzzi S., Frossi D., Gri G., Parusso S., Tripodo C., Pucillo C.* Mast cells enhance proliferation of B-lymphocytes and drive their differentiation toward Ig A secreting plasma cells. *Blood*., 2010, vol. 115. pp. 2810–2817. DOI: 10.1182/ blood – 2009-10-250126.

42. *Mlac M., Melato M., Marin G.* Mast cells in the islets of Langerhans. A study of their behaviour in connection with diabetes and with insular amyloidosis. *Virchows Arch. a Pathol. Ana. Histol*., 1975, vol. 365, no. 3, pp. 213–220.

43. *Nelson R.B., Siman R., Iqbal M.A., Potter H.* Identification of a chymotrypsin-like mast cell protease in rat brain capable of generating the N-terminus of the Alzheimer amyloid beta-protein. *J. Neurochem*., 1993, vol. 61, no. 2, pp. 567–577.

44. *Niederhoffer N., Levy R., Sick E., Andre P., Coupin G., Lombard Y., Gies J.P.* Amyloid beta peptides trigger CD47-dependent mast cell secretory and phagocytic responses. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*., 2009, vol. 22, no. 2, pp. 473–483.

45. *Niemi K. Baumann M., Kovanen P.T., Eklund K., Eklund K.K*. Serum amyloid A (SAA) activates human mast cells which leads into degradation of SAA and generation of an amyloidogenic SAA fragment. *Biochemica et Biophysica Acta*, 2006, vol. 1762, pp. 424–430.

46. *Okayama J., Kawakami T.* Development, migration and survival of mast cells. *Immunol Res*., 2006, vol. 34, pp. 97–115. doi: 10.1385 / IR : 34:2:97

47. *Olsson N., Siegbahn A., Nilsson G.* Serum amyloid A induces chemotaxis of human mast cells by activating a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 1999, vol. 254, no. 1. pp. 143–146.

48. *Preciado-Patt L., Herskoviz R., Fridkin M., Lider O.* Serum amyloid A binds specific extracellular matrix glycoproteins and induces the adhesion of resting CD4+ T cells. *J. Immunol.*, 1996, vol. 156, pp. 1189–1195.

49. *Reid C., Hebert L., Pozullo G., Gervais F.* Splenic macrophage activation and functions in amyloid enhancing factor – induced secondary amyloidosis. Study of phagocytosis, killing, respiratory burst and MHC class II surface expression. *J. Leukocyte Biology*, 1993, vol. 53, pp. 651–657.

50. *Rocken C., Shakespeare A.* Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch*., 2002, vol. 440, no. 2, pp. 111–122.

51. *Rodney H., Falk M.D., Raymond L., Comenzo M.D., Martha Skinner M.D.* The Systemic Amyloidoses. *The New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, no. 13, pp. 898–909.

52. *Rodrigues L., Neves M., Sa H., Campos M.* Clinical challenges of an oligosecretory plasma cell dyscrasia. *BMJ Case Rep*., 2013, Feb. 18. doi: 10.1136/bcr-2012-008169.

53. *Rokita H., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D.* Differetial expression of the amyloid SAA 3 gene in the liver and peritoneal macrophages of mice undergoing dissimilar inflammatory episodes. *J. Immunol*., 1987, vol. 139, no. 11, pp. 3849–3853.

54. *Shibolet S., Merker H.J., Sohar E., Gafni J., Heller H.* Cellular proliferation during the development of amyloid – Electron microscopic observation on the kidneys of Leishmania-infected hamster. *Brit. J. Exp. Path*., 1967, vol. 48, pp. 244–249.

55. *Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S.* Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest*., 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.

56. *Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P.* Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committree of the International Society of amyloidosis. *Amyloid*., 2012, vol. 19, pp. 167–170.

57. *Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P.* Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*., 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. doi: 10.3109/13506129.2014.964858

58. *Skinner M.* Protein AA/SAA. *J. Intern. Med*., 1992, vol. 232, pp. 513–514.

59. *Steel D.M., Whitehead A.S.* The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component, and serum amyloid A protein. *Immunol Today*, 1994, vol. 15, pp. 81–88.

60. *Stone M.J.* Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood*., 1990, vol. 75, pp. 531–545.

61. *Tao Du, Ali-Khan Z.* Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histohemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Path*., 1990, vol. 71, pp. 313–335.

62. *Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S.* Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Modern Pathol*., 2000, vol. 13, pp. 1020–1028.

63. *Westermark P.* Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat*., 1971, vol. 354, pp. 17–23.

64. *Zhu J., Paul W.E.* Heterogeneity and plasticity of T-helper cells. *Cell Res*., 2010, vol. 20, pp. 4-12. doi: 10.1038/cr.2009.138.

65. *Zucker-Franklin D., Franklin E.C.* Intracellular Localizacion of Human Amyloid by Fluorescence and Electron Microscopy. *Amer. J. of Pathology*, 1970, vol. 59, no. 1, pp. 23–41.

References

1. Belikova A.T., Grin V.B., Kozyrev K.M. *Funktsional'no-morfologicheskaya kharakteristika eksperimental'nogo generalizovannogo amiloidoza nefropaticheskogo tipa* [Functional-morphological characteristics of experimental generalized amyloidosis nefrophathia type]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Bulletin of new medical technologies], 2011, vol. 18(2), pp. 132–133.

2. Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. *Tuchnye kletki i gistamin: fiziologicheskaya rol'* [Mast cells and histamine: physiological role]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology & Immunology], 2003, vol. 4(4), pp. 29–38.

3. Vasil'ev V.I., Gorodetskii V.R., Radenska-Lopovok S.G., Probatova N.A., Pavlovskaya A.I., Varlamova E.Yu., Sedyshev S.Kh., Logvinenko O.A., Rodionova E.B., Korsakova Yu.O., Gaiduk I.V., Nasonov E.L. *Novye pokhody k opredeleniyu organnykh porazhenii pri AL–amiloidoze* [New approaches to determining organ damage in AL–amyloidosis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Research and Practice Rheumatology], 2012, vol. 50(1), pp. 83–90.

4. Vermel' A.E. *Amiloidoz: klassifikatsiya, klinicheskaya kharakteristika. Diagnostika i lechenie,* [Amyloidosis: classification, clinical characteristics. Diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya meditsina*. [Clinical medicine], 1997, no. 7, pp. 12–17.

5. Galstyan G.R. *Vliyanie amilina na funktsiyu V-kletok i regulyatsiyu uglevodnogo obmena* [Amelin influence on the function of cells and the regulation of carbohydrate metabolism] *Sakharnyi diabet.* [Diabetes], 2008, vol. 41(4), pp. 24–25.

6. Gusel'nikova V.V., Pronina A.P., Nazarov P.G., Polevshchikov A.V. *Proiskhozhdenie tuchnykh kletok: sovremennoe sostoyanie problemy* [The origin of fat cells: modern state of problem] *Voprosy morfologii XXI veka: sb. nauch. tr.* [Aspects of morphology of the XXI century. Collection of scientific papers]. St. Petersburg, Dean Publ., 2010, issue 2, pp. 108–115.

7. Zakharova E.V. *Sistemnyi amiloidoz, diagnoz, differentsial'nyi diagnoz, lechenie* [Systemic amyloidosis, diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Lechashchii vrach* [Treating doctor], 2004, no. 3. Aviailable at: http://www.lvrach.ru/2004/03/4531161.

8. Ivkova A.N., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Pruzhskovskaya M.P. *Sistemnyi pervichnyi (idiopaticheskii) amiloidoz* [System primary (idiopathic) amyloidosis]. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal* [Russian medical journal], 2007, no. 2, pp. 47–49.

9. Kvetnoi I.M., Kvetnaya T.V., Ryadnova I.Yu., Fursov B.B., Ernandes-Yago X., Blesa X.R. *Ekspressiya p-amiloida i tau-proteina v tuchnykh kletkakh pri bolezni Al'tsgeimera* [The expression of p-amyloid and Tau-protein in fat cells in Alzheimer's disease]. *Arkhiv patologii* [Archives of pathology], 2003, vol. 65(1), pp. 36–39.

10. Kozlov V.A., Busova O.S. *Migratsiya tuchnykh kletok v pochke* [Migration of mast cells in the kidney]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva* [Bulletin of the Chuvash state University named I. N. Ulyanov], 2010, no. 1, pp. 40–45.

11. Kozlov V.A., Busova O.S. *Tuchnokletochnaya populyatsiya pochki i pochechnoi kapsuly* [Mast cells population of the kidney and renal capsule]. Moscow, 2009, 104 p.

12. Kozlov V.A., Glazyrina O.S. *Vliyanie vodnoi nagruzki i khronicheskogo izbytka medi i tsinka 10PDK na neirotransmitternyi status i populyatsiyu tuchnykh kletok kap-suly pochki* [Effect of water stress and chronic excess copper and zinc 10 MPC on neurotransmitter status and population of mast cells capsule of the kidney]. *Mikroelementy v meditsine* [Trace elements in medicine], 2008, vol. 9(3-4), pp. 49–56.

13. Kozlov V.A., Glazyrina O.S., Tolmacheva A.Yu. *Vodnaya deprivatsiya vliyaet na ekstraneironal'nyi mediatornyi pul pochek belykh krys i pochechnuyu populyatsiyu tuchnykh kletok* [Water deprivation affects extraneuronal mediator pool of the kidneys of white rats and the renal population of mast cells]. *Nefrologiya* [Nephrology], 2003, vol. 7(2), pp. 76–81.

14. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. *Sravnitel'nyi analiz razlichnykh modelei amiloidoza* [Comparative analysis of different models of amyloidosis]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Herald of the Russian Academy of Medical Sciences], 2015, no. 1, pp. 5–11.

15. Kondashevskaya M.V. *Tuchnye kletki i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh protsessakh* [Mast cells and heparin – key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditcinskikh nauk* [Herald of the Russian Academy of Medical Sciences], 2010, no. 6, pp. 49–54.

16. Murav'ev Yu.V., Alekseeva A.V., Radenska-Lopovok S.G. *AA-amiloidoz pri bolezni Stilla, razvivsheisya u vzroslykh* [AA-amyloidosis with Still disease developed in adults]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Research and Practice Rheumatology], 2011, no. 3, pp. 95–98.

17. Piruzyan L.A, Leksina L.A. *Perekhody ot fiziologicheskikh pokazatelei k patofiziologicheskim na primere amiloidoza pri periodicheskoi bolezni, insulinne-zavisimom sakharnom diabete i bolezni Al'tsgeimera* [The transitions from physiological to pathophysiological indicators on the example of amyloidosis in periodic disease, non-insulin dependent diabetes mellitus and Alzheimer's disease]. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology], 2009, vol. 35(1), pp. 107–120.

18. Uspenskaya O., Zakharov V. *Patogeneticheskie i neirokhimicheskie osnovy razvitiya bolezni Al'tsgeimera* [Pathogenetic and neurochemical bases of development of Alzheimer's disease]. *Vrach* [Doctor], 2010, no. 4, pp. 72–74.

19. Shishkin A.N. *Amiloidoz* [*Amyloidoz*]. *Vrachebnye vedomosti* [Medical statements], 2001, vol. 4(18), pp. 33–44.

20. Baglay E.O., Dubikov A.I. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Rheumatology Science and Practice*, 2015, vol. 53, no. 2, pp. 182–189.

21. Baumruker T., Prische E. Mast cell and their activation – from the molecular mechanisms to clinical relevance. *Mod. Asp. Immunobiol.*, 2001. vol. 1, no. 6. pp. 259–263.

22. Beer D.J., Rocklin R.E. Histamine modulation of lymphocyte biology: membrane receptors, signal transduction, and functions. *Crit Rev. Immunol*., 1987, vol. 7, no. 1, pp. 55–91.

23. Bohle A., Wehrmann M., Eissele R., von Gise H., Mackensen-Haen S., Muller C. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract*., 1993, vol. 189, no. 3, pp. 316–331.

24. Caughey G.H. New developments in the genetics and activation of mast cell proteases. *Mol. Immunol*., 2002, vol. 38, pp. 1353–1357.

25. Church M.K., Levi-Schaffer F. The human mast cell. Updates on cells and cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol*., 1997, vol. 99, pp. 155–160.

26. Eklund K.K., Niemi R., Kovanen P.T. Immune functions of serum amyloid A. *Crit. Rev. Immunol*., 2012, vol. 32, no. 4, pp. 335–348.

27. Gafni J., Merker H.J., Shibolet S., Sohar E., Heller H. On the origin of amyloid. *Ann. Intern. Med*., 1966, vol. 65, pp. 1031–1044.

28. Galli S.J. New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med*., 1993, vol. 328, no. 4. pp. 257–265.

29. Gerz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1991, vol. 70, pp. 246–256.

30. Gillmore J.D., Lovat L., Persey M.R., Pepys M.B., Hawkins P.N. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulation of serum amyloid protein. *Lancet*, 2001, vol. 358, pp. 24–29.

31. Gritsman Alu. Effect of histamine and diprazin on the course of experimental amyloidosis in mice. *Arkh. Patol*., 1975, vol. 37, no. 7. pp. 50–56.

32. Gruys E., Timmermans H.J.F., van Ederen A.-M. Deposition of amyloid in the liver of hamsters: an enzyme – histochemical and electron-microscopical study. *Laboratory Animals*, 1979, vol. 13, pp. 1–9.

33. Gueft B., Chidoni J.J. The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path*., 1963, vol. 43, pp. 837–854.

34. Harcha P.A., Vargas A., Yi C., Koulakoff A.A., Giaume C., Saez J.C. Hemichannels Are Required for Amyloid β –Peptide-Induced Degranulation and Are Activated in Brain Mast Cells of APPswe/PS1dE9 Mice. *J. Neurosci*., 2015, vol. 35, no 25, pp. 9526–9538. doi: 10.1523/JNEUROSCI. 3686-14.2015.

35. Irani A.M., Schechter N.M., Craig S.S., DeBlois G., Schwart L.B. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, vol. 83, pp. 4464–4468.

36. Kozlov V.A., Glazirina O.S. Influence of copper and molybdenum on kidney capsules mast cells population. In: Macro and Trace Elements 22. Workshop 2004. 2004. pp. 1128–1133.

37. Kozlov V.A., Glazirina O.S., Kuzmina O.V., Suslikov V.L. Choline and l-dopa influence on biogenic regulators kidney level and kidney mastocytes behavior. In: Macro and Trace Elements 21. Workshop 2002. 2002. pp. 846–855.

38. Kozlov V.A., Glazirina O.S., Kuzmina O.V., Suslikov V.L. Water diures and choline influence on biogenic regulators kidneys level and kidney mastocytes behavior in acute exparement. In: Macro and Trace Elements 21. Workshop 2002. 2002. pp. 831–838.

39. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. Histologikal study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc. (Tokyo)*, 2003, vol. 52, no. 4. pp. 407–413.

40. Melmon K.L., Rocklin R.E., Rosenkranz R.P. Autacoids as modulators of the inflammatory and immune response. *Am. J. Med*., 1981, vol. 71, no. 1, pp. 100–106.

41. Merluzzi S., Frossi D., Gri G., Parusso S., Tripodo C., Pucillo C. Mast cells enhance proliferation of B-lymphocytes and drive their differentiation toward Ig A secreting plasma cells. *Blood*., 2010, vol. 115. pp. 2810–2817. DOI: 10.1182/ blood – 2009-10-250126.

42. Mlac M., Melato M., Marin G. Mast cells in the islets of Langerhans. A study of their behaviour in connection with diabetes and with insular amyloidosis. *Virchows Arch. a Pathol. Ana. Histol*., 1975, vol. 365, no. 3, pp. 213–220.

43. Nelson R.B., Siman R., Iqbal M.A., Potter H. Identification of a chymotrypsin-like mast cell protease in rat brain capable of generating the N-terminus of the Alzheimer amyloid beta-protein. *J. Neurochem*., 1993, vol. 61, no. 2, pp. 567–577.

44. Niederhoffer N., Levy R., Sick E., Andre P., Coupin G., Lombard Y., Gies J.P. Amyloid beta peptides trigger CD47-dependent mast cell secretory and phagocytic responses. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*., 2009, vol. 22, no. 2, pp. 473–483.

45. Niemi K. Baumann M., Kovanen P.T., Eklund K., Eklund K.K. Serum amyloid A (SAA) activates human mast cells which leads into degradation of SAA and generation of an amyloidogenic SAA fragment. *Biochemica et Biophysica Acta*, 2006, vol. 1762, pp. 424–430.

46. Okayama J., Kawakami T. Development, migration and survival of mast cells. *Immunol Res*., 2006, vol. 34, pp. 97–115. doi: 10.1385 / IR : 34:2:97

47. Olsson N., Siegbahn A., Nilsson G. Serum amyloid A induces chemotaxis of human mast cells by activating a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 1999, vol. 254, no. 1. pp. 143–146.

48. Preciado-Patt L., Herskoviz R., Fridkin M., Lider O. Serum amyloid A binds specific extracellular matrix glycoproteins and induces the adhesion of resting CD4+ T cells. *J. Immunol*., 1996, vol. 156, pp. 1189–1195.

49. Reid C., Hebert L., Pozullo G., Gervais F. Splenic macrophage activation and functions in amyloid enhancing factor – induced secondary amyloidosis. Study of phagocytosis, killing, respiratory burst and MHC class II surface expression. *J. Leukocyte Biology*, 1993, vol. 53, pp. 651–657.

50. Rocken C., Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch*., 2002, vol. 440, no. 2, pp. 111–122.

51. Rodney H., Falk M.D., Raymond L., Comenzo M.D., Martha Skinner M.D. The Systemic Amyloidoses. *The New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 337, no. 13, pp. 898–909.

52. Rodrigues L., Neves M., Sa H., Campos M. Clinical challenges of an oligosecretory plasma cell dyscrasia. *BMJ Case Rep*., 2013, Feb. 18. doi: 10.1136/bcr-2012-008169.

53. Rokita H., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D. Differetial expression of the amyloid SAA 3 gene in the liver and peritoneal macrophages of mice undergoing dissimilar inflammatory episodes. *J. Immunol*., 1987, vol. 139, no. 11, pp. 3849–3853.

54. Shibolet S., Merker H.J., Sohar E., Gafni J., Heller H. Cellular proliferation during the development of amyloid – Electron microscopic observation on the kidneys of Leishmania-infected hamster. *Brit. J. Exp. Path*., 1967, vol. 48, pp. 244–249.

55. Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest*., 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.

56. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committree of the International Society of amyloidosis. *Amyloid*., 2012, vol. 19, pp. 167–170.

57. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*., 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. doi: 10.3109/13506129.2014.964858

58. Skinner M. Protein AA/SAA. *J. Intern. Med*., 1992, vol. 232, pp. 513–514.

59. Steel D.M., Whitehead A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component, and serum amyloid A protein. *Immunol Today*, 1994, vol. 15, pp. 81–88.

60. Stone M.J. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood*., 1990, vol. 75, pp. 531–545.

61. Tao Du, Ali-Khan Z. Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histohemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Path*., 1990, vol. 71, pp. 313–335.

62. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Modern Pathol*., 2000, vol. 13, pp. 1020–1028.

63. Westermark P. Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat*., 1971, vol. 354, pp. 17–23.

64. Zhu J., Paul W.E. Heterogeneity and plasticity of T-helper cells. *Cell Res*., 2010, vol. 20, pp. 4-12. doi: 10.1038/cr.2009.138.

65. Zucker-Franklin D., Franklin E.C. Intracellular Localizacion of Human Amyloid by Fluorescence and Electron Microscopy. *Amer. J. of Pathology*, 1970, vol. 59, no. 1, pp. 23–41.

ИЛЬИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lileaceae@rambler.ru).

ILYINA LILIIA – Assistant Lecturer, Department of Medical Biology with Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ЕФЕЙКИНА НАДЕЖДА БОРИСОВНА – доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadezhdaefeykina@yandex.ru).

EFEYKINA NADEZHDA – Associate Professor, Department of Medical Biology with Course of Microbiology and Virology, Chuvash state University, Russia, Cheboksary.