

**СОСТОЯНИЕ ПОПУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПОЧЕК МЫШЕЙ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АМИЛОИДОЗЕ**

Ключевые слова: экспериментальный амилоидоз, тучные клетки, мыши, почка, профилактика, красное виноградное вино, фруктоза.

Цель исследования – изучение реакции популяции тучных клеток (ТК) почек на формирование экспериментальной модели амилоидоза и коррекцию амилоидогенеза при помощи перорального спонтанного потребления сухого красного вина. В эксперименте использовано 19 белых беспородных мышей 30-дневного возраста, которых разделили на четыре группы – интактная группа 5 мышей (И), мышам второй (КМ), третьей (ВМ) и четвертой (ВФ) групп (по 3 мыши в каждой группе) одновременно моделировали генерализованный амилоидоз с помощью внутрибрюшинного введения водного раствора 10 г на 100 мл соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 15 раз через день из расчета 0,1 мл на 10 г массы мыши. Вторая группа (контроль модели – КМ) служила контролем формирования модели генерализованного амилоидоза. Группа ВМ получала перорально в режиме свободного доступа сухое красное вино Каберне (Крым), ВФ – тоже вино с добавлением 5% фруктозы. Контроль сформированности модели и тяжесть формирующегося амилоидоза контролировали по окрашиванию конго красным, ТК выявляли окрашиванием по Унна, после чего оценивали степень сульфатированности гепарина ТК и их склонность к дегрануляции. При гистологическом изучении фронтальных срезов почек выявлено выраженное амилоидное поражение почек мышей в группе КМ, в группах ВМ и ВФ морфологическая структура срезов не отличалась от таковой у интактных мышей, небольшие отложения амилоида наблюдались в отдельных артериолах, а также в виде пыли в некоторых клубочках и кортикальных канальцах. Моделирование амилоидоза увеличивало сумму β_2 - и γ -метахромных форм ТК в капсуле почки и кортикальных отделах от 3,68% у интактных животных до 20,35% в группе КМ ($p = 0,019$, z -тест). В группе КМ наблюдалось также увеличение количества тотально распавшихся ТК от 2,2% у интактных мышей до 9,5% в группе КМ ($p = 0,0000$, z -тест). Потребление вина поддерживало цитологический статус популяции ТК у этих мышей на уровне, сопоставимом с уровнем у интактных мышей: сульфатированные формы в группе ВМ – 3,45%, ВФ – 9,38% ($p=0,0000$, z -тест, к интактным и ВМ). Наблюдалось исчезновение тотально распавшихся ТК в группах ВМ и ВФ. Доля T_0 форм клеток увеличивалась в 1,56 раза ($p = 0,0597$, z -тест) в группе ВМ и в 2,1 раза в группе ВФ ($p = 0,0013$, z -тест). Сделан вывод, что тучные клетки являются чувствительными маркерами, реагирующими на амилоидогенез изменением как степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов, так и количества форм, в том числе и дегранулирующих клеток; красное виноградное сухое вино может являться фактором профилактики амилоидной болезни.

L. ILYNA, N. EFEYKINA

**THE STATE OF MAST CELLS POPULATION IN MICE KIDNEYS
IN EXPERIMENTAL AMYLOIDOSE**

Key words: experimental amyloidosis, mast cells, mice, kidney, prophylaxis, red grape wine, fructose.

The aim of the study was to study the reaction of mast cells (MS) population in the kidneys to formation of an experimental model of amyloidosis and correction of amyloidogenesis by means of oral spontaneous consumption of dry red wine. In the experiment 19 white outbred mice aged 30 days were used, they were divided into four groups – intact group of 5 mice (I), mice of the second group (CM), third (VM) and fourth (VF) groups (3 mice in each group) had simultaneously generalized amyloidosis simulated by intraperitoneal injection of an aqueous solution of 10 g per 100 ml of soy cream substitute ТУ 9199-004-58706213-10

15 times every other day at a rate of 0.1 ml per 10 g of mouse weight. The second group (control model – CM) served as control for forming generalized amyloidosis model. VM group received dry red vein Cabernet (Crimea) per os in the mode of free access, VF group received wine as well with supplement of 5% fructose. The control of the model formation and the severity of amyloidosis being formed were controlled by staining with congo red, MS were detected by Unna staining, and then the degree of heparin sulphatedness in mast cells and their tendency to degranulate were assessed. Histological examination of the frontal renal sections revealed a marked amyloid damage of kidneys of CM group mice, in VM and VF groups the morphological structure of sections did not differ from the one in intact mice, small deposits of amyloid were observed in individual arterioles as well as in the form of dust in some glomeruli and cortical tubules. Amyloidosis modeling increased the sum of β_2 and γ -metachrome MS forms in the kidney capsule and in cortical areas from 3,68% in intact animals to 20,35% in the CM group ($p = 0,019$, z test). In CM group, there was an increase in the number of total destroyed MS from 2,2% in intact mice to 9,5% in CM group ($p = 0,0000$, z- test). Wine consumption supported the cytological status of MS population in these mice at a level comparable to intact mice: sulphated forms in VM group – 3,45%, in VF group – 9,38% ($p = 0,0000$, z- test, intact and VM). Disappearance of totally destroyed MS in VM and VF groups was observed. The proportion of T_0 cell forms increased 1.56 times ($p = 0,0597$, z-test) in VM group and 2,1-fold in VF group ($p = 0,0013$, z -test). It was concluded that mast cells were sensitive markers reacting to amyloidogenesis both by changing the degree of "maturity" of mucopolysaccharides contained in them, and by changing the number of forms, including degranulating cells; red grape dry wine can be a factor for preventing amyloid disease.

Синтез амилоидного белка осуществляется различными клетками гемато-генно-гистиогенного происхождения, к числу которых относят плазматические клетки, купферовские клетки печени [22], эндотелиальные клетки сосудов [18], макрофаги [26, 28–31], фибробласты [19, 20], ретикулоэндотелиальные клетки [22, 33]. В отличие от перечисленных клеток, синтезирующих белки-предшественники амилоида, непосредственно участвующих в амилоидогенезе и поэтому получивших общее название амилоидобласты, тучные клетки (ТК) белки в межклеточное пространство не секретируют. Тем не менее на уровне ангиона ТК, являющиеся неотъемлемыми участниками иммунного воспаления, могут принимать участие в процессах амилоидогенеза [2]. Тучные клетки например, обнаруживаются в тканях желудочной железы при амилоидозе островков Лангерганса [37], вблизи амилоидных депозитов при болезни Альцгеймера [23]. Отмечено увеличение количества ТК в интерстиции почек при АА-амилоидозе и в большей степени при АЛ-амилоидозе [19]. Но если роль амилоидобластов в амилоидогенезе хорошо известна, то сведения о роли ТК в формировании амилоидоза достаточно скудны и эклектичны.

Установлено, что введение гепарина и дегрануляция ТК стимулировали развитие амилоидоза у мышей линии С57bl [21]. Систематический анализ участия ТК в почечном амилоидозе АА-типа позволил выявить выраженную положительную корреляцию между площадью амилоидных депозитов и количеством ТК вблизи них [17, 35]. Эти же авторы считают, что интерстициальный фиброз почек является прогностическим маркером почечного амилоидоза. По-видимому, ТК могут мигрировать в область локальной функциональной активности ткани либо альтерации [7, 8]. Кроме того, они активно распадаются и образуются вновь из клеток предшественников, поэтому их количество в тканях может отражать их функциональное состояние. В то же время известно, что ТК непосредственно вызывают интерстициальный фиброз почек при различных видах воспаления [25, 36], который профилактируется фармакологически дозами цинка сульфата [3]. Роль ТК в процессах амилоидогенеза стала более

понятной после обнаружения участия гепарина и гепаранов в образовании амилоидных депозитов [32]. Гепарины – молекулы с сильным отрицательным зарядом, тогда как амилоидная нанотрубка на своем протяжении имеет регулярно расположенные через каждые 1,9 нм пучности положительных зарядов [9, 12, 24], по этой причине гепарины и гепараны могут взаимодействовать с амилоидом электростатически, образуя прочный нерастворимый надмолекулярный комплекс. Такое же электростатическое взаимодействие наблюдается с молекулами конго красного, специфически связывающегося с амилоидом своими отрицательно заряженными сульфатными группами, расстояние между которыми в молекуле конго составляет те же 1,9 нм [24].

Тем не менее эти исследования недостаточны для формирования целостной картины о реакции тучноклеточной популяции на амилоидогенез. Несмотря на поиски средств лечения амилоидозов [16, 34], достаточно эффективных способов терапии до сих пор не существует. Однако есть сведения, что красное сухое виноградное вино может оказывать защитное действие при болезни Альцгеймера [15, 27]. Поэтому значительный научно-практический интерес представляет изучение как реакции популяции тучных клеток почки на формирование амилоидной модели в эксперименте, так и влияния красного сухого виноградного вина на эти процессы.

Цель данной работы – изучение реакции тучноклеточной популяции почек на формирование экспериментальной модели амилоидоза и коррекцию амилоидогенеза при помощи перорального спонтанного потребления сухого красного вина.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись почки 14 белых мышей 30-дневного возраста, массой 20,0–25,0 г, содержание и использование которых соответствовали правилам, принятым в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», рекомендациям Национального совета по исследованиям, законодательству Российской Федерации, принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Животные были разделены на четыре группы. Первая группа (I) – пять интактных мышей на обычном содержании вивария. Мышам второй, третьей и четвертой групп одновременно моделировали генерализованный амилоидоз с помощью внутрибрюшинного введения водного раствора 10 г на 100 мл соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 15 раз через день из расчета 0,1 мл на 10 г массы мыши [10, 13]. Вторая группа (контроль модели – КМ) из трех мышей служила контролем формирования модели генерализованного амилоидоза. Третьей группе (вино/модель – ВМ) из трех мышей предоставляли свободный доступ к сухому красному вину Каберне совиньон (Крым) с содержанием этилового спирта – 10-12°, сахара – 5-10 мг/дм³. Четвертой группе (вино/фруктоза – ВФ) из трех мышей предоставляли свободный доступ к сухому красному вину Каберне совиньон (Крым) с содержанием этилового спирта – 10-12°, сахара – 5-10 мг/дм³ с добавлением фруктозы 5 г на 100 мл вина. Животные первой и второй групп имели свободный доступ к воде и пище. Животным третьей и четвертой групп вода была заменена на вино, доступ к пище – свободный.

Выведение животных из эксперимента проводилось путем декапитации [8] на 30-й день от начала эксперимента. Левую почку фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине для последующей заливки в парафин. Из полу-

ченных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на предметные стекла, обработанные белково-глицериновой смесью. Все срезы производили во фронтальной плоскости на уровне почечных ворот и депарафинировали по стандартной процедуре. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для общегистологической характеристики структур почки. Для выявления амилоидных отложений использовали окрашивание конго красным. Тучные клетки выявляли полихромным метиленовым синим по методу Унна [1]. Зрелость гепарина в ТК оценивали по метакромазии полихромного синего [4, 14, 19] и степени дегрануляции (таблица) [11].

Морфологическая оценка тучных клеток

Вид тучных клеток	Описание тучных клеток
По степени сульфатирования мукополисахаридов [14]	
α -ортохромные	цитоплазма окрашена в голубой цвет, гепарин несulfатированный
β_1 -метахромные	в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с более сульфатированным, незрелым гепарином
β_2 -метахромные	в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с красноватым оттенком, гепарин сульфатированный, созревающий
β_3 -метахромные	красно-фиолетовые гранулы с почти зрелым сульфатированным гепарином
γ -метахромные	пурпурные гранулы с полностью сульфатированным, зрелым гепарином
По степени дегрануляции [11]	
T_0	гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется
T_1	ядро хорошо просматривается, гранулы располагаются внутри клетки, за пределы цитоплазматической мембраны не выходят
T_2	гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны, ядро не визуализируется
T_3	полностью дегранулированные тучные клетки с разорванной цитоплазматической мембраной

Различные формы тучных ТК в соответствии с их описанием в таблице подсчитывали в почечной капсуле и паренхиме почки в каждом препарате при иммерсионном увеличении в десяти полях зрения. В качестве статистической величины использовали частоту встречаемости отдельных форм ТК в процентах от их общего количества.

Цифровой материал обработан методами дескриптивной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – стандартное отклонение. Различия средних определены с помощью z-теста. Различия частот определены с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Результаты исследования и их обсуждение. Строение срезов почки интактных мышей (первая группа) соответствовало гистологической норме. Клубочки небольших размеров, содержат от 30 до 50 ядер, париетальный и висцеральный листки капсулы почечного клубочка плотно прилегают друг к другу. Извитые каналы выстланы кубическим эпителием, без особенностей, при окрашивании конго красным амилоидных депозитов не обнаружено. При окрашивании по Унна орто- и β -метахромные ТК выявлялись в капсуле и кортикальных отделах почки (рис. 1).

У животных второй группы КМ размеры клубочков разных нефронов сильно различаются, количество ядер меньше, чем у интактных мышей: от 15 до 40. В отдельных клубочках стенки капилляров гомогенно утолщены в виде «проводочных петель». Часть клубочков, содержащих по 7-8 ядер, заполнена гомо-

генными розовыми глобулами, окружающий интерстиций содержит воспалительный клеточный инфильтрат. При окраске срезов конго красным в клубочках выявляются амилоидные депозиты кирпично-красного цвета. В части клубочков капилляры полностью замещены конго-положительным веществом, которое в виде пыли выявляется и в цитоплазме клеток извитых канальцев. В артериолах глыбки амилоида локализуются преимущественно в интима. Тучные клетки выглядят как более зрелые, появляется большое количество β_3 -метахромных форм, содержащих большее количество гранул (рис. 1).

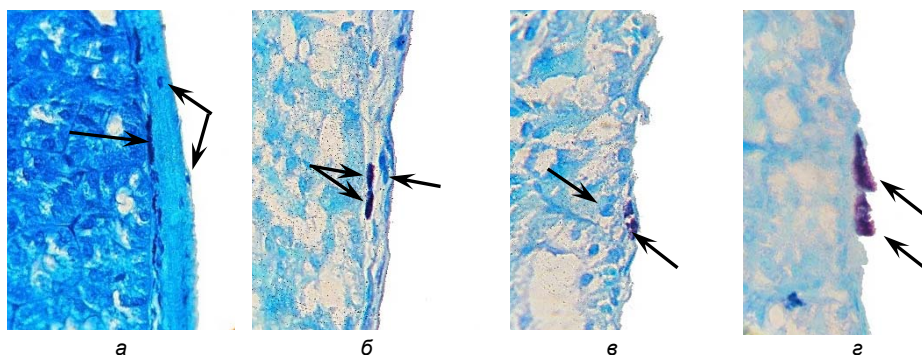


Рис. 1. Тучные клетки в почках экспериментальных мышей:

а – орто- и β_1 -метахромные тучные клетки в капсуле intactной почки мыши (показаны стрелками); б – орто- и метахромные тучные клетки в капсуле почки мыши после формирования экспериментального амилоидоза; в – β_2 -метахромные тучные клетки в капсуле почки мыши после формирования экспериментального амилоидоза на фоне спонтанного потребления красного сухого виноградного вина; г – частично дегранулированные γ -метахромные тучные клетки в капсуле почки мыши после формирования экспериментального амилоидоза на фоне спонтанного потребления красного сухого виноградного вина с добавлением 5% фруктозы

При микроскопии окрашенных гематоксилин-эозином срезов почек мышей третьей группы (ВМ) строение клубочков не отличается от картины, наблюдаемой у животных первой группы. При окраске конго-красным слабое конго-позитивное окрашивание наблюдается в интима некоторых артериол и эпителии отдельных канальцев. Степень созревания гепарина в ТК низкая (рис. 1).

У мышей четвертой группы (ВФ) при окраске гематоксилин-эозином не выявлено морфологических различий клубочков с таковыми на срезах почек животных первой группы. Тем не менее слабое конго-позитивное окрашивание выявляется в интима артериол и эпителии отдельных канальцев. Появляется относительно большое количество γ -метахромных тучных клеток с большим количеством гранул и частичной дегрануляцией (рис. 1).

Таким образом, на основании гистологической картины изученных срезов можно сделать вывод, что парентеральное введение водного раствора соевого заменителя сливок (ТУ 9199-004-58706213-10) по методике [10, 13] вызвало выраженное амилоидное поражение почек мышей в группе КМ, тогда как в обеих группах мышей, получавших красное сухое вино, почки в исследуемые сроки остались практически intactными.

Соотношение ТК капсулы белых мышей по степени метахромазии в разных группах показано на рис. 2. В intactной группе ТК представлены в основном α -ортохромными и β_1 -метахромными клетками. У мышей группы КМ чис-

ло α -ортохромных ТК уменьшается в 1,66 раза ($p = 0,1183$, z-тест). Популяция β_1 -метахромных ТК количественно практически не изменилась. Количество β_2 -метахромных ТК уменьшается более чем в два раза ($p = 0,1985$, z-тест), а β_3 -метахромных увеличивается в 5 раз ($p = 0,275$, z-тест) и появляются γ -метахромные клетки. В корковом отделе интактной почки соотношение α -ортохромных и β_1 -метахромных клеток практически одинаковое. Во всех группах с моделированием амилоидоза популяция ТК этой части почки в основном представлена незрелыми α -ортохромными формами ($p = 0,0000$, z-тест).

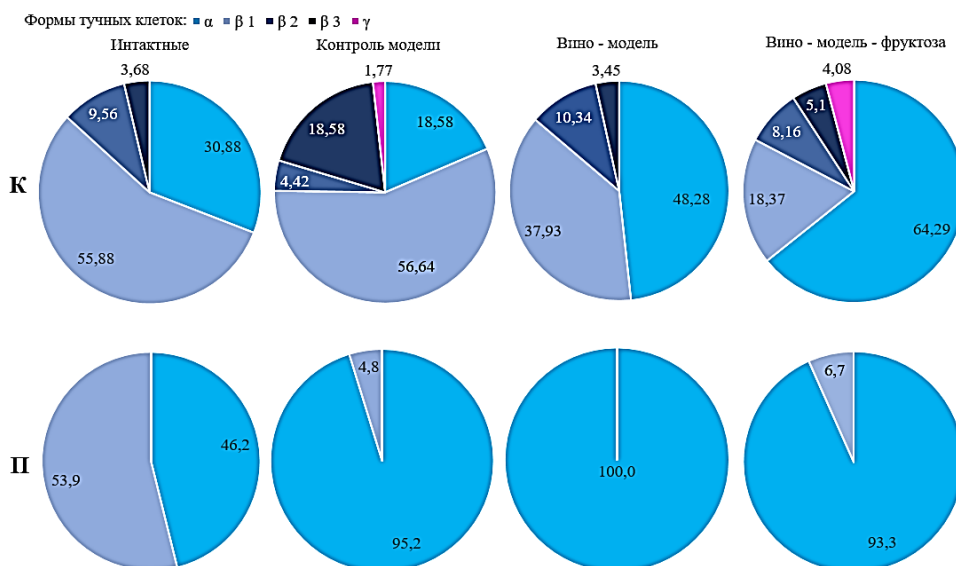


Рис. 2. Распределение тучных клеток капсулы (К) и паренхимы (П) почки белых мышей по степени метахромазии в экспериментальных группах мышей, %

У мышей группы ВМ популяция ТК капсулы с относительно зрелым гепарином поддерживалась на интактном уровне, процентное соотношение α - и β_1 -метахромных форм выравнилось, а количество этих форм клеток в группе ВМ статистически не отличалось от их количества у интактных мышей.

В группе ВФ доля α -ортохромных ТК в капсуле почки и корковом веществе в два раза больше, чем у интактных мышей ($p = 0,0019$, z-тест), максимальная, а число β_1 -метахромных форм меньше в три раза ($p = 0,0005$, z-тест). Количество β_2 - и β_3 -метахромных ТК сопоставимо с таковыми у интактных мышей, но появляется 4,08% γ -метахромных ТК.

При статистическом исследовании частот встречаемости отдельных форм ТК в капсуле почки и ее кортикальном отделе с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса группы КМ, ВМ и ВФ статистически значимо отличаются от аналогичного показателя у интактных мышей ($p = 0,0000$). Группы ВМ и ВФ от группы КМ и между собой различаются с тем же уровнем значения p .

Таким образом, моделирование амилоидоза у молодых мышей (30-дневного возраста) сопровождается выраженными изменениями степени сульфати-

рованности гепарина, что заметно по изменению клеточного состава популяции ТК – происходит увеличение форм со зрелым гепарином до 20,35% (сумма β_3 - и γ -метахромных форм) против 3,68% у интактных животных ($p = 0,019$, z-тест).

Распределение ТК капсулы белых мышей по степени дегрануляции в разных группах заметно варьировало (рис. 3). В интактной группе ТК представлены в основном T_0 и T_1 формами. В группе КМ в 1,66 раза уменьшается доля T_0 форм клеток по сравнению с аналогичным показателем у интактных мышей ($p = 0,1133$, z-тест), но в 4,3 раза увеличивается доля T_3 форм клеток ($p = 0,0000$, z-тест).

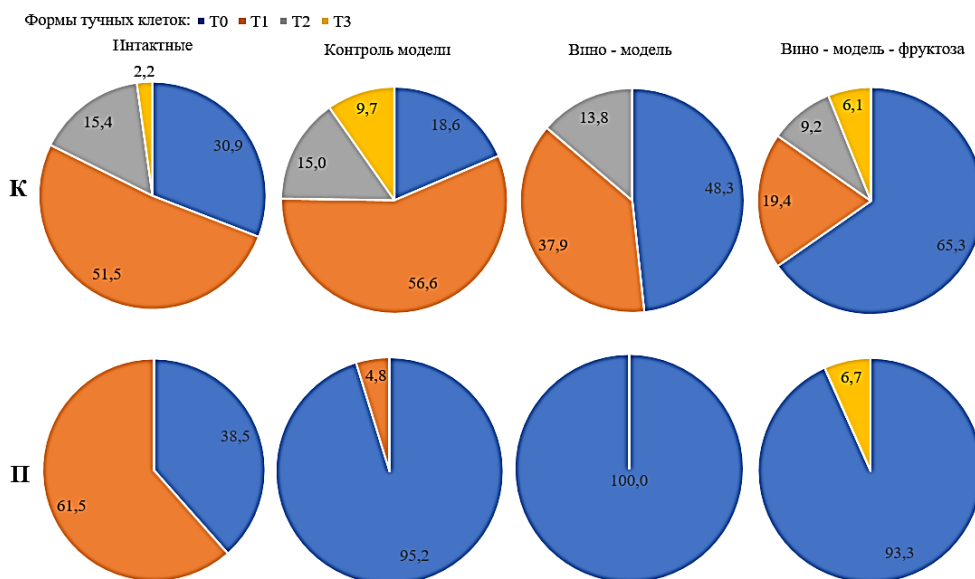


Рис. 3. Распределение тучных клеток капсулы (К) и паренхимы (П) почки белых мышей по степени дегрануляции в экспериментальных группах мышей, %

В группе ВМ растет доля T_0 форм клеток в 1,56 раза ($p = 0,0597$, z-тест), снижается доля T_1 форм клеток в 1,36 раза ($p = 0,4227$, z-тест). T_2 -форма количественно практически не меняется, а T_3 -формы клеток не обнаруживаются ($p = 0,0000$, z-тест).

В группе ВФ в 2,1 раза возрастает доля T_0 форм ($p = 0,0013$, z-тест), доля T_1 клеток снижается в 2,7 раза ($p = 0,0022$, z-тест), T_2 форм – 1,66 раза ($p = 0,2129$, z-тест), доля T_3 форм клеток растет в 2,77 раза ($p = 0,0000$, z-тест).

В паренхиме интактной группы ТК представлены только T_0 и T_1 формами, последних в 1,7 раза больше. В группе КМ T_0 формы составляют уже 95,23 % ($p = 0,0000$, z-тест), T_2 и T_3 форм ТК нет. В группе ВМ все обнаруженные ТК относятся к T_0 форме ($p = 0,0000$, z-тест). В группе ВФ появляются T_3 формы клеток при 93,33% T_0 форм и отсутствии T_1 и T_2 форм клеток ($p = 0,0000$, z-тест).

При исследовании частот встречаемости различных форм дегранулирующих ТК в капсуле почки и ее кортикальном отделе с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса показатели в группах КМ, ВМ и ВФ статистически значимо отличаются от показателей интактных мышей

($p = 0,0000$). Группы ВМ и ВФ от группы КМ и между собой различаются с тем же уровнем значения p .

Ранее нами был проведен анализ научных статей, посвященных изучению роли ТК в патогенезе амилоидной болезни, из которого следовало, что эти малочисленные публикации в основном являются результатом исследования патоморфологического материала, полученного в клинике. Только единичные работы являются экспериментальными [6]. Полученные нами в эксперименте результаты в целом подтверждают наше предположение, что статус популяции ТК при амилоидном поражении может являться дополнительным маркером эффективности разрабатываемых методик лечения и/или профилактики. Поскольку из нашего эксперимента явным образом следует, что морфология ТК и частота встречаемости отдельных форм, различающихся как степенью сульфатированности гепарина, так и склонностью к дегрануляции, в целом совпадают с таковыми при тяжелом амилоидном поражении изучаемых органов.

Таким образом, формирование амилоидной модели у мышей сопровождается увеличением количества тотально распавшихся ТК, а потребление красного виноградного вина на этом фоне вызывает исчезновение тотально распавшихся ТК и увеличивает количество T_0 форм, что можно расценивать как мембрано-стабилизирующий эффект.

Выводы. 1. Тучные клетки являются чувствительными маркерами, реагирующими на амилоидогенез изменением как степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов, так и числа форм, в том числе и дегранулирующих клеток.

2. Красное виноградное сухое вино может являться фактором профилактики амилоидной болезни.

Литература

1. *Артишевский А.А., Леонтьев А.С., Слука Б.А.* Гистология с техникой гистологических исследований. Минск: Высш. шк., 1999. 236 с.
2. *Баглай Е.О., Дубиков А.И.* Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуноопалительных заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 2. С. 182–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189>.
3. *Бусова О.С., Козлов В.А.* Может ли цинк профилактировать почечный фиброз? // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 1. С. 16–19.
4. *Гордон Д.С.* Тинкториальные параллели тучных клеток. Макро-микроструктура тканей в норме, патологии и эксперименте. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1981. С. 97–101.
5. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.* Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Высш. шк., 1983. 383 с.
6. *Ильина Л.Ю., Ефейкина Н.Б.* Тучные клетки и амилоидогенез [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. 2016. № 4. С. 41–50. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/4/8>.
7. *Козлов В.А., Глазырина О.С.* Миграция тучных клеток в почке // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 1(65). С. 40–46.
8. *Козлов В.А., Глазырина О.С.* Популяция тучных клеток почки и почечной капсулы. М.: ОАО «Щербинская типография», 2009. 104 с.
9. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Митрасов Ю.Н., Авруйская А.А., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В.* Амилоид и молекулярные моторы // Наука и инновации – 2015: материалы X Междунар. науч. школы. Йошкар-Ола: Поволжский гос. технол. ун-т, 2015. С. 197–204.
10. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В.* Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527.
11. *Линднер Д.П., Поберин И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С.* Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. № 6. С. 60–64.
12. *Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В., Авруйская А.А., Митрасов Ю.Н., Козлов В.А.* Новые флуоресцентные зонды для выявления амилоида // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 91–98. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.11.

13. Шептухина А.И., Николаева О.В., Козлов В.А., Сапожников С.П. Роль этанола в формировании экспериментального амилоидоза // Научный фонд «Биолог». 2015. № 10(14). С. 47–50.
14. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во УДН, 1990. 398 с.
15. Anekonda T.S. Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.
16. Bartolini M., Andrisano V. Strategies for the Inhibition of Protein Aggregation in Human Diseases. *Chem. Bio. Chem.*, 2010, vol. 11, pp. 1–19.
17. 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. 9, no 3, pp. 316–331.
18. Schiff L., Schiff E.R., eds.; Cohen A. S., Skinner M. Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia, 1988, pp. 1093–1108.
19. Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M. Quantitative analysis of interstitial mast cells in AA and AL renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.*, 2002, vol. 198, no. 6, pp. 413–419.
20. 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.
21. Gritsman A. Effect of histamine and diprazin on the course of experimental amyloidosis in mice. *Arkh. Patol.*, 1975, vol. 37, no. 7, pp. 50–56.
22. Gueff B., Chidoni J.J. The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Pathol.*, 1963, vol. 43, pp. 837–854.
23. 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 APP^{swe}/PS1^{dE9} Mice. *J. Neurosci.*, 2015, vol. 35, no. 25, pp. 9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3686-14.2015.
24. Klunk W.E., Pettegrew J.W., Abraham D.J. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem.*, 1989, vol. 37, no. 8, pp. 1273–1281.
25. Kondo S., Kagami S., Kido H., Strutz F., Müller G.A., Kuroda Y. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, vol. 8, pp. 1668–1676.
26. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. Histological study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc. [Tokyo]*, 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.
27. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 45, pp. 37377–37382.
28. 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.
29. Rokita H., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D. Differential 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.
30. 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. Pathol.*, 1967, vol. 48, pp. 244–249.
31. 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.
32. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y. Heparin-induced amyloid fibrillation of β 2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. *Protein Sci.*, 2017, vol. 26, no. 5, pp. 1024–1036. DOI: 10.1002/pro.3149.
33. Tao Du, Ali-Khan Z. Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histochemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Pathol.*, 1990, vol. 71, pp. 313–335.
34. Tillement J.-P., Lecanu L., Papadopoulos V. Amyloidosis and Neurodegenerative Diseases: Current Treatments and New Pharmacological Options. *Pharmacology*, 2010, vol. 85, pp. 1–17. DOI: 10.1159/000259044.
35. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Mol. Pathol.*, 2000, vol. 13, no. 9, pp. 1020–1028.
36. Welker P., Krämer S., Groneberg D.A., Neumayer H.H., Bachmann S., Amann K., Peters H. Increased mast cell number in human hypertensive nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2008, vol. 295, no. 4, pp. 1103–1109. DOI: 10.1152/ajprenal.00374.2007.
37. Westermark P. Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat.*, 1971, vol. 354, pp. 17–23.

References

1. Artishevskii A.A., Leontyuk A.S., Sluka B.A. *Gistologiya s tekhnikoi gistologicheskikh issledovaniy* [Histology with the technique of histological studies]. Minsk, Vysshaya shkola Publ., 1999, 236 p.
2. Baglai E.O., Dubikov A.I. *Tuchnyekletki – klyuchevye uchastniki patogeneza immunosopalitel'nykh zabolevaniy* [Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunosuppressant diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology], 2015, vol. 53, no. 2, pp. 182–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189>.
3. Busova O.S., Kozlov V.A. *Mozhet li tsinkprofilaktirovat' pochechnyfibroz?* [Can zinc prevent kidney fibrosis?]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva* [Bulletin of the Chuvash State Pedagogical University named after I. Yakovlev], 2010, no. 1, pp. 16–19.
4. Gordon D.S. *Tinktorial'nye paralleli tuchnykh kletok. Makro-mikrostrukturatkanie v norme, patologii i eksperimente* [Tinctorial parallels of mast cells. Macro-microstructure of tissues in norm, pathology and experiment]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 1981, pp. 97–101.
5. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente. 3-e izd. pererab. idop* [Laboratory animals. Breeding, content, use in the experiment. 3rd ed.]. Kiev, Vysshaya shkola Publ., 1983, 383 p.
6. Ilyina L.Yu., Efeykina N.B. *Tuchnye kletki i amiloidogenez* [Mast cells and amyloidogenesis]. *Acta Medica Eurasica*, 2016, no. 4, pp. 41–50.
7. Kozlov V.A., Glazyrina 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 Pedagogical University named after I. Yakovlev], 2010, no. 1 (65), pp. 40–46.
8. Kozlov V.A., Glazyrina O.S. *Populyatsiya tuchnykh kletok pochki i pochechnoi kapsuly* [Population of mast cells of the kidney and renal capsule]. Moscow, 2009, 104 p.
9. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Mitrasov Yu.N., Avruiskaya A.A., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Amiloid i molekulyarnye motory* [Amyloid and molecular motors]. *Naukaiinnovatsii – 2015: materialy X Mezhdunar. nauch. shkoly* [Proc. of Int. Sci. School «Science and Innovations – 2015»]. Yoshkar-Ola, 2015, pp. 197–204.
10. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Model' sistemnogo amiloidoza u molodykh myshei* [Systemic amyloidosis model on young mice]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527.
11. Lindner D.P., Poberin I.A., Rozkin M.Ya., Efimov V.S. *Morfometricheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok* [Morphometric analysis of the population of mast cells]. *Arkh. Patologii* [Arch. Pathology], 1980, no. 6, pp. 60–64.
12. Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V., Avruiskaya A.A., Mitrasov Yu.N., Kozlov V.A. *Novye flyuorescentnye zondy dlya vyyavleniya amiloida* [New fluorescent probes for the detection of amyloid]. *Sovremennyyetekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2017, vol. 9, no. 2, pp. 91–98. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.11.
13. Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Rol' etanola v formirovaniy eksperimental'nogo amiloidoza* [The role of ethanol in the formation of experimental amyloidosis]. *Nauchnyi fond «Biolog»* [Scientific Foundation «Biologist»], 2015, no. 10(14), pp. 47–50.
14. Yurina N.A., Radostina A.I. *Morfofunktsional'naya geterogennost' i vzaimodeystvie kletok soedinitel'noi tkani* [Morphofunctional heterogeneity and interaction of cells of connective tissue]. Moscow, UDN Publ., 1990, 398 p.
15. Anekonda T.S. Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.
16. Bartolini M., Andrisano V. Strategies for the Inhibition of Protein Aggregation in Human Diseases. *Chem. Bio. Chem.*, 2010, vol. 11, pp. 1–19.
17. 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. 9, no 3, pp. 316–331.
18. Schiff L., Schiff E.R., eds.; Cohen A. S., Skinner M. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia, 1988, pp. 1093–1108.
19. Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M. Quantitative analysis of interstitial mast cells in AA and AL renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.*, 2002, vol. 198, no. 6, pp. 413–419.
20. 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.
21. Gritsman A. Effect of histamine and diprazin on the course of experimental amyloidosis in mice. *Arkh. Patol.*, 1975, vol. 37, no. 7, pp. 50–56.
22. Gueff B., Chidoni J.J. The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Pathol.*, 1963, vol. 43, pp. 837–854.

23. 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 APP^{swe}/PS1^{dE9} Mice. *J. Neurosci.*, 2015, vol. 35, no. 25, pp. 9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3686-14.2015.
24. Klunk W.E., Pettegrew J.W., Abraham D.J. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem.*, 1989, vol. 37, no. 8, pp. 1273–1281.
25. Kondo S., Kagami S., Kido H., Strutz F., Müller G.A., Kuroda Y. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, vol. 8, pp. 1668–1676.
26. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. Histological study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc. [Tokyo]*, 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.
27. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 45, pp. 37377–37382.
28. 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.
29. Rokita H., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D. Differential 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.
30. 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.
31. 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.
32. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y. Heparin-induced amyloid fibrillation of β 2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. *Protein Sci.*, 2017, vol. 26, no. 5, pp. 1024–1036. DOI: 10.1002/pro.3149.
33. Tao Du, Ali-Khan Z. Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histochemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Path.*, 1990, vol. 71, pp. 313–335.
34. Tillement J.-P., Lecanu L., Papadopoulos V. Amyloidosis and Neurodegenerative Diseases: Current Treatments and New Pharmacological Options. *Pharmacology*, 2010, vol. 85, pp. 1–17. DOI: 10.1159/000259044.
35. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Mol. Pathol.*, 2000, vol. 13, no. 9, pp. 1020–1028.
36. Welker P., Krämer S., Groneberg D.A., Neumayer H.H., Bachmann S., Amann K., Peters H. Increased mast cell number in human hypertensive nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2008, vol. 295, no. 4, pp. 1103–1109. DOI: 10.1152/ajprenal.00374.2007.
37. Westermark P. Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat.*, 1971, vol. 354, pp. 17–23.

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

ILYINA LILIA – Senior 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.
