

УДК 612.46+572.7:616-003.821.001.6
ББК 52.28.707

А.И. ФУФАЕВА, В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ,
Ю.В. ПЕТРОВА, В.Ю. АЛЕКСАНДРОВА

**ВЛИЯНИЕ КРАСНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА
И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С ГЕКСОЗАМИ
НА ФОРМИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ МОДЕЛИ АМИЛОИДНОЙ БОЛЕЗНИ**

«Амилоидоз – это проклятие укладывания протеинов»
Конрад Байроутер

«Мы имеем ... продукт, отложение которого мы можем замедлить
или даже предотвратить, если у нас хватит для этого фантазии»
Конрад Байроутер

Ключевые слова: красное сухое вино, полифенолы красного вина, амилоидоз, амилоидное поражение почек, амилоидное поражение печени.

Цель исследования – изучить влияние полифенолов красного вина и их сочетания с простыми шестиуглеродными кетоспиртами на формирование амилоидной болезни у молодых мышей, воспроизведенной с помощью стандартизированной модели амилоидоза. В эксперименте на молодых мышках самцах одномесячного возраста формирование модели амилоидной болезни с помощью подкожного введения 0,3 мл 10%-ного водного раствора соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 (15 инъекций через день без соблюдения асептики) вызывало генерализованный амилоидоз печени, почек и селезенки со значительным увеличением влажной массы органов до $22,0 \pm 0,1\%$, $35,0 \pm 0,5$ и $66,0 \pm 0,5\%$, соответственно. Кроме того, наблюдалось выраженное образование амилоидных депозитов в ткани органов, что было установлено при окрашивании пяти микронных парафиновых срезов конго красным. Употребление на фоне формирования амилоидной модели красного сухого вина Каберне (Крым) и его сочетания с 5% фруктозы статистически значимо уменьшало как изменение влажной массы органов, так и гистологически контролируемое отложение амилоида в ткани. Нами сделан вывод, что употребление красного сухого виноградного вина в режиме свободного суточного потребления профилактирует развитие гистоморфологических изменений исследуемых органов (печени, почки, селезенки) и уменьшает количество конго-положительного вещества в этих органах, эффект усиливается при сочетании красного вина с фруктозой.

A. FUFAYEVA, A. KOZLOV, S. SAPOZHNIKOV,
Yu. PETROVA, V. ALEXANDROVA

**INFLUENCE OF RED GRAPE WINE AND ITS COMBINATIONS
WITH HEXOSES IN STANDARD AMYLOID DISEASE MODEL FORMATION**

Key words: red dry wine, the red wine polyphenols, amyloidosis, amyloid kidney damage, amyloid liver damage.

The research aim was to study the effect of red wine polyphenols and their combination with simple six-carbon keto-alcohols on amyloid disease development in young mice, reproduced using a standardized model of amyloidosis. In the experiment on one-month-old age young male mice, formation of amyloid disease model by subcutaneous injection of 0.3 ml of a 10% aqueous solution of soy cream substitute TU 9199-004-58706213-10, (15 injections every other day without aseptic treatment) caused generalized amyloidosis of the liver, kidneys and the spleen with a significant increase in wet weight of organs to $22,0 \pm 0,1\%$, $35,0 \pm 0,5$ and $66,0 \pm 0,5\%$, respectively. In addition, a marked formation of amyloid deposits in the tissues of organs was observed, which was established by staining 5-micron paraffin sections with Congo red. Intake of red dry wine Cabernet (Crimea) and its combination with 5% fructose against the background of amyloid model formation statistically significantly reduced both the change in the wet weight of organs and histologically controlled deposition of amyloid in the tissue. We concluded that red dry grape wine consumption in the regime of free daily intake prevents the development of histomorphological changes in the organs under investigation (liver, kidney, spleen) and reduces the amount of Congo-positive substance in these organs, the effect is enhanced by combining red wine with fructose.

Лечение амилоидозов до настоящего времени представляет собой неразрешимую терапевтическую проблему. На наш взгляд, причиной этого является то, что, с одной стороны, для поиска средства лечения амилоидных болезней используются традиционные представления о формировании этого заболевания, с другой – сами представления об амилоиде и амилоидозах у врачей и разработчиков средств для лечения амилоидозов в корне неверны.

Из результатов многочисленных исследований последних 15 лет трехмерного строения амилоида стало понятно, что амилоиды родственны прионам [13, 25]. И те, и другие представляют собой результат дисфолдинга короткоцепочечных пептидов, которые после укладки в структуру β -листа становятся мономерами, собирающимися в нанотрубку [10, 11]. По крайней мере, для амилоидов установлено, что такая нанотрубка представляет собой одноосевой кристалл, нарастающий с обоих концов [17, 18]. Превышение длины кристалла более 150 микрон вызывает его обязательное разламывание, как минимум, на две части, каждая из которых продолжает рост [21]. Причина образования такой регулярной структуры едина для любых типов кристаллов – кристаллическая укладка термодинамически выгодна, поскольку отвечает условию максимального энергетического минимума [20, 23]. Более того, аминокислотные последовательности из 38-42 аминокислотных остатков, непосредственно являющихся мономерами амилоида, в настоящее время обнаружены более чем в 30 белках [24, 27]. В то же время эти последовательности, как оказалось, представляют собой гексамеры, т.е. последовательность из 38-42 аминокислотных остатков может быть собрана из шестичленных аминокислотных последовательностей, входящих в состав нескольких разных белков. Сборка амилоида из гексамеров может осуществляться на амилоидной затравке (уже имеющейся нанотрубке) темплатным способом, это значительно расширяет популяцию белков – потенциальных амилоидогенов [23]. Таким образом, и прионы, и амилоиды, однажды образовавшись, способны к самовоспроизведению и накоплению в органе.

С тех пор как стало известно, что плазматические клетки могут дать клон клеток продуцентов амилоида, традиционная терапия амилоидоза базируется, в основном, на уменьшении количества белков-предшественников для замедления прогрессирования болезни, которая при любом типе имеет неблагоприятный исход вследствие накопления амилоида в органе, что вызывает его функциональную недостаточность. По этой причине используются только симптоматические средства (цитостатики, иммунные препараты, глюкокортикостероиды, диметилсульфоксид), которые обладают собственной токсичностью, при длительном использовании вызывают серьезные такие побочные реакции, как вторичный иммунодефицит, инфекционные осложнения и поражение эпителиальной ткани, что значительно снижает качество жизни больного.

Поскольку амилоид – это супрамолекулярная кристаллическая структура, способная, как любой кристалл, к краевому нарастанию, очевиден путь поиска средств «растворения» этого кристалла либо дезорганизации его структуры, что, в принципе, означает то же самое. Поскольку мономер амилоида богат такими аминокислотами, как цистеин, аспарагин и глутаминовая кислота, образующих водородные связи, участвующие в самосборке амилоидной нанотрубки, именно эти аминокислоты могут являться объектом для неферментативного связывания с какими-либо химическими высокореакционными веществами, что должно вызвать разрушение амилоидной нанотрубки.

Роль полифенолов красного вина в предупреждении болезни Альцгеймера, в основе которого лежит отложение амилоидного белка в нервных клетках, обсуждается давно. Наиболее вероятными кандидатами на роль биологически активных веществ винограда и красных вин названы ресвератрол и некоторые катехины: эпикатехин, цианидин, кверцетин. Возможно, что полифенолы красного вина и винограда предупреждают и замедляют развитие болезни Альцгеймера [15].

Так, установлено, что ресвератрол уменьшает накопление Аβ-амилоида в клеточных культурах, но не блокирует его синтез [19]. Предполагают, что эффект реализуется или через активацию плазминовой системы [8, 26], или через активацию белка SIRT1 – гистоновой деацетилазой и монорибозилтрансферазами. Активация белка SIRT1 супрессирует участки генома, ответственные за синтез белка-предшественника амилоида [9, 12, 14, 16, 22].

Тем не менее очевидно, что эффект ежедневного употребления красных вин может быть обусловлен не только влиянием полифенолов, но и образованием ацетальдегида, который может легко связываться с гидроксильными группами любых молекул, в том числе перечисленных выше аминокислот [1, 2, 4, 5]. Между тем влияние этилового алкоголя и его деривата ацетальдегида на процесс амилоидоклазии в известных нам исследованиях не изучалась. Еще одним активным агентом, непосредственно неферментативно связывающимся с амилоидом, могут быть такие моносахара, как глюкоза и более активная как гликирующий агент, чем глюкоза (в 100 раз) – фруктоза.

Цель исследования – изучить влияние полифенолов красного вина и их сочетания с простыми шестиуглеродными кетоспиртами на формирование амилоидной болезни у молодых мышей, воспроизведенной с помощью стандартизированной модели амилоидоза.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на молодых мышах самцах одномесячного возраста массой 25±5,2 г. Содержание и использование животных соответствовало правилам, принятым в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», рекомендациям Национального совета по исследованиям, законодательству Российской Федерации и принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Мыши были разделены на четыре группы:

- 1) 1-я группа, интактные мыши – 3 особи;
- 2) 2-я, 3-я и 4-я группы, по 5 особей в каждой, были подвергнуты формированию модели амилоидной болезни с помощью разработанной и описанной нами ранее методики – подкожные инъекции 0,3 мл 10%-го водного раствора соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10, 15 инъекций через день без соблюдения асептики [6, 7];
- 3) 5 особей 2-й группы служили контролем формирования генерализованного амилоидоза;
- 4) 3-я группа на фоне формирования амилоидной модели получала в течение 30 дней в свободном доступе *per os* красное сухое вино Каберне совиньон (Крым) с содержанием этилового спирта 10-12° и сахаров (глюкоза) 5-10 г/дм³;
- 5) 4-я группа на фоне формирования амилоидной модели получала в течение 30 дней в свободном доступе *per os* красное сухое вино Каберне совиньон (Крым) с содержанием этилового спирта 10-12°, сахара (глюкоза) 5-10 г/дм³ с добавлением фруктозы 5,0 г/100 мл.

Все группы мышей в течение всего времени эксперимента содержались в разных клетках. Доступ к питью и корму был свободный.

По окончании эксперимента мыши были декапитированы. Органы: печень, левая почка, селезенка – изъяты, измерены миллиметровой лентой, взвешены на электронных аналитических весах и зафиксированы 10%-ным раствором нейтрального формалина. После формалиновой фиксации органы были отмыты проточной водой, проведены через батарею спиртов восходящей крепости для обезвоживания и залиты парафином.

Из парафиновых заливок были приготовлены срезы толщиной 5 мкм, которые монтировали на предметные стекла, после чего депарафинировали и окрашивали 1%-ным раствором конго красного для выявления амилоида и докрашивали гематоксилином. Срезы микроскопировали в проходящем светодиафаном белом свете на микроскопе «Люмам-4». Микрофотографии получены с помощью цифровой камеры Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0. Полученные микрофотографии были исследованы морфометрическими методами в стандартном приложении к цифровой видеокамере Levenhuk Lite, с помощью которого измеряли относительную площадь амилоидного поражения (%) на срезах по гистограмме распределения цветов. При таком измерении за 100% берется площадь всего поля зрения в пикселях, с которой сравнивают площадь, окрашенную в цвета конго красного.

Соевый заменитель сливок ТУ 9199-004-58706213-10 имел состав: жиры – 28,5 г, углеводы – 63,0 г, белки – 2,1 г. Представляет собой смесь сухого кукурузного сиропа, частично гидрогенизированного соевого масла, молочного белка, стабилизатора – фосфат калия, эмульгатора моно- и диглицеридов жирных кислот, противослеживателя – диоксида кремния, хлорида натрия, красителя Е 160а (сумма альфа-, бета- и гамма-каротинов).

Статистическая обработка результатов. Полученный цифровой материал обработан методами дескриптивной и вариационной статистики. Различия средних определяли по методу χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Описание макропрепаратов. Форма, линейные размеры, цвет и консистенция органов животных 1-й группы были в пределах возрастной нормы, каких-либо патологических изменений, вызванных болезнями лабораторных животных, не выявлено. Капсула почки снимается легко. Визуально органы животных второй группы имели признаки амилоидного поражения: увеличены в размерах, на вид сальные, плотные по консистенции. Органы животных третьей и четвертой групп визуально не отличаются от интактных. Данные о влажной массе изъятых органов представлены в таблице.

Влажная масса изъятых органов, мг

Орган	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Печень	1329,2±0,1	1620,4±0,1 $p=0,001$	1430,0±0,1 $p=0,002$	1353,3±0,1 $p=0,013$
Почка	145,5±0,04	197,2±0,03 $p=0,0015$	196,7±0,02 $p=0,003$	180,0±0,04 $p=0,000$
Селезенка	127,5±0,05	212,3±0,015 $p=0,000$	193,3±0,04 $p=0,000$	185,0±0,02 $p=0,000$

Примечание. Значения p приведены по отношению к интактной группе.

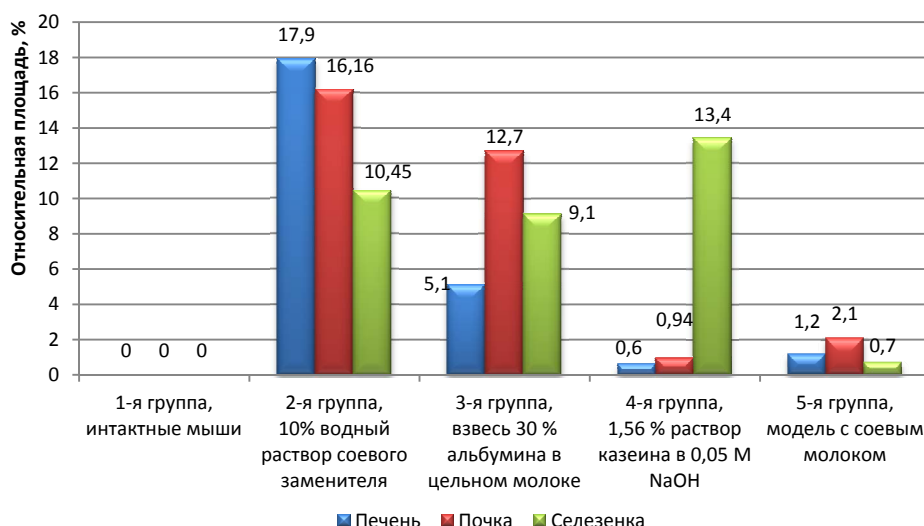
Заметно, что формирование амилоидной модели вызвало статистически значимое увеличение влажной массы исследуемых органов у животных всех трех экспериментальных групп. Максимальный эффект наблюдается во 2-й

группе: прирост массы печени составил $22,0 \pm 0,1\%$, почек – $35,0 \pm 0,5$, селезенки – $66,0 \pm 0,5\%$. Из чего следует, что наиболее уязвимым органом при формировании экспериментальной модели амилоидной болезни является селезенка. У животных 3-й и особенно 4-й групп увеличения влажной массы печени по сравнению с интактной группой практически не наблюдается – 8 и 1%, соответственно. Прирост массы почек в 3-й группе сопоставим с аналогичным показателем во 2-й группе – 35%, масса селезенки увеличилась на $52,0 \pm 0,5\%$. В 4-й группе масса почек увеличена на $24,0 \pm 0,3\%$, а селезенки – $45,0 \pm 0,5\%$. Из приведенных результатов можно предположить, что употребление красного вина, особенно в сочетании с фруктозой, профилактировало накопление амилоида в исследуемых органах.

Описание микропрепаратов. Гистологическая картина тканей органов интактных мышей соответствовала морфологической норме, признаков каких-либо сопутствующих заболеваний, характерных для лабораторных мышей, и хронического воспалительного процесса не выявлено.

Паренхима печени интактных мышей имела вид булыжной мостовой (вымывание гликогена в процессе подготовки срезов к окраске), что является нормальной гистологической картиной. Цитоплазма клеток светоптически пустая, содержала мелкие зерна. Морфологический паттерн соответствует гистологической норме. При окрашивании срезов конго красным отложений конго-положительного вещества (амилоида) не обнаружено.

Гистологическая картина печени у мышей 2-й группы имела следующие особенности: трабекулярная структура сохранялась только в отдельных участках. Конго-положительное вещество определялось в перисинусоидальных пространствах, имеющих вид перстневидных образований, сдавливающих трабекулы. В стенках единичных сосудов отмечались слабые скопления амилоидного веществ. Относительная средняя площадь амилоидного поражения – $17,9 \pm 0,1\%$ (рисунок).



Относительная площадь распределения амилоида в гистологических срезах, %

Морфологическая картина печени животных 3-й и 4-й групп имеет вид булыжной мостовой. Конго-положительное вещество прослеживается отдельными участками в перисинусоидальном пространстве периретикулярно в меньших количествах по сравнению с таковым в препаратах печени животных 2-й группы. Ядра гепатоцитов, содержащих конго-положительное вещество в 3-й группе, в половине случаев окрашены метахроматично. Относительная средняя площадь амилоидного поражения печени у животных 3-й группы – $0,2 \pm 0,12\%$, 4-й – $3,8 \pm 0,1\%$.

В тканях почки intactных мышей диаметр клубочков составлял 50–80 мкм. Нефротелий представлен плоским, а иногда кубическим эпителием. Количество клеток, содержащих ядра, в капиллярах клубочков от 20 до 40. Отдельные сегменты клубочка представлены гомогенными конго-положительными депозитами, не содержащими ядер, которые сдавливали петли капилляров, о чем свидетельствуют ядра овальной или уплощенной формы. Выявлялись единичные эритроциты. Просветы канальцев несколько сужены, имели фестончатое строение, содержали зернистые массы. Цитоплазма канальцевого эпителия мелкозернистая. Канальцевый эпителий не имел морфологических отклонений и соответствовал гистологической норме. Ткани не содержали участков амилоида, площадь окрашивания конго красным – 0%.

Гистологическая картина ткани почки у животных 2-й группы соответствовала типичному амилоидному поражению: конго-положительное вещество выявлялось в стенках крупных артерий, вдоль стенок капилляров небольшими конгломератами, что придавало им вид «проволочных петель». Количество клеток, содержащих ядра в петлях клубочка, составляло от 70 до 75. В большинстве клубочков выстилка капсулы представлена плоским нефротелием, наряду с такими клубочками в этой группе встречались единичные, в которых петли капилляров были поджаты, в просвете капсулы определялось слабо конго-положительное вещество. Просветы канальцев расширены. Эпителий больше напоминает уплощенный. В просветах наблюдаются образования типа гиалиновых цилиндров со слабopоложительной амилоидной реакцией. Относительная средняя площадь амилоидного поражения – $16,2 \pm 0,1\%$.

В противоположность этому – гистологическая картина тканей почки мышей 3-й и 4-й групп была близка к гистологической норме. В ткани почки 3-й группы относительная средняя площадь амилоидного поражения – $9,1 \pm 0,1\%$, 4-й группы – $0,05\%$, наблюдаются отдельные мозаичные отложения конго-положительного вещества в эпителии канальцев.

Морфологический паттерн селезенки intactных мышей соответствует гистологической норме: большая часть препаратов представлена белой пульпой, состоящей из лимфоидных фолликулов, красная пульпа представлена ретикулярной стромой и эритроцитами. Относительная средняя площадь амилоидного поражения – 0%.

В селезенке мышей 2-й группы практически вся красная пульпа представлена конго-положительным веществом с вкраплениями лимфоидной ткани в соотношении примерно 1 : 1. Относительная средняя площадь амилоидного поражения $10,5 \pm 0,3\%$. В тканях селезенки мышей 3-й и 4-й групп амилоида меньше. Отложения конго-положительного вещества встречаются редко, в основном периретикулярно в красной пульпе отдельными участками вдоль трабекул. Относительная средняя площадь амилоидного поражения селезенки животных 3-й группы – $0,4 \pm 0,1\%$, 4-й – $3,4 \pm 0,1\%$.

Вопросы параметаболического взаимодействия этилового спирта и ацетальдегида с естественными метаболитами и ксенобиотиками нами были рассмотрены ранее [1, 2]. Теоретическое изучение данной темы позволило предположить, что в ряде случаев ацетальдегид, как химически высокоактивный ацетилятор, может напрямую взаимодействовать как с рядом веществ, употребляемых с алкогольными напитками, так и непосредственно с пептидами. В частности, прямое взаимодействие ацетальдегида с яичным альбумином в мягких условиях ($T = 39^{\circ}\text{C}$, атмосферное давление, без присутствия каких-либо катализаторов) с образованием большого количества свободных производных реакций конъюгации аминокислот и ацетальдегида нами было показано ранее [3]. Также ранее нами был экспериментально зафиксирован защитный эффект 10%-ного водного раствора этилового спирта в сочетании с 5% сахарозы, добавленной для подслащивания спирта [7]. В связи с вышеперечисленными обстоятельствами нами было предположено, что ацетилирование и фруктозилирование должны быть синергичными процессами, профилактирующими образование амилоидных депозитов в тканях, возможно еще на стадии образования амилоидных 38-42 мономеров.

В настоящем эксперименте с влиянием красного сухого виноградного вина и его сочетания с фруктозой на процесс формирования экспериментального амилоидоза это предположение подтвердилось. Однако эффект красного сухого вина оказался более выраженным, чем только этилового алкоголя. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что в эксперименте с этанолом мы в качестве подсластителя использовали сахарозу (α 1,D-глюкозопиранозил-2 β ,D-фруктофуранозид), соответственно, содержание в спирте и потребление фруктозы было в два раза меньшим, чем в настоящем эксперименте. С другой стороны, красное сухое вино содержит примеси сернистого ангидрида и полифенолы, последние рассматриваются как защитные вещества, предупреждающие или замедляющие развитие болезни Альцгеймера [9].

Таким образом, идея о возможности обнаружения веществ, растворяющих амилоид вследствие параметаболического взаимодействия амилоида с лечебным средством, вынесенная в эпиграф, экспериментально подтверждается.

Выводы. 1. Употребление красного сухого виноградного вина в режиме свободного суточного потребления профилактирует развитие гистоморфологических изменений исследуемых органов (печени, почки, селезенки) и уменьшает количество конго-положительного вещества в этих органах.

2. Добавление к красному сухому вину фруктозы сопровождается синергическим антиамилоидным эффектом, более выраженным в отношении почек.

3. Предположение, что этиловый алкоголь и его сочетание с фруктозой будет блокировать амилоидное поражение органов подтвердилось.

Литература

1. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Минорные примеси потребляемого алкоголя как причина смертности населения // Наркология. 2013. № 9. С. 66–70.
2. Козлов В.А., Голенков В.А., Сапожников С.П. Эффекты красных сухих вин и других алкогольных напитков на развитие и течение болезни Альцгеймера: очевидное, сомнительное и неизвестное // Психическое здоровье. 2014. Т. 12, № 6(97). С. 81–87.
3. Митрасов Ю.Н., Ильина О.Г., Козлов В.А., Соснов Д.А. Реакция этанала со свободными протеиногенными аминокислотами // Наука и инновации – 2016: сб. материалы XI Междунар. науч. школы-семинара. Йошкар-Ола: Изд-во Поволжского гос. технол. ун-та, 2016. С. 241–245.
4. Нужный В.П., Савчук С.А., Демешина И.В., Забирова И.Г., Листвина В.П., Самойлик Д.В., Суркова Л.А., Тезиков Е.Б. Химический состав, острая и подострая токсичность крепких алкоголь-

ных напитков домашнего изготовления (самогоны) // Проблемы идентификации алкогольсодержащей продукции: сб. тр. / Гос. комитет по стандартизации и метрологии РФ; Академия стандартизации, метрологии и сертификации. М.: Госстандарт, 2001. С. 138–154.

5. Нужный В.П., Львова Ю.А., Забирова И.Г., Суркова Л.А., Листвина В.П., Самойлик Л.В., Демешина И.В., Савчук С.А., Львова Ю.А. Сравнительное экспериментальное исследование острого и подострого токсического действия коньяка и виски // Наркология. 2002. № 10. С. 46–52.

6. Пат. 2572721 РФ, МПК G09B 23/28 (2006/01), A61K 35/34 (2015/01). Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных / Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Карышев П.Б.; патентообладатель Чуваш. гос. ун-т. № 2014144674/15; заяв. 05.11.2014; опубл. 20.01.2016, Бюл. № 28 с.

7. Шептухина А.И., Николаева О.В., Козлов В.А., Сапожников С.П. Роль этанола в формировании экспериментального амилоидоза // Современная биология: актуальные вопросы: материалы XIV Междунар. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 13-14 ноября 2015 г.) СПб.: Научный фонд «Биолог», 2015. С. 47–50.

8. Abou-Agag L.H., Aikens M.L., Tabengwa E.M., Benza R.L., Shows S.R., Grenett H.E., Booyse F.M. Polyphenolics increase t-PA and u-PA gene transcription in cultured human endothelial cells // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001. N 25. P. 155–162.

9. Anekonda T.S. Resveratrol a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.04.004.

10. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G., Fitzpatrick A., Devlin G., Shammas S., Waudby C.A., Mossuto M.F., Gras S.L., Christodoulou J., Anthony-Cahill S.J., Barker P.D., Vendruscolo M., Dobson C.M. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, pp. 14160–14163. doi: 10.1021/ja2017703.

11. Carrotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008. doi: 10.1074/jbc.M500052200

12. Chen D., Steele A.D., Lindquist S., Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science*, 2005, no. 310, p. 1641. doi: 10.1126/science.1118357.

13. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6248. doi: 10.1126/science.1255555.

14. Guarente L. Calorie restriction and SIR2 genes – towards a mechanism. *Mech. Ageing. Dev.*, 2005, no. 126, pp. 923–928. doi: 10.1016/j.mad.2005.03.013.

15. Ho L., Ferruzzi M.G., Janle E.M., Wang J., Gong B., Chen T.Y., Lobo J., Cooper B., Wu Q.L., Talcott S.T., Percival S.S., Simon J.E., Pasinetti G.M. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEBJ*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 769–781. doi: 10.1096/fj.12-212118.

16. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., Lamming D.W., Lavu S., Wood J.G., Zipkin R.E., Chung P., Kisilevski A., Zhang L.L., Scherer B., Sinclair D.A. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, no. 425, pp. 191–196. doi: 10.1038/nature01960.

17. Knowles T.P.J., Vendruscolo M., Dobson C.M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 384–396. doi: 10.1038/nrm3810.

18. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 27, pp. 6441–6449. doi: 10.1021/bi900682w.

19. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.*, 2005, no. 280, pp. 37377–37382. doi: 10.1074/jbc.M508246200.

20. Nelson R., Sawaya M.R., Balbirnie M., Madsen A., Riekel C., Grothe R., Eisenberg D. Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature*, 2005, vol. 435, no. 7043, pp. 773–778. doi: 10.1038/nature03680

21. Perutz M.F., Finch J.T., Berriman J., Lesk A. Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 8, pp. 5591–5595.

22. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*, 2005, no. 434, pp. 113–118. doi: 10.1038/nature03354.

23. Silva J.L., Cordeiro Y. The "Jekyll and Hyde" Actions of Nucleic Acids on the Prion-like Aggregation of Proteins. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol. 291, no. 30, pp. 15482–15490. doi: 10.1074/jbc.R116.733428.

24. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.

25. Tycko R., Wickner R.B. Molecular structures of amyloid and prion fibrils: consensus versus controversy. *Acc. Chem. Res.*, 2013, vol. 46, no. 7, pp. 1487–1496. doi: 10.1021/ar300282r.
26. Yang S.H., Kim J.S., Oh T.J., Kim M.S., Lee S.W., Woo S.K., Cho H.S., Choi Y.H., Kim Y.H., Rha S.Y., Chung H.C., An S.W. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray. *Int. J. Oncol.*, 2003, no. 22, pp. 741–750.
27. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R., Cuellar T.L., Sarangi S., Patel S.A., Cosentino C.P., O'Connor M., Lee J.C., Tanzi R.E., Saunders A.J. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators. *Mol. Neurodegener.*, 2007, vol. 2, no. 15, 19 p. doi: 10.1186/1750-1326-2-15.

References

1. Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. *Minornye primesi potrebyaemogo alkogolya kak prichina smertnosti naseleniya* [Minor admixtures of consumed alcohol as the cause of mortality of the population]. *Narcology*, 2013, no. 9, pp. 66–70.
2. Kozlov V.A., Golenkov V.A., Sapozhnikov S.P. *Effekty krasnykh sukhikh vin i drugikh alkogol'nykh napitkov na razvitiye i techeniye bolezni Al'tsgeimera: ochevidnoe, somnitel'noe i neizvestnoe* [The effects of red dry wines and other alcoholic beverages on the development and course of Alzheimer's disease: obvious, questionable and unknown]. *Mental Health*, 2014, vol. 12, no. 6(97), pp. 81–87.
3. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Karyshev P.B. *Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh* [A Method for Modeling Experimental Amyloidosis in Animals]. Patent RF, no. 2572721, 2014.
4. Mitrasov Yu.N., Ilyina O.G., Kozlov V.A., Sosnov D.A. *Reaktsiyaetanaliza so svobodnymi proteinogennymi aminokislotami* [Reaction of ethanal with free proteinogenic amino acids]. *Nauka i innovatsii – 2016: sb. materialy XI Mezhdunar. nauch. shkoly-seminara* [Proc. of XI Int. Sci. School-Seminar «Science and Innovations – 2016»]. Yoshkar-Ola, 2016, pp. 241–245.
5. Nuzhnyi V.P., Lvova Yu.A., Zabirowa I.G., Surkova L.A., Listvina V.P., Samoilik L.V., Demeshina I.V., Savchuk S.A., Lvov Yu.A. *Sravnitel'noe eksperimental'noe issledovanie ostrogo i podostrogo toksicheskogo deystviya kon'yaka i viski* [Comparative experimental study of acute and sub-acute toxic effects of cognac and whiskey]. *Narcology*, 2002, no. 10, pp. 46–52.
6. Nuzhnyi V.P., Savchuk S.A., Demeshina I.V., Zabirowa I.G., Listvina V.P., Samoylik D.V., Surkova L.A., Tezikov E.B. *Khimicheskii sostav, ostraya i podostraya toksichnost' krepkiykh alkogol'nykh napitkov domashnego izgotovleniya (samogony)* [Chemical composition, acute and acute toxicity of strong home-made alcoholic drinks (moonshine)]. *Problemy identifikatsii alkogol'soderzhashchei produktsii: sb. tr.* [Problems of identification of alcohol-containing products]. Moscow, 2001, pp. 138–154.
7. Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Rol' etanola v formirovanii eksperimental'nogo amiloidoza* [The ethanol role in the formation of experimental amyloidosis]. *Sovremennaya biologiya: aktualnye voprosy: materialy XIV Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Sankt-Peterburg, 13-14 noyabrya 2015 g.)* [Proc. of XIV Sci. Conf. «Modern Biology: Current Issues»]. St. Petersburg, 2015, pp. 47–50.
8. Abou-Agag L.H., Aikens M.L., Tabengwa E.M., Benza R.L., Shows S.R., Grenett H.E., Booyse F.M. Polyphenolics increase t-PA and u-PA gene transcription in cultured human endothelial cells // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001. N 25. P. 155–162.
9. Anekonda T.S. Resveratrol a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.*, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.04.004.
10. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G., Fitzpatrick A., Devlin G., Shammass S., Waudby C.A., Mossuto M.F., Gras S.L., Christodoulou J., Anthony-Cahill S.J., Barker P.D., Vendruscolo M., Dobson C.M. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, pp. 14160–14163. doi: 10.1021/ja2017703.
11. Carrotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008. doi: 10.1074/jbc.M500052200
12. Chen D., Steele A.D., Lindquist S., Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science*, 2005, no. 310, p. 1641. doi: 10.1126/science.1118357.
13. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6248. doi: 10.1126/science.1255555.
14. Guarente L. Calorie restriction and SIR2 genes – towards a mechanism. *Mech. Ageing. Dev.*, 2005, no. 126, pp. 923–928. doi: 10.1016/j.mad.2005.03.013.
15. Ho L., Ferruzzi M.G., Janle E.M., Wang J., Gong B., Chen T.Y., Lobo J., Cooper B., Wu Q.L., Talcott S.T., Percival S.S., Simon J.E., Pasinetti G.M. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB J.*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 769–781. doi: 10.1096/fj.12-212118.

16. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., Lamming D.W., Lavu S., Wood J.G., Zipkin R.E., Chung P., Kisielewski A., Zhang L.L., Scherer B., Sinclair D.A. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, no. 425, pp. 191–196. doi: 10.1038/nature01960.
17. Knowles T.P.J., Vendruscolo M., Dobson C.M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 384–396. doi: 10.1038/nrm3810.
18. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 27, pp. 6441–6449. doi: 10.1021/bi900682w.
19. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.*, 2005, no. 280, pp. 37377–37382. doi:10.1074/jbc.M508246200.
20. Nelson R., Sawaya M.R., Balbirnie M., Madsen A., Riekel C., Grothe R., Eisenberg D. Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature*, 2005, vol. 435, no. 7043, pp. 773–778. doi: 10.1038/nature03680.
21. Perutz M.F., Finch J.T., Berriman J., Lesk A. Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 8, pp. 5591–5595.
22. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature*, 2005, no. 434, pp. 113–118. doi: 10.1038/nature03354.
23. Silva J.L., Cordeiro Y. The "Jekyll and Hyde" Actions of Nucleic Acids on the Prion-like Aggregation of Proteins. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol. 291, no. 30, pp. 15482–15490. doi: 10.1074/jbc.R116.733428.
24. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
25. Tycko R., Wickner R.B. Molecular structures of amyloid and prion fibrils: consensus versus controversy. *Acc. Chem. Res.*, 2013, vol. 46, no. 7, pp. 1487–1496. doi: 10.1021/ar300282r.
26. Yang S.H., Kim J.S., Oh T.J., Kim M.S., Lee S.W., Woo S.K., Cho H.S., Choi Y.H., Kim Y.H., Rha S.Y., Chung H.C., An S.W. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray. *Int. J. Oncol.*, 2003, no. 22, pp. 741–750.
27. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R., Cuellar T.L., Sarangi S., Patel S.A., Cosenzino C.P., O'Connor M., Lee J.C., Tanzi R.E., Saunders A.J. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators. *Mol. Neurodegener.*, 2007, vol. 2, no. 15, 19 p. doi: 10.1186/1750-1326-2-15.

ФУФАЕВА АЛЕНА ИГОРЕВНА – аспирантка кафедры биологии и микробиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (priffetik@bk.ru).

FUFAEVA ALENA – Post-Graduate Student of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии и микробиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ПЕТРОВА ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА – студентка III курса, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yulya-cbx@mail.ru).

PETROVA YULIYA – 3rd year Student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

АЛЕКСАНДРОВА ВЕРА ЮРЬЕВНА – студентка III курса, Чувашский государственный университет, Чебоксары (verochka789@mail.ru).

ALEXANDROVA VERA – 3rd year Student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
