

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России

На правах рукописи

Соколовский Николай Валерьевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ КАРДИОПАТИЧЕСКОГО
ТИПА. МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель – заслуженный работник высшей школы РФ,
заслуженный деятель науки РСО-Алания,
доктор медицинских наук,
профессор **В.Б. Брин**

Научный консультант – заслуженный деятель науки РСО-Алания,
доктор медицинских наук,
профессор **К.М. Козырев**

Владикавказ – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава I. Обзор литературы	17
Глава II. Материал и методы исследования	30
2.1. Методические приемы, варианты опытов, объем исследований.	30
2.2. Метод моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии путем однократного введения равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.....	32
2.3. Метод моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии путем однократного введения амилоидогена, состоящего из нативного яичного альбумина, полного адъюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс.....	33
2.4. Общие методики исследования.	33
2.5. Методики определения системной гемодинамики.....	34
2.6. Методики патогистологического исследования.	34
2.7. Соблюдение принципов этики и гуманизма при проведении Исследований.....	35
Глава III. Функционально–морфологическая характеристика экспериментальных моделей кардиопатического типа системного амилоидоза у крыс	36
3.1. Функциональная характеристика экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена равнодолевую смесь нативного яичного альбумина и полного адъювант Фрейнда.	36

Морфологическая характеристика экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.....	38
3.2. Характеристика гемодинамических изменений при экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена нативный яичный альбумин, полный адьювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс.	45
Морфологическая характеристика изменений при экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена нативный яичный альбумин, полный адьювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс.....	47
3.3. Сравнительная функционально–морфологическая характеристика экспериментальных моделей кардиопатического типа системного амилоидоза у крыс	49
Выводы	51
Глава IV. Функционально–морфологическая характеристика экспериментальной профилактики кардиопатического амилоидоза у крыс ацизолом и янтарной кислотой.	53
4.1. Функциональная характеристика экспериментальной профилактики ацизолом модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.	53
4.2. Функциональная характеристика экспериментальной профилактики ацизолом модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением гомогената миокарда крыс и смеси нативного яичного альбумина в сочетании с полным адьювантом Фрейнда.....	56

4.3. Функциональная характеристика экспериментальной профилактики янтарной кислотой модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и адьюванта Фрейнда.	58
4.4. Функциональная характеристика профилактического применения ацизола и янтарной кислоты в сочетании на фоне модели экспериментального кардиопатического типа амилоидоза, вызванной введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.	61
4.5. Сравнительная характеристика профилактических эффектов ацизола и янтарной кислоты, а также их сочетанного применения у животных с моделью амилоидоза, вызванной однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.	64
4.6. Дифференциальные критерии морфологического исследования внутренних органов крыс с моделью кардиопатического типа системного амилоидоза с применением ацизола и янтарной кислоты по отдельности в качестве профилактического средства.	65
4.7. Морфологическая характеристика экспериментальной профилактики модели амилоидной кардиопатии у крыс при совместном применении ацизола и янтарной кислоты.	69
Глава V. Обсуждение результатов исследования	72
5.1. Обсуждение результатов функционального исследования экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза.	72
5.2. Обсуждение результатов контрольного исследования влияния ацизола и янтарной кислоты на функциональное состояние внутренних органов у интактной группы крыс	75

5.3. Обсуждение результатов функционального исследования экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза ацизолом и янтарной кислотой на фоне моделей кардиопатического типа амилоидоза	75
Заключение	80
Общие выводы	84
Практические рекомендации	85
Список использованной литературы	86
Приложение	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Амилоидоз – стромально–сосудистый диспротеиноз, относящийся к группе общепатологических процессов с системной и органной полипатией, характеризующийся отложением в межклеточном веществе особого труднорастворимого фибриллярного белка – амилоида, состоящего из 39–40 аминокислотных остатков (Саркисова И.А. и др., 2006; Ардашев В.Н. и др., 2006; Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., 2011; Ikeda Shu-ichi, 2004; Geluwe F., Dymarkowski S., 2006;).

На сегодняшний день в литературе описано около 28 белков предшественников амилоида, которые могут трансформироваться в β -фибриллярную структуру (Баранов В. Н., 1973; Ойфа А. И., 1987; Серов В.В., 1994; Березов Т.Т., 2000; Кудинов Р.А., 2007; Bohne S., et al., 2004; Benson M.D., et al., 2010).

Сердце является доминирующим органом – мишенью, особенно при сенильном системном типе амилоидоза (SSA). Зачастую развившаяся сенильная амилоидная кардиопатия протекает бессимптомно, или скрывается под маской других патологических состояний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), или гипертрофическая кардиомиопатия (Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т., 2002; Барсуков А. и др., 2005; Козырев К.М., Салбиев К.Д., Березов Т.Т., 2006; Лутай М.И. и др., 2013; Falk R.H., 2005; Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R., Pepys M.B., Hawkins P.N., 2005).

Ранняя диагностика амилоидоза весьма затруднительна из-за отсутствия патогномоничной симптоматики, что еще в большей степени повышает значимость данной проблемы, так как на фоне быстрого прогрессирования заболевания при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен (Gillmore J.D., et al. 2009; Maślińska M., Legatowicz–Koprowska M., Przygodzka M., 2011).

При изучении амилоидоза большое значение имеет его экспериментальное моделирование у животных, с целью определения эффективных мер профилактики и лечения (Митрофанова Л.Б., Кудайбергенова А.Г., Антонова И.В., 2009; Kholová I., Niessen H., 2005; Liepnieks J.J., Benson M.D., 2005).

Существует множество способов моделирования амилоидоза у животных, основная масса из которых осуществляется за счёт многократного введения животным химических или биологических веществ как отдельно, так и в их комбинациях с целью запуска иммуно-патобиохимических механизмов образования амилоидных фибрилл. Исследователями ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава РФ были разработаны методики получения моделей экспериментального амилоидоза, путем многократного введения амилоидогена подкожно в виде нативного яичного альбумина белым мышам (Заалишвили Т.В., Брин В. Б., Козырев К.М., 2005), нативной свиной плазмы золотистым сирийским хомякам (Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М., 2008), бычьей плазмы золотистым сирийским хомякам (Гиюева З.В., Брин В.Б., Козырев К.М., 2007), а также путем однократного введения смеси нативной человеческой плазмы и адъюванта Фрейнда сирийским хомякам (Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М., 2013).

Существует мнение, что амилоидоз развивается вследствие нарушения белково-синтетической функции ретикулоэндотелиальной системы, ведущего к накоплению в плазме крови аномальных антигенных белков, вызывающих образование аутоантител. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит осаждение грубодисперсных белков, участвующих в образовании амилоида (Гиюева З.В., 2008; Джндоян З.Т., 2012; Волошинова Е.В., Григорьева Е.В., Бичурина Д.М., 2013; Benson M.D., 2003; Bohne S. et al., 2004). Поэтому, для упрощения моделирования амилоидоза в эксперименте, целесообразно вместе с амилоидогеном вводить вещества, неспецифически стимулирующие интенсивность антителообразования и, тем самым, усиливающие иммунный

ответ – адъюванты (Беликова А.Т., 2012; Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., 2013; Соколовский Н.В., 2014; Кисиева З.А., Закс Т.В., Козырев К.М., 2013).

В экспериментах на животных чрезвычайно широко используется так называемый адъювант Фрейнда, названный в честь доктора Фрейнда, который предложил его состав. Антиген, с которым проводят исследования, растворяют в водном растворе. Затем его смешивают с минеральным маслом как эмульгирующим агентом и большим количеством высушенных бацилл Коха. В результате получается водно-масляная эмульсия довольно плотной консистенции. Таким образом, множество образующихся крохотных капелек создают депо антигенов, и действует принцип его медленного освобождения. Действие микобактерий туберкулеза полностью не выяснено, но они, возможно, неспецифическим образом стимулируют фагоцитирующие и лимфоидные клетки, усиливая их активность.

В описанных ранее методах моделирования амилоидоза использовались золотистые сирийские хомяки и белые мыши (Заалишвили Т.В., 2005; Гиоева З.В., 2007; Пухова И.У., 2008; Габуева А.А., 2009; Беликова А.Т., 2011, 2012), на которых хотя и была получена модель амилоидоза, однако для достижения результата требовалось длительное и многократное введение амилоидогена, в связи с чем, исследование гемодинамики, в частности, представляло сложность из-за малого калибра центральных кровеносных сосудов. Считалось, что моделирование экспериментального амилоидоза на крысах затруднительно, поэтому выбор старых особей был не случаен, т.к. именно на фоне сенильной брадитрофии и снижения иммунитета, была более обоснованной возможность получения модели системного кардиопатического амилоидоза (Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А., 2005).

Вместе с тем, описанные ранее модели экспериментального амилоидоза достигались путём многократного введения чужеродного белка, а их оценка в

основном касалась генеза амилоидной нефропатии. Амилоидная кардиопатия ранее у крыс не воспроизводилась.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза формирования амилоидных фибрилл, эффективные средства для лечения и профилактики амилоидоза по настоящее время не найдены, в связи с чем, проблема поиска ингибиторов фибриллогенеза остается достаточно актуальной. Учитывая роль в генезе амилоидоза, применение антиоксидантных средств для профилактики экспериментальной модели амилоидоза вызывает все больший интерес у исследователей.

Принимая во внимание полученный положительный профилактический эффект от применении янтарной кислоты у хомяков с экспериментальной амилоидной нефропатией (Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М., 2009), было принято решение изучить влияние янтарной кислоты на фоне модели кардиопатического типа системного амилоидоза у старых крыс.

Накопленные к настоящему времени сведения о биологической активности янтарной кислоты позволяют отнести ее к адаптогенам, однако возможности применения янтарной кислоты далеко не исчерпываются их адаптогенными свойствами. В связи с этим, внедрение препаратов янтарной кислоты в практику дает более широкие возможности для профилактики различных патологических состояний (Ивницкий Ю.Ю. и др., 1998; Хадарцев А.А. и др., 2005; Габуева А.А., 2011; Nerelius C., Fitzen M., Johansson J., 2010; Sen S., Sarsik B., 2010).

Янтарная кислота (сукцинаты) – вещество, образующееся в процессе метаболизма природного янтаря. Это полностью безопасный продукт в виде белого кристаллического порошка, на вкус сходного с лимонной кислотой, обладающего рядом полезных свойств. В организме янтарная кислота активна в виде анионов и солей – сукцинатов. Сукцинаты – это натуральные регуляторы работы организма, потребность в которых повышается при физических, психоэмоциональных, интеллектуальных нагрузках, при различных заболеваниях. Янтарная кислота обладает уникальным свойством

накапливаться именно в тех гистоструктурах, которые в ней испытывают особенную потребность, при этом, не оказывая влияния на здоровые ткани (Хадарцев А.А. и соавт., 2005; Золотых М.А., 2007; Маркиянова С.С., Котляров А.А., Ванькова Л.В., 2008; Никитина Е.В., Романова Н.К., 2010; Габуева А.А., 2011; Кожевникова Н.В., Галиуллина Т.Н., 2011; Емельянова А.С., Лупова Е.И., 2012; Shaye Kivity M.D., et al. 2011).

Янтарная кислота служит универсальным промежуточным продуктом обмена веществ, выделяющимся при взаимодействии сахаридов, протеинов и жиров в живых клетках. Активность сукцинатов в организме связана с производством энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех органов и систем. При увеличении нагрузки на какой-либо орган или систему организма, энергия для их работы в основном обеспечивается в результате процесса окисления сукцинатов.

Механизм производства энергии, использующий сукцинаты, работает в сотни раз эффективнее, чем все другие механизмы производства энергии в организме. Именно благодаря этому, янтарная кислота обладает неспецифическим лечебным эффектом при целом ряде заболеваний разной этиологии. Наряду с этим янтарная кислота оказывает антивирусное и антигипоксическое действие. Лабораторные исследования ряда авторов установили, что применение янтарной кислоты вызывает наиболее интенсивное усвоение кислорода живыми клетками (Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М., 2008; Чиныбаева А.А., Мукажанова Г.А., 2008; Маркиянова С.С., Котляров А.А., Ванькова Л.В., 2008; Пизова Н.В., 2010).

Окисление янтарной кислоты является необходимой ступенью в процессе усвоения клетками двухатомного кислорода. Терапевтический эффект сукцинатов основан на модифицирующем воздействии на клеточный обмен веществ — клеточное дыхание, транспорт микроэлементов, продукцию протеинов. При этом степень и специфика модификаций зависят от первоначального состояния тканей. В результате таких модификаций оптимизируются параметры работы тканей. Установлено что янтарная кислота

и сукцинаты являются адаптогенами, то есть увеличивают сопротивляемость организма неблагоприятным факторам внешней среды. По данным выше указанных авторов, янтарная кислота стимулирует процесс поступления кислорода в клетки, облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс производства новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. Активность янтарной кислоты в организме человека регулируется гипоталамусом и гормонами надпочечников (Романова Н.К., 2010).

Восстанавливая баланс биохимических реакций в организме, сукцинаты нормализуют функции всех органов и тканей. Особенно существенно их влияние на головной мозг, который более всего нуждается в бесперебойной доставке кислорода и энергии. Поэтому янтарная кислота применяется для профилактики патологий мозга, развивающихся в процессе старения. Кроме того, она восстанавливает функции нервной системы и препятствует стрессам (Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М., 2008; Маркиянова С.С., Котляров А.А., Ванькова Л.В., 2008; Пизова Н.В., 2010).

Дополнительное потребление янтарной кислоты способствует нормализации работы и других органов и систем. Сердцу необходимо постоянное поступление энергии, иначе снижается его сократимость, что неизменно приводит к нарушению циркуляции крови, отёкам и нарушению функций всех органов и систем – т.е. к сердечной недостаточности. В результате стимуляции работы печени и почек организм более эффективно очищается от ядовитых метаболитов и других вредных агентов. Янтарная кислота нормализует общий метаболизм в организме. Это способствует усилению иммунитета благодаря более эффективному синтезу клеток иммунной системы.

Благодаря своему антиоксидантному действию, сукцинаты ингибируют рост и развитие опухолей, и предупреждают деление злокачественных клеток. Янтарная кислота снижает производство основного медиатора воспаления и аллергических реакций – гистамина, а значит, симптомы воспалительных

реакций и приступов аллергии (Маркиянова С.С., Котляров А.А., Ванькова Л.В., 2008).

Препараты янтарной кислоты часто назначают для обезвреживания определённых токсинов (например, этанола, никотина и др.). Янтарная кислота признана полностью безвредным веществом. Она способна оказывать лечебное действие даже в малых количествах. Также она повышает питательную ценность основных пищевых компонентов и усиливает эффект медикаментов. Эти свойства определяют её как очень полезную пищевую добавку, способствующую восстановлению работы всех органов и систем организма, саморегуляции его функционирования, ускорению восстановления и поддержанию естественного баланса его жизнедеятельности (Лусс Л.В., 2005).

Из литературных источников известно о препарате ацизол (комплекс цинка и 1-винилимидазола) с высоким антигипоксическим эффектом, применяющемся как антидот при острых отравлениях угарным газом и продуктами термодеструкции тканей. Данный препарат был синтезирован в Иркутском институте химии Сибирского отделения РАН.

Механизм действия ацизола обусловлен наличием в его составе цинкорганических соединений, обладающих свойствами антидота по отношению к угарному газу (Кокаев Р.И. и др., 2010). Этот эффект обусловлен препятствованием образования карбоксигемоглобина за счет влияния на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина. Благодаря этому уменьшается сродство окиси углерода и гемоглобина и повышается способность гемоглобина связывать кислород, что улучшает транспорт газов кровью (Шейман Б.С. и др., 2013). Ацизол уменьшает потребность тканей и органов в кислороде, что повышает устойчивость органов к гипоксии, в том числе и при отравлении продуктами метаболизма (Брин В.Б. и др., 2008; Ильяшенко К.К. и др., 2010; Полозова Е.В. и др., 2011; Зайцева М.А., 2011; Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М., 2014).

Учитывая указанные универсальные протекторные механизмы действия, можно предположить возможность эффективного влияния янтарной кислоты и

ацизола на некоторые патогенетические механизмы амилоидогенеза, в частности возможную трансформацию клеточных элементов макрофагально-эндотелиальной системы в амилоидобласты (Серов В.В., Шамов И.А., 1977; Серов В.В., 1995; Заалишвили Т.В., 2005; Cohen A.S., 2000). С другой стороны, протекторное воздействие ацизола и янтарной кислоты на сосуды, особенно системы микроциркуляторного русла, заключающееся в некотором снижении плазматического пропитывания их стенок, способствует снижению выхода плазменных белковых агрегатов, как известно входящих в состав амилоидных фибрилл при их формировании.

Многофункциональное эффективное положительное влияние данных препаратов заключается еще и в мобилизации гистогенных и гематогенных (гистиоцитов, лимфоидных элементов, эндотелиоцитов и др.) иммунокомпетентных клеток.

Целью исследования явилось изучение модели кардиопатического амилоидоза, а также возможности применения ацизола и янтарной кислоты отдельно и в их сочетании для коррекции нарушений при кардиопатическом типе системного амилоидоза.

Задачи исследования. Чтобы достичь указанной цели, в работе решались следующие задачи:

1. Создание модели экспериментального системного кардиопатического типа амилоидоза у старых крыс путем однократного введения амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.

2. Создание модели экспериментального системного кардиопатического типа амилоидоза у старых крыс путем однократного введения амилоидогена в виде смеси, состоящей из нативного яичного альбумина (40%), адъюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда крыс (20%).

3. Функционально-морфологическая оценка полученных моделей амилоидоза.

4. Изучение патофизиологических и гистоструктурных изменений у старых крыс, получавших янтарную кислоту и ацизол как по отдельности, так и в комплексе, начиная с первого дня моделирования амилоидоза.

Новизна научной работы. Впервые разработаны способы моделирования системного кардиопатического типа амилоидоза путем однократного введения старым крысам равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,1 мл в пять точек инъекции. Наряду с этим, нами была разработана еще одна методика моделирования органоспецифической изолированной амилоидной кардиопатии, заключающаяся в однократном введении амилоидогена по 0,2 мл в пять точек, состоящего из смеси нативного яичного альбумина (40%), адьюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда (20%). Обе модели сопровождались развитием системного экспериментального амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Определены изменения гемодинамики при амилоидной кардиопатии, заключающиеся в статистически достоверном снижении показателей сердечного и ударного индексов, и повышении удельного периферического сосудистого сопротивления.

Установлено, что применение ацизола и янтарной кислоты снижает уровень альтеративных и реактивных изменений в миокарде, связанных с развитием амилоидоза. Снижается количество фибриллярных белков амилоида в межклеточном веществе, преимущественно в миокарде.

По теме диссертационной работы, на основании результатов исследования получены 2 положительных решения на выдачу патентов Федерального института промышленной собственности: от 19.12.2013г под № 2012130505/14 (047911); от 10.06.2014 под №2013120239/14 (030037), также еще одна заявка на изобретение находится в стадии рассмотрения № 2013155856 от 16.12.2013г.

Научно–практическая значимость работы. Исследование носит экспериментальный характер. Полученные результаты относятся к области фундаментальных знаний, так как позволяют раскрыть некоторые механизмы

патогенеза амилоидоза сердечнососудистой системы и разработать новые способы его профилактики и лечения. Результаты исследования свидетельствуют о наличии положительного профилактического влияния ацизола и янтарной кислоты на формирование модели экспериментального кардиопатического амилоидоза, что расширяет возможности коррекции амилоидоза и более детального изучения вопросов этиопатогенеза.

Данные эксперимента могут служить в качестве базовых знаний и быть рекомендованными для разработки способов профилактики и лечения амилоидоза не только в эксперименте, но и в клинической практике после апробации. Полученные результаты могут быть использованы в процессе изучения функциональных и морфологических основ стромально-сосудистых белковых дистрофий на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии и кардиологии медицинских вузов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Однократное введение старым крысам равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекции – внутрибрюшинно, а также в паховые и подмышечные области слева и справа, вызывает модель экспериментального генерализованного кардиопатического амилоидоза.

2. Однократное введение старым крысам смеси, состоящей из нативного яичного альбумина (40%), полного адьюванта Фрейнда (40%), и гомогената миокарда крыс (20%) из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций также сопровождается развитием изолированного системного амилоидоза с поражением сердца. Изменения в других изучаемых органах при данной модели были незначительными.

3. Профилактическое применение ацизола и янтарной кислоты по отдельности и в комбинации способствует частичному восстановлению показателей системной гемодинамики.

4. Использование для профилактики модели системного кардиопатического амилоидоза ацизола и янтарной кислоты, как по отдельности, так и при их сочетании способствует уменьшению выраженности гистоструктурных признаков поражения миокарда.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ, МОРФОЛОГИЮ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АМИЛОИДОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. История развития и изучения данных о морфологических и биохимических свойствах амилоида.

Первое описание амилоидоза, как своеобразного изменения внутренних органов датируется XVII в. в сообщении Bonet. В дальнейшем изучением амилоидоза занимался К. Рокитанский (1844 г.), который описал у больных туберкулезом, сифилисом, риккетсиозами так называемую «сальную болезнь».

Термин «амилоид» впервые ввел R. Virchow (1854) из-за специфической окраски йодом, подобно крахмалу, обнаруженного им вещества. В ходе дальнейших исследований была установлена белковая природа амилоида, однако термин «амилоид», «амилоидоз» укрепился.

В начале XX столетия Бенхольд обнаружил, что амилоид дает с конго - красным кирпично-красную окраску и яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете. Спустя почти сто лет после наблюдений Вирхова, с использованием электронной микроскопии были описаны фибриллярные структуры амилоида с характерной бета-складчатой конфигурацией (Баранов В.Н. 1973; Джумабаева Б.Т., Суханова Г.А., Баженова Е.В. и др., 2007; Верхогляд, И.В., Галлямова Ю.А., 2007; Sanchorawala V., 2006; Rysavá R., 2007; Sasha D., et al., 2012).

По данным некоторых авторов, по отношению к волокнистым структурам соединительной ткани различают 2 вида амилоидоза – периретикулярный и периколлагеновый. При развитии периретикулярного амилоидоза, отмечается отложение амилоида по ходу базальных мембран сосудов и желез, в которых содержится ретикулин, а также в строме паренхиматозных органов. Для периретикулярного вида амилоидоза характерно поражение печени, почек, надпочечников, селезенки, кишечника и интимы сосудов мелкого калибра. При периколлагеновом типе амилоид откладывается по ходу коллагеновых структур

миокарда, адвентиции сосудов крупного и среднего калибра, гладких и скелетных мышц, кожи (Заборова В.А., и др., 2007; Булаева Н.И., и др., 2012; Бичурина Д.М., Чернова Ю.В., 2013; Selvanayagam J. B. et. al., 2007; Van der Hilst J.C., Yamada T., Op den Camp H.J., 2006; Sen S., Sarsik B., 2010).

В 1955 г. Леттетер, анализируя аминокислотный состав амилоида, пришел к заключению, что он состоит из двух белковых фракций, одна из которых – фракция А, составляющая 85–90%, по биохимической активности подобна глобулинам сыворотки крови, другая – фракция Б, в меньшей степени содержания (10–15%) близка по своим свойствам к коллагену (Захарова Е.В., 2004; Верхогляд, И. В., Галлямова Ю.А., 2007; Sipe J.D., Cohen A.S., 2000; Uda H., Yokota A., Kobayashi K. et. al., 2006).

По данным электронно-микроскопических исследований, фибриллы амилоида имеют размеры от 7,5 нм до 10 нм в поперечнике и до 800–850 нм в длину, и состоят из полипептидных цепей с кросс–бета–конформацией, что при окраске конго-красным вызывает двойное лучепреломление в поляризованном свете. Кроме белковых фибрилл, в состав амилоида входит другой белок – Р–компонент, который имеет одинаковую структуру независимо от формы амилоидоза. Роль Р–компонента в амилоидогенезе остается до конца не изученной. Вероятнее всего, это нормальный белок плазмы, который связывается с амилоидными фибриллами (Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т., 2002; Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А., 2005; Коканова Н.А., 2011; Uversky V.N., Fernandez A., Fink A.L., 2006; Verine J., Mourad N., Desseaux K. et al., 2007; Sponarova J., Nystrom S.N., Westermark G.T., 2008).

Дочерние фибриллярные белки различаются по функции и структуре, однако их объединяет дальнейшее формирование агрегатов при определенных условиях с формированием отложений амилоида. Накопление амилоида может быть локальным или генерализованным (Брин В.Б., Козырев К.М., Пухова И.У., 2008; Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М., 2012; Васильев В.И., Городецкий

В.Р., Раденска–Лоповок С.Г., 2012; Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М., 2013; Gejyo F., Narita I., 2003; Fernandez Nebro A. et al., 2010).

Трансформация агрегированных белков в амилоидные фибриллы происходит в результате высокоселективного молекулярного процесса самостоятельной сборки фибрилл. В дальнейшем для различного рода амилоидозов формируются агрегированные формы органоспецифических скоплений фибриллярных белков. Возникает вопрос: что приводит к преобразованию биологически активных растворимых белков в аномальные комплексы с неправильной конформацией и высоким агрегационным потенциалом?

По данным G. Merlini, V. Bellotti (2003), в формировании белковых агрегатов возможно участие ряда патогенетических факторов, возникающих в условиях гипоксии, характерной для амилоидоза:

1) При повышенной концентрации некоторых белков в плазме могут возникать мутационные изменения в клетках (при некоторых семейных формах болезни Паркинсона может происходить утроение гена нормального альфа - синуклеина A. Singleton (2004).

2) Склонность различных белков к патологической конформации, нарастающей с возрастом. Например, повышение уровня нормального альфа - синуклеина при некоторых формах болезни Паркинсона и других синуклеинопатиях (Uversky V.N., 2007).

3) Дезинтеграция белков–предшественников в результате протеолитических процессов (β -белка–предшественника амилоида при болезни Альцгеймера).

4) Воздействие факторов среды обитания, приводящих к патологическим конформационным изменениям белков.

Независимо от характера образования белковых фибрилл, имеющих стереотипную морфологию, выявлен феномен полиморфизма амилоидных

фибрилл. Имеется в виду, что в зависимости от условий фибриллогенеза одного амилоидогенного белка могут образовываться различные формы амилоидных фибрилл, что в некоторой степени объясняет существование нескольких патогенетических путей амилоидогенеза (Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т., 2002; Комяков Б.П., Идрисов Ш.Н., Ким В.Е., 2011; Куприянов И.Е., Фомин В.В., 2013; Gottenberg J.E., et al., 2003; Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., 2005; Sergio García Pérez, 2011; Kluve-Beckerman B., et al., 2011).

Классификация

На сегодняшний день классификация амилоидоза основывается на характере белков–предшественников плазмы. Известно более чем 28 морфологических субстратов – гетерогенных амилоидогенных белков. (Марусенко И.М., Авдеева Я.А., 2011).

Табл. 1.1. Классификация амилоидоза в зависимости от белка-предшественника.

Белок амилоида	Белок - предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	(Apo) SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни, синдроме Макла-Уэльса
ALa	λ -, k- цепи иммуноглобулинов	Первичный амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический при миеломной болезни и макроглобулинемии Вандельстрема
ANa	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	Первичный амилоидоз, ассоциированный с миеломной болезнью
ATTR.	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β 2M	β 2-микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI AApoIV	Аполипопротеин AI Аполипопротеин AIV	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib ALys	Фибриноген Лизоцим	Амилоидная нефропатия Семейная форма амилоидоза
A β .	β - белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
APrP. ^{Scr}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна - Штраусслера – Шейнкера
AANF.	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP.	Амилин	Изолированный амилоидоз островков Лангерганса при сахарном диабете II типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистотин C	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)
ABri	ABriPP	Британская семейная деменция

1.1. Клинико-морфологические формы амилоидоза.

Клиническая картина амилоидоза весьма разнообразна, и варьирует от случаев латентного накопления амилоида – локальных форм болезни, до – системных форм, которые способны поражать жизненно важные органы и быстро приводить к летальному исходу (Pinney J.H., Hawkins P.N., 2012).

Согласно данным национального центра медицинской статистики США, частота встречаемости амилоидоза составляет 4,5 случая на 100000. Рост заболеваемости примерно соответствует 3200 новым случаям в год. Степень распространенности амилоидоза в Российской Федерации сложно контролировать из-за невозможности широкого охвата всего населения, проживающего в различных, зачастую труднодоступных климатических зонах, и его этнических особенностей. Однако имеется ряд фундаментальных исследований, свидетельствующих о характере распространенности амилоидоза, но по отдельным регионам. Частота встречаемости амилоидоза составляет от 1 до 10 случаев на 50 тыс. населения. Также установлено, что амилоидоз встречается примерно с одинаковой частотой, как у мужчин, так и у женщин. (Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т., 2002; Козырев К.М., Тутаева З.Р., 2005; Складнова М.В., 2009; Соколовский Н.В. и др., 2012; Бичурина Д.М., Чернова Ю.В., 2013).

Различают несколько клинико-морфологических форм амилоидоза, основанных на органоспецифическом характере отложения амилоидных фибрилл, которые чаще всего обнаруживаются в сердце, головном мозге, почках, селезенке, печени, поджелудочной и щитовидной железах, в костном мозге, кишечнике (Sattianayagam P., Hawkins P., Gillmore J., 2009). Характер поражения органов коррелирует с типами амилоидных фибрилл. Так повреждение тканей сердца и почек являются наиболее значимыми факторами, влияющими на летальность (Yelda Bilginer et al., 2011).

При бета-амилоидозе головного мозга характерно отложение фибриллярного белка в сенильных бляшках коры, кортикальных сосудах и оболочках мозга (Santpere G., Puig B., Ferrer I., 2007).

При кардиопатическом типе амилоидоза, амилоид обнаруживается под эндокардом, в сосудах и строме миокарда, а также в эпикарде по ходу вен. Макроскопически ткань миокарда плотная, с характерным салым видом. Клиническими проявлениями поражения сердца являются систолическая или диастолическая дисфункция, а также жизнеугрожающие аритмии. Поражение сердца при AA амилоидозе встречается редко (табл. 1.1.), но довольно часто при AL амилоидозе и характеризуется молниеносным течением (Бейн Б.Н. и др., 2008; Dubrey S.W. et al., 1996, Dubrey S.W. et al., 1998, Benson M.D., 2003; Selvanayagam J. B., Hawkins P. N., Paul B., 2007).

Как указывалось, тип амилоидных отложений в сердце самый разнообразный: узелковый, перицеллюлярный, смешанный (Storkel S., Bohl J., Schneider H.M., 1983; Storkel S., Sneider H., Thoenes W., 1983).

Узелковый тип имеет вид округлых или линейных скоплений вокруг кардиомиоцитов, артериол и капилляров. Перицеллюлярный тип отложений амилоидных фибрилл характеризуется тем, что амилоид окутывает кардиомиоциты в форме причудливых отложений, наподобие корзинок. При смешанном типе имеет место сочетание узелкового и перицеллюлярного отложения амилоида. Возможно, что первые два варианта являются последовательными стадиями одного и того же процесса.

Электронно-микроскопическое исследование аутопсийного материала установило, что сборка амилоидных фибрилл происходит в инвагинатах цитоплазматической мембраны кардиомиоцитов, которые могут выступать в качестве амилоидобластов, в связи с чем, создается впечатление внутриклеточного расположения фибрилл амилоида диаметром 7 – 10 нм, формирующих пучки, разбросанные по всей клетке. При амилоидозе в кардиомиоцитах количество миофибрилл уменьшено, они атрофичные, подвержены фрагментации и очаговому распаду.

С нарастанием массы амилоида, кардиомиоциты как бы обволакиваются им и подвергаются реактивным изменениям с последующей атрофией. В части конгофильных кардиомиоцитов выявляются округлой или овальной формы электронно-плотные гранулярные структуры диаметром 300 – 400 нм, окруженные мембраной со светлым ореолом. Гистологические данные этих гранул позволяет говорить об их эндокринном генезе, и, не исключено, что они относятся к одной из форм APUD – амилоидоза.

Установлено, что при среднем возрасте больных 70 лет поражается лишь одно из предсердий, что соответствует I степени амилоидоза с превалированием узелкового типа отложений амилоидных фибрилл при средней массе сердца – 308 г. В возрасте 73-74 года и старше, поражаются оба предсердия и межпредсердная перегородка, что соответствует II степени амилоидоза, тип отложений амилоида – перицеллюлярный при средней массе сердца 363г., что является доказательством прогрессирования амилоидоза с возрастом.

Амилоидоз клинически чаще сочетается с атеросклерозом и ИБС, реже – с артериальной гипертензией и ревматическими болезнями. Клинические проявления поражения сердца обычно характеризуются нарушениями возбудимости и проводимости: мерцательной аритмией, экстрасистолией, блокадой ножек пучка Гиса, сердечной недостаточностью. В патогенезе этих экстремальных нарушений роль предсердного амилоидоза несомненна, а в случаях преимущественной локализации амилоидных масс в проводящей системе сердца – становится решающей, нередко с фатальным исходом.

По некоторым данным, амилоидоз сердца в 70% случаев сочетается с поражением легких и прямой кишки, причем легкие вовлекаются в процесс значительно чаще, чем прямая кишка (Cornwell G.G., Kyle R.A., Westermarck P. 1983). Масса сердца при амилоидозе увеличена и колеблется от 320 до 680 г. Стенка левого желудочка утолщена и в среднем составляет 1,63 см, полости желудочков и предсердий обычно расширены, эндокард гладкий, серо-розовый, в межтрабекулярных пространствах часто обнаруживаются тромбы.

Характерна деформация створок митрального клапана и хордальных нитей, в которых находили массивные отложения амилоида, что позволило сформулировать понятие «амилоидного порока сердца». На вскрытии миокард предсердий и желудочков плотный, серо-розовый с нечеткими белесоватыми или желто-серыми уплотнениями диаметром от 0,2 до 0,5 см.

При поражении только сердца степень амилоидоза невелика, что соответствует II степени с преобладанием узелкового типа амилоидных отложений при средней массе сердца 400г. По данным выше указанных авторов, амилоидоз сердца бывает резко выражен при сочетанном поражении сердца, легких и прямой кишки соответствующий III – IV степени при средней массе сердца 500 г. и больше (кардиомегалия). Изолированное поражение сердца наблюдается в старшем возрасте (средний возраст 84 года) в отличие от больных с системными проявлениями старческого амилоидоза, средний возраст которых составляет 74 года.

Патоморфологически в сердце амилоид откладывается как в предсердиях, так и желудочках. В эндокарде линейные отложения амилоида преобладают в эластическо-мышечном слое, замещая его на значительном протяжении. В миокарде отложения амилоида связаны с кардиомиоцитами и сосудами. Стромально-сосудистые отложения амилоида сопровождаются атрофией и склерозом кардиомиоцитов (Ойфа А.И., 1987; Серов В.В., 1994; Sarsik B. , 2010; Sasha D., Girouard B.A., Rodney H., 2012).

Амилоидоз венечных артерий сердца приводит к сужению и облитерации их просвета, периваскулярным отложениям фибрилл амилоида и формированию на месте сосудов амилоидных узелков. По этой причине в миокарде и преобладает перицеллюлярно-узелковый или смешанный тип отложения амилоида. В эпикарде узелковые отложения амилоида чаще всего связаны с мелкими сосудами.

Характерная локализация амилоида в сердце позволяет высказать мысль о причастности определенных клеток к продукции фибриллярного белка. Этими клетками могут быть кардиомиоциты, в инвагинатах цитолеммы которых,

возможно, происходит "сборка" фибрилл амилоида, свидетельством чего являются данные электронно-микроскопического исследования, или перициты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки (Ойфа А.И., 1987; Серов В.В., 1994; Козырев К.М., 1999).

Амилоид отличается не только биохимической спецификой – прочной связью с преальбумином, что является определяющим фактором его устойчивости к перманганату калия и снижению конгофилии при обработке щелочным гуанидином, но и тинкториальными особенностями – еле уловимой метахромазией при селективных окрасках (конго-красный, толуидиновый синий, метиловый фиолетовый).

В печени фибриллы β - амилоида откладывается по ходу звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, синусоидов, ретикулярной стромы долек, в стенках сосудов, протоков, а также в соединительной ткани порталных трактов. Амилоидоз селезенки характеризуется отложением фибриллярных белков преимущественно в лимфоидных фолликулах (саговая селезенка) и равномерно по всей пульпе (сальная селезенка). Амилоидоз селезенки является достоверным маркером генерализации процесса. Скопление фибриллярного белка в печени и селезенке приводит к гепато – и спленомегалии (Ойфа А.И., 1987; Серов В.В., 1994; Козырев К.М., 1999; Chopra S., et al., 1984; Looi L.M., Sumithran E., 1988; Renzulli P. et al., 2009).

Основным проявлением АА-амилоидоза является поражение почек, которое развивается и при AL-амилоидозе с такой же частотой. В почках амилоидные отложения обнаруживаются чаще всего в мезангии клубочков, в базальной мембране клубочковой капсулы и канальцев. Имеется мнение, что приведенная локализация процесса связана с пенетрацией указанных базальных мембран фибриллами амилоида с поражением подэпителиальных пространств и капсул Боумена–Шумлянського (Козырев К.М., Салбиев К.Д., Березов Т.Т., 2006; Козырев К.М., 2012; Sen S.).

1.2. Этиопатогенетическая характеристика амилоидоза. Методы воспроизведения амилоидоза в эксперименте.

Механизм трансформаций растворимых белков-предшественников в нерастворимые агрегаты и накопления в различных гистоструктурах недостаточно изучен. Остается также невыясненным вопрос о причинах сродства некоторых белков-предшественников к определенным тканям или органам.

Существует мнение, что одним из основных патогенетических факторов развития вторичного амилоидоза, является наличие хронического воспалительного процесса, при целом ряде длительно текущих деструктивных патологических состояний таких как: ревматические болезни, туберкулез, хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь, хронический абсцесс лёгкого, эмпиема плевры, профессиональные болезни легких, заболеваниях органов полости рта и д.р. Причинами развития вторичного амилоидоза могут быть также злокачественные новообразования, при которых происходит выделение провоспалительных цитокинов, стимулирующих амилоидогенез (Баранов А.В., Ягофиров А.К., 2007; Любченко П.Н., 2008; Бармашева А.А., 2010; Бармашева А.А. и др., 2012; Ravidran J., Sheken N., 2004; Nakamura T. et al, 2006; Mueller O.S., 2007; Petre S., Shah I.A., Gilani N., 2008; Zdrojewski Z., 2010; Polito M.G. et al, 2010).

Одним из ведущих патогенетических факторов фибриллогенеза являются хронические почечные страдания – гломерулопатии и тубулопатии, вызывающие хроническую почечную недостаточность, ведущую к нарушению экскреции метаболитов, и, как следствие, развитию интоксикации, метаболического ацидоза и гипоксии, что может вызывать вторичное поражение сердца и других органов (Макаревич А.Э. и др., 2006; Uda H. et al., 2006; Sucker C., Hetzel G.R., et al., 2006; Shah V.B. et al., 2006; Saglam F. Et al., 2008; Qu Z., Zheng X., Wang S.X. et al., 2010).

В патогенезе амилоидоза различают следующие последовательно развивающиеся этапы: формирование белков-предшественников, накопление

фибриллярных белков и повреждение тканей органов мишеней (Булаева Н.И. и др., 2012; Васильев В.И. и др., 2012; Merlini G, Bellotti V., 2003).

Генетически обусловленные мутации делают белки неустойчивыми, склонными к преобразованию в фибриллы. Транстиретин [TTR], аполипопротеина апо-I, апо-II, фибриноген, гелзолин, цистатина С и лизоцим – примеры мутировавших белков, связанных с наследственными амилоидозами (Nerelius C., Fitzen M., Johansson J., 2010)

Первичный амилоидоз часто поражает сердце, что проявляется в виде изменений на ЭКГ, таких как снижение вольтажа зубцов, нарушения ритма, сердечная недостаточность. При эхокардиографическом исследовании определяется концентрическая гипертрофия миокарда желудочков, что приводит к уменьшению объема полостей сердца, из-за чего умеренно снижается фракции выброса.

В настоящее время различают пять типов амилоидоза, поражающих сердечнососудистую систему: А β 2М-амилоидоз (гемодиализный), первичный (идиопатический) AL-амилоидоз, вторичный AA-амилоидоз, AANF-амилоидоз предсердий, а также ATTR-амилоидоз (транстеритиновый), который подразделяется на семейный и системный старческий амилоидоз.

В диагностике амилоидоза наиболее значимая роль отводится гистологическому исследованию с верификацией типа фибриллярных отложений (Rocken C., Shakespeare A., 2002; Sipe J.D., Cohen A.S., 2005)

Целесообразно выполнение биопсии одного из пораженных органов – почки, печени, сердца, так как результаты биопсии десны и слизистой оболочки прямой кишки варьируют в зависимости от типа амилоидоза и стадии процесса (Shah K. B., Inoue Y., Mehra M. R., 2006; Sucker C. et al., 2006; Picken M.M., 2007; Renzulli P., Schoepfer A., Mueller E., 2009; Yilmaz M., Unsal A., Sokmen M., 2012).

На сегодняшний день известны несколько методов воспроизведения амилоидоза в эксперименте на животных, которые заключались в длительном

многократном парентеральном введении чужеродного белка, что неотвратимо приводило к высокому проценту гнойных постинъекционных осложнений и как следствие к высокой смертности животных (Заалишвили Т.В., 2005; Гиоева З.В., 2007; Пухова И.У., 2009; Габуева А.А. 2011).

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методические приемы, варианты опытов, объем исследований.

Исследование производилось в 10 группах на 200 старых крысах самцах линии «Вистар» в возрасте 18–24 месяцев (таб. 2.1.1). За время эксперимента животные находились на стандартном рационе (вода, хлеб, зерно).

Таблица 2.1.1

№ серии	Содержание серии	Количество животных
1	Интakтная группа животных.	20
2	Контрольная серия животных, получавших ацизол интрагастрально ежедневно на протяжении 60 дней.	20
3	Контрольная серия животных, получавших янтарную кислоту интрагастрально ежедневно на протяжении 60 дней.	20
4	Контрольная серия животных, получавших в сочетании янтарную кислоту и ацизол интрагастрально через день на протяжении 60 дней.	20
5	С целью получения модели экспериментального кардиопатического амилоидоза, животным проводились однократные инъекции равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчёта по 0,2 мл в 5 точек инъекций: подкожно в подмышечные и паховые области слева и справа и внутрибрюшинно ежедневно в течение 60 дней.	20
6	Для получения модели экспериментального амилоидоза более тропной к тканям сердца старым крысам вводилась смесь, состоящая из 40% нативного яичного альбумина, 40% полного адьюванта Фрейнда и 20% гомогенизированного миокарда крыс из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций: в подмышечные и паховые области слева и справа подкожно и внутрибрюшинно ежедневно в течение 60 дней.	20
7	Группа животных, получавших янтарную кислоту из расчета 1.5 ммоль/кг ежедневно в течение 60 дней интрагастрально на фоне модели амилоидной кардиопатии, вызванной предварительным однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного белка и полного адьюванта Фрейнда из расчёта по 0,2 мл в 5 точек инъекций подкожно.	20
8	Группа животных, получавших 3% раствор ацизола из расчета 30 мг/кг каждый день в течение 60 дней интрагастрально на фоне модели амилоидной кардиопатии, вызванной предварительным однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного белка и полного адьюванта Фрейнда из расчёта по 0,2 мл в 5 точек инъекций подкожно.	20
9	Группа животных, получавших 3% раствор ацизола из расчета 30 мг/кг и янтарную кислоту из расчета 1.5 ммоль/кг через день в течение 60 дней интрагастрально на фоне модели амилоидной кардиопатии, вызванной предварительным однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного белка и полного адьюванта Фрейнда из расчёта по 0,2 мл в 5 точек инъекций подкожно.	20
10	Группа животных, получавших 3% раствор ацизола из расчета 30 мг/кг каждый день в течение 60 дней интрагастрально на фоне модели амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением смеси, состоящей из 40% нативного яичного альбумина, 40% полного адьюванта Фрейнда и 20% гомогенизированного миокарда крыс.	20

В этих сериях были поставлены следующие варианты опытов:

1. Определение исходного уровня показателей гемодинамики у контрольных животных.
2. Изучение гемодинамических изменений у животных с моделями экспериментального амилоидоза.
3. Изучение патоморфологических изменений у животных с моделями экспериментального амилоидоза.
4. Изучение гемодинамических изменений у контрольных животных с применением янтарной кислоты.
5. Изучение патоморфологических изменений у контрольных животных с применением янтарной кислоты.
6. Изучение гемодинамических изменений у контрольных животных с применением ацизола.
7. Изучение патоморфологических изменений у контрольных животных с применением ацизола.
8. Изучение гемодинамических изменений у животных с моделью амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию янтарной кислотой.
9. Изучение патоморфологических изменений у животных с моделью амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию янтарной кислотой.
10. Изучение гемодинамических изменений у животных с моделями амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию ацизолом.
11. Изучение патоморфологических изменений у животных с моделью амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию ацизолом.

12.Изучение гемодинамических изменений у животных с моделью амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию ацизола в сочетании с янтарной кислотой.

13.Изучение патоморфологических изменений у животных с моделью амилоидоза, подвергшихся профилактическому воздействию ацизола в сочетании янтарной кислотой.

2.2. Метод №1 моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии.

Наиболее часто с целью моделирования амилоидоза применяются методики, включающие в себя многократное введение амилоидогена животным на протяжении длительного времени (Заалишвили Т.В., 2005; Гиюева З.В., 2008; Пухова И.У., 2010; Беликова А.Т. и др., 2013), что сопровождается определенными трудностями и большими финансовыми затратами. В этих экспериментах использовались мыши и сирийские хомяки, исследование гемодинамики у которых было весьма затруднительно из-за малого калибра магистральных кровеносных сосудов.

Нами разработан более простой способ моделирования амилоидной кардиопатии, заключающийся в однократном парентеральном введении старым крысам амилоидогена в сочетании с полным адъювантом Фрейнда. Ранее считалось, что создание модели экспериментального амилоидоза у крыс крайне затруднительно, что связано с высоким уровнем их метаболических процессов, поэтому нами были выбраны именно старые особи, т.к. на фоне старческой брадитрофии и сенильной депрессии иммунной системы была более обоснованной вероятность получения модели системного амилоидоза.

Для моделирования кардиопатии экспериментальным животным однократно проводились инъекции равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций: внутрибрюшинно, в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа.

2.3. Метод №2 моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии.

Принимая во внимание аутоиммунные механизмы развития амилоидоза, нами была осуществлена попытка получения модели кардиопатического типа амилоидоза с более выраженной тропностью к тканям сердца. Для этого к сочетанию амилоидогена в виде нативного яичного альбумина и потенцирующего его действие адьюванта Фрейнда был добавлен гомогенизированный миокард крыс.

Данный метод осуществлялся путём введения старым крысам самцам смеси состоящей из 40% нативного яичного альбумина, 40% полного адьюванта Фрейнда и 20% гомогенизированного миокарда крыс. Смесь вводилась аналогично предыдущему способу по 0,2 мл однократно в 5 точек инъекции: в паховые и подмышечные области слева и справа, а также внутрибрюшинно в течение 60 дней.

2.4. Общие методики исследования.

Под тиопенталовым наркозом, в дозе 20 мг/100 г массы тела, во всех группах животных инвазивно измерялось среднее артериальное давление (САД), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) и частота сердечных сокращений.

Гемодинамические исследования проводились через 60 дней после введения амилоидогена, после чего животные забивались тиопенталом натрия и подвергались морфологическому исследованию.

Для статистической обработки полученных данных использовались параметрический метод сравнения средних величин с помощью t-критерия Стьюдента. Обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0», где M – средняя арифметическая, $m \pm$ –

коэффициент ошибки, n – общее число вариантов. Для расчетов и построения диаграмм – программы «GraphPad Prism 5.04, Microsoft Excel 2003». Цифровые таблицы результатов приведены в приложении.

2.5. Методики определения системной гемодинамики.

1. Измерение среднего артериального давления (САД) производилось инвазивно при помощи электроманометра ДДА через вводимый в правую бедренную артерию пластиковый катетер, заполненный 10% раствором гепарина. Регистрация данных проводилась на мониторе МХ-04 с распечаткой данных на принтере Epson LX – 1050+
2. Измерение минутного объема крови (МОК) производилась методом термодилуции с регистрацией кривых терморазведения на самописце ЭПП-09.
3. Сердечный индекс (СИ) рассчитывался по формуле $СИ = МО / ST$, где: МО — минутный объем сердца, л; ST — поверхность тела, m^2 .
4. Ударный индекс (УИ) рассчитывался по формуле ударный объем сердца = минутный объем сердца / частота сердечных сокращений.
5. Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) рассчитывалось по формуле $УПСС = САД / СИ$, где САД – среднее артериальное давление; СИ – сердечный индекс.

2.6. Методики патогистологического исследования.

Для гистологических исследований производилось фиксирование тканей в 10% нейтральном формалине, далее производилась заливка в парафин, после чего на санном микротоме готовились срезы толщиной 5–6 микрон. Окрашивание микропрепаратов производилась гематоксилином и эозином, а для идентификации амилоида – конго-красным. Срезы изучались в световом микроскопе Leica DM500 под увеличением $\times 400$, $\times 600$ с применением методики поляризационной микроскопии.

2.7. Соблюдение принципов этики и гуманизма при проведении исследований.

Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием экспериментальных животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

ГЛАВА III

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ КАРДИОПАТИЧЕСКОГО ТИПА СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА У КРЫС

3.1. Функциональная характеристика экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена равнодолевую смесь нативного яичного альбумина и полного адъювант Фрейнда.

Спустя 60 дней после введения амилоидогена у крыс развились изменения в органах и тканях, которые подтверждались функционально и морфологически.

При изучении показателей гемодинамики у животных, получавших в качестве амилоидогена равнодолевую смесь нативного яичного альбумина в сочетании с полным адъювантом Фрейнда, выявлены следующие изменения относительно интактной группы животных.

Отмечалось достоверное снижение показателей сердечного и ударного индексов, а также повышение удельного периферического сосудистого сопротивления (рис. 3.1.1.; табл. 5.).

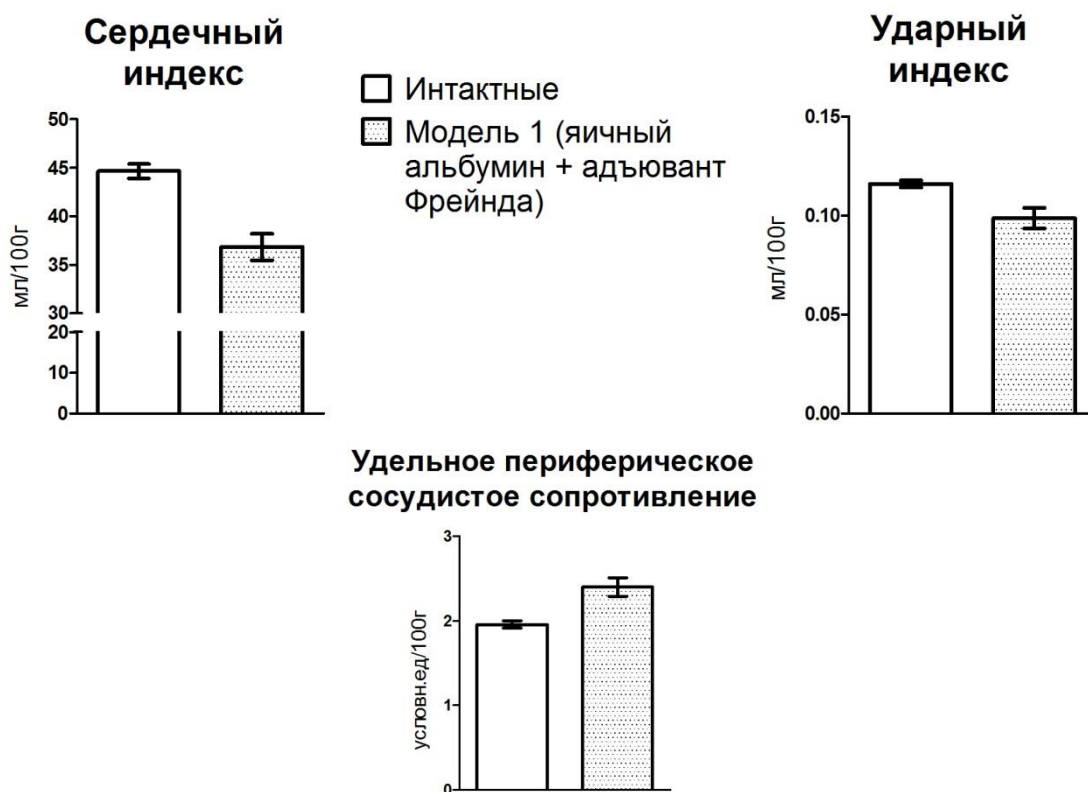


Рисунок 3.1.1. Изменения показателей гемодинамики, между группой крыс получавших нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и интактными животными.

При этом показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений изменялись незначительно (рис. 3.1.2.; табл. 5.).

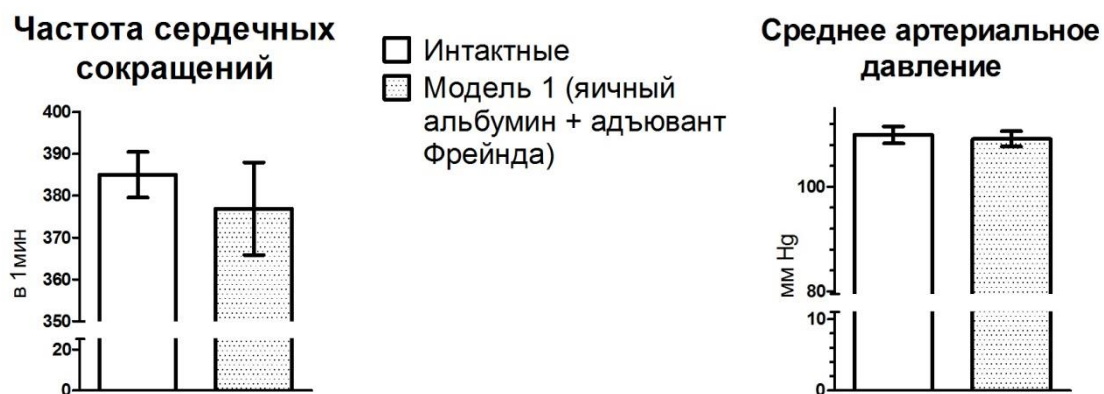


Рисунок 3.1.2. Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления у интактных крыс, и в группе животных, получавших нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда.

Морфологическая характеристика экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

Гистологически у группы животных с моделью экспериментальной амилоидной кардиопатии в миокарде (рис. 3.1.3.) выявлены белковая и жировая дистрофии, исчезновение поперечной исчерченности, набухание, гомогенизация отдельных групп кардиомиоцитов, фрагментация и распад отдельных кардиомиоцитов, очаговая конгофилия. Местами отмечались очаги фибриноидного некроза и дегенеративные изменения стромально – сосудистых структур. Обнаруживались признаки мукоидного и фибриноидного набухания, очаговое разрыхление и гомогенизация волокнистых элементов интерстиция миокарда. В сердечной мышце выявлены дистрофические и некробиотические изменения сосудов микроциркуляторного русла в виде застойной гиперемии, плазматического пропитывания стенок микрососудов, периваскулярного отека, склероза отдельных участков, гиалиноза просвета терминальных фрагментов микрососудистой сети. Во всех указанных отделах системы микроциркуляции, начиная с артериол, отмечена выраженная конгофилия стенок и периваскулярных пространств.

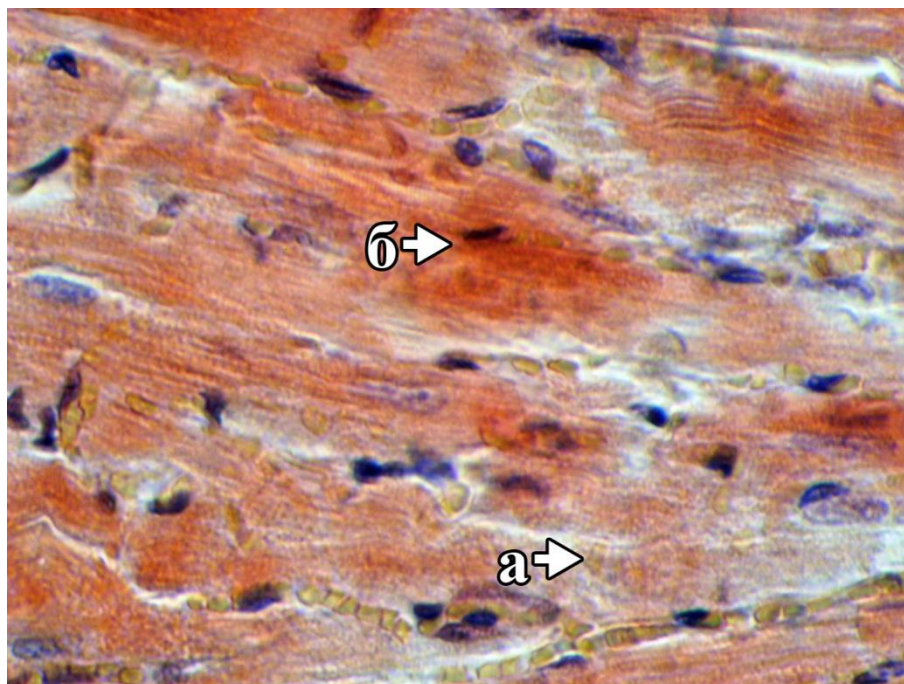


Рисунок 3.1.3. Миокард. Модель экспериментальной амилоидной кардиопатии. Дистрофия, исчезновение поперечной исчерченности, набухание, гомогенизация отдельных групп кардиомиоцитов с очаговой конгофилией (а), фрагментация и распад отдельных кардиомиоцитов (б). Окраска конго-красным. Увеличение X600.

В печени (рис. 3.1.4.) отмечались жировая дистрофия гепатоцитов, очаговые нарушения цитоархитектоники долек, резкое расширение пространств Диссе. Подтверждением необратимых изменений органоспецифических структур печени служили кариопикноз, кариорексис, кариолизис отдельных гепатоцитов (признаки некроза). Наблюдались редкие очаговые межбалочные лимфогистиоцитарные скопления, гиперемия, плазматическое пропитывание и перифлебический отек центральных вен. Отек, гиперемия, плазматическое пропитывание артерий и вен, портальных междольковых триад, сочетались с выраженной конгофилией стенок указанного комплекса сосудов и системы микроциркуляции. Отмечался коллапс стромы вокруг центральных вен отдельных печеночных долек с некрозом и атрофией гепатоцитов. Выявлялись лимфогистиоцитарные инфильтраты, в особенности, выраженные в зонах повышенной гиперемии, плазматического пропитывания, отека и лимфостазов портальных трактов.

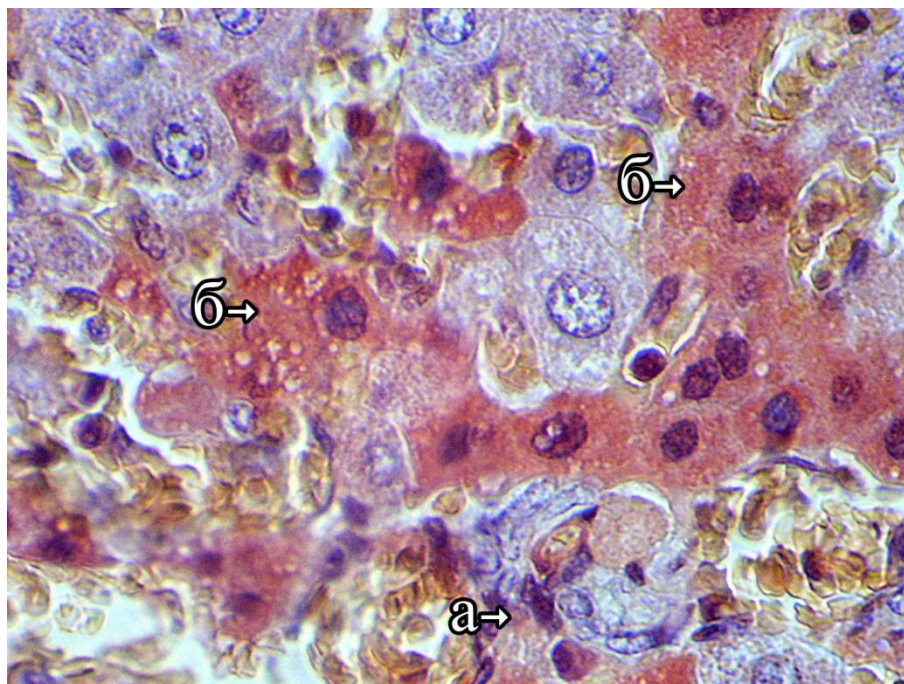


Рисунок 3.1.4. Печень. Нарушение архитектоники, альтеративные изменения и конгофилия гепатоцитов (а), очаговые межбалочные лимфогистиоцитарные скопления (б), Окраска конго–красным (X600).

В селезенке (рис. 3.1.5.) повышенная конгофилия отдельных лимфоидных фолликулов (морфологические признаки саговой селезенки) с перифолликулярным циркулярным амилоидозом сочетались с атрофией лимфоидной ткани, при частичной очаговой сохранности волокнистых структур. На этом фоне, конгофилия центральных артериол отдельных фолликулов и стромально-сосудистых структур органа была чётко выражена. Выявлялись крупные макрофаги с конгофильной цитоплазмой и светлым перицитарным ореолом, свободным от признаков конгофилии. Возможно, имел место феномен амилоидоклазии клетками макрофагально-эндотелиальной системы. Кроме того, обнаруживались очаговые скопления клеточных элементов со светлой цитоплазмой, конгофильными гранулами и ярко выраженной перицитарной конгофилией – феномен секретиции амилоида амилоидобластами (клетки В.В. Серова). По литературным сведениям и результатам нашего исследования, амилоидоз селезенки является подтверждением распространенности процесса.

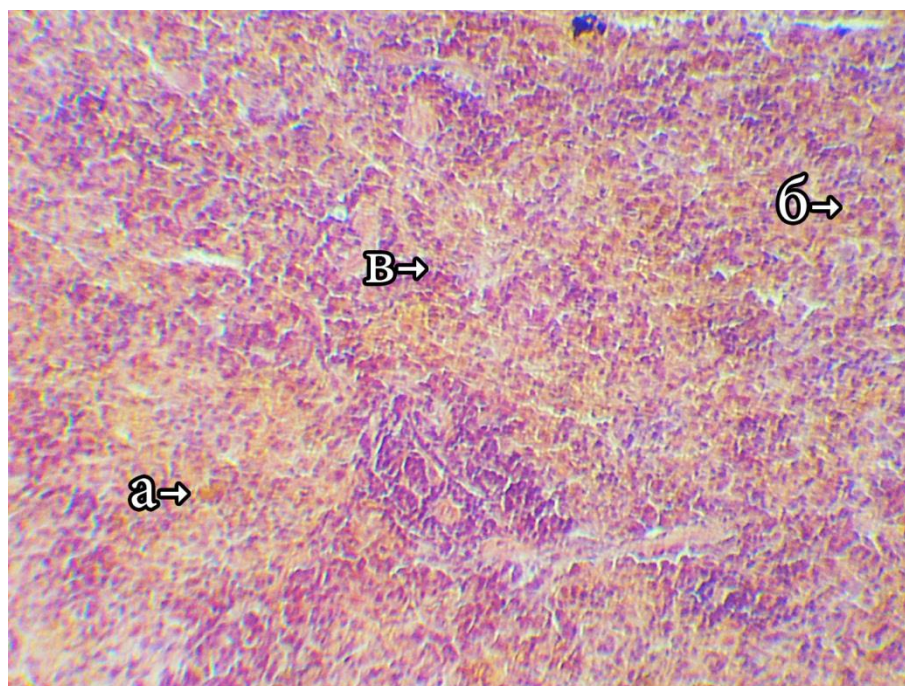


Рисунок 3.1.5. Селезёнка. Конгофилия центральных артериол отдельных фолликулов (а) и стромально-сосудистых структур органа (б). Крупные макрофаги с конгофильной цитоплазмой и светлым перицитарным ореолом (в). Окраска конго-красным (X400).

В почках (рис. 3.1.6., 3.1.7.) отмечалась ярко выраженная очаговая конгофилия органоспецифических структур, в частности базальных мембран капилляров клубочков, клубочковых капсул, эпителия проксимальных и дистальных канальцев, а также фиброзной капсулы почки и отходящих от неё в корковый слой соединительнотканых тяжей.

Выявлялась метахроматическая реакция стенок сосудистой системы почки, указывающая на накопление и перераспределение гликозаминогликанов в межуточном веществе, расширение полостей капсул Боумена-Шумлянського, за счёт накопления в них белковых масс. Наблюдался тромбоз и гиалиноз отдельных групп капилляров. Отмечались редкие перигломерулярные и периваскулярные инфильтраты, состоящие в основном из Т- и В- лимфоцитов, плазмоцитов, гистиоцитов, ретикулярных клеток, лимфоидных элементов, макрофагов.

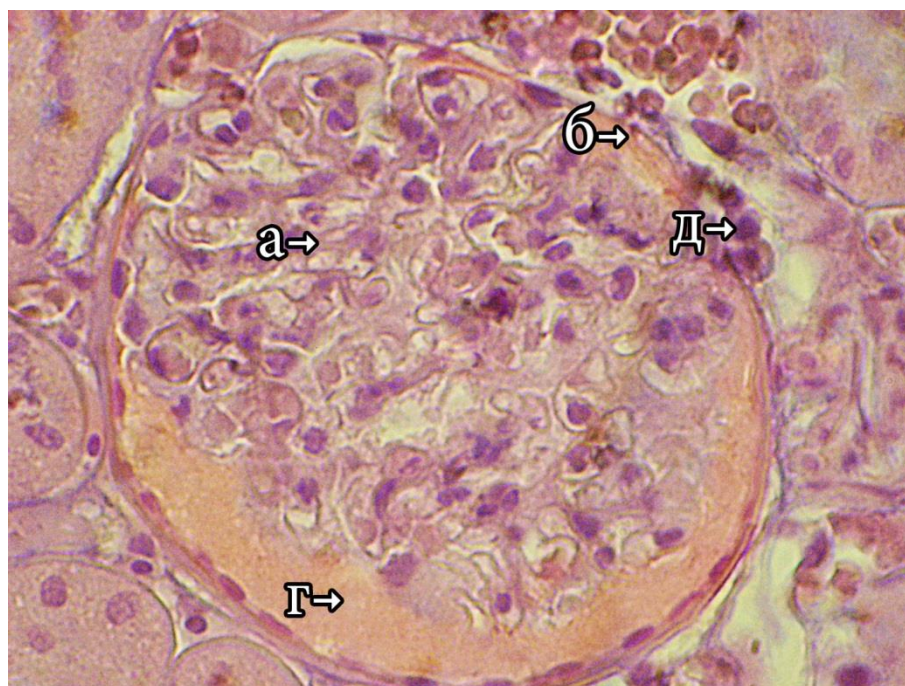


Рисунок 3.1.6. Почка, клубочек. Выраженная очаговая конгофилия базальных мембран капилляров (а), клубочковых капсул (б), расширение их просветов по причине скопления в них белковых масс (г). Редкие перигломерулярные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (д). Окраска конго-красным (X 600).

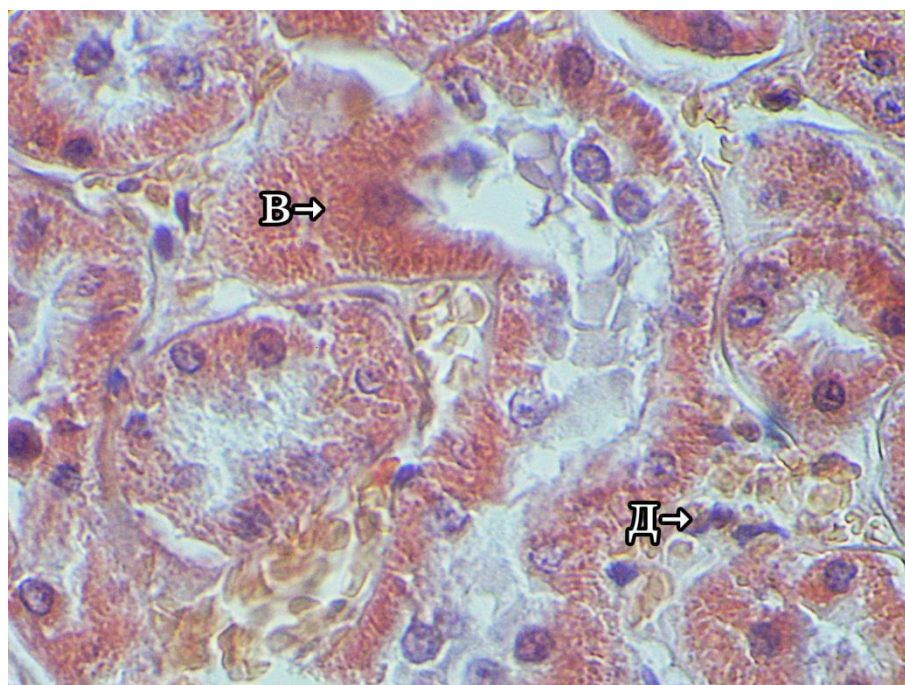


Рисунок 3.1.7. Почка, каналцы (нефротелий). Выраженная конгофилия эпителия проксимальных и дистальных каналцев (в). Плазматическое пропитывание и отек стромы с наличием в ней редких клеточных элементов (д). Окраска конго-красным (X 600).

Подтверждением генерализации процесса служит обнаружение в эпителиальных и стромально-сосудистых структурах толстой кишки (рис.3.1.8.) конгофильных участков с разрыхлением и разволокнением коллагеновых волокон, преимущественно в подслизистом слое.

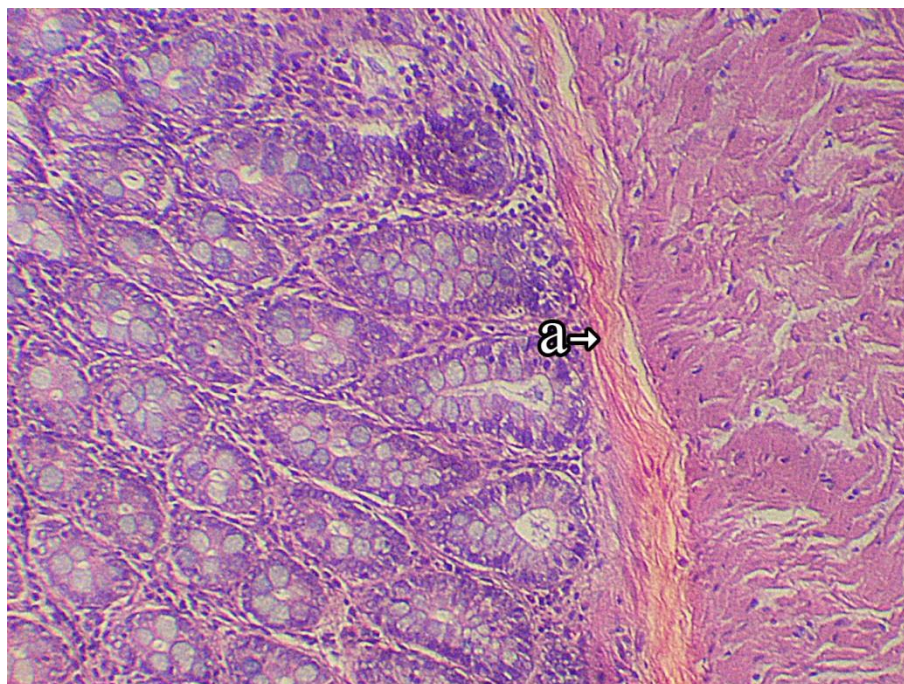


Рисунок 3.1.8. Толстая кишка. Конгофильные участки с разрыхлением межучточного вещества. Выраженная гидропическая дистрофия железистых структур. Окраска конго-красным (X400).

Амилоид выявлялся и в деснах экспериментальных животных, но в меньших количествах (рис. 3.1.9.). Отложение амилоидных масс отмечалось преимущественно в соединительнотканых структурах и парапластической субстанции дёсен, в коллагеновых и ретикулярных волокнах периваскулярных пространствах.

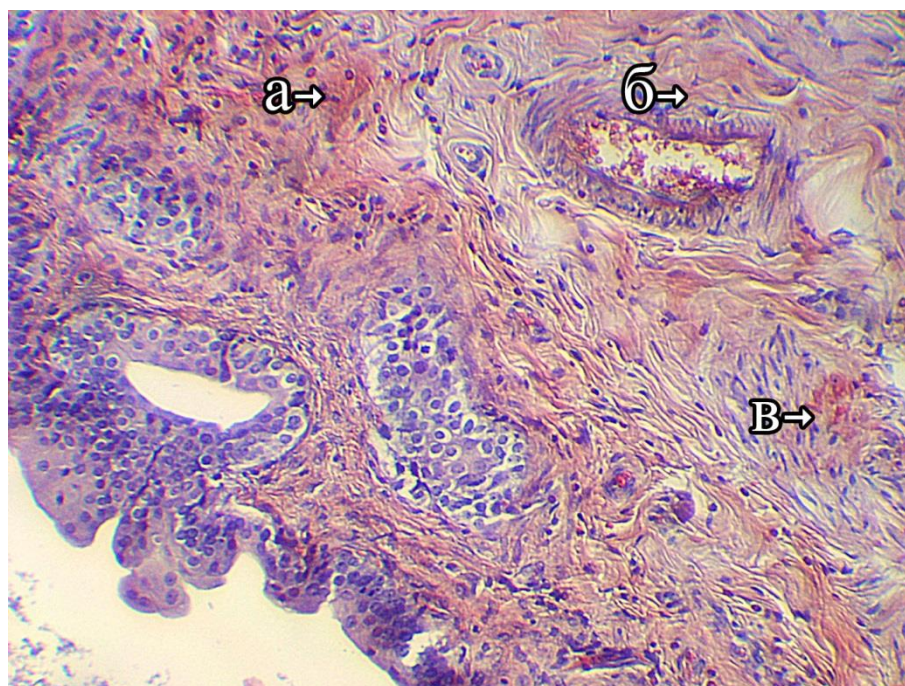


Рисунок 3.1.9. Десна. Выраженная конгофилия соединительнотканых структур (а), отдельных участков эпителиального пласта (б), стенок кровеносных сосудов (в). Окраска конго-красным (X400).

В легких отложения амилоида определялись (рис.3.1.10.) преимущественно в межалвеолярной соединительной ткани (септах) в виде гомогенных масс (а), сочетающиеся с конгофилией стенок крупных артерий (б) и сосудов микроциркуляторного русла. Наряду с этим, выявлялись лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы (в), венозное полнокровие, отёк интерстициальных пространств (г).

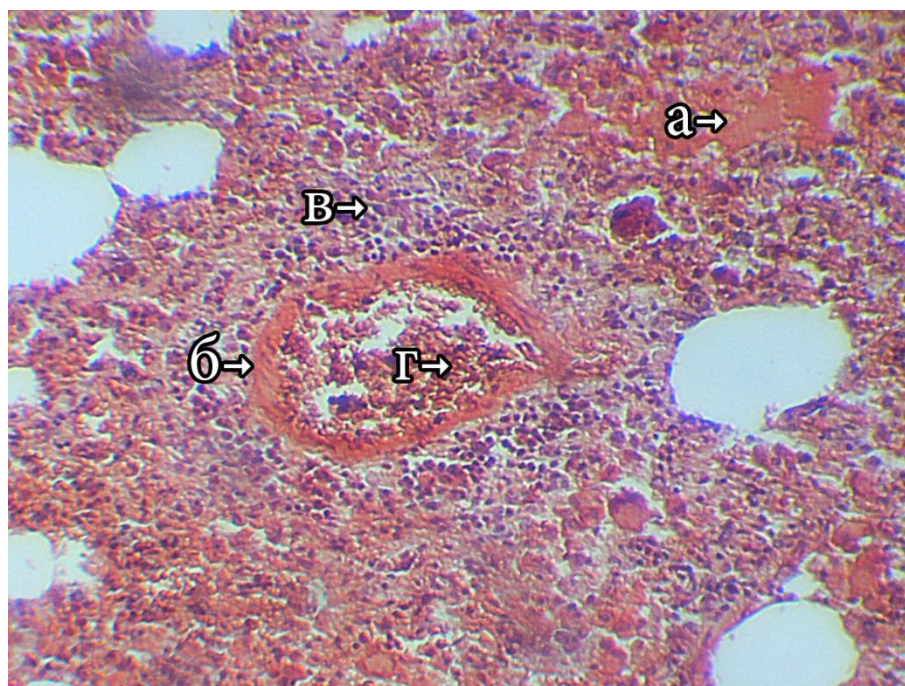


Рисунок 3.1.10. Лёгкое. Отложения амилоида в межалвеолярной соединительной ткани (септах) в виде гомогенных масс (а), сочетающиеся с конгофилией стенок крупных артерий (б) и сосудов микроциркуляторного русла. Лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы (в), венозное полнокровие, отёк интерстициальных пространств (г). Окраска конго-красным (X400).

Таким образом, моделирование амилоидоза с помощью введения смеси адьюванта Фрейнда с яичным альбумином приводило к формированию генерализованного амилоидного процесса с поражением многих органов.

3.2. Характеристика гемодинамических изменений при экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена нативный яичный альбумин, полный адьювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс.

Спустя 60 дней после однократного введения экспериментальным животным амилоидогена, состоящего из нативного яичного альбумина (40%), адьюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда крыс, были произведены функциональные и морфологические методы исследования.

Выявлялись достоверные изменения показателей гемодинамики в виде снижения сердечного и ударного индексов, а также увеличения значений удельного периферического сосудистого сопротивления (рис. 3.2.1. Табл. 6).

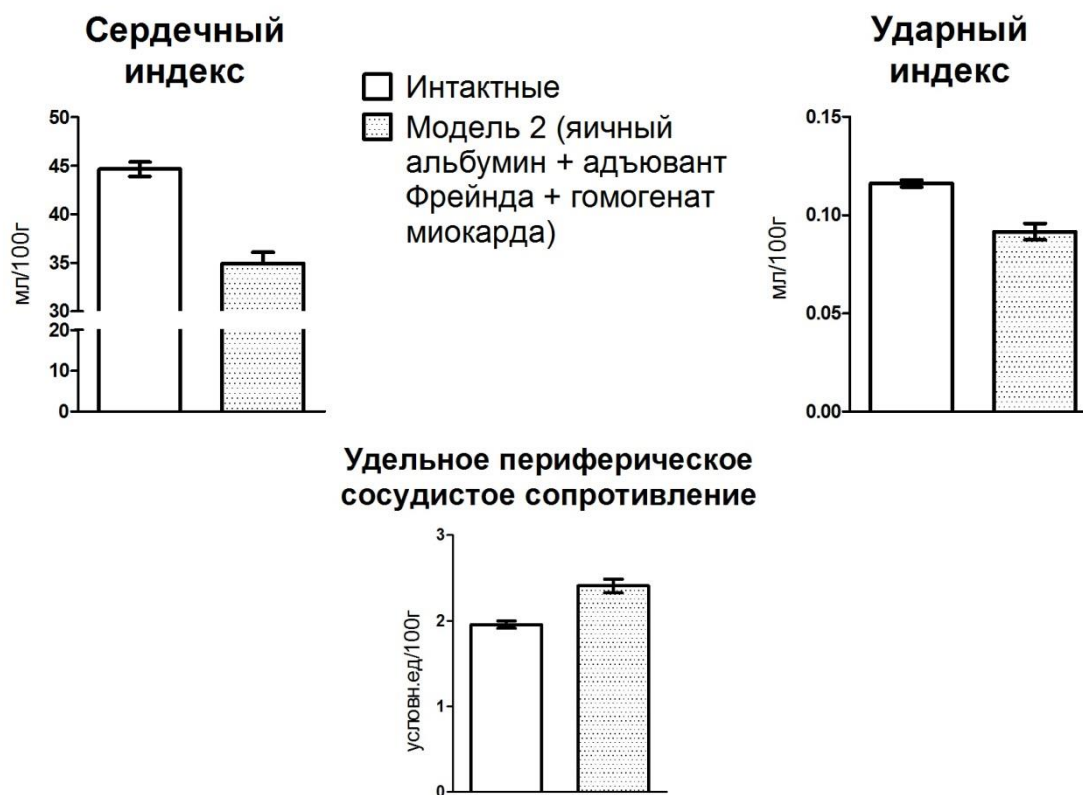


Рисунок 3.2.1. Достоверные изменения показателей гемодинамики, между группой крыс получавших нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и интактными животными.

При анализе показателей частоты сердечных сокращений, а также среднего артериального давления между амилоидной и интактной группами достоверных изменений не выявлено (рис. 3.2.2. Табл. 6).

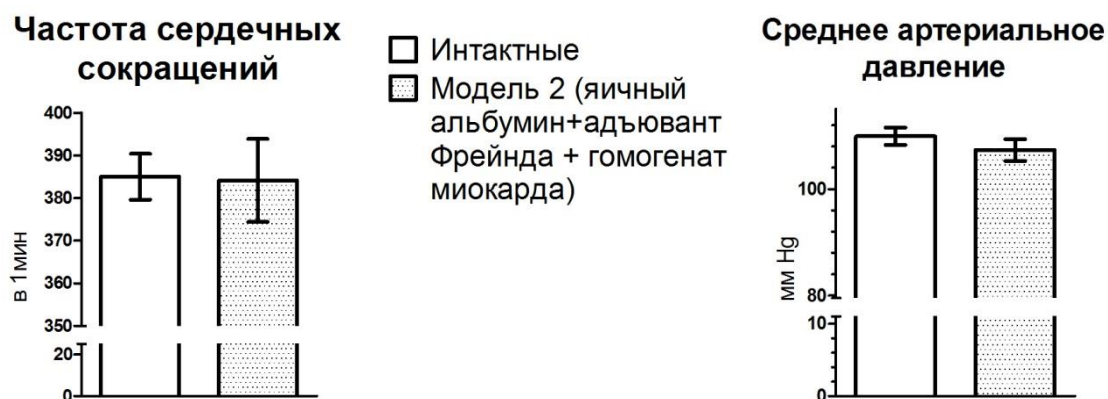


Рисунок 3.2.2. Изменения показателей гемодинамики, между группой крыс получавших нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и интактными животными.

Морфологическая характеристика изменений при экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, получавших в качестве амилоидогена нативный яичный альбумин, полный адъювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс.

У старых крыс с моделью экспериментальной амилоидной кардиопатии, в миокарде (рис. 3.2.3.) выявлялись альтеративные изменения в виде липопротеидной дезинтеграции органоспецифических структур, нивелирования характерной поперечной исчерченности, крупноочаговой гомогенизации кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии (а). Визуализировались участки дегенеративно измененных соединительнотканых и сосудистых элементов (б), которые перемежались со свежими очагами мукоидной и фибриноидной альтерации, разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур миокарда. Циркуляторные изменения сосудов микроциркуляторного русла были представлены выраженной застойной гиперемией (в), плазматическим пропитыванием, значительным периваскулярным отеком терминальных фрагментов микрососудистой сети. В отличие от модели без применения гомогената миокарда крыс, в участках каскада альтеративных изменений, отмечались признаки слабой активации иммунокомпетентных клеточных элементов.

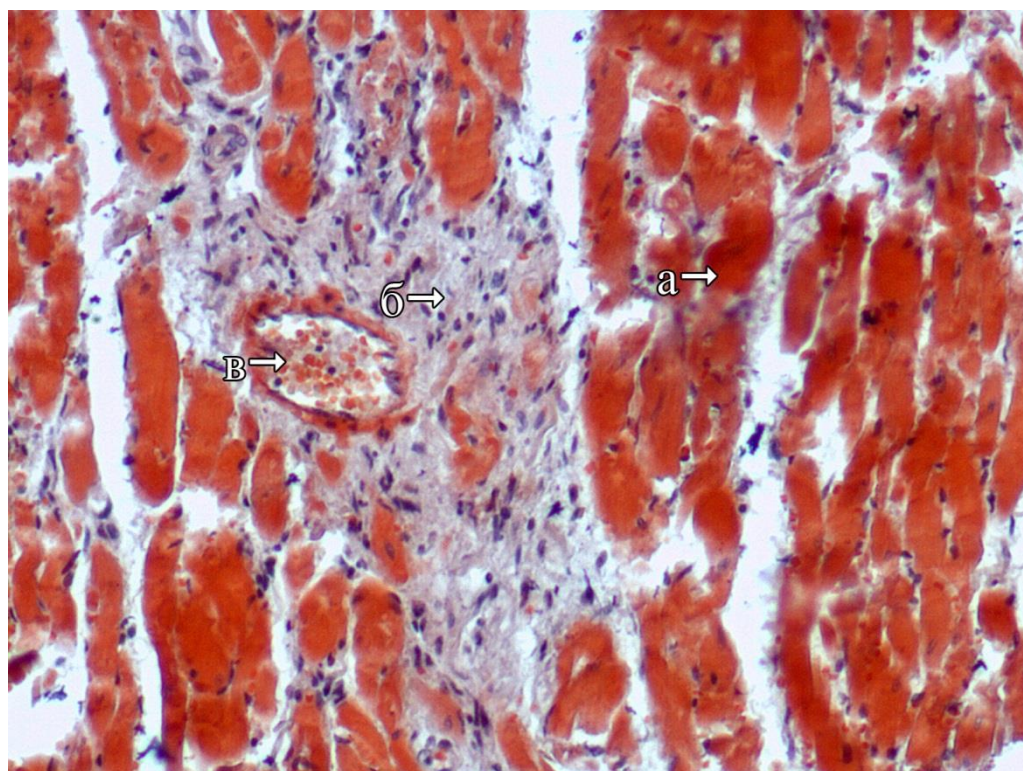


Рисунок 3.2.3. Миокард. Исчезновение поперечной исчерченности и гомогенизация кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии (а). Участки дегенеративно измененных соединительнотканых и сосудистых элементов (б). Выраженная застойная гиперемия (в). Окраска конго–красным (X 600).

Патоморфологические и иммунопатологические изменения в печени, десне, селезенке, почках, толстой кишке, хотя и характеризовались соматической полипатией, однако не коррелировали в своём структурно-функциональном выражении с тяжестью и глубиной поражения сердца, где гистологические изменения были выражены значительно ярче, что вероятнее всего, объясняется усилением влияния гомогената миокарда в качестве одного из ключевых патогенетических факторов развития кардиопатического типа системного амилоидоза.

3.3. Сравнительная функционально-морфологическая характеристика экспериментальных моделей кардиопатического типа системного амилоидоза у крыс.

При исследовании показателей гемодинамики через 60 дней после введения амилоидогена у животных с моделями амилоидной кардиопатии были выявлены тенденции статистически значимых отличий.

Было выявлено достоверное снижение значений сердечного индекса относительно интактной группы, причем в группе с добавлением гомогената миокарда крыс снижение показателей носило более выраженный характер (рис. 3.3.1.).

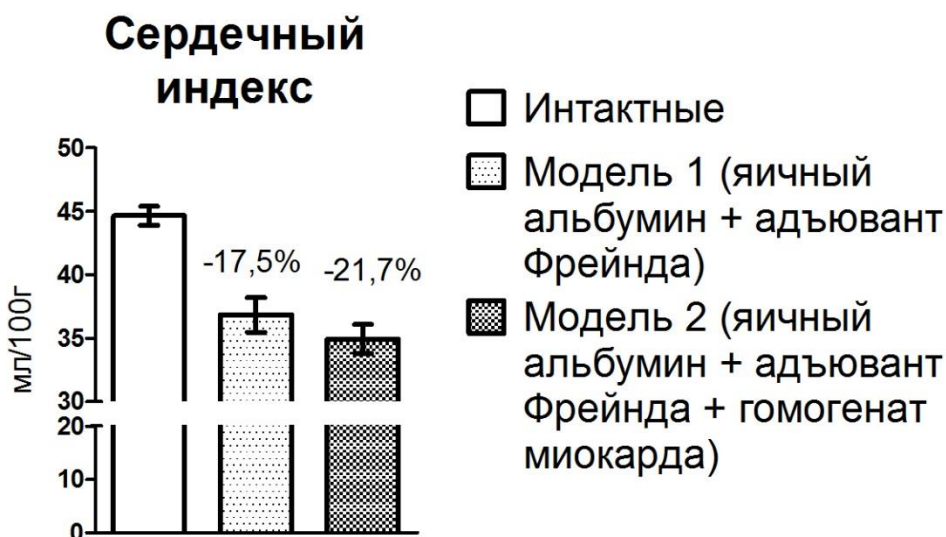


Рис. 3.3.1. Показатели сердечного индекса между интактной группой и группами с экспериментальной моделью кардиопатического типа амилоидоза.

Статистически значимо снижался ударный индекс в обеих группах с экспериментальными моделями амилоидной кардиопатии относительно интактной группы. При этом в группе животных, получавших яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и гомогенатом миокарда, степень редукции исследуемого показателя была более интенсивная (рис. 3.3.2.).

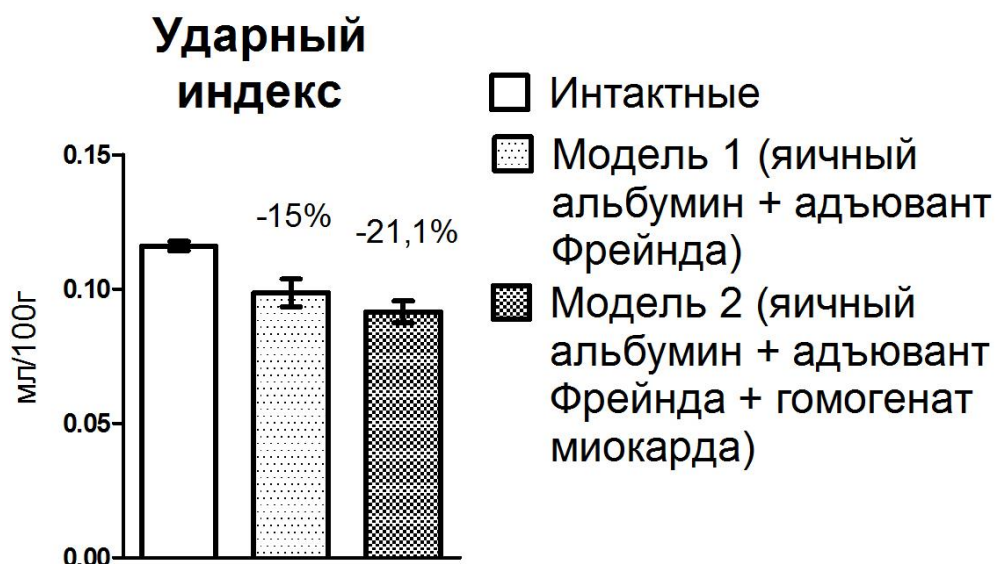


Рисунок 3.3.2. Показатели ударного индекса между интактной группой и группами с экспериментальной моделью кардиопатического типа амилоидоза.

Повышение уровня удельного периферического сосудистого сопротивления также было статистически достоверным, причем показатели в группах с моделями амилоидоза повышались приблизительно одинаково относительно интактных животных (рис. 3.1.3.).

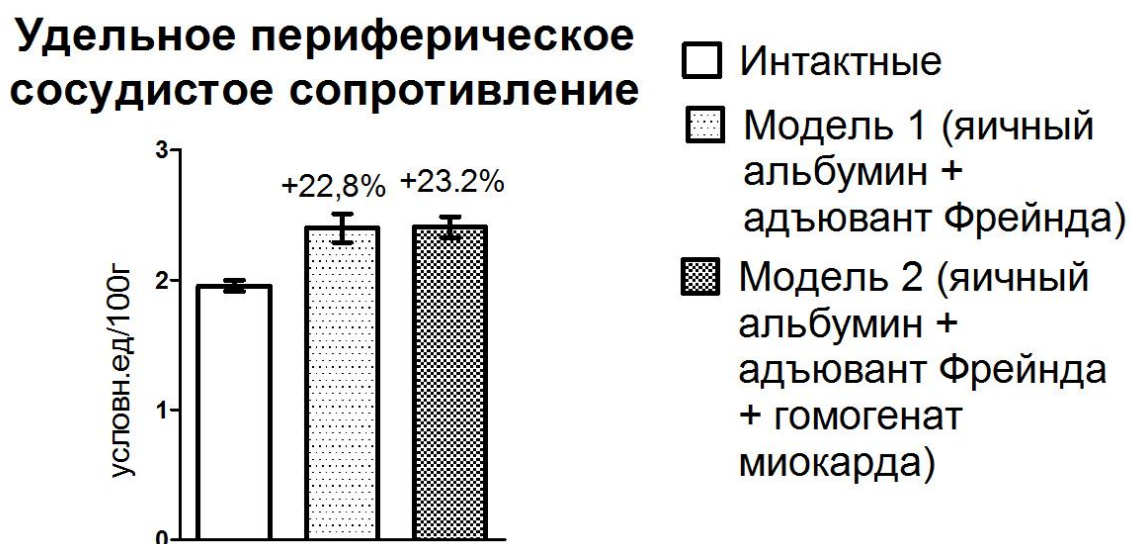


Рисунок 3.3.3. Показатели удельного периферического сосудистого сопротивления между интактной группой и группами с экспериментальной моделью кардиопатического типа амилоидоза.

Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений практически не изменялись (рис. 3.3.4.).

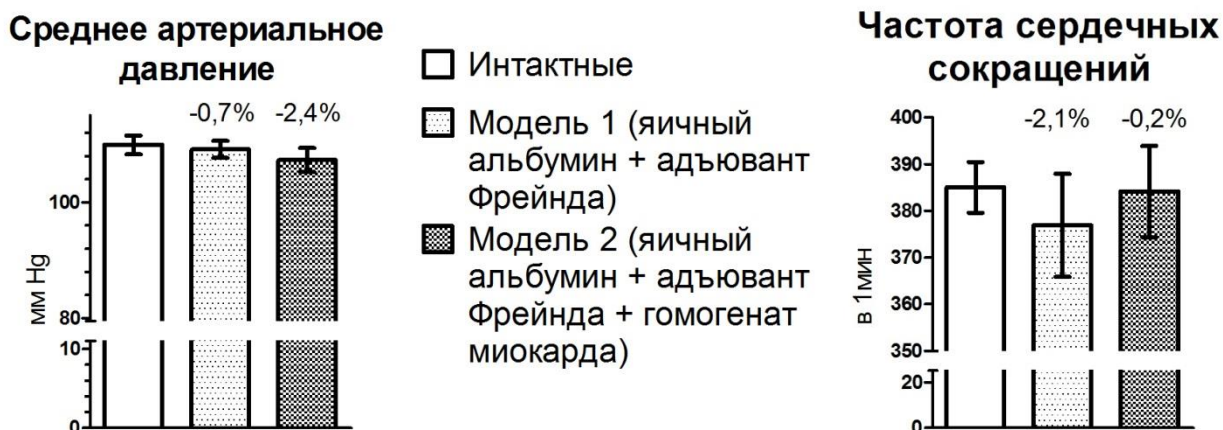


Рисунок 3.3.4. Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений между интактной группой и группами с экспериментальной моделью кардиопатического типа амилоидоза.

ВЫВОДЫ:

1. Снижение показателей сердечного и ударного индексов у животных с моделями амилоидной кардиопатии относительно интактной группы свидетельствуют о снижении сократительной функции миокарда, при этом среднее артериальное давление практически не меняется, что обусловлено повышением удельного периферического сосудистого сопротивления за счёт снижения эластичности сосудов поражённых амилоидозом.

2. Более выраженные изменения гемодинамических показателей у животных в группе с моделью амилоидной кардиопатии, получавшей нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и добавлением гомогенизированного миокарда, относительно интактной группы и модели, получавшей нативный яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда, свидетельствуют о более глубоких альтеративных и дегенеративных изменениях в миокарде крыс, по-видимому, за счёт формирования аутоиммунного звена в патогенезе кардиомиопатии.

3. Результаты гистоструктурного исследования сердца, легких, печени, селезенки, почек, толстой кишки и десен экспериментальных животных подтверждают возможность получения модели системного кардиопатического экспериментального амилоидоза предложенными нами способами.

4. Новые методы получения экспериментального амилоидоза выгодно отличаются от ранее известных тем, что являются более эффективными, экономически выгодными, легко воспроизводимыми и практически применимыми, так как для получения модели амилоидной кардиопатии достаточно однократного введения примененного нами амилоидогена из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций: внутрибрюшинно, в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа.

5. Учитывая данные гистологического анализа можно сделать вывод, что для изучения амилоидной кардиопатии целесообразнее применять способ её моделирования с применением нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда в сочетании с гомогенатом миокарда крыс, так как в данном случае отмечаются более выраженные изменения в сердце.

ГЛАВА IV

ФУНКЦИОНАЛЬНО–МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА У КРЫС АЦИЗОЛОМ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

4.1 Функциональная характеристика экспериментальной профилактики ацизолом модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

С целью профилактики амилоидной кардиопатии использовался ацизол, снижающий потребность тканей в кислороде, способствующий повышению устойчивости организма к гипоксии, являющийся мощным антиоксидантом и антигипоксантом с выраженным мембранопротекторным эффектом. Препарат вводился в виде 3% раствора через зонд интрагастрально из расчета 0,1 мл/100 г массы тела ежедневно в течение 60 дней старым крысам-самцам (возраст 18-24 мес., масса 350-380 г), с первого дня моделирования кардиопатического типа амилоидоза, путем однократного введения в 5 точек инъекций равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

При анализе результатов, полученных при изучении гемодинамики у контрольных животных, получавших ацизол, показатели практически не изменялись, относительно интактной группы.

В ходе эксперимента у крыс, подвергнутых профилактическому воздействию ацизола на фоне экспериментальной модели амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда, показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента существенно не менялась (рис. 4.1.1. Табл.7).

Частота сердечных сокращений



Среднее артериальное давление

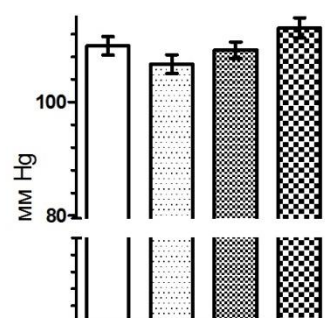


Рисунок 4.1.1 Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления между интактной, контрольной, амилоидной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Величина сердечного индекса на фоне профилактики ацизолом, хотя и была достоверно ниже, чем у интактных животных, но становится значимо большей по сравнению с крысами амилоидной группы (рис. 4.1.2. Табл.7).

Сердечный индекс

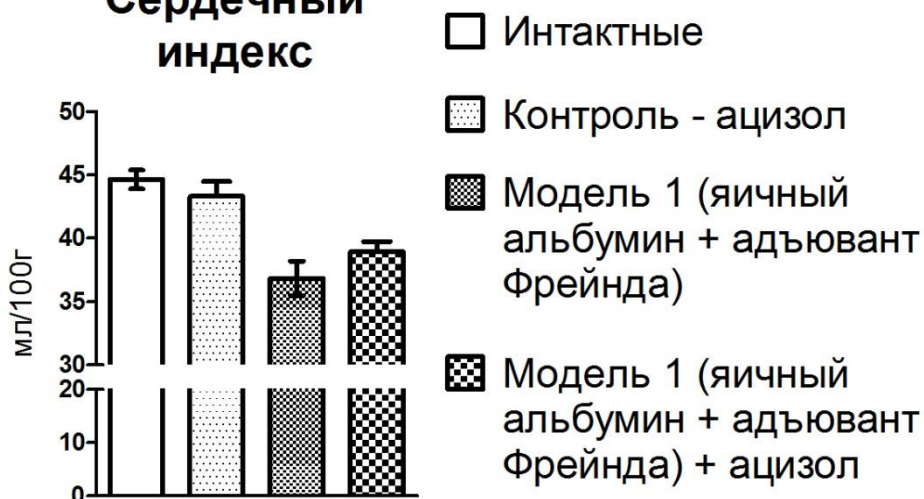


Рисунок 4.1.2. Показатели сердечного индекса между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Выявлена тенденция к повышению показателей ударного индекса в группе профилактики относительно группы с моделью амилоидоза (рис. 4.1.3. Табл.7).

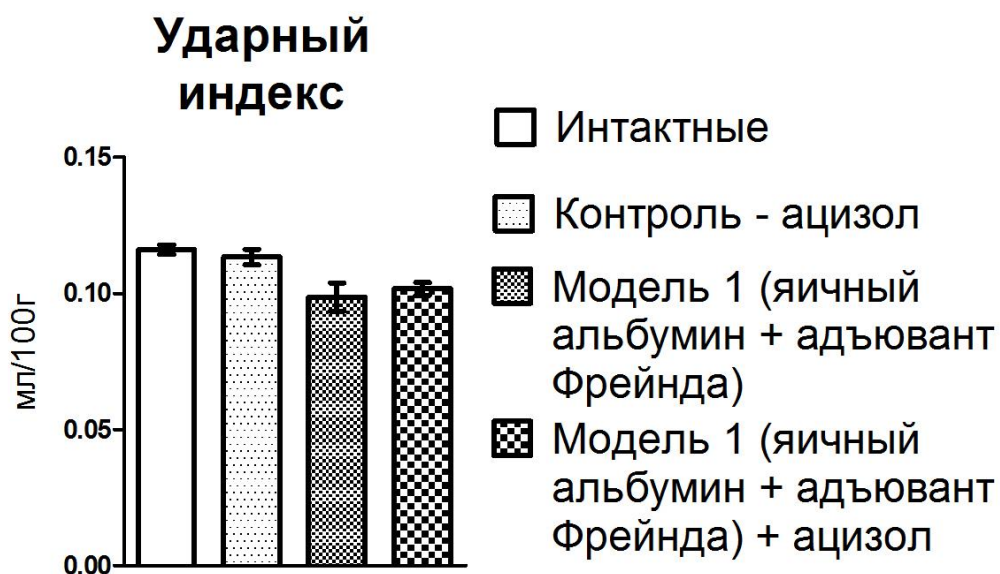


Рисунок 4.1.3. Показатели ударного индекса между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Изменения данных удельного периферического сосудистого сопротивления заключались в достоверном повышении показателей относительно интактной и контрольной групп, и незначительным снижением относительно модели (рис. 4.1.4. Табл.7).

Удельное периферическое сосудистое сопротивление

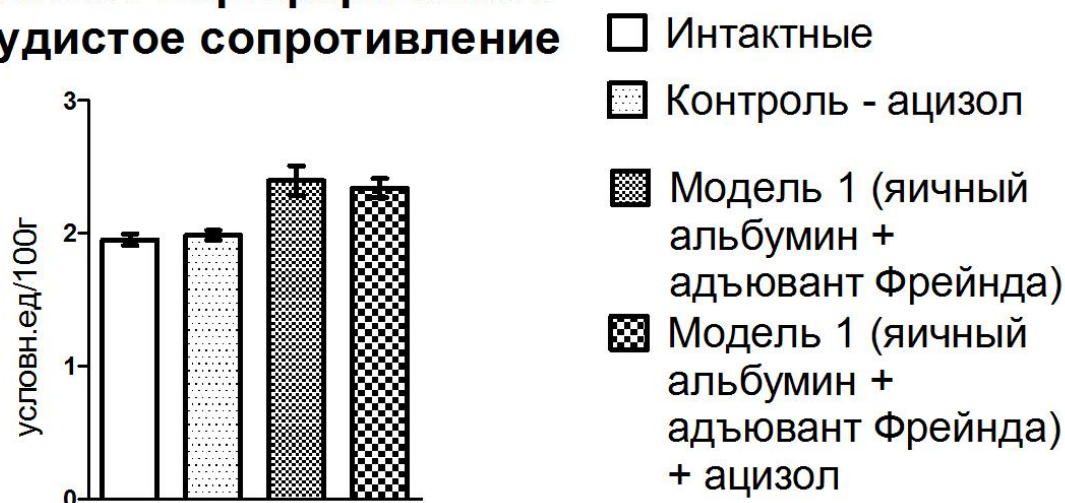


Рисунок 4.1.4. Показатели удельного периферического сосудистого сопротивления между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

4.2 Функциональная характеристика экспериментальной профилактики ацизолом модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением гомогената миокарда крыс и смеси нативного яичного альбумина в сочетании с полным адъювантом Фрейнда.

У группы животных с проводимой профилактикой ацизолом, показатели сердечного и ударного индексов были статистически достоверно ниже, чем у контрольных и интактных животных, однако также достоверно они повышались относительно крыс с моделью амилоидоза (рис. 4.2.1. Табл.8).



Рисунок 4.2.1. Показатели сердечного и ударного индексов между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Значения удельного периферического сосудистого сопротивления в группе профилактики были достоверно выше относительно интактных и контрольных животных, однако было отмечено статистически достоверное снижение относительно крыс с моделью амилоидной кардиопатии (рис. 4.2.2. Табл. 8).

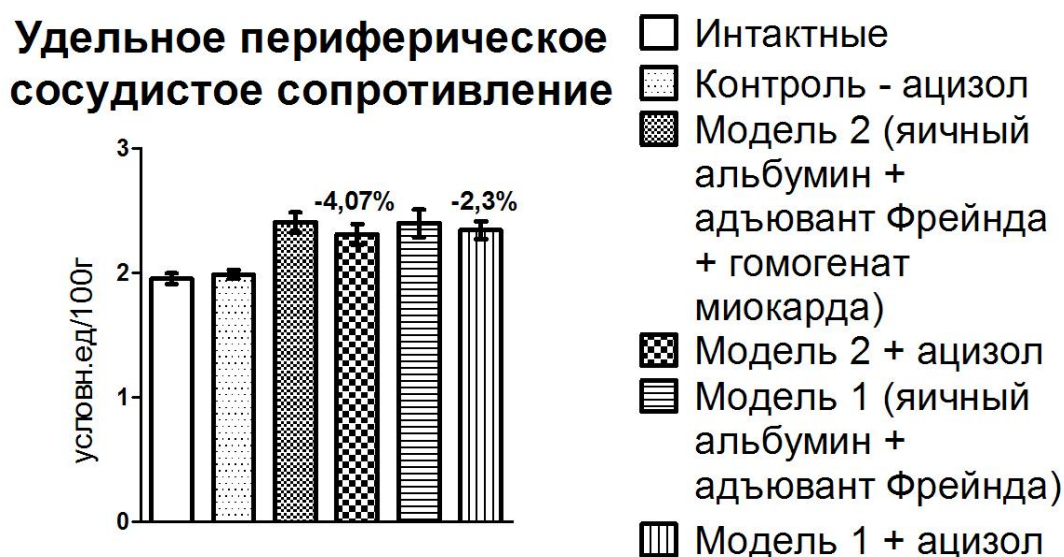


Рисунок 4.2.2. Показатели удельного периферического сосудистого сопротивления между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления во всех группах практически не изменялись (рис. 4.2.3. Табл.8).



Рисунок 4.2.3. Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики ацизолом.

Так как в модели вызванной введением нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда профилактический эффект ацизола был менее выражен чем в модели с добавлением гомогената миокарда, то было решено изучить на ее основе профилактический эффект сочетания ацизола с янтарной кислотой.

4.3 Функциональная характеристика экспериментальной профилактики янтарной кислотой модели кардиопатического типа амилоидоза у крыс, вызванной однократным введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и адъюванта Фрейнда.

С целью профилактики экспериментальной амилоидной кардиопатии использовалась янтарная кислота, которая обладает выраженным антигипоксическим, метаболическим и антиоксидантным действием, оказывает стимулирующее и укрепляющее воздействие на иммунную систему, обладает цитопротекторным, антитоксическим действием улучшает энергетический обмен.

Введение янтарной кислоты осуществлялось через зонд в желудок в дозе 1,5 ммоль/кг на протяжении 60 дней старым крысам–самцам (возраст 18–24 мес., масса 350–380г), на фоне экспериментальной модели амилоидной кардиопатии, вызванной введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

При анализе данных, полученных при изучении системной гемодинамики у контрольной группы, получавшей янтарную кислоту в течение 60 дней интрагастрально путем зондирования в дозе 1,5 ммоль/кг, выявлено отсутствие достоверно значимых изменений относительно контрольной группы, что свидетельствует о наличии положительного эффекта у янтарной кислоты лишь в условиях патологии.

При проведении профилактики янтарной кислотой экспериментальной модели амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда, показатели ударного и сердечного индексов были ниже, чем у интактных и контрольных животных, однако отмечалось статистически достоверное повышение относительно группы с моделью амилоидоза (рис. 4.3.1. Табл. 9).

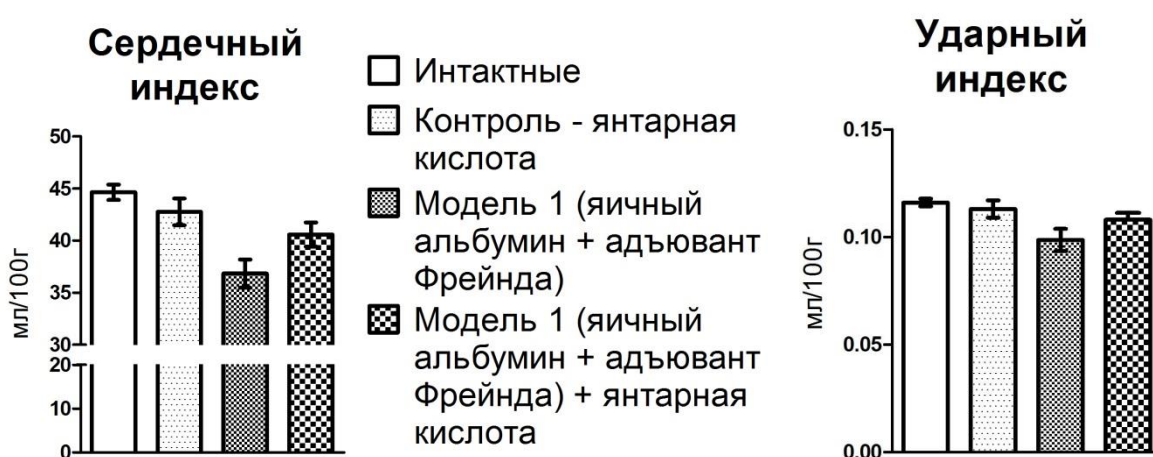


Рисунок 4.3.1 Показатели сердечного и ударного индексов между интактной, контрольной, амилоидной группами и группой экспериментальной профилактики янтарной кислотой.

Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента достоверно не изменялись (рис. 4.3.2. Табл. 9).

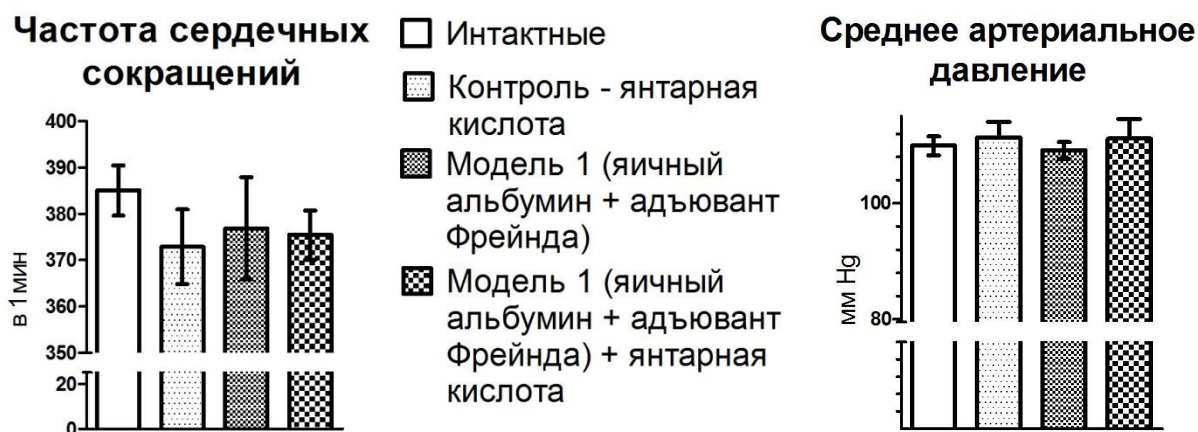


Рисунок 4.3.2 Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики янтарной кислотой.

Выявлялось статистически достоверное повышение показателей удельного периферического сосудистого сопротивления у группы с профилактическим применением янтарной кислоты по сравнению с контрольной и интактной группами, в то же время показатели были достоверно ниже, чем у группы с моделью кардиопатического амилоидоза (рис. 4.3.3. Табл. 9).

Удельное периферическое сосудистое сопротивление



Рисунок 4.3.3. Показатели удельного периферического сосудистого сопротивления между интактной, амилоидной, контрольной группами и группой экспериментальной профилактики янтарной кислотой.

4.4.Функциональная характеристика профилактического применения ацизола и янтарной кислоты в сочетании на фоне модели экспериментального кардиопатического типа амилоидоза, вызванной введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.

С целью возможного получения более выраженного профилактического эффекта было использовано сочетание ацизола и янтарной кислоты. При этом препараты вводились интрагастрально поочередно через день на протяжении 60 дней с первого дня моделирования амилоидной кардиопатии, вызванной введением равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.

В контрольной группе, у животных, получавших ацизол и янтарную кислоту в сочетании, изменения гемодинамики были незначительными относительно группы интактных животных.

При проведении эксперимента в группе крыс, получавших с профилактической целью ацизол в сочетании с янтарной кислотой с первого

дня после введения амилоидогена в виде нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда были выявлены изменения гемодинамики относительно контрольных и интактных животных.

Отмечалось достоверное повышение показателей (рис. 4.4.1. Табл. 10) ударного и сердечного индексов относительно группы с моделью экспериментального амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда.



Рисунок 4.4.1. Показатели ударного и сердечного индексов между интактной, контрольной группами, и группой экспериментальной профилактики, получавшей ацизол в сочетании с янтарной кислотой на фоне модели кардиопатического амилоидоза.

Выявлено достоверное снижение показателей удельного периферического сосудистого сопротивления у группы с профилактическим введением ацизола и янтарной кислоты относительно амилоидных животных (рис. 4.4.2. Табл. 10) .

Удельное периферическое сосудистое сопротивление

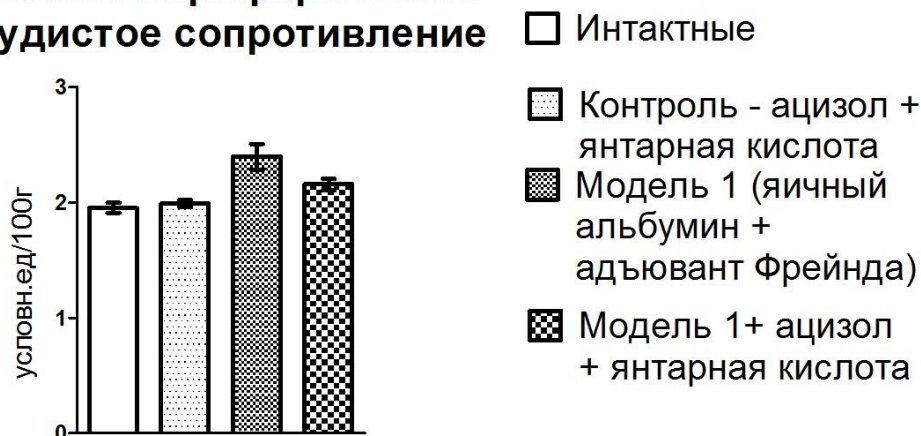
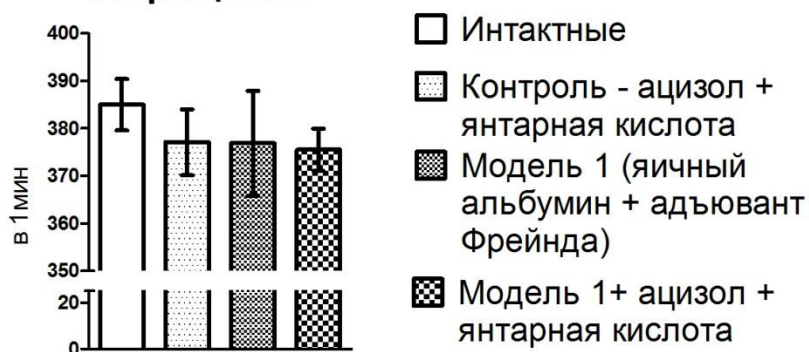


Рисунок 4.4.2. Показатели удельного периферического сосудистого сопротивления между интактной, контрольной группами, и группой экспериментальной профилактики, получавшей ацизол в сочетании с янтарной кислотой на фоне модели кардиопатического амилоидоза.

Значения частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления существенно не изменялись (рис. 4.4.3. Табл. 10).

Частота сердечных сокращений



Среднее артериальное давление

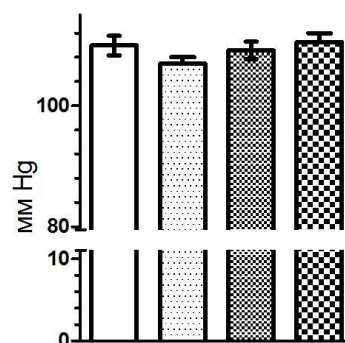


Рисунок 4.4.3. Показатели частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления между интактной, контрольной группами, и группой экспериментальной профилактики, получавшей ацизол в сочетании с янтарной кислотой на фоне модели кардиопатического амилоидоза.

4.5. Сравнительная характеристика профилактических эффектов ацизола и янтарной кислоты, а также их сочетанного применения у животных с моделью амилоидоза, вызванной однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

При проведении сравнительного анализа профилактических эффектов ацизола и янтарной кислоты было выявлено отсутствие усиления профилактического эффекта при сочетанном применении ацизола и янтарной кислоты.

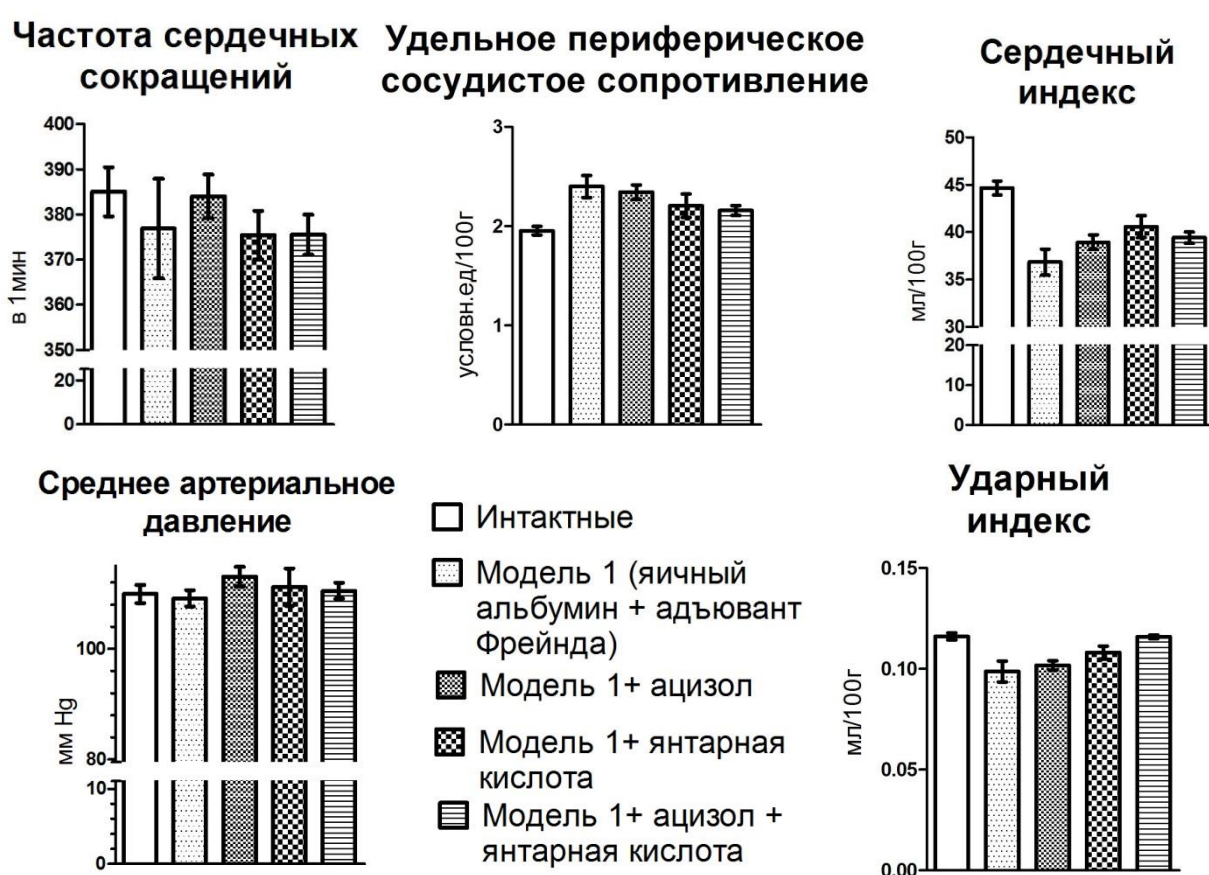


Рисунок 4.5.1. Сравнительная характеристика показателей системной гемодинамики в группах крыс подвергшихся профилактическому воздействию ацизола и янтарной кислоты, как по отдельности так и при их сочетании.

4.6. Дифференциальные критерии морфологического исследования внутренних органов крыс с моделью кардиопатического типа системного амилоидоза и с применением ацизола и янтарной кислоты по отдельности в качестве профилактического средства.

При гистологическом исследовании внутренних органов крыс, получавших ацизол и янтарную кислоту по отдельности с целью профилактики амилоидной кардиопатии, выявлены положительные эффекты от их применения.

В миокарде (рис.4.6.1.) отмечались группы кардиомиоцитов с выраженной поперечной исчерченностью и снижением конгофилии, характерной для амилоидных животных. Снижение гиперемии, плазматического пропитывания и отёка в участках появления поперечной исчерченности кардиомиоцитов.

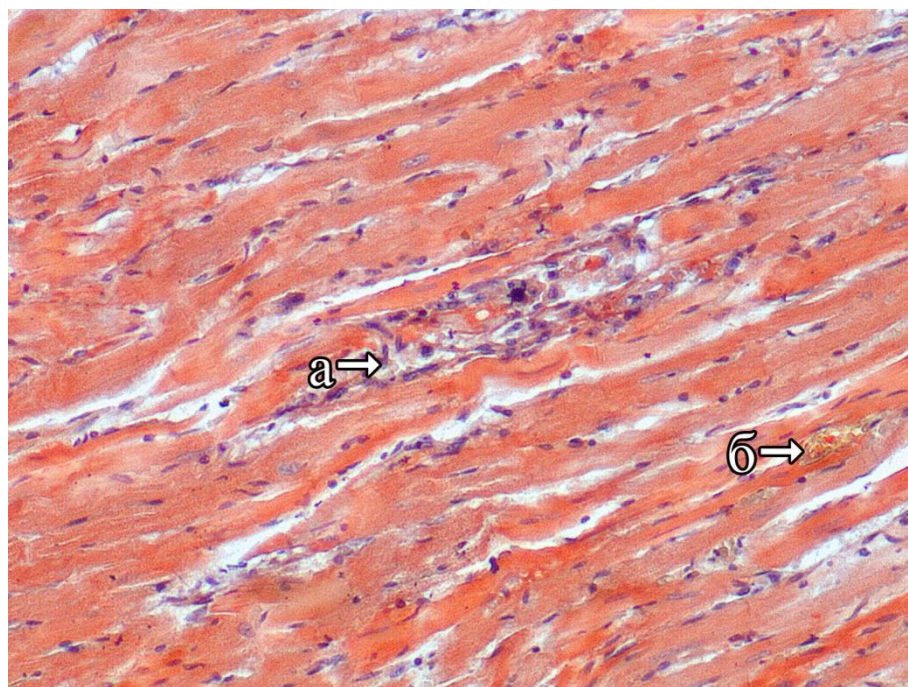


Рисунок 4.6.1. Миокард. Признаки восстановления поперечной исчерченности кардиомиоцитов со снижением конгофилии. Уменьшение гиперемии, плазматического пропитывания и отёка, очаговые периваскулярные лимфогистиоцитарные клеточные скопления (а). Признаки реваскуляризации микрососудов (б). Окраска конго - красным (X 400).

Наблюдались отдельные периваскулярные лимфогистиоцитарные клеточные скопления, состоящие преимущественно из лимфоцитов, плазмоцитов, эпителиоидных клеток и гистиоцитов. Имели место признаки очаговой реваскуляризации через почкование и новообразования мелких сосудов, способствующие частичному восстановлению гемодинамики и циркуляции тканевой жидкости.

В почках выявлялись (рис. 4.6.2.) адекватное снижение конгофильности капилляров клубочков, капсулы Шумлянско-Боумена, базальных мембран канальцев, стромально-сосудистых структур. Отмечалось восстановление просветов капсулы Шумлянско-Боумена. Уменьшались признаки плазматического пропитывания капилляров клубочков, приносящих и выносящих артериол и всей системы микроциркуляции.

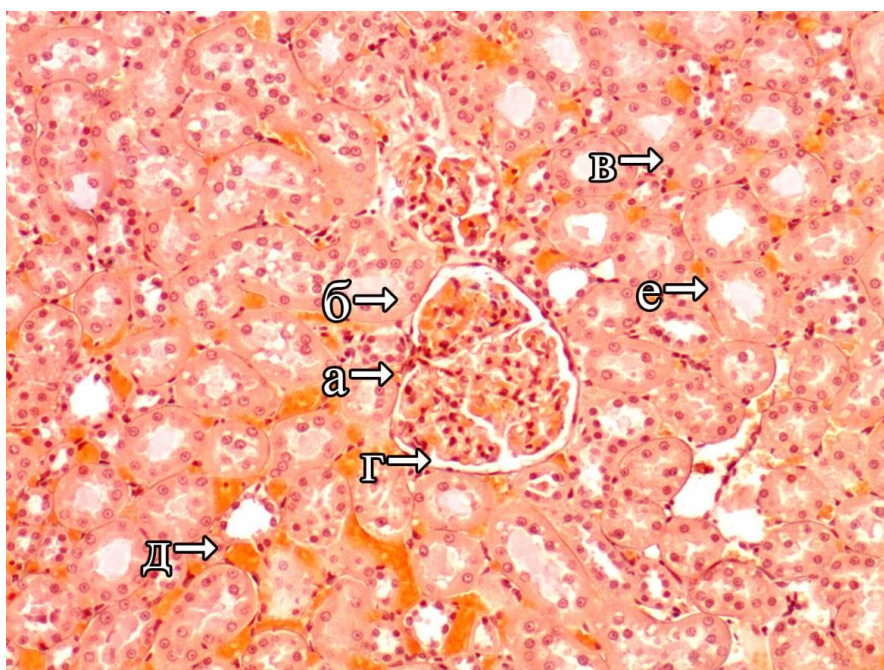


Рисунок 4.6.2. Почка. Снижение конгофильности капилляров клубочков (а), капсулы Шумлянско-Боумена (б), базальных мембран канальцев, стромально-сосудистых структур (в). Признаки восстановления просвета капсулы Шумлянско-Боумена, уменьшение плазматического пропитывания капилляров клубочков, приносящих и выносящих артериол и всей системы микроциркуляции (г). Очаговая компенсаторная гиперемия (д), снижение количества белка в канальцах с частичным восстановлением органоспецифической цитоархитектоники (е). Окраска конго-красным (X 300).

Наблюдались очаговая компенсаторная гиперемия венозных коллекторов с периваскулярной лимфогистиоцитарной реакцией, снижение количество белка в канальцах с восстановлением органоспецифической цитоархитектоники.

В селезенке визуализировались (рис. 4.6.3.) некоторое снижение конгофилии центральных артериол лимфоидных фолликулов, гиперемии, плазматического пропитывания и отека стромальных волокнистых структур. В отдельных фолликулах имело место неравномерное отложение амилоида, преимущественно в периферических зонах. Слабовыраженная очаговая конгофилия отмечалась в межфолликулярной строме органа. Характерным морфологическим критерием является наличие крупноочаговых клеточных пролифератов, состоящих из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитарных элементов с отчетливо выраженными гиперхромными ядрами, служащих признаком некоторой структурно-функциональной реабилитации органа.

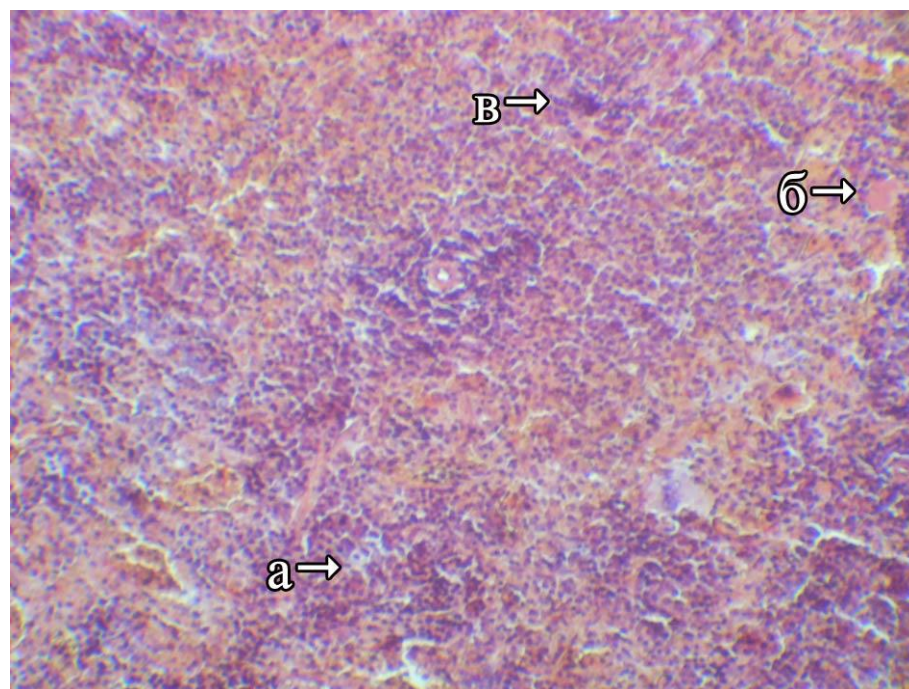


Рисунок 4.6.3. Селезенка. Некоторое снижение конгофилии центральных артериол лимфоидных фолликулов, гиперемии, плазматического пропитывания и отека стромы (а). Слабовыраженная очаговая конгофилия межуточного вещества (б). Клеточные пролифераты, представленные преимущественно плазматическими клетками, макрофагами, лимфоцитами и гистиоцитарными элементами с отчетливо выраженными гиперхромными ядрами (в). Окраска конго-красным (X 400).

Морфологической аргументацией системного амилоидоза служит амилоидоз толстой кишки (рис. 4.6.4.) как прижизненный диагностический критерий генерализации процесса. Присутствовало снижение в базальных мембранах и в субэпителиальном слое кишки признаков конгофилии с активной пролиферацией иммунокомпетентных клеток: плазматических, эпителиоидных, и лимфоцитов в комбинации с гистиоцитами, макрофагами и другими гемато - и гистогенными клеточными элементами. Однако сохранялось в значительно меньшей степени явления гидropической дистрофии в железистых эпителиальных структурах с альтерацией базальных мембран.

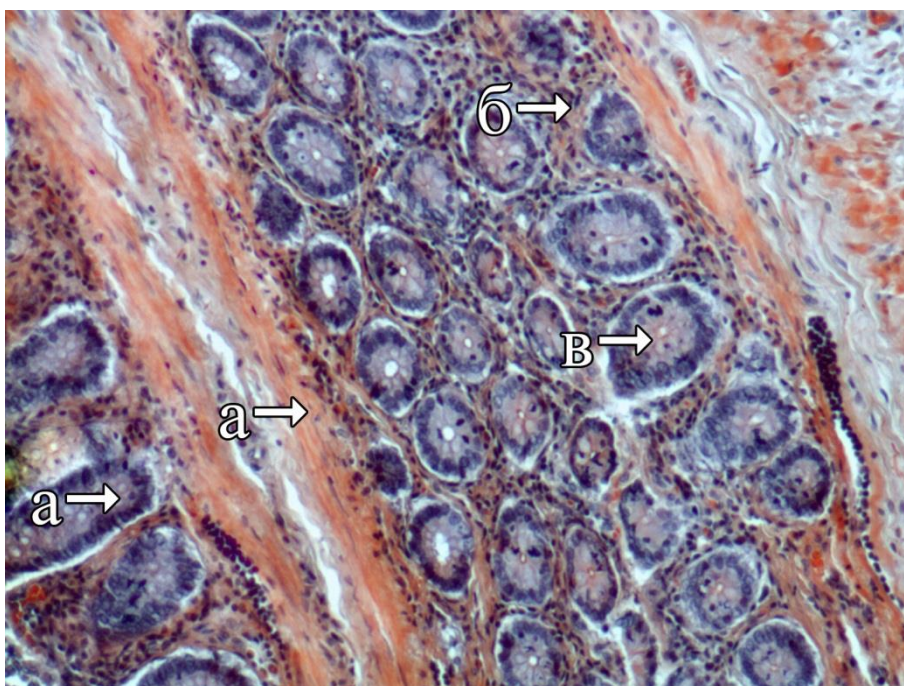


Рисунок 4.6.4. Толстая кишка. Снижение в гистоструктурах толстой кишки конгофилии (а). Активная пролиферация иммунокомпетентных клеток (б), Снижение гидропической дистрофии железистого эпителия (в). Окраска конго-красным (X400).

4.7. Морфологическая характеристика экспериментальной профилактики модели амилоидной кардиопатии у крыс при совместном применении ацизола и янтарной кислоты.

Выявлялось значительное снижение конгофильности (рис.4.7.1.) с восстановлением поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Отмечавшееся снижение гиперемии и отека тканей сердца в сочетании с более выраженной лимфогистиоцитарной реакцией периваскулярных пространств, а также наличие амилоидокластов с конгофильной цитоплазмой и светлым перицеллюлярным венчиком, свидетельствует об активации механизмов амилоидоклазии. Имели место более выраженные признаки реваскуляризации, что способствовало улучшению гемодинамики.

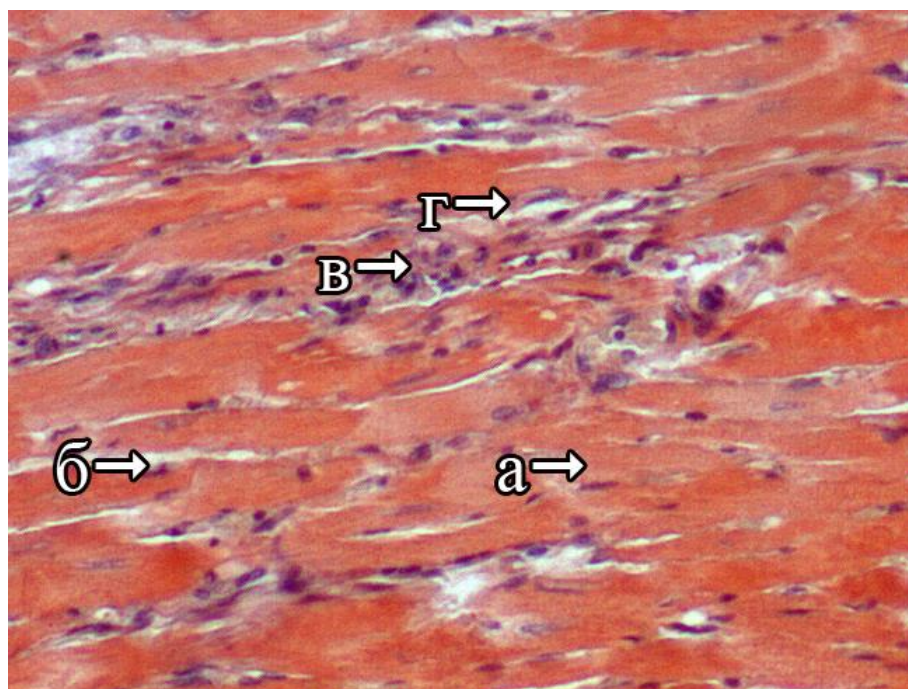


Рисунок 4.7.1. Миокард. Значительное снижение конгофилии кардиомиоцитов с восстановлением поперечной исчерченности (а). Снижение гиперемии и отека (б) в сочетании с более выраженной лимфогистиоцитарной реакцией периваскулярных пространств (в), амилоидокласты с конгофильной цитоплазмой и светлым перицеллюлярным венчиком (г). Окраска конго-красным (X 400).

Выводы:

1. Анализ гемодинамических показателей подтверждает положительное влияние ацизола на функциональные характеристики сердечнососудистой системы у старых крыс на фоне модели экспериментальной амилоидной кардиопатии.
2. Исследование гемодинамических показателей у животных, подвергнутых экспериментальной профилактике янтарной кислотой, свидетельствует о положительном влиянии последней на функциональное состояние сердечнососудистой системы при экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза.

3. При экспериментальном амилоидозе сердца профилактические эффекты от применения ацизола и янтарной кислоты по отдельности практически аналогичны.

4. Сочетанное применение ацизола и янтарной кислоты для профилактики модели экспериментального кардиопатического типа системного амилоидоза не имеет более выраженного эффекта, чем применение данных лекарственных средств по отдельности.

ГЛАВА V

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Обсуждение результатов функционального исследования экспериментальной модели кардиопатического типа амилоидоза.

Амилоид, откладываясь в тканях и органах, может вызывать их функциональную недостаточность. При этом многообразие клинической симптоматики зависит от локализации процесса, распространенности и наличия осложнений.

В сердце амилоид откладывается чаще в левых отделах, при этом раньше поражаются ушки предсердий. Различают следующие формы амилоидных отложений в органе: мультифокальный массивный амилоидоз миокарда; диффузные межуточные отложения фибрилл амилоида; диффузный интерстициально-сетчатый амилоидоз; амилоидоз коронарных артерий, так называемый мультинодулярный стенозирующий коронарный амилоидоз.

Откладываясь в тканях сердца, амилоид вызывает постоянно прогрессирующую хроническую недостаточность кровообращения, что снижает качество жизни больных, приводя в конечной стадии к летальному исходу. Фибриллярные структуры амилоида наиболее часто локализуются в строме органа, что ведет к уплотнению и утолщению миокарда – так называемый «резиновый» миокард (Струков А. И., Серов В. В., 1995; Волошинова Е.В., Григорьева Е.В., Сажнова С.И., 2010; Roecken C, Sletten K., 2003; Sponarova J., Nystrom S.N., Westermark G.T., 2008; Yelda Bilginer, Tekin Akp, 2011).

С целью изучения патогенеза амилоидоза как общепатологического процесса и принципов его терапии, важным моментом является экспериментальное моделирование амилоидоза на животных (Закс Т.В., и

др., 2012; Rocken C., Schwotzer E., Linke R.P., 1996; Nishi S., Alchi B., Imai N., 2008; Obici L., et al., 2009).

В ранее созданных моделях использовались белые мыши и сирийские хомяки, на которых моделирование амилоидоза было весьма успешным, однако для этого требовалось длительное многократное введение амилоидогена, что в свою очередь затрудняло процесс и приводило к высокой летальности животных (Заалишвили Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., 2005; Гиоева З.В., 2007; Пухова И.У., 2008; Габуева А.А., 2010; Беликова А.Т., 2013).

Учитывая небольшие размеры животных, исследование гемодинамических показателей становилось весьма затруднительным из-за малого калибра центральных сосудов, в связи с чем, в эксперименте решено было использовать более крупных животных – крыс. Ранее считалось, что моделирование экспериментального амилоидоза у крыс является крайне затруднительным из-за особенностей обмена веществ. В связи с этим, нами было принято решение использовать старых особей, так как на фоне сенильной брадитрофии и иммунодепрессии была более обоснованной вероятность получения модели кардиопатического типа амилоидоза (Лутай М.И., и др., 2013; Nakamura T., Higashi S.I., Tomoda K., 2007; Monica Garcia-Alloza et al., 2009).

Эксперименты проводились на старых (возраст 18–24 мес.) крысах массой 300–350г. При этом использовались только самцы для исключения возможных гормональных циклов, отмечающихся у самок.

Первая модель кардиопатического типа амилоидоза создавалась путем однократного введения равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда по 0,2 мл в подмышечные и паховые области слева и справа, а также внутрибрюшинно. Спустя 60 дней после введения амилоидогена у животных изучались показатели системной гемодинамики,

после чего они забивались тиопенталом натрия, в последующем ткани крыс подвергались морфологическому изучению.

В результате проведенных экспериментов были получены доказательства развития у подопытных животных кардиопатического типа амилоидоза. Отмечались достоверные изменения по сравнению с интактной группой животных в виде снижения ударного и сердечного индексов, а также повышения удельного периферического сосудистого сопротивления при этом показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений значительно не изменялись.

Морфологическим подтверждением процесса явились отложения β -фибриллярных структур амилоида в основном в миокарде, и в меньшей степени в других органах.

Учитывая положительные результаты получения амилоидоза у крыс, было решено, получить более специфичную модель амилоидной кардиопатии за счет усиления аутоиммунной реакции. Для этого к амилоидогену первой модели был добавлен гомогенат миокарда крыс. При этом способ и пути введения остались прежними.

Для получения второй модели экспериментальным животным вводилась смесь, состоящая из 40% нативного яичного альбумина, 40% адьюванта Фрейнда и 20% гомогената миокарда крыс по 0,2 мл в 5 точек инъекций – в паховые и подмышечные области слева и справа подкожно и внутрибрюшинно. Изучение показателей гемодинамики также производилось спустя 60 дней после введения амилоидогена. В результате полученная модель амилоидоза отличалась повышенной тропностью непосредственно к тканям сердца, о чем свидетельствуют более выраженные альтеративные изменения в миокарде, связанные с отложением в них амилоида по сравнению с первой моделью, и в то же время значительно менее выраженные изменения в других органах. При этом показатели системной гемодинамики имели тенденцию к большему снижению

сердечного и ударного индексов, а остальные показатели значительных отличий не имели в сравнении с первой моделью.

5.2. Обсуждение результатов контрольного исследования влияния ацизола и янтарной кислоты на функциональное состояние внутренних органов у интактной группы крыс.

Выявленное отсутствие статистически значимых отличий исследуемых показателей от интактной группы животных при контрольном исследовании функционального состояния гемодинамики у интактных крыс, получавших ацизол и янтарную кислоту, свидетельствует о профилактическом влиянии последних лишь в условиях патологии, что согласуется с результатами многих исследователей (Брин В.Б. и др., 2008; Стратиенко Е.Н. и др., 2009; Кокаев Р.И. и др., 2010; Зайцева М.А., 2011; Шейман Б.С., и др., 2013).

5.3. Обсуждение результатов функционального исследования экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза ацизолом и янтарной кислотой на фоне моделей кардиопатического типа амилоидоза.

Предпринятые во многих исследованиях попытки лечения амилоидоза, несмотря на некоторые успехи в данном вопросе по настоящее время, положительных результатов не принесли, однако в ряде работ имеются сведения о возможности проведения профилактики (Заалишвили Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., 2005; Гюева З.В., 2007; Пухова И.У., 2008; Габуева А.А., 2010; Беликова А.Т., 2013), что говорит о целесообразности изучения в данном контексте ацизола и янтарной кислоты (Баринов В.А., и др., 2011). Для этого были проведены три серии опытов, в которых профилактика проводилась использованием изолированно ацизола и янтарной кислоты, а также их сочетанием.

Способ профилактики амилоидной кардиопатии ацизолом.

На фоне моделирования амилоидной кардиопатии с первого дня после введения амилоидогена животным ежедневно вводился ацизол через зонд в желудок в виде 3% раствора из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела. Спустя 60 дней, при анализе гемодинамических показателей, выявлены изменения относительно групп с экспериментальной амилоидной кардиопатией. Отмечена тенденция к повышению среднего артериального давления, сердечного и ударного индексов, а также к снижению удельного периферического сосудистого сопротивления, что совпадает с предшествующими результатами различных исследователей, изучавших действие ацизола при разных патологических процессах (Брин В.Б. и др., 2008; Кокаев Р.И., 2010).

Способ профилактики амилоидной кардиопатии янтарной кислотой.

Экспериментальным животным вводилась янтарная кислота интрагастрально через зонд в дозе 1,5 ммоль/кг ежедневно на протяжении 60 дней один раз в день, на фоне однократного введения равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций – в подмышечные и паховые области слева и справа, а также внутрибрюшинно.

При изучении показателей системной гемодинамики изменения были схожи с результатами, полученными при проведении профилактики ацизолом, и заключались в тенденции к повышению среднего артериального давления, сердечного индекса, ударного индекса и к снижению удельного периферического сосудистого сопротивления.

Морфологическим подтверждением профилактического эффекта монотерапии ацизолом и янтарной кислотой при моделировании амилоидной кардиопатии является снижение у животных количества конгофильных структур амилоида в тканях сердца, восстановление структуры

кардиомиоцитов, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы с признаками очаговой реваскуляризации стромы, по сравнению с моделями кардиопатического типа амилоидоза (Серов В. В., 1977, 1995; Гюева З.В., 2008).

Способ профилактики амилоидной кардиопатии методом сочетанного применения ацизола и янтарной кислоты.

Животным интрагастрально через зонд вводились 3% раствор ацизола из расчета 30 мг/кг массы тела и янтарная кислота из расчета 1,5 ммоль/кг поочередно через день в течение 60 дней на фоне предварительного однократного введения амилоидогена.

При изучении гемодинамических изменений также отмечалась тенденция к повышению показателей сердечного и ударного индексов, также как и к снижению удельного периферического сосудистого сопротивления по сравнению с амилоидными животными. Относительно показателей в группах, где проводилось изолированное введение ацизола или янтарной кислоты гемодинамические показатели достоверно не изменялись.

При морфологическом изучении определялось значительное снижение конгофильности с восстановлением поперечной исчерченности кардиомиоцитов и более выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с наличием амилоидокластов, что в свою очередь свидетельствует о выраженном профилактическом эффекте.

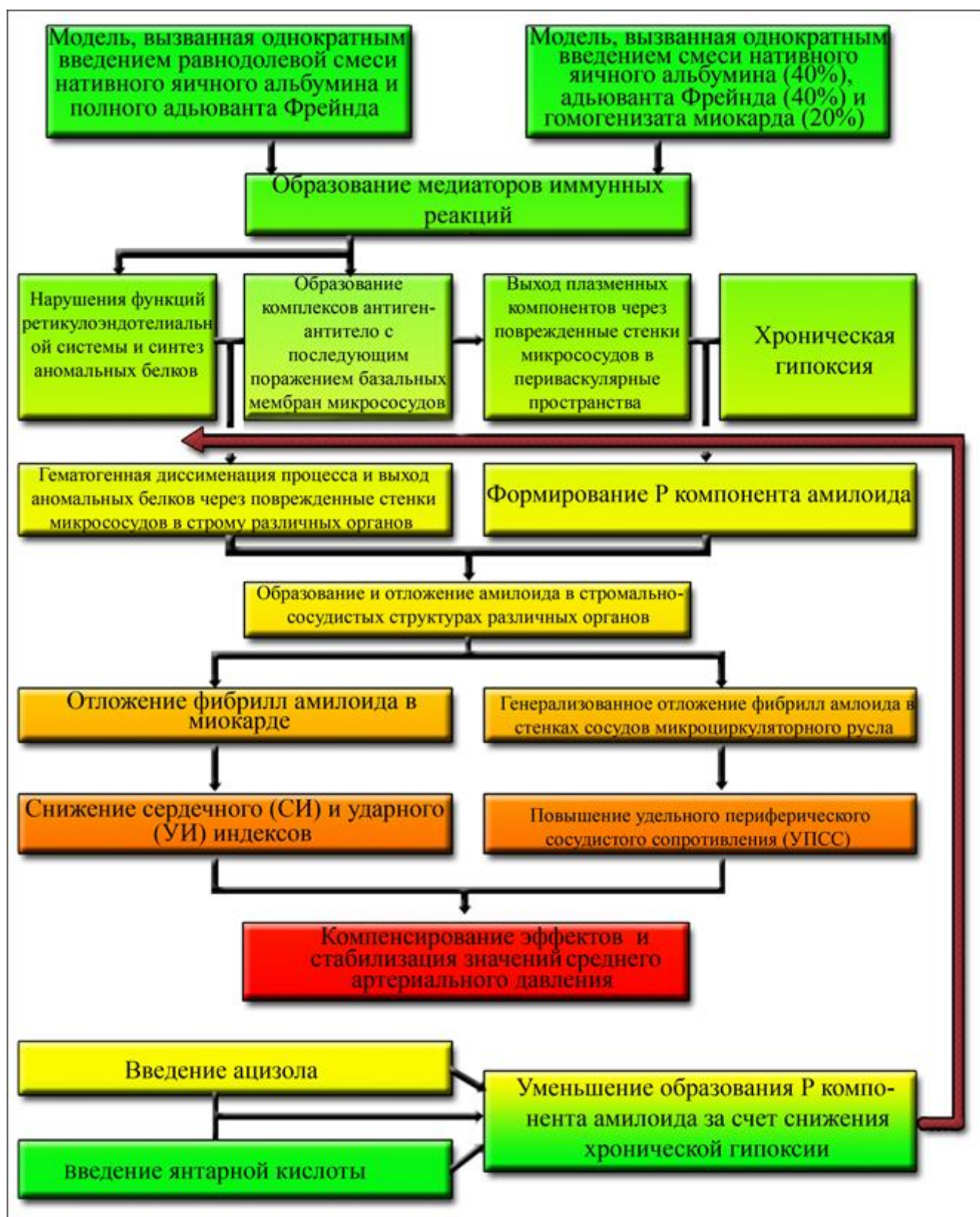


Рисунок 5.3.1. Патогенетическая схема механизмов развития моделей экспериментального кардиопатического типа амилоидоза и влияние ацизола и янтарной кислоты.

На представленной схеме продемонстрированы патогенетические звенья развития модели амилоидоза, а также механизм действия ацизола и янтарной кислоты, заключающийся в протекторном воздействии на стенки сосудов и уменьшении выхода аномальных белков из сосудистого русла и снижении гипоксии. За счет чего уменьшается образование Р компонента амилоида, а следовательно, амилоидные массы откладываются в органах и тканях в меньшей степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фибриллы амилоида, откладываясь в органоспецифических и стромально-сосудистых структурах сердца, могут привести к его функциональной недостаточности, заключающейся в прогрессирующем нарушении кровообращения, что сказывается на качестве жизни больных, зачастую приводя к фатальным последствиям.

Тяжелое поражения и инвалидизация, практически отсутствие эффективных мер профилактики и лечения, многообразие висцеральных проявлений и нерешенные до сих пор вопросы этиологии и патогенеза, способствуют продолжению поиска способов профилактики и лечения амилоидоза – стромально-сосудистого диспротеиноза, относящегося к разряду трудноизлечимых общепатологических процессов.

Трудность лечения амилоидоза заключается не только в его химической инертности, но и в иммунологической толерантности амилоидных фибрилл. Согласно мутационной теории, мутирующие клетки не распознаются иммунокомпетентной системой и не элиминируются, так как амилоидные фибриллы представляются чрезвычайно слабыми иммуногенами. Возникает иммунологическая толерантность к фибриллярному белку амилоида, что является причиной безудержного прогрессирования амилоидоза как общепатологического процесса. Несмотря на то, что диагностика амилоидоза остается сложной и трудной задачей, в настоящее время возможности её все же значительно расширились. В этом контексте важно подчеркнуть, что диагностика амилоидоза зиждется не только на профессионализме врача клинициста и патологоанатома, но и на результатах экспериментальных исследований. Эти данные в совокупности в значительной мере решают судьбу раннего диагноза и далекого прогноза заболевания.

До последнего времени профилактика и терапия амилоидоза в основном носили эмпирический характер или проводились с учетом лишь одного из возможных патогенетических факторов. Попытки теоретического обоснования

возможностей профилактики и лечения амилоидоза были сделаны сравнительно недавно и, главным образом, экспериментальным путем (Заалишвили Т.В., Брин В.Б., Логунова Л.В., 2005; Гиюева З.В., и др., 2007; Гиюева З.В., 2007; Брин В.Б., Козырев К.М., Пухова И.У., 2008; Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М., 2009; Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М., 2013).

В этом контексте, подходы к коррекции экспериментального амилоидоза должны включать следующие моменты: воздействие на некоторые ключевые патогенетические факторы, вызывающие амилоидоз; влияние на внутриклеточный синтез амилоида; торможение внеклеточной преципитации фибрилл амилоида; воздействие препятствующее соединению фибрилл амилоида с другими плазменными белками, принимающими участие в образовании амилоида; и, наконец, стимуляция рассасывания фибриллярных белков амилоида.

По данным наших исследований, амилоид наиболее часто обнаруживался в строме миокарда, это приводило к его уплотнению и утолщению («резинный миокард»), что согласуется с литературными сведениями (Струков А. И., Серов В. В., 2010; Волошинова Е.В. и др., 2010; Roecken C, Sletten K., 2003; Sponarova J., Nystrom S.N., Westermark G.T., 2008; Yelda Bilginer, Tekin Akp, 2011).

С целью изучения патогенеза амилоидоза как общепатологического процесса и принципов его терапии, как уже указывалось, важным моментом является экспериментальное моделирование изучаемого патологического процесса (Закс Т.В. и др., 2012; Rocken C., Schwotzer E., Linke R.P., 1996; Nishi S., Alchi B., Imai N., 2008; Obici L. et al., 2009). В предшествующих экспериментальных исследованиях с использованием белых мышей и золотистых сирийских хомяков, удавалось получить различные органоспецифические модели амилоидоза (Заалишвили Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., 2005; Гиюева З.В., 2007; Пухова И.У., 2008; Габуева А.А., 2010; Беликова А.Т., 2013), однако это сопровождалось трудностями, связанными с

высокой летальностью животных из-за длительного многократного введения амилоидогена.

Известно, что на животных с небольшой массой трудно, а зачастую и невозможно измерить гемодинамические показатели, вследствие малого просвета магистральных сосудов, в связи с чем, в эксперименте решено было использовать более крупных животных – крыс, хотя есть мнение, что моделирование на крысах экспериментального амилоидоза является несколько затруднительным из-за высокого уровня интенсивности обмена веществ (Лутай М.И., и др., 2013; Nakamura T., et al., 2007; Monica Garcia-Alloza et al., 2009). Поэтому нами было принято решение использовать старых особей, так как на фоне сенильной брадитрофии и иммунодепрессии является более обоснованной вероятность получения модели, в частности кардиопатического типа амилоидоза. Эксперименты проводились на старых (возраст 18-24 мес.) крысах массой 300-350г. При этом использовались только самцы для исключения возможных гормональных циклов, отмечающихся у самок.

Результаты настоящих исследований проиллюстрированы в патогенетической схеме, в которой наглядно показаны полученные впервые две модели экспериментального кардиопатического типа системного амилоидоза. Первая модель вызвана путем однократного введения равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда в 5 точек инъекции.

Учитывая положительные результаты получения амилоидоза у крыс, было решено получить более специфичную модель амилоидной кардиопатии за счет усиления аутоиммунной реакции. Для этого к амилоидогену первой модели был добавлен гомогенат миокарда крыс. При этом способ и пути введения остались прежними.

Оба способа, возможно, способствовали образованию медиаторов иммунных реакций, ведущих к формированию комплексов антиген-антитело с последующим поражением базальных мембран преимущественно сосудов

системы микроциркуляции, к нарушению функций ретикулоэндотелиальной системы с синтезом аномальных белков, предшественников амилоида, что в свою очередь, на фоне хронической гипоксии, могло приводить к развитию амилоидоза (рис. 5.3.1.).

Таким образом, в результате проведенных экспериментов были получены функциональные доказательства возможности развития у старых крыс экспериментального кардиопатического типа системного амилоидоза. По сравнению с интактной группой, у животных отмечались достоверные изменения в виде снижения ударного и сердечного индексов, а также повышения удельного периферического сосудистого сопротивления, из-за корреляции которых, показатели среднего артериального давления существенно не изменялись, тогда как, показатели частоты сердечных сокращений оставались на одном уровне.

Таким образом, в результате применения смеси нативного яичного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс можно получить органоспецифический кардиопатический тип системного амилоидоза.

Результаты данного научного исследования имеют не только теоретическое, но и прикладное значение, так как способствуют приобретению новых знаний по разработке и внедрению оригинальных способов профилактики моделей экспериментального кардиопатического типа системного амилоидоза ацизолом и янтарной кислотой с рекомендацией их для клинической апробации.

Общие выводы:

1. Однократное применение равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда по 0,2 мл в 5 точек инъекции у старых (18-24 мес.), вызывает развитие экспериментальной модели амилоидоза.
2. Добавление гомогената миокарда крыс к смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда, усиливает поражение на миокард крыс, и как следствие, приводит к более выраженной амилоидной кардиопатии со значительно меньшими изменениями в других органах, что подтверждает преимущество данного способа получения модели кардиопатического типа амилоидоза.
3. При исследовании основных показателей гемодинамики у крыс с экспериментальными моделями амилоидоза, отмечается достоверное снижение сердечного индекса и ударного индекса, что свидетельствует о снижении сократительной функции миокарда, вследствие развития амилоидоза сердца.
4. Достоверное повышение уровня удельного сосудистого периферического сопротивления указывает на снижение эластичности периферических сосудов из-за отложения фибриллярных белков амилоида в стенках сосудов и периваскулярных пространствах. В ходе исследования значения среднего артериального давления практически не изменялись, так как снижение сократимости миокарда компенсировалось за счет увеличения показателей удельного периферического сосудистого сопротивления.
5. Результаты функционально-морфологических исследований сердца, легких, печени, селезенки, почек, толстой кишки и десен свидетельствуют о положительных профилактических эффектах ацизола и янтарной кислоты, как по отдельности, так и при их сочетании. Эффекты изолированного применения ацизола и янтарной кислоты практически аналогичны.

6. Результаты патоморфологического исследования внутренних органов крыс подтверждают возможность получения модели кардиопатического типа экспериментального системного амилоидоза, для получения которой целесообразнее применять сочетание нативного яичного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс.

Практические рекомендации.

1. Полученные модели кардиопатического типа экспериментального амилоидоза целесообразно рекомендовать для использования в научно-исследовательских лабораториях с целью изучения этиопатогенетических и функционально-морфологических аспектов амилоидоза и разработки способов его профилактики и лечения.
2. Данные наших исследований можно рекомендовать к применению в учебно-педагогическом процессе на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии и клинической фармакологии.
3. Полученные положительные эффекты от применения ацизола и янтарной кислоты дают возможность рекомендовать их в клинике для профилактики кардиопатического типа экспериментального амилоидоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Сывороточный амилоидный белок АА – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Туберкулез и болезни легких.–2011.–№2. – С. 3–8.
2. Абрикосов А.И., Аничкова Н.Н. О рассасывании амилоида при помощи гигантских клеток у человека // Сборник, посвященный 25–летию научной деятельности, т. 1, М. – Л., 1935, С. 14–17.
3. Амбарцумян С.В. Системный амилоидоз при периодической болезни. // Медицинские новости.– 2012. –№ 8. –С. 71–73.
4. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Гемодинамические показатели при лазерофорезе янтарной кислотой у больных сахарным диабетом II типа // Международный журнал экспериментального образования.– 2012. –№ 6.– С. 31–32.
5. Антипова О.В., Калягин А.Н., Стойко А.С., Черных С.Ю., Григорьевна Т.В., Стельмах Ю.Л., Батыгова М.Я. Применение ритуксимаба у больной с вторичным амилоидозом.// Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. –Т. 104.– № 5.– С. 131–133.
6. Ардашев В.Н., Н.П.Потехин, О.А.Рукавицын и др. Случай первичного амилоидоза // Клин.мед.–2006.– 6.–С.56–59.
7. Баранов В.Н. Тонкая структура амилоида // Бюл. exper. биол., 1973, № 9, С. 119–121.
8. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с янтарной кислотой. // Вестник новых медицинских технологий. –2012. –№ 4. –С. 53–55.

9. Баранов А.В., Ягофиров А.К. Первичный изолированный амилоидоз бронхолегочной системы (клиническое наблюдение) // Альманах клинической медицины. –2007.– № 16.– С. 28–29.
10. Баринов В.А., Алексанин С.С., Радионов И.А., Шантырь И.И. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.–2011.– № 1. –С. 14–19.
11. Бармашева А.А., Семернин Е.Н., Кузнецова И.А., Ширшова Н.А., Рыбакова М.Г., Шляхто Е.В., Орехова Л.Ю., Гудкова А.Я. Локальный амилоидоз в ротовой полости у больных воспалительными заболеваниями пародонта и хронической сердечной недостаточностью // Артериальная гипертензия.– 2010.– Т. 16.– № 1.– С. 88–92.
12. Бармашева А.А., Кузнецова И.А., Семернин Е.Н., Рыбакова М.Г., Орехова Л.Ю., Гудкова А.Я. Выявление амилоидоподобных отложений в полости рта у больных с генерализованным пародонтитом и сердечно–сосудистыми заболеваниями // Сборник научных трудов Sworld.– 2012.– Т. 30.– № 1.– С. 29–35.
13. Барсуков А., Шустов С., Шкодкин И. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз сердца: трудности дифференциальной диагностики // Врач.– 2005. – №10.– С. 42–46.
14. Бейн Б.Н., Драверт Н.Е., Исаков А.В., Пугачев Ю.А., Исаков Ю.А. Случай ишемического инсульта у больной с кардиопатическим вариантом системного амилоидоза. // Вятский медицинский вестник.–2008. № 2.– С. 35–39.
15. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М. Новая модель экспериментального амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник.– 2011. – №2 (125). – С. 12–15.

16. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К. М. Функционально-морфологическая характеристика экспериментального системного амилоидоза нефропатического типа. // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, №2. – С. 122–133.
17. Беликова А.Т., Брин В.Б., Закс Т.В., Козырев К. М. Влияние галавита на функционально–морфологическое состояние почек, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при нефропатическом типе генерализованного амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник.– 2012. – № 3(132). – С. 30–36.
18. Беликова А.Т. Новая модель экспериментального генерализованного амилоида нефропатического типа // «Молодые ученые медицины»: Тезисы докладов десятой научной конференции молодых ученых. – Владикавказ, 2011 г. – С.8–10.
19. Бичурина Д.М., Чернова Ю.В. Характеристика пациентов с системным амилоидозом // Бюллетень медицинских интернет-конференций.– 2013.– Т. 3.– № 2.–С. 134.
20. Бичурина Д.М., Чернова Ю.В.// Миеломная нефропатия Бюллетень медицинских интернет-конференций.–2013.– Т. 3. –№ 2.– С. 154.
21. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения // Изд–во Ростовского университета, 1984.–88с.
22. Брин В.Б., Козырев К.М., Пухова И.У. Функционально–морфологическая характеристика экспериментальной модели амилоидной нефропатии // Вестник новых медицинских технологий.–2008.– Т.15. –№2.– С.–33–34.
23. Брин В.Б., Митчиев А.К., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В., Заалишвили Т.В. Влияние ацизола на патоморфологические изменения тканей почек и миокарда у крыс, состояние процессов перекисного окисления липидов

при парентеральном и интрагастральном введении ацетата свинца. // Кубанский научный медицинский вестник.– 2008.– № 5.– С. 37–41.

24. Брин В.Б., Кокаев Р.И., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В. Возможности профилактики токсических эффектов кадмия металлокомплексом соли цинка – ацизолом // Вестник новых медицинских технологий.–2008.–Т. XV. –№ 4.–С. 213–216.
25. Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т., Митциев А.К., Пронина Н.В. Влияние ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий.–2008. –Т. 15. – № 03. – С. 21–22.
26. Брин В.Б., Митциев А.К., Пронина Н.В., Бабаниязов Х.Х. Влияние ацизола на почечные проявления хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. –2008. – Т. 15. – № 03. – С. 25–27.
27. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо–Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. – Заявка № 2010146365/14, 13.11.2010; опубл. 27.03.2012 // Бюл.– 2012. – № 9. Патент на изобретение № 2446482 Российская Федерация. (51) МПК G09B23/28 (2006.01). Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных
28. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо–Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. – Заявка № 2011112243/14, 30.03.2011; опубл. 20.01.2013 // Бюл. – 2013. – № 2. – Патент на изобретение № 2473133 Российская Федерация. (51) МПК G09B23/28 (2006.01). Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных

29. Брин В.Б. Беликова А.Т., Козырев К.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. – Заявка № 2011111891/14, 29.03.2011; опубл. 20.01.2013 // Бюл. – 2013 Патент на изобретение № 2473134 Российская Федерация. (51) МПК G09B23/28 (2006.01). Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных /– № 2.
30. Булаева Н.И., Голухова Е.З., Машина Т.В., Шумков К.В. Амилоидоз сердца: клинический случай и литературная справка // Креативная кардиология. –2012. – № 2. – С. 85–89.
31. Булаева Н.И., Голухова Е.З., Машина Т.В., Шумков К.В. Амилоидоз сердца: клинический случай и литературная справка // Креативная кардиология. – 2012. – № 2. – С. 85–89.
32. 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 подходы к определению органных поражений при AL–амилоидозе // Научно–практическая ревматология. – 2012. – № 1. – С. 83–90.
33. Верхогляд, И. В., Галлямова Ю.А. Амилоидоз кожи // Вестник последипломного медицинского образования.–2007.–№1.–С. 59–63.
34. Волошина Е.В., Ребров А.П. Александрова Н.Л. Опыт успешного применения статинов в комплексной терапии нефротического синдрома у больного с AL–амилоидозом / Терапевтический архив. – 2006. –Т. 78. – № 5. – С. 71–73.
35. Волошинова Е.В., Лобанова О.С., Никитина Н.М. Случай системного амилоидоза у больного с тофусной подагрой // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. –С. 78–79.

36. Волошинова Е.В., Григорьева Е.В., Сажнова С.И., Ребров А.П. Клинические варианты системного амилоидоза с поражением миокарда и трудности его диагностики // Клиническая нефрология. –2010. –№ 3. – С. 72–75.
37. Волошинова Е.В., Григорьева Е.В., Бичурина Д.М. Характеристика пациентов с системным амилоидозом в Саратовской области. // Нефрология и диализ. – 2013. –Т. 15. –№ 4. –С. 379.
38. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Морфофункциональные изменения миокарда кролика при воздействии общей вибрации и после фармакологической защиты янтарной кислотой. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. –2010. – № 3. – С. 196–202.
39. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние сульфидной воды «РЕДАНТ-4Р» на функциональное состояние почек при нефропатическом типе генерализованного амилоидоза // Владикавказский медико-биологический вестник. –2009. –Т. IX. –№ 15–16. – С. 101а–104.
40. Габуева А.А. Функционально–морфологическая характеристика и экспериментальная профилактика развития модели нефропатического амилоидоза у крыс. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Владикавказ, 2011.
41. Гиоева З.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние милдроната на формирование структурно–функциональных признаков экспериментального кардиопатического амилоидоза. Вестник МАНЭБ, – 2007. –Т.12.–№3.–С.58–65.
42. Гиоева З.В., Заалишвили Т.В., Козырев К.М., Брин В.Б.; Патент 2306617 Российская Федерация МПК G09В 23/28. Способ моделирования

экспериментального амилоидоза у животных // Заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская Гос. мед. академия» Федеральн. агенства по здравооохр. и соц. разв. – Заявка № 2006113109/13, 18.04.2006; опубл. 20.09.2007// Бюл.–2007. – №26.

43. Гиоева З.В. Патогенез и экспериментальная терапия модели первичного амилоидоза кардиопатического типа // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кубанский государственный медицинский университет. Владикавказ, 2008.
44. Гунина Л.М. Обоснованность использования композиций на основе янтарной кислоты в спорте высших достижений // Педагогика, психология и медико–биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2012. – № 5. – С. 50–54.
45. Долженко А.В., Козьменных В.С., Колотова Н.В., и др. Синтез и антибактериальная активность некоторых амидов и ацилгидразидов янтарной кислоты // Хим.фарм.журн.–2003.–N5.–С 10–12.
46. Джумабаева Б.Т., Суханова Г.А., Баженова Е.В. и др. Нарушения гемостаза как причина повышенной кровоточивости у больного с системным амилоидозом AL типа // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. –№ 2. – С. 60–64.
47. Евглевский А.А., Скибин Ю.В., Воробьева Н.В., Швец О.М., Евглевская Е.П. Теоретическое и практическое обоснование применения инъекционного препарата на основе янтарной кислоты при алиментарном ацидозе и кетозе высокопродуктивных коров // Ветеринарная патология. – 2011. –№ 3. –С. 67–70.
48. Енисеева Е.С., Реут Ю.А., Овчаренко Е.Я., Педько М.Г., Скоморовская М.Б., Каня О.В. Массивный геморрагический синдром при первичном амилоидозе (описание случая) // Сибирский медицинский журнал. –2008. –Т. 77. –№ 2. –С. 80–82.

49. Емельянова А.С., Лупова Е.И. Повышение адаптационных возможностей коров первотелок к острому стрессу с использованием метаболита «янтарная кислота» // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П.А. Костычева. – 2012. – № 4 (16). – С. 25–26.
50. Ермилов В.В., Тюренков И.Н., Нестерова А.А., Загребин В.Л. Болезнь Альцгеймера и геронтоофтальмологические заболевания в аспекте амилоидогенеза. // Архив патологии. –2013. –Т. 75. –№ 2. –С. 37–42.
51. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз // Фарматека. –2012. – № 9 (242). – С. 10–16.
52. Заборова В.А., Груша Я.О., Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидная болезнь (кожные и системные проявления) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 6. –С. 8.
53. Заалишвили Т.В. Лечебно–профилактическое влияние милдроната на основные морфофункциональные показатели почек при экспериментальном амилоидозе у белых мышей при отсутствии существенного влияния на те же показатели здоровых мышей // V конференция молодых ученых (28–30 сентября 2004г.). Тезисы докладов. – Нальчик: Изд-во КБНЦ РАН, 2004. – С. 58–60.
54. Заалишвили Т.В., Брин В.Б., Логунова Л.В., Епхиев А.А. Применение милдроната в комплексном лечении экспериментального амилоидоза // Материалы научно–практич. конф., посв. 100–летию со дня рождения проф. Н.С. Гурциева. – Владикавказ. – 2005. – С. 68–69.
55. Заалишвили Т.В., Козырев К.М. Способы моделирования амилоидоза у экспериментальных животных // Успехи современного естествознания. Издательство Академии Естествознания, М. – 2005. – №. 2 . – С. 78 – 79.

56. Заалишвили Т.В., Козырев К.М. Фармакологические свойства 3-(2,2,2-три- метилгидразиний) пропионата (милдроната) и области его применения // Успехи современного естествознания. Издательство Академии Естествознания, М.– 2004. – № 11. – С. 27.
57. Заборова В.А., Груша Я.О., Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидная болезнь (кожные и системные проявления) // Российский журнал кожных и венерических болезней. –2007. –№ 6. –С. 8–13.
58. Закс Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Соколовский Н.В. Патофизиологическая и гистоструктурная оценка модели кардиопатического типа экспериментального амилоидоза. Влияние мелаксена // Вестник новых медицинских технологий – 2012 – т. XIX, –№ 4. –С 138–143.
59. Закс Т.В., Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К. М. Патогистологическая характеристика экспериментального амилоидоза у золотистых сирийских хомяков. Влияние мелаксена. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 151–154.
60. Захарова Е.В. Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз // Лечащий врач.–2004.–N3.–С.60–65
61. Золотых, М. А. Применение инфузий янтарной кислоты для коррекции почечной ишемии у больных острым гнойным пиелонефритом // Урология.–2007.–|6.–С.31–36
62. Зайцева М.А. Фармакологическая активность препарата «Ацизол» при экспериментальном инфаркте миокарда // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 15 (134). – С. 59–63.
63. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Леженина Н.Ф., Каштанова И.С. Оценка эффективности ацизола в комплексном лечении острых отравлений оксидом углерода // Микроэлементы в медицине. –2010. Т. 11. –№ 1. – С. 53–56.

64. Карташова М.Г., Прокофьев А.А., Лобанова Т.А., Бобров М.А. Вторичный местный амилоидоз кожи по типу амилоидного лишая. // Российский журнал кожных и венерических болезней. –2011. –№ 3. –С. 17–23.
65. Кириченко А.А., Кроткова И.Ф. Изолированный амилоидоз сердца // Consilium Medicum. –2012. –Т. 14. –№ 10. –С. 128–130.
66. Кичигина О.Н., Салтыков Б.Б. Первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца и желудочно–кишечного тракта // Архив патологии. – 2011. –Т. 73. – № 3. –С. 59–61.
67. Кисиева З.А., Закс Т.В., Козырев К.М. Патоморфологическая характеристика новой модели экспериментального амилоидоза нефропатического типа у золотистых сирийских хомяков. // Вестник новых медицинских технологий. –2013. –Т. 20. –№ 1. –С. 109–113
68. Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние милдроната и ацизола на основные процессы мочеобразования и экскрецию электролитов у сирийских золотистых хомяков с моделью экспериментальной амилоидной нефропатии // Современные проблемы науки и образования. –2014. –№ 2. – С. 383.
69. Кожевникова Н.В., Галиуллина Т.Н. Влияние совместного применения ацетилсалициловой и янтарной кислот на эндотелиальную дисфункцию у больных с ИБС и ХСН // Практическая медицина. –2011. – № 50. – С. 31–34.
70. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. // Клиническая медицина. М.: «Медицина», –2005. –С.12–20.
71. Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Морфобиохимические особенности β -амилоидозов мозга у долгожителей. //Вестн. РАМН. – 2002.–№ 7.– С.3 – 9.

72. Козырев К.М., Тутаева З.Р. Патогенез и клинико–морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа //Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т.ХІІ, №3–4.– С.120 – 124.
73. Козырев К.М., Салбиев К.Д., Березов Т.Т. Морфобиохимические аспекты старческого амилоидоза. – Владикавказ: Проект–Пресс, –2006.–232с.
74. Козырев К.М., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Морфологические и биохимические особенности бета–амилоидозов мозга у долгожителей. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2001. –№ 2. –С. 16–22.
75. Кокаев Р.И., Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В. Гематологические и антиоксидантные эффекты ацизола на фоне хронической интоксикации хлоридом ртути в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. –Т. 17. – № 3. – С. 69–71.
76. Коканова Н.А. Изучение взаимосвязи структуры и функции маутнеровских нейронов золотой рыбки при действии амилоида // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук.– Пущино. –2011
77. Комяков Б.П., Идрисов Ш.Н., Ким В.Е. Амилоидоз уретры // Урология. – 2011. –№ 3. –С. 71–72.
78. Курбатов Д.Г., Дубский С.А., Лепетухин А.Е., Маканин М.А., Горохов М.А., Талер Н.А., Шварц Я.Г. Заместительная буккальная уретропластика протяженной стриктуры при амилоидозе уретры.// Урология. –2013. –№ 3. –С. 98–101.
79. Куприянов И.Е., Фомин В.В. – Карл Рокитанский – выдающийся патоморфолог и первооткрыватель амилоидоза// Клиническая нефрология. –2013. –№ 1. –С. 78–80.

80. Кушников В.В. Прионные и неприонные амилоиды: изучение в дрожжевой модели // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ). Москва, 2008.
81. Лихачев С.А., Недзведь Г.К., Астапенко А.В., Чернуха Т.Н., Лущик А.В. Амилоидная полинейропатия – редкая разновидность диспротеинемических полинейропатий: описание клинического случая // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 7–15.
82. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефициты и принципы назначения иммуномодулирующей терапии // Качество жизни. Медицина. – 2005. – № 4. – С. 73–76.
83. Лутай М.И., Голикова И.П., Цыж А.В., Бугаенко В.В. Амилоидоз сердца: определение, диагностика, лечение. Клинический случай // Український кардіологічний журнал – 2013 № 1. – с. 124–138
84. Любченко П.Н. и др. Осложнение силикотуберкулеза амилоидозом внутренних органов // Пульмонология. – 2008. – 4. – С. 113–115
85. Маркиянова С.С., Котляров А.А., Ванькова Л.В. Эффективность солей янтарной кислоты при острой комбинированной патологии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 59–63.
86. Макаревич А.Э., Артишевская Н.И., Почтавец А.Ю., Лавринович О.А., Бабич Л.А., Зыкова И.О., Шкундич О.Е., Пальчик Н.А. Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение. // Медицинский журнал. – 2006. – № 4 (18). – С. 121–124.
87. Марусенко И.М., Авдеева Я.А. Вторичный амилоидоз у больных ревматоидным артритом. // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2011. – № 2. – С. 42–44.

88. Махонина О.В., Ермилов В.В. Роль амилоидоза глаза в патогенезе возрастной макулярной дегенерации. // Вестник новых медицинских технологий. –2011. –Т. 18. –№ 2. – С. 258–260.
89. Митрофанова Л.Б., Кудайбергенова А.Г., Антонова И.В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция // Артериальная гипертензия.–2009.–Т.15,№2. – С. 203–208
90. 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.
91. Мустафаев, Д. М. Первичный локальный амилоидоз гортани / Д. М. Мустафаев, В. И. Самбулов, П. В. Волкова // Вестник оториноларингологии. –2010.–№6. – С. 74–75.
92. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Селин В.Н., Ахмедов И.Н., Цагадаева С.Б., Исаев Э.В. Эндоларенгиальная холодноплазменная хирургия при первичном локальном амилоидозе гортани с распространением на верхнюю треть трахеи. // Российская оториноларингология. –2010. –№ 2. – С. 70–77.
93. Муравьев Ю.В., Раденска–Лоповок С.Г., Алексеева А.В., Любимова Е.Г., Новоселова Т.М. Необычное течение АА–амилоидоза у больной ревматоидным артритом // Научно–практическая ревматология. –2009. – № 2. –С. 73–75.
94. Мякоткин В.А., Муравьев Ю.В. и др. Значимость полиморфизма гена SAA1 в формировании АА–амилоидоза у больных ревматоидным артритом в московской популяции // Научно–практическая ревматология. –2012. – № 4 (53). –С. 40–43.

95. Назипова Д.А., Ибрагимов О.Б., Богоявленский В.Ф. и др. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто–тромбоцитарный гемостаз у больных атеросклерозом // Каз. мед. журн.–2004. №1– с 24–29.
96. Непомнящий В.Н., Кобзарь Е.А., Самусева Е.С. и др. Ренальный амилоидоз с нефротическим синдромом: некоторые клиничко–морфологические корреляции // Український журнал нефрології та діалізу = Украинский журнал нефрологии и диализа. –2012. –№ 1. –С. 27.
97. Никитина Е.В., Романова Н.К. Янтарная кислота и её соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы // Вестник Казанского технологического университета. –2010. –№ 10. –С. 375–381.
98. Николаенкова Л.И., Михалик Д.С., Вишневский С.Е., Жуков Г.В., Фроленков В.В., Ширяева Н.В., Кречикова Д.Г. Случай вторичного амилоидоза при болезни Бехтерева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. –№ 1. –С. 62–64.
99. Новикова О.Н., Руденко Е.А., Алексеева Н.В., Забозлаев Ф.Г. Сложности диагностики амилоидной кардиопатии. Случай из практики // Клиническая практика. –2014. –№ 1 (17). –С. 38–43.
100. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Окишева Е.А. Первичный идиопатический AL–амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение) // Consilium medicum. Кардиология–2007.–Т.9, №11.–С.115–121.
101. Орлова Н.В., Гундорова Л.В., Кривоносов В.В., Чукаева И.И., Соловьева М.В. Клинический случай: первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца. // Лечебное дело. – 2013. –№ 3. –С. 85–90.
102. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. –2010. –№ 1. –С. 67–68.

103. Пирузян Л.А., Лексина Л.А. – Переходы от физиологических показателей к патофизиологическим на примере амилоидоза и периодической болезни, инсулинозависимом сахарном диабете и болезни Альцгеймера. // Физиология человека. –2009. –Т. 35. –№ 1. –С. 107–120.
104. Повзун С.А., Кузнецова И.А. AL– амилоидоз, первоначально расценивавшийся как системный васкулит. // Архив патологии. –2013. –Т. 75. –№ 2. –С. 30–32.
105. Полозова Е.В., Шилов В.В., Радионов И.А. Оценка эффективности препарата ацизол при лечении острых отравлений угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей // Медицина критических состояний. –2010. –Т. 4. – № 4.– С. 14–18.
106. Полухина Е.В., Глазун Л.О. Возможности ультразвукового метода в диагностике амилоидной артропатии у пациентов, получающих заместительную терапию // Ультразвуковая и функциональная диагностика. –2014. –№ 2. –С. 65–74.
107. Пухова И.У., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние янтарной кислоты на функциональное состояние почек при нефропатическом типе генерализованного амилоидоза // Вестник МАНЕБ.– 2008.– Т.14, №3.– С.34–7.
108. Пухова И.У. Структурно–функциональная характеристика экспериментальной модели нефропатического типа системного амилоидоза // Актуальные проблемы медицины. Материалы 10–й юбилейной сессии, посвященной 70–летию СОГМА.–2009.С.–310–312.
109. Рамеев В.В. и др. Лечение амилоидоза // Врач.–2007.–6.–С.38–4.
110. Рамеев В.В. и др. Новые возможности диагностики и мониторинга течения AL–амилоидоза // Терапевтический архив.–2010.–Т. 82, №6. – С. 29–32.

111. Рыбакова М. Г. и др. Кардинальные проявления амилоидоза // Архив патологии.–2009.–Т.71. – №2. – С. 3–6.
112. Рыбакова М.Г., Семернин Е.Н., Гудкова А.Я., Кузнецова И.А.Кардиопульмональный амилоидоз // Архив патологии.– 2009. –Т. 71. – № 3. –С. 28–31.
113. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Варшавский В.А. и др. – Особенности течения АА–амилоидоза у больных ревматоидным артритом // Тер.архив.– 2006.–Т.78. –№5.–С.31–36.
114. Селиванова О.М., Галзитская О.В. Структурный полиморфизм и возможные пути образования амилоидных фибрилл на приеме белка инсулина обзор // Биохимия. – 2012. –№ 11. –С. 1478–1490.
115. Сковорцов В.В., Тумаренко А.В., Сковорова Е.М., Одинцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения амилоидоза. // Медицинский алфавит. – 2011. –Т. 1. –№ 2. –С. 38–42.
116. Смирнова А.Г. Оценка эффективности различных методов лечения AL–амилоидоза.//автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Санкт–Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. Санкт–Петербург, 2009.
117. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В., Кабисов О.Т., Пантелеева Н.В. Патофизиологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза.// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. –2012. –№ 1. – С. 78.
118. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Закс Т.В. Морфологическая характеристика модели экспериментального генерализованного амилоидоза у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. XV. № 23. С. 104-108.

119. Соколовский Н.В. Функционально–морфологическая характеристика экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза у крыс ацизолом и янтарной кислотой // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1; URL: www.science-education.ru/115-12250
120. Соломахина Н.И. [и др.] – Хроническая сердечная недостаточность у больных амилоидозом сердца // Клиническая медицина.–2009.–Т.87,№3. – С. 26–30.
121. Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Гурина О.П. Взаимосвязь проявлений поражения почек и концентрации белка–предшественника амилоида SAA в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом // Педиатр. –2012. –Т. 3. –№ 3. –С. 42–47.
122. Стратиенко Е.Н., Катунина Н.П., Петухова Н.Ф., Ромащенко С.В. Изучение антигипоксической активности новых соединений производных винилимидазола // Кубанский научный медицинский вестник. –2009. –№ 8. С. 79–80.
123. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. Учебник. Изд. 4–ое – М.: Медицина, 1995.
124. Сукало А.В., Кравцова Г.И., Краева С.С. Вторичный амилоидоз почек у девочки 10 лет с ювенильным ревматоидным артритом. // Медицинский журнал. –2002. –№ 2 (2). – С. 122–124.
125. Первичный амилоидоз: трудности диагноза. // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. –Т. 65. –№ 5. –С. 73–76.
126. Фомин В.В. и др. Некомпактный миокард левого желудочка, сочетающийся с бронхоэктатической болезнью, осложнившейся вторичным АА–амилоидозом с поражением почек // Терапевтический архив.–2010.–Т. 82, №1. – С. 73–77.

127. Чернова Ю.В., Бичурина Д.М. Опыт терапии первичного AL–амилоидоза. // Бюллетень медицинских интернет–конференций. –2014. –Т. 4. –№ 4. –С. 393.
128. Чеснокова Е.В., Волошинова Е.В., Новикова Л.С., Александрова Н.Л. Системный амилоидоз: особенности поражения миокарда по данным инструментальных методов исследования. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2009. –Т. 8. –№ 6S1. –С. 386–387.
129. Чиныбаева А.А., Мукажанова Г.А. Терапевтическая эффективность препаратов янтарной кислоты у больных нестабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2008. –Т. 7. –№ 22. –С. 403.
130. Шейман Б.С., Курик М.В., Волошина Н.А. и др. Некоторые аспекты механизмов действия гемического антигипоксанта ацизола в клинической практике и эксперименте// «ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА» – 2013 –№ 1– С.44.
131. Щаднева С.И., Пархоменко Ю.В., Белозерцева Л.В., Костроченко Л.М. Маски амилоидоза // Современные проблемы ревматологии. – 2012. –Т. 4. – № 4. –С. 32–42.
132. Adam Rumjon, Thomas Coats and Muhammad M Javaid Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis // Int J Nephrol Renovasc Dis. – 2012. – 5. – P. 37–43.
133. Altıparmak M.R., Pamuk O.N., Ataman R., Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end–stage renal failure: a single–centre experience from Turkey // Nephron Clin Pract. – 2004. – 98. – P. c119–c123.
134. Akamatsu Y., Ikegami R., Watanabe K., Kikui M. Induction of leukemia and amyloidosis in senile C57BL mice by oral feeding of 3–methylcholanthrene in olive oil solution // Gann. –1968. – Vol. 59, N 6. – P. 489–496.

135. Altieri P., Sau G., Cao R., Barracca A., Menneas A., Micchittu B., Cabiddu G., Esposito P., Pani A. Immunosuppressive treatment in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 Suppl. 8. – P. 2–9.
136. Amemori S., Iwakiri R., Endo H., Ootani A., Ogata S., Noda T., Tsunada S., Sakata H., Matzunaga H., Mizuguchi M., Ikeda Y., Fujimoto K. Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review // *J Gastroenterol* // 2006. – 41(5). – P. 444–9.
137. Bohne S, Sletten K, Menard R, et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsin B, K, and L. *J Pathol.* 2004; 203:528–537.
138. Benson M.D. The hereditary amyloidoses // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2003. – 17. – P. 909–927.
139. Bolle G., Guery B., Joly D., et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 375–381.
140. Benson M.D., Kincaid J.C. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy // *Muscle Nerve.* – 2007. – 36. – P. 411–423.
141. Benson M.D., James S., Scott K., Liepnieks J.J., Kluve–Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: a novel renal amyloid protein // *Kidney Int.* – 2008. – 74(2). – P. 218–222.
142. Berkun Y., Padeh S., Reichman B. et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever // *Semin Arthritis Rheum.* – 2007. – 37 (3). – P. 182–8.
143. Betteridge D.J. What is oxidative stress? // *Metabolism.* – 2000. – 49. – P. 3–8.

144. Bhak G., Choe Y.J., Paik S.R. Mechanism of amyloidogenesis: nucleation–dependent fibrillation versus double–concerted fibrillation // *BMB Rep.* – 2009. – 42. – P. 541–551.
145. Bilginer Y., Ayaz N.A., Ozen S. Anti–IL–1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease // *Clin Rheumatol.* – 2009. – 29. – P. 209–210.
146. Blank N., Lorenz H.M. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis // *Pathologie.* – 2009. – 30(3). – P. 219–225.
147. Bolle G., Guery B., Joly D. et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. Vol. 3. – 375–381.
148. Bulum T., Prkacin I., Cavrić G., Sobocan N., Skurla B., Duvnjak L., Bulimbasić S. Secondary (AA) amyloidosis in Crohn's disease // *Acta Med Croatica.* – 2011. – 65(3). – P. 271–8.
149. Charles L. Murphy M.S., Shuching Wang M.S., Daniel Kestler PhD, Christopher Larsen M.D., Don Benson M.D., Deborah T. Weiss B.S. and Alan Solomon M.D. Leukocyte Chemotactic Factor 2 (LECT2)–Associated Renal Amyloidosis: A Case Series // *Am J Kidney Dis.* – 2010. December. – 56(6). – P. 1100–1107.
150. Comenzo R.L., Zhou P., Fleisher M., Clark B., Teruya–Feldstein J. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light–chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins // *Blood* 2006. – 107(9). – 3489–91.
151. Cornwell G.G., Kyle R.A., Westermark P. et al. // *Amer. J. Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 618 – 623.

152. Cui D., Kawano H., Takahashi M. et al. Acceleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extracted from different species // *Pathol Int.* – 2002. – Vol. 52, N 1. – P. 40–45.
153. Elizabeth M. Brunt, Dina G. Tiniakos, Metabolic storage diseases: amyloidosis. *Clin Liver Dis* 8, 2004, P.915–930.
154. Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P., Gorevic P.D., Merlini G., Butrimiene I., Livneh A., Lesnak O., Puéchal X., Lachmann H.J., Obici L., Balshaw R., Garceau D., Hauck W., Skinner M. Eprosinate for AA Amyloidosis Trial Group: Eprodinate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis // *N Engl J Med.* – 2007. – 356. – P. 2349–2360.
155. Dember L.M: Amyloidosis–associated kidney disease // *J AmSocNephrol.* – 2006. – 17. – P. 3458–3471.
156. Dember L.M. Amyloidosis–associated kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – 20. – P. 469–472.
157. Drüeke T.B., Massy Z.A. Beta2–microglobulin // *Semin Dial.* – 2009. – 22. – P. 378–380.
158. Ebert E.C., Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – 103. – P. 776–787.
159. Elimova E., Kisilevsky R., Szarek W.A., Ancsin J.B. Amyloidogenesis recapitulated in cell culture: a peptide inhibitor provides direct evidence for the role of heparan sulfate and suggests a new treatment strategy // *FASEB J.* – 2004. – 18. – P. 1749–51.
160. El-Zoghby Z., Lager D., Gregoire J., Lewin M., Sethi S.: Intratubular amyloidosis // *Kidney Int.* – 2007. – 72. – P. 1282–1288.
161. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses // *Circulation* 2005. – 112(13). – P. 2047–60.

162. Farrer M., Kachergus J., Forno L., Lincoln S., Wang D.S., Hulihan M., Maraganore D., Gwinn-Hardy K., Wszolek Z., Dickson D. et al. Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications // *Ann Neurol.* – 2004. – 55. – P. 174–179.
163. Fatma Briki, Jérôme Vérine, Jean Doucet, Philippe Bénas, Barbara Fayard, Marc Delpech, Gilles Grateau and Madeleine Riès-Kautt Synchrotron X-Ray Microdiffraction Reveals Intrinsic Structural Features of Amyloid Deposits In Situ // *Biophys J.* – 2011. July 20. – 101(2). – P. 486–493.
164. Fernández Nebro A., Olivé A., Castro M.C., Varela A.H., Riera E., Irigoyen M.V., et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases // *Am Med.* – 2010. – 123. – P. 454–61.
165. Fernandez C., Figarella-Branger D., Alla P., Harle J.R., Pellissier J.F.. Colchicine myopathy: a vacuolar myopathy with selective type I muscle fiber involvement. An immunohistochemical and electron microscopic study of two cases // *Acta Neuropathol. (Berl).* 2002. – Feb. – Vol.103, N.2. – P.100–106.
166. Gejyo F., Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients // *Nephrology (Carlton).* 2003 Oct; 8 Suppl. 2. – S. 45–49.
167. Geluwe F., Dymarkowski S., Crevits I., et. al. Amyloidosis of the heart and respiratory system. *Eur Radiol* (2006) 16: 2358–2365.
168. Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., Hayman S. R. Amyloidosis Best Practice & Research Clinical Haematology Vol.18№4, pp.709–727, 2005.
169. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN (2005) Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 358:24–29.

170. Gillmore J.D., Lachmann H.J., Rowczenio D., Gilbertson J.A., Zeng C-H, Liu Z-H, Li L-S, Wechalekar A., Hawkins P.N. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis // J Am SocNephrol. – 2009. – 20. – P. 444–451.
171. Goette A, Roecken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender – dependent «arrhythmogenic substrate»? European Heart Journal (2004) 25, 1185–1186.
172. Goldsbury C., Frey P., Olivieri V., Aebi U., Muller S.A. Multiple assembly pathways underlie amyloid-beta fibril polymorphisms // J Mol Biol. – 2005. – 352. – P. 282–298.
173. Gosal W.S., Morten I.J., Hewitt E.W., Smith D.A., Thomson N.H., Radford S.E. Competing pathways determine fibril morphology in the self-assembly of beta2-microglobulin into amyloid // J Mol Biol. – 2005. – 351. – P. 850–864.
174. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F., Allanore Y., Berenbaum F., Fautrel B., Combe B., Durbach A., Sibilia J., Dougados M., Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidoses secondary to inflammatory arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – 48. – P. 2019–2024.
175. HadjSadek B., Radoui A., A. Hamany Z., Benamar L., Bayahia R., Ouzeddoun N. Renal amyloidosis: uncommon complication of sickle cell disease // Med Trop (Mars). – 2011. Apr. – 71(2). – P. 185–6.
176. Hassan W., Al-Sergani H., Mourad W., et al. Amyloid Heart Disease new Frontiers and Insights in Pathophysiology, Diagnosis, and Management . Tex Heart Inst J 2005;32:178–184.
177. Ikeda Shu-ichi Cardiac Amyloidosis : Heterogenous Pathogenic Backgrounds. Internal Medicine 2004; Vol.43, №12:1107–1114.

178. Imed Helal, Rym Goucha, Fethi Ben Hamida, Fethi Elyounsi, Hedi Ben Maiz, Adel Kheder. Renal AA amyloidosis in a patient with hereditary complete complement C4 deficiency. – 2011. – Volume: 22. – Issue: 5. – P. 1008–1011.
179. Inmaculada Macías Fernández, Antonia María Fernández Rodríguez, Sergio García Pérez Use of Etanercept in Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis: A Report of Two Cases? // *Reumatol Clin.* – 2011. – 7(6). – P. 397–400.
180. Jadoul M. Dialysis-related amyloidosis: importance of biocompatibility and age // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 Suppl. 7. – P. 61–64.
181. Keven K., Sengul S., Kutlay S., Ekmekci Y., Anadol E., Nergizoglu G., Ates K., Erturk S., Erbay B. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience // *Transplant Proc.* – 2004. – 36. – P. 2632–2634.
182. Kieninger B., Eriksson M., Kandolf R., Schnabel P.A., Schonland S., Kristen A.V. et al. Amyloid in endomyocardial biopsies // *Virchows Arch.* – 2010. – 456(5). – P. 523–32.
183. Kholová I., Niessen H.W. Amyloid in the cardiovascular system: a review J. *Clin. Pathol.* 2005;58;125–133.
184. Kluge-Beckerman B., Hardwick J., Du L., Benson M.D., Monia B.P., Watt A., Crooke R.M., Mullick A. Antisense oligonucleotide suppression of serum amyloid A reduces amyloid deposition in mice with AA amyloidosis // *Amyloid.* – 2011, Sep. – 18(3). – P. 136–46.
185. Komatsuzaki Y., Tanaka M., Sakuma T., Kiyokawa M., Takebayashi H. Retinal vessel changes in a patient with primary systemic nonfamilial amyloidosis // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003 Jul–Aug; 34(4). – P. 321–323.
186. Kopec J. Carbonyl stress significance in the pathogenesis of dialysis-related Amyloidosis // *Przegl Lek.* 2003; 60(6). – P. 435–437.

187. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A., Gallimore J.R., Sabin C.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis // *N Engl J Med.* – 2007. – 356(23). – P. 2361–71.
188. Liepnieks J.J., Benson M.D. Codesposition of transthyretin and immunoglobulin lambda light chain in senile cardiac (ATTR) amyloidosis. *Amyloid and Amyloidosis*. London, New York: CRC Press; 2005:332–333.
189. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advances // *Neth J Med.* – 2007. – 65. – P. 318–324.
190. Limoli C. L., Radoslaw R., Giedzinski E., Mantha S., Huang T.T. and Fike J. R. Cell–density–dependent regulation of neural precursor cell function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – 101. – P. 16052–16057.
191. Lombard D.B., Chua K.F., R. Mostoslavsky, S. Franco, M. Gostissa and Alt F.W. DNA repair, genome stability, and aging // *Cell.* – 2005. – 120. – P. 497–512.
192. Magy–Bertrand N. Les amyloses à transthyretine. *La Revue de medecine interne* 28, 2007 :306–313.
193. Magy N., Benson M.D., Liepnieks J.J., Kluve–Beckerman B. Cellularevents associated with the initial phase of AA amyloidogenesis: insights from a human monocyte model // *Amyloid.* – 2007. – 14. – P. 51–63.
194. Manenti L., Tansinda P., Vaglio A. Eprodiate in amyloid A amyloidosis: A novel therapeutic approach? // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2008. – 9(12). – P. 2175–2180.
195. Maślińska M., Legatowicz–Koprowska M., Przygodzka M. Amyloidosis—diagnostic difficulties. A case report of localized amyloidosis // *Article in Polish. Wiad Lek.* – 2011. – 64(3). – P. 202–7.

196. Megha S. Uppin¹, Aruna K. Prayaga, B.H. Srinivas¹, Ram Rapur, Madhav Desai, K.V. Dakshina Murthy. Light chain immunofluorescence in various nephropathies. – 2011. – Volume: 54, Issue: 1. – P. 55–58.
197. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583–596.
198. Miller D.V., Dogan A., Sethi S.: New-onset proteinuria with massive amorphous glomerular deposits // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – 55. – P. 749
199. Monica Garcia-Alloza, Claudia Prada, Carli Lattarulo, Sara Fine, Laura A. Borrelli, Rebecca Betensky, Steven M. Greenberg, Matthew P. Frosch and Brian J. Bacskai Matrix metalloproteinase inhibition reduces oxidative stress associated with cerebral amyloid angiopathy in vivo in transgenic mice // *J Neurochem.* – 2009. June. – 109(6). – P. 1636–1647.
200. Mor A., Pillinger M.H., Kishimoto M., Abeles A.M., Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept // *J Clin Rheumatol.* – 2007. – 13. – P. 38–40.
201. Moser C., Pohl G., Haslinger I., Knapp S., Rowczenio D., Russel T., Lachmann H.J., Lang U., Kovarik J. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – 24. – P. 676–678.
202. Moutzouris D.A., Herlitz L., Appel G.B., Markowitz G.S., Freudenthal B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D.: Renal biopsy in the very elderly // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – 4. – P. 1073–1082.
203. Mueller O.S. Amyloidosis. Current rheumatology diagnosis & treatment 2nd ed. // USA, McGraw Hill. – 2007.
204. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Baba S., Shono M. Significance of SAA1.3 allele genotype in Japanese patients with amyloidosis

- secondary to rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – 45. – P. 43–9.
205. Nakamura T., Higashi S.I., Tomoda K., Tsuakano M., Baba S. Efficacy of etanerceptin patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. – 2007. – 25. – P. 518–22.
206. Nakamura T., Higashi S.I., Tomoda K., Tsuakano M., Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid. AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. – 2010. – 5. – P. 1469–74.
207. Nerelius C., Fitzen M., Johansson J. Amino acid sequence determinants and molecular chaperones in amyloid fibril formation // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2010. May 21. – 396(1). – P. 2–6.
208. Nishi S., Alchi B., Imai N., Gejyo F. New advances in renal amyloidosis // *Clin Exp Nephrol*. – 2008. – 12. – P. 93–101.
209. Nobre C.A., Callado M.R., Rodrigues C.E. et al. AntiTNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective // *Rev. Bras. Reumatol*. – 2010. – 50 (2). – P. 205–210.
210. Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. // *Susceptib*. – 2009.
211. Ozen S., Bilginer Y., Ayaz N.A., Calguneri M. Anti IL1 treatment for FMF patients resistant to colchicines: reasoning treatment from laboratory experience // *J Rheumatol*. – 2010. – doi:10.3899/jrheumatol.100718
212. Palladini G., Perfetti V., Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *SWISS MED WKLY* 2006; 136: 715–720.
213. Pettersson T., Konttinen Y.T., Maury C.P. J: Treatment strategies for amyloid A amyloidosis // *Expert Opin on Pharmacotherapy*. – 2008. – 9(12). – P. 2117–2128.

214. Petre S., Shah I.A., Gilani N. Review article: gastrointestinal amyloidosis – clinical features, diagnosis and therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – 27. – P. 1006–16.
215. Picken M.M.: New insights into systemic amyloidosis: The importance of diagnosis of specific type // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2007. – 16. – P. 196–203.
216. Picken M.M: Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: Renal pathology and differential diagnosis // *Contrib Nephrol.* – 2007. – 153. – P. 135–155.
217. Polito M.G., Ribeiro de Moura L.A., Kirsztajn G.M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – 25. – P. 490–496. Rajpal Singh Punia, Neerja Dhingra, Harsh Mohan, Sanjay D'Cruz. Amyloidosis secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis: A rare association. – 2010. – Volume: 21. – Issue: 4. – P. 720–723.
218. Qu Z., Zheng X., Wang S.X. et al. Clinical and pathological features of renal amyloidosis: an analysis of 32 patients in a single Chinese Centre // *Nephrology.* – 2010. – 15. – P. 102–107.
219. Ravidran J., Sheken N., Bhalla K., Lachmann H., Hawkins P. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF? Blockade // *Rheumatology.* – 2004. – 43. – P. 669–72.
220. Renzulli P., Schoepfer A., Mueller E., Candinas D. A traumatic splenic rupture in amyloidosis // *Amyloid.* – 2009. – 16. – P. 47–53.
221. Rocken C., Schwotzer E., Linke R.P., Saeger W. The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice // *Histopathology.* – 1996. – 29. – P. 325–335.

222. Rocken C., Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis // Virchows Arch. – 2002. – 440. – P. 111–122.
223. Roecken C, Sletten K Amyloid in surgical pathology. Virchows Arch. 2003; 443:3–16.
224. Rysavá R. AL amyloidosis with renal involvement // Kidney Blood Press Res. – 2007. – 30. – P. 359–364.
225. Saglam F, Celik A, Cavdar C, Sifil A, Atila K, Kaya GC, Bora S, Gulay H, Camsari T. A renal transplant recipient with delayed gastric emptying in amyloidosis due to familial Mediterranean fever improved with erythromycin: a case report // Transplant Proc. – 2008. – 40. – P. 308–309.
226. Sanchorawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1331–1341.
227. Santpere G., Puig B., Ferrer I. Oxidative damage of 14–3–3 zeta and gamma isoforms in Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy // Neuroscience. – 2007. – 146. – P. 1640–1651.
228. Sasha D Girouard B.A., Rodney H. Falk M.D., Helmut G. Rennke M.D., Joseph F. Merola M.D. Hidradenitissuppurativa resulting in systemic amyloid AA amyloidosis: A case report and review of the literature // Dermatology Online Journal. – January. 2012. – 18(1).
229. Sattianayagam P., Hawkins P., Gillmore J. Amyloid and the GI tract // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2009. – 3. – P. 615–630.
230. Selvanayagam J. B., Hawkins P. N., Paul B., et. al. Evaluation and Management of the Cardiac Amyloidosis Journal of the American College of Cardiology Vol. 50, No. 22, 2007

231. Sen S., Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report // Arch Pathol Lab Med. – 2010. – 134. – P. 532–544.
232. Shah K. B., Inoue Y., Mehra M. R. Amyloidosis and the Heart Arch Intern Med. 2006;166:1805–1813.
233. Shah V.B., Phatak A.M., Shah B.S., Kandalkar B.M., Haldankar A.R., Ranganathan S. Renal amyloidosis—a clinicopathologic study // Indian J Pathol Microbiol. – 2006. – 39. – P. 179–185.
234. Shaye Kivity M.D., Iveta Danilesko M.D., Ilan Ben-Zvi M.D., Boris Gilburd M.D., Olga L., Kukuy M.D. Ruth Rahamimov M.D. and Avi Livneh M.D. Serum Amyloid A Levels in Kidney–Transplanted Patients with Familial Mediterranean Fever–Amyloidosis // AprIL. – 2011. – VOL–13. – P. 202–205.
235. Shang–Feng Tsai, Mei–Chin Wen, Chi–Hung Cheng, Ming–Ju Wu, Cheng–Hsu Chen, Tung–Min Yu, Ya–Wen Chuang, Shih–Ting Huang and Kuo–Hsiung Shu. Clinical Features of Renal Amyloidosis: An Analysis of 40 Patients in a 28–year Follow–up // Intern Med. – 2011. – 50. – P. 2511–2517.
236. Singleton A., Gwinn–Hardy K., Sharabi Y., Li S.T., Holmes C., Dendi R., Hardy J., Crawley A., Goldstein D.S. Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by alpha–synuclein gene triplication // Brain. – 2004. – 127. – P. 768–772.
237. Sipe J.D., Cohen A.S. History of the amyloid fibril // J Struct Biol. – 2000. – 130. –P. 88–98.
238. Sipe J.D., Cohen A.S. Amyloidosis. In: Kasper et al eds. Harrison's principles of internal medicine, 16 th edition // McGraw Hill. – 2005. – P. 2024–9.
239. Sponarova J., Nystrom S.N., Westermark G.T. AA–amyloidosis can be transferred by peripheral blood monocytes // PLoS ONE. – 2008. – 3. – P. e3308.

240. Stix B., Leber M., Bingemer P. et al. Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing Cterminal fragments of kerato–epithelin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1133–1139.
241. Storkel S., Bohl J., Schneider H.M. Senile Amyloidosis: principles of localization in a heterogeneous form of amyloidosis. // *Virch. Arch. Abt. B.* – 1983. – Bd. 44. – N 2. – S. 145 – 161.
242. Storkel S., Schneider H., Thoenes W. // *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.* – 1983. – Bd. 401. – S. 185 – 201.
243. Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B., Stocksclaeder M., Scharf R.E. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – 47. – P. 947–955.
244. Uda H., Yokota A., Kobayashi K., Miyake T., Fushimi H., Maeda A., Saiki O. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis // *J Rheumatol.* – 2006. – 33. – P. 1482–1487.
245. Uversky V.N., Fernandez A., Fink A.L. Structural and conformational prerequisites of amyloidogenesis. In: Uversky V.N., Fink A.L., editors. *Protein Misfolding, Aggregation and Conformational Diseases* // New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC. – 2006. – P. 1–20.
246. Verine J., Mourad N., Desseaux K. et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid– associated inflammatory response // *Hum Pathol.* – 2007. – 38. – P. 1798–809.
247. Van der Hilst J.C., Yamada T., Op den Camp H.J., van der Meer J.W., Drenth J.P., Simon A. Increased susceptibility of serum amyloid A 1.1 to degradation by MMP–1: potential explanation for higher risk of type AA amyloidosis // *Rheumatology(Oxford).* – 2008. – 47. – P. 1651–4.
248. Virchow R. // *Virchow’s Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1857, Bd. II, S. 188.

249. Yelda Bilginer, Tekin Akpolat and Seza Ozen Renal amyloidosis in children // *Pediatr Nephrol.* – 2011. August. – 26(8). – P. 1215–1227.
250. Yilmaz M., Unsal A., Sokmen M., Harmankaya O., Alkim C., Kabukcuoglu F., Ozagari A. Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis // *ClinNephro.* – 2012. Feb. – 77(2). – P. 114–8.
251. Zdrojewski Z. Amyloidosis in rheumatic diseases // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2010. – 56(1). – P. 7–15.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Показатели гемодинамики у интактных животных.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Интактная	M±m	109,9±1,609	44,65±0,733	0,116±0,001	1,954±0,044	385±5,424

Таблица 2. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в контрольной группе животных, получавших ацизол.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Контрольная группа получавшая ацизол	M±m	106,7±1,641	43,30±1,177	0,11±0,0028	1,988±0,36	367,6±6,014
	Р с интактными	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Таблица 3. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в контрольной группе животных, получавших янтарную кислоту.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Контрольная группа получавшая янтарную кислоту	M±m	111,4±2,686	42,77±1,282	0,113±0,004	2,09±0,062	367,3±5,348
	Р с интактными	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Таблица 4. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в контрольной группе животных, получавших ацизол в сочетании с янтарной кислотой.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Контрольная группа, получавшая ацизол и янтарную кислоту	M±m	106,9±1,099	45,109±0,63	0,112±0,002	1,99±0,02	377,09±6,93
	Р с интактными	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Таблица 5. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе животных с моделью кардиопатического типа амилоидоза вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Модель, вызванная однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда.	M±m	109,1±1,457	36,83±1,361	0,099±0,005	2,399±0,112	376,9±11,03
	P с интактными	>0,1	<0,001	<0,01	<0,002	>0,1

Таблица 6. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе животных с моделью кардиопатического типа амилоидоза вызванного однократным введением амилоидогена в виде смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Модель, вызванная однократным введением амилоидогена в виде смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда.	M±m	107,3±2,07	34,944±1,12	0,092±0,004	2,407±0,8	384,1±9,72
	P с интактными	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1

Таблица 7. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе профилактики ацизолом, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Группа профилактики ацизолом, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.	M±m	113,1±1,76	40,09±0,597	0,106±0,002	2,25±0,0599	384±4,807
	P с интактными	>0,1	<0,001	>0,1	<0,01	>0,1
	P с моделью	>0,1	<0,1	<0,01	<0,1	>0,1

Таблица 8. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе профилактики ацизолом, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Группа профилактики ацизолом, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда.	M±m	109,8±2,95	37,2±0,98	0,099±0,003	2,309±0,085	374,8±6,77
	Р с интак-тными	>0,1	<0,001	<0,001	<0,002	>0,1
	Р с моделью	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Таблица 9. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе профилактики янтарной кислотой, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Группа профилактики янтарной кислотой, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в	M±m	106,909±1,099	45,109±0,63	0,112±0,002	1,99±0,02	377,09±6,93
	Р с интак-тными	>0,1	<0,1	<0,1	<0,1	>0,1

виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.	Р с моделью	>0,1	<0, 1	>0,1	>0,1	>0,1
---	-------------	------	-------	------	------	------

Таблица 10. Показатели гемодинамики с индексом достоверности в группе профилактики ацизолом и янтарной кислотой, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.

Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
Группа профилактики ацизолом и янтарной кислотой, на фоне модели кардиопатического типа амилоидоза, вызванного однократным введением амилоидогена в виде равнодолевой смеси нативного яичного альбумина, и полного адьюванта Фрейнда.	M±m	109,8±2,95	37,2±0,98*	0,099±0,003*	2,309±0,085*	374,8±6,77
	P	>0,1	<0, 001	>0,1	<0,0 1	>0,1

Таблица 9. Коэффициент корреляции между показателями системной гемодинамики в различных группах.

Коэффициент корреляции										
Сравниваемые показатели	Интактные	фон. ацизол	фон янт. к-та	фон ацизол + янт. к-та	Модель 1	Модель 2	Модель 1 + ацизол	Модель 2 + ацизол	Модель 1 + янт. к-та	Модель 1 + ацизол + янт. к-та
САД и СИ	0,460	0,464	0,425	-0,067	-0,564	0,064	-0,395	-0,275	-0,467	0,447
САД и УПСС	0,378	0,071	0,394	0,057	0,744	0,325	0,775	0,539	0,873	0,057
СИ и УИ	0,643	0,358	0,721	0,214	0,877	0,814	0,524	0,786	0,891	0,214
СИ и ЧСС	0,506	-0,013	0,435	0,004	-0,353	-0,124	0,127	0,153	0,170	0,004