

## Наследственный транстиретиновый амилоидоз

Т.А. Адян<sup>1,2</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, Москворечье, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, Островитянова, 1

**Контакты:** Адян Тагуи Аветиковна [tagui.adyan@yandex.ru](mailto:tagui.adyan@yandex.ru)

Представлен обзор литературы по наследственному транстиретиновому амилоидозу: описаны структура и спектр мутаций гена *TTR*, структура и функции белка транстиретина, охарактеризованы основные клинические проявления транстиретинового амилоидоза, обсуждены вопросы дифференциальной диагностики, рассмотрена история распространения заболевания среди различных этнических групп, даны сведения о современных возможностях патогенетического и этиологического лечения заболевания.

**Ключевые слова:** ген *TTR*, *TTR*-САП, наследственный амилоидоз, транстиретин, полинейропатия

**Для цитирования:** Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни* 2019; 9(4):12–25.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25

### Hereditary transthyretin amyloidosis

T.A. Adyan<sup>1,2</sup>, A.V. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Hereditary transthyretin amyloidosis is described in this review, including the *TTR* gene structure and mutation spectrum, the transthyretin protein structure and functions, the main clinical manifestations of transthyretin amyloidosis. Also the problems of differential diagnosis are discussed, the history of the spread of the disease among various ethnic groups is examined, information is provided on the current possibilities of pathogenetic and etiological treatment of the disease.

**Key words:** *TTR* gene, *TTR*-FAP, hereditary amyloidosis, transthyretin, polyneuropathy

**For citation:** Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):12–25.

#### Введение

Амилоидоз – нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса (амилоида) фибриллярной структуры, характеризующегося высокой упорядоченностью фибрилл толщиной 5–10 нм благодаря обилию β-складчатой конформации во вторичной структуре основного белка-амилоидообразователя [1]. Различают амилоидоз локальный (источник продукции амилоида располагается в самой пораженной ткани) и системный (образование амилоида в тканях обусловлено поступлением белка-предшественника амилоида с притекающей кровью) [1]; первичный (идиопатический и ассоциированный с множественной миеломой и другими В-лимфоцитарными гемобластомами), вторичный (развивается на фоне основного заболевания,

чаще воспалительного) и наследственный (обусловлен мутацией в гене, кодирующем соответствующий белок). Современная классификация амилоидоза построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка-предшественника амилоида.

Сегодня выявлено больше 36 белков-предшественников амилоида при разных амилоидозах у человека [2], среди которых выделяют не менее 10 наследственных форм (табл. 1). Суммарная частота всех типов амилоидоза оценивается как 47/100 тыс. [3]. Частота встречаемости наследственных форм глобально составляет 1 на 1 млн в год, но может быть весьма вариабельной в эндемичных регионах [4].

Среди перечисленных наследственных форм самая частая – транстиретиновый амилоидоз (от *англ.* Amyloidosis transthyretin, ATTR): фатальное системное

Таблица 1. Наследственные формы амилоидоза

Table 1. Hereditary forms of amyloidosis

Генетический вариант* Genetic type*	Тип наследования Inheritance	Ген (локус) Gene (locus)	Белок Protein
AMYLOIDOSIS, HEREDITARY, TRANSTHYRETIN-RELATED (# 105210) **	АД AD	TTR (18q12.1)	Transthyretin
AMYLOIDOSIS, 3 OR MORE TYPES (#105200)	АД AD	APOA1 (11q23.3)	Apolipoprotein A1
AMYLOIDOSIS, RENAL (#105200)	АД AD	LYZ (12q15)	Lysozyme
AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200)	АД AD	FGA (4q31.3)	Fibrinogen
?AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200)	АД AD	B2M (15q21.1)	Beta-2-microglobulin
AMYLOIDOSIS, FINNISH TYPE (#105120)	АД AD	GSN (9q33.2)	Gelsolin
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, DUTCH, ITALIAN, IOWA, FLEMISH, ARCTIC VARIANTS (# 605714)	АД AD	APP (21q21.3)	Amyloid beta a4 precursor protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY (# 105150)	АД AD	CST3 (20p11.21)	Cystatin C
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, PRNP-RELATED, INCLUDED (#137440)	АД AD	PRNP (20p13)	Prion protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 1 (Dementia, familial British) (# 176500) CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 2 (Dementia, familial Danish) (# 117300)	АД AD	ITM2B (13q14.2)	Integral membrane protein 2B
AApoCII amyloidosis [5]	АД AD	APOC2 (19q13.32)	Apolipoprotein C II
AApoCIII amyloidosis [6]	АД AD	APOC3 (11q23.3)	Apolipoprotein C III
Renal Amyloidosis Associated With Apolipoprotein A-II Variant [7]	АД AD	APOA2 (1q23.3)	Apolipoprotein A-II

\*Названия генетических вариантов наследственных форм амилоидоза и белковых продуктов соответствующих генов приводятся согласно базе OMIM [8]. \*\*Самый частый генетический вариант наследственного амилоидоза – транстиретиновый.

**Примечание.** АД – аутосомно-доминантный.

\*Names of genetic variants of hereditary amyloidosis forms and protein products of the corresponding genes are given according to the OMIM database [8].

\*\*The most common genetic variant of hereditary amyloidosis is transthyretin.

Note. AD – autosomal-dominant.

прогрессирующее заболевание, проявляющееся преимущественно тяжелой полинейропатией, вегетативной дисфункцией и поражением сердца. Смерть наступает в течение 7–12 лет от дебюта болезни при отсутствии адекватного лечения [9].

Наряду с наследственным семейным АТТР выделяют спорадическую форму старческого (сенильного) системного АТТР, причиной которого являются отложения транстиретина (ТТР) дикого типа [10], преимущественно локализующиеся в сердце. Данный вариант поражает людей в основном старше 60 лет [11]. В отличие от семейного АТТР сенильный системный амилоидоз считается распространенным заболеванием, связанным со старением, поскольку отложения амилоида дикого типа в сердце встречаются у 12–25 % людей

старше 80 лет [11]. Следует отметить, что отложения ТТР встречаются не только в сердце, но и во многих других органах: аорте, легких, желудочно-кишечном тракте, печени, почках и соединительной ткани. Синдром карпального канала – одно из наиболее распространенных проявлений сенильного семейного амилоидоза, которое часто предшествует сердечным симптомам [11].

Исторически семейный АТТР считался редким эндемичным заболеванием. Совершенствование диагностики, включая генетические и иммуногистохимические методы, позволило выявить значительно большее число пациентов с семейным АТТР по всему миру [11]. Таким образом, реальная частота АТТР оказалась выше. Учитывая высокую летальность заболевания

и наличие современных возможностей лечения, очевидна необходимость повышения информированности и настороженности врачей различных специальностей в отношении данной патологии.

### Ген *TTR*: структура, спектр мутаций

Молекулярно-генетическая причина наследственного ATTR – мутации гена *TTR* (18q12.1) [12–14]. Структура гена *TTR* хорошо изучена [12, 13, 15]. Ген клонирован в 1984–1985 гг. [15, 16], имеет длину около 7 тыс. пар нуклеотидов и состоит из 4 экзонов.

Экзон 1 кодирует сигнальный пептид из 20 аминокислот и 3 первых аминокислотных остатка зрелого белка. Экзон 2 кодирует аминокислотные остатки 4–47, экзон 3 – 47–92, экзон 4 – 93–127 [15, 16]. Исторически нумерацию аминокислот вели без учета первых 20 аминокислот, кодирующих сигнальный пептид, начиная с первой аминокислоты в зрелом белке. Однако по правилам современной номенклатуры, основанной на международных рекомендациях HGVS (Human Genome Variation Society) [17], нумерацию аминокислот в белке ведут строго начиная с аминокислоты, соответствующей первому стартовому кодону. В литературе для наиболее известных мутаций в гене *TTR*, например Val30Met, Val122Ile, Ile84Ser, Asp18Gly, широко используют традиционные названия (современная запись указанных мутаций будет следующая: p. Val50Met, p. Val142Ile, p. Ile104Ser, p. Asp38Gly соответственно). Специалистам необходимо учитывать историческую особенность номенклатуры мутаций в гене *TTR* во избежание путаницы.

В настоящий момент по данным базы HGMD в гене *TTR* описано 162 патогенных варианта [18]. Подавляющее большинство из них (98 %) – это различные миссенс-варианты в результате однонуклеотидных замен. Кроме того, описана 1 инсерция 6 нуклеотидов (c.212\_217dupAGTCTG, p.(Glu71\_Ser72dup)), 1 трехнуклеотидная делеция (c.424\_426delGTC, p.(Val142del)), приводящая к потере аминокислоты валин в положении 142, и 4 небольшие инсерционно/делеционные мутации, обуславливающие единичные аминокислотные замены (c.142\_143delGTinsTC, p.(Val48Ser); c.220\_221delGAinsCT, p.(Glu74Leu); c.220\_221delGAinsTT, p.(Glu74Leu); c.265\_266delTAinsAT, p.(Tyr89Ile)). Если учитывать особенность спектра и характера распределения мутаций в гене *TTR*, наиболее оптимальным молекулярно-генетическим методом анализа данного гена является прямое секвенирование по Сенгеру всех кодирующих участков и областей экзон-интронных соединений гена.

Большинство известных мутаций выявлены в единичных случаях/семьях, лишь несколько из них имеют широкое распространение во всем мире [3]. Так, доминирующей повсеместно мутацией является Val30Met (p.Val50Met, c.148G>A), описанная в 1980 г. и являющаяся сегодня наиболее изученным вариантом гена *TTR*

[19]. На ее долю приходится практически 100 % случаев заболевания в эндемичных регионах и до половины и более – во многих европейских странах (табл. 2).

**Таблица 2.** Частота мутаций гена *TTR* в разных странах

Table 2. *TTR* gene mutation frequency in different countries

Страна Country	Мутация* Mutation*	Частота, % Frequency, %
Португалия [3] Portugal [3]	Val30Met	99
	Val28Met	0,8
	Arg50 и Pro52	0,2
Швеция [3] Sweden [3]	Val30Met	95
	His88Arg	2
Испания [3] Spain [3]	Ala45Ser	0,5
	Val30Met	72–100
	Val22Leu	15
Кипр [3] Cyprus [3]	E89K	9
	Val30Met	100
Бразилия [24] Brazil [24]	Val30Met	90–96
Япония [20] Japan	Val30Met (неэндемич. регионы)	51
	Val30Met (nonendemic regions)	
	Val30Met (эндемич. регионы)	10,6
	Val30Met (endemic regions) Другие мутации Other mutations	38,5
Франция [3] France [3]	Val30Met	63
	Ser77Tyr	12
	Ser77Phe	6
Германия [3] Germany [3]	Val30Met	40–60
	Val20Ile	8–22
Нидерланды [3] Netherlands [3]	Val30Met	30
	Val71Ala	25
	Tyr114Cys	20
Италия [3] Italy [3]	Val30Met	35
	Glu89Gln	25
	Phe64Leu	15
Турция [3] Turkey [3]	Val30Met	31
	Glu89Gln	25
	Gly47Glu	25
Болгария [3] Bulgaria [3]	Val30Met и Gly53Glu	19 каждая 19 each one
	Glu89Gln	81
	Val30Met	10
	Ser77Phe	7

Окончание таблицы 2  
The end of table 2

Страна Country	Мутация* Mutation*	Частота, % Frequency, %
Великобритания [25] Great Britain [25]	Thr60Ala	47
	Val30Met	14
	V122I и E89K	по 6 каждая 6 each one
США [26] (преимущественно белое население) USA [26] (predominantly white population)	Thr60Ala	24
	Val30Met	15
	Val122Ile	10
	Ser77Tyr	5
Россия (собственные данные) Russia (own data)	Val30Met	~59
	Phe33Leu	~9
	Ile107Val	~9
	Другие мутации Other mutations	~23

\*Названия мутаций приведены согласно традиционной номенклатуре.

\*The most common TTR gene mutations in different regions. Mutations are given according to traditional nomenclature.

Если в Португалии и Швеции Val30Met практически единственный выявляемый вариант, то в Японии спектр мутаций более разнообразен. Интересные результаты получены в ходе недавнего исследования Т. Yamashita и соавт. в 2017 г. [20]. В Японии пациенты с ATTR V30M в эндемичных регионах и пациенты с не-V30M ATTR в эндемичных регионах встречаются гораздо чаще, чем ранее предполагалось (см. табл. 2).

Наибольшая аллельная частота встречаемости зарегистрирована для варианта Val122Ile, представленного у 3–3,9 % афроамериканцев и более чем у 5 % представителей некоторых популяций Западной Африки (ни один другой патогенный вариант TTR не имеет такой высокой частоты). При этом частота Val122Ile в Америке среди белого населения и испаноговорящих составляет 0,44 и 0,0 % соответственно [21, 22].

Обращает на себя внимание спектр мутаций в Болгарии: здесь доминирует вариант Glu89Gln, обуславливающий до 80 % случаев заболевания (примечательно, что на долю данного варианта приходится около трети случаев в Италии (25 %) и Турции (31 %)).

В Великобритании наибольшее распространение получила мутация Thr60Ala (47 %), которая относительно часто встречается и в Америке (24 %) по сравнению с другими странами (данная закономерность легко объясняется историческими событиями, связанными с колонизацией Америки англичанами).

В России по данным молекулярно-генетического анализа 22 неродственных пробандов с ATTR

из различных регионов РФ, проведенного в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», установлено, что в 59 % (13 больных) причиной болезни явилась мутация Val30Met (аналогично большинству европейских стран); по 2 раза встретились варианты Phe33Leu (9 %), ранее описанный у пациентов с польскими корнями [23], и вариант Ile107Val (9 %); однократно выявлены патогенные варианты Ser23Asn, Ala25Thr, Ala81Val, Glu92Lys, Thr40Asn.

#### Клиника. Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время выделяют 3 клинических фенотипа наследственного ATTR: ATTR-амилоидная нейропатия, ATTR-амилоидная кардиомиопатия и ATTR-лептоменингеальный амилоидоз центральной нервной системы.

Самый распространенный фенотип – транстретиновая семейная амилоидная полинейропатия (TTR-САП). Первый случай TTR-САП был описан в 1952 г. С. Andrade [27]. Прямая связь данного заболевания с белком TTR (ранее преальбумин) была установлена в 1978 г. Р.Р. Costa и соавт. [28]. Позднее биохимические исследования показали, что амилоидные отложения при TTR-САП связаны с единичными аминокислотными заменами в белке TTR [19, 29].

Основным клиническим проявлением TTR-САП является дистальная восходящая прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия. В дебюте обычно поражаются тонкие волокна периферических нервов с потерей температурной и болевой чувствительности в ногах и развитием нейропатического болевого синдрома. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются толстые миелинизированные волокна нервов, что клинически проявляется нарушением глубокой чувствительности и двигательными расстройствами [9]. В дальнейшем вовлекается вегетативная нервная система с развитием ортостатической гипотензии, тазовых нарушений, импотенции, желудочно-кишечных расстройств, обусловленных поражением интрамуральных сплетений, блуждающего нерва и автономных ганглиев [30].

В некоторых случаях вегетативные нарушения могут быть первыми признаками заболевания [31]. Ортостатическая гипотензия, запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, задержка опорожнения желудка, эректильная дисфункция, ангидроз, задержка мочи или недержание мочи характерны для TTR-САП [31]. Вегетативные расстройства наряду с потерей чувствительности могут приводить к появлению трофических язв на нижних конечностях [31]. Часто вегетативная нейропатия существенно влияет на качество жизни больного.

При отложении амилоида в связочном аппарате с компрессией периферических нервов развивается синдром карпального канала. В ряде случаев это может

быть первым проявлением ТТР-САП [9, 32–35]. Эти изменения особенно выражены у больных с определенными мутациями *TTR*: p.Leu78His, p.Leu78Arg, p.Lys90Asn, p.Ile104Ser, p.Ile127Val, p.Tyr134His [32–35]. Описаны также случаи поражения стекловидного тела в дебюте заболевания [36].

Однако в случаях семейной амилоидной полинейропатии по мере прогрессирования заболевания возможно поражение не только периферической нервной системы, но и сердца (рестриктивная кардиомиопатия), почек (протеинурия с последующим развитием почечной недостаточности), глаз (помутнение стекловидного тела, вторичная глаукома), а также центральной нервной системы (когнитивные нарушения, ишемический или геморрагический инсульт, эпилептические припадки, гидроцефалия) [37].

Выделяют 4 стадии ТТР-САП:

- 0 – бессимптомная (субклиническая);
- I – изменения касаются только ног, имеются минимальные нарушения ходьбы, дополнительная опора не требуется;
- II – стадия прогрессирования нейропатии с вовлечением рук, пациенту требуется помощь (опора на трость или костыль);
- III – выраженный неврологический дефицит, больной не способен самостоятельно передвигаться, прикован к постели или инвалидному креслу [38].

Сенсомоторная и вегетативная нейропатия могут прогрессировать в течение 10–20 лет. Часто формируются разные типы нарушения сердечной проводимости. На поздней стадии заболевания развивается кахексия. Пациенты обычно умирают от сердечной, почечной недостаточности или инфекции.

ТТР-САП – заболевание с поздним дебютом, характерной особенностью которого являются переменный возраст начала (диапазон от 20 до 70 лет), а также неполная пенетрантность, зависящие от этнического происхождения и географического региона.

Возраст начала заболевания сильно различается даже в этнически идентичных популяциях с одним и тем же патогенным вариантом – *TTR*. Среди пациентов-носителей наиболее частой мутации Val30Met выделяют раннее (до 50 лет) и позднее (после 50 лет) начало заболевания: для лиц японского происхождения с вариантом Val30Met, которые связаны с 2 крупными эндемическими очагами (деревня Ogawa и город Arao), средний возраст начала заболевания составляет  $40,1 \pm 12,8$  года (диапазон 22–74 года) [34]. Для лиц японского происхождения с Val30Met, которые не связаны с 2 крупными эндемическими очагами, средний возраст начала заболевания значительно более поздний ( $62,7 \pm 6,6$  года) (диапазон 52–80 лет) [39]. Для лиц португальского происхождения с вариантом Val30Met средний возраст начала заболевания составляет  $33,5 \pm 9,4$  года (диапазон 17–78 лет). Для лиц шведского, французского или

британского происхождения средний возраст начала намного более поздний, чем у лиц японского или португальского происхождения [40].

Показана более высокая пенетрантность *TTR* для больных из эндемических регионов по сравнению с больными из других регионов [39]. Наибольшая пенетрантность отмечена в Португалии и Японии. В Португалии риск заболевания у лиц с вариантом Val30Met оценивается в 80 % в возрасте 50 лет и 91 % в возрасте 70 лет, тогда как риск у французских гетерозигот составляет 14 % в возрасте 50 лет и 50 % в возрасте 70 лет [40]. В Швеции пенетрантность намного ниже: 1,7 % к 30 годам, 5 % к 40 годам, 11 % к 50 годам, 22 % к 60 годам, 36 % к 70 годам, 52 % к 80 годам и 69 % к возрасту 90 лет [40]. Также в этом регионе для заболевания характерно более мягкое течение и медленное прогрессирование, чем в Португалии и Японии.

Различные гипотезы выдвинуты с целью объяснения наблюдаемой фенотипической гетерогенности носителей Val30Met (в том числе влияние генов-модификаторов, родительское происхождение мутации, гендерный эффект, вклад некодирующих регуляторных вариантов, моноаллельная экспрессия гена, внешние факторы) [41–43]. Однако точной причины такого явления пока не установлено.

Описаны также случаи больных, являющихся гомозиготными по патогенному варианту *TTR*. Наибольшее число таких больных с вариантом Val30Met: как минимум 19 индивидуумов из 14 семей; кроме того, известно 8 гомозигот по другим мутациям: 5 – Val122Ile, 1 – Leu58His, 1 – Phe64Leu и 1 – Ile68Leu [40].

Примечательно, что некоторые гомозиготы по варианту Val30Met остаются бессимптомными [40].

Для патогенных вариантов *TTR* показана гено-фенотипическая корреляция.

Большинство описанных мутаций *TTR* обуславливают самый частый нейропатический фенотип, в том числе наиболее хорошо изученный вариант Val30Met, однако известен ряд мутаций, ассоциированных с более редкими фенотипами: кардиологическим – p.Asp38Asn, p.Val40Ile, p.Pro44Ser, p.Ala65Thr, p.Ala65Ser, p.His76Arg, p.Gly77Arg, p.Ile88Leu, p.Ala101Thr, p.Ala101Val, p.His108Arg, p.Glu112Lys, p.Arg123Ser, p.Leu131Met и p.Val142Ile [31, 32, 36], лептоменингеальным – p.Leu32Pro, p.Asp38Gly, p.Ala45Thr, p.Val50Gly, p.Ala56Pro, p.Gly73Glu, p.Gly73Ala, p.Phe84Ser, p.Tyr89His и p.Tyr134Cys [40], при которых периферическая и вегетативная нейропатии отсутствуют или слабо выражены, а также с атипичными фенотипами АТТР. Показано, что крайне дестабилизирующие варианты *TTR* индуцируют лептоменингеальный амилоидоз [44, 45].

Специфические клинические особенности выявлены в популяциях с небольшими эндемическими очагами с редкими мутациями *TTR*. Вариант A97S (p. 117S), распространенный в Тайване, может проявляться быстрым ухудшением симптомов и альбуминоцитологической

диссоциацией без ответа на иммуномодулирующую терапию [46]. Вариант G47A (p.G67A), эндемичный в Мексике, связан с характерным псевдосклеродерматозным поражением рук; другие распространенные мутации в этой области, S52P (p.S72P) и S50A (p.S70A), имеют тенденцию прогрессировать быстрее и имеют худший прогноз в отношении сердца [47].

#### **Белок транстиретин: патогенез транстиретинового амилоидоза**

Транстиретин является типичным амилоидогенным белком человека. Первоначально данный белок был назван «преальбумин» или «тироксинсвязывающий преальбумин», так как имел близкую с альбумином электрофоретическую активность при стандартном электрофорезе белков [48]. Однако в дальнейшем было показано, что никакой структурной схожести указанные белки не имеют и, во избежание путаницы с проальбумином и другими «преальбуминами», предложено новое название белка — транстиретин [49].

Основная физиологическая функция белка ТТР заключается в транспорте гормона щитовидной железы тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающего белка с ретинолом (отсюда название белка: **transports thyroxine and retinol**). В последние годы широко обсуждается протеолитическая активность ТТР в отношении нескольких субстратов (аполипопротеин А1, нейропептид Y, Аβ-пептид) и роль в некоторых функциях нервной системы (среди изученных на моделях *null-TTR* мышей следующие процессы: поведение, познание, амидирование нейропептида, нейрогенез, регенерация нервов, рост аксонов и метаболизм белка 14-3-3ζ) [50].

Транстиретин является высококонсервативным белком, выявлен у нескольких видов позвоночных. Недавно последовательности, гомологичные ТТР, известные как ТТР-подобные белки, были обнаружены у бактерий, нематод и растений. Так, ТТР-подобные белки бактерий *Escherichia coli* и *Caenorhabditis elegans* образуют гомотетрамеры, такие как ТТР, хотя без способности связывать Т4 [50].

Белок имеет молекулярную массу 55 кД и представляет собой гомотетрамер. Первичная структура белка представлена 147 аминокислотами, однако каждая субъединица ТТР образована из 127 аминокислотных остатков (не включая 20-аминокислотный сигнальный пептид), в которой преобладают участки с β-складчатой структурой [51]. Известно, что низкий уровень рН способствует диссоциации ТТР на мономеры. Биологический период полураспада ТТР у людей составляет около 2–3 дней. Катаболизм белка происходит преимущественно в печени.

Транстиретин содержится в сыворотке крови (3,6–7,2 мкм) и спинномозговой жидкости (0,04–0,40 мкм) [11], 95 % белка ТТР синтезируется клетками печени и секретируется в кровеносное русло, меньшая часть — в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном

эпителии сетчатки глаза. ТТР, синтезируемый в сосудистом сплетении, секретируется в основном в спинномозговую жидкость и не попадает в сыворотку крови, при этом образует до 25 % белкового состава спинномозговой жидкости. Экспрессия ТТР начинается в процессе эмбрионального развития и продолжается в течение всей жизни. Уровень ТТР в сыворотке меняется в течение жизни: он понижен у здоровых новорожденных по сравнению со взрослыми и начинает снижаться после 50 лет [50].

Эксперименты на мышцах с выключенным геном *TTR* показали нормальное развитие плода, нормальную продолжительность жизни, фертильность и жизнеспособность, однако наблюдалось снижение уровня ретинола, комплекса ретинолсвязывающего белка с ретинолом (около 95 %) и гормона щитовидной железы (на 50 %) в сыворотке у таких животных [50, 52]. На основании этих данных можно предположить, что ТТР не является жизненно необходимым белком, скорее резервным [11]. При этом значительной оказалась роль ТТР для нервной системы: *null-TTR* животные отличались признаками депрессивного поведения, повышенной двигательной активностью и беспокойством, ухудшением познавательной способности по сравнению с однопотомниками дикого типа [53]. Было показано, что отсутствие ТТР замедляет регенерацию нервов [54].

Изменение уровня ТТР и/или повышение его окисления описано при различных неврологических патологиях человека: синдром Гийена–Барре, фронтотемпоральная деменция, боковой амиотрофический склероз и болезнь Паркинсона [55–58]. Значимая нейропротективная роль ТТР многократно описана при ишемии [59] и болезни Альцгеймера [60]. Так, эпидемиологическое исследование показало, что гетерозиготы по варианту T119M, повышающему стабильность белка ТТР, имели пониженный риск цереброваскулярной патологии и повышенную продолжительность жизни по сравнению с носителями данного варианта [61].

Нестабильность тетрамеров является основной причиной развития АТТР. В кинетических исследованиях показано изменение конформации белка в результате амилоидогенной мутации *TTR*, что ведет к диссоциации тетрамеров на слабоструктурированные субъединицы, которые могут затем собираться в амилоидные фибриллы путем спонтанной полимеризации без затраты энергии [11]. Показано, что все патогенные мутации *TTR* обуславливают энергетически менее устойчивое состояние белка, чем ТТР дикого типа [62]. Многие варианты *TTR*, как известно, не являются амилоидогенными, а некоторые из них имеют трансподавляющий (супрессорный) эффект: находясь в компаунд-гетерозиготном состоянии с патогенной мутацией способствуют необычайной устойчивости ТТР к диссоциации тетрамера. Среди них доброкачественные варианты Thr119Met и Arg104His, формирующие более

стабильный вариант TTR по сравнению с диким типом, что иллюстрируют *in vitro* исследования [11, 44, 63].

Выраженность заболевания не может быть спрогнозирована только на основании энергетических параметров неправильной упаковки белка, особенно в случае наименее стабильных мутантных форм. Некоторые особо нестабильные формы, обусловленные такими мутациями, как Asp18Gly и Ala25Thr, содержатся в сыворотке крови в очень низких концентрациях, что, возможно, связано с процессами внутриклеточного контроля качества (задержка в эндоплазматическом ретикулуме и деградация в протеосомах крайне нестабильных вариантов). В результате наблюдаются очень низкая сывороточная концентрация таких белков и, соответственно, слабовыраженные клинические проявления. Таким образом, клеточная система контроля качества защищает организм от тяжелого амилоидоза за счет снижения концентрации амилоидогенных предшественников. Наличие контроля качества объясняет относительную консервативность всех мутаций, описанных у больных наследственным АТТР. Эти мутации представлены в подавляющем большинстве случаев (как ранее отмечалось, около 96 %) единичными аминокислотными заменами или единичными аминокислотными делециями, но не Lof-вариантами (loss of function) – крупными делециями/инсерциями, мутациями сдвига рамки, мутациями сайта сплайсинга или нонсенс-мутациями [11, 33, 45, 62].

Стоит отметить, что Lof-варианты в гене *TTR*, однако, встречаются (по данным базы gnomAD, в которой сведена информация по секвенированию более 120 тыс. экзотов и 15 тыс. геномов [64]). Так, описаны варианты p.Lys29Ter, p.Arg41SerfsTer46, p.Val40ProfsTer50, p.His51ArgfsTer7, p.Tyr125Ter, p.Glu147Ter. Все, за исключением последнего, встретились однократно, и ни один из этих вариантов не описан в литературе у больного с АТТР. Видимо, такой тип «тяжелых» мутаций, обуславливающих серьезные структурные нарушения белка или его отсутствие, препятствует сборке тетрамера из подобных мономеров. Возможно, будет справедлив вывод, что чем меньше эффект мутации на структуру и конформацию белка, тем больше вероятность для белковой субъединицы выжить в процессе внутриклеточного контроля и попасть в кровеносное русло.

Наиболее патогенный вариант *TTR* (Leu55Pro), демонстрирующий самое раннее начало заболевания, является наиболее дестабилизированным вариантом, который может секретироваться на уровнях, сопоставимых с диким типом, едва избегая деградации в эндоплазматическом ретикулуме. Варианты *TTR*, которые преимущественно индуцируют амилоидоз центральной нервной системы, являются наименее стабильными вариантами. Сосудистое сплетение секретирует высокодестабилизированные варианты *TTR* более эффективно, чем печеночные клетки, что, как предполагается, обуславливает избирательное отложение амилоида

в центральной нервной системе (лептоменингеальный амилоидоз) [44, 45].

### Распространенность. Эффект основателя

Сегодня известно, что заболевание распространено повсеместно, однако имеет относительно редкую частоту встречаемости, которая к тому же весьма вариабельна в различных странах. В Европе и США (для европеоидного населения) в среднем частота АТТР оценивается как 1 на 100 тыс. [40]. Иначе картина выглядит в эндемичных странах, в числе которых Португалия, Швеция, Япония, где самой частой мутацией является Val30Met, обуславливающая практически все случаи заболевания в первых двух странах [3] (примечательно, что в неэндемичных регионах эндемичных стран спектр мутаций более вариабелен [24]). Распространенность в некоторых районах на севере Португалии (Повуа-де-Варзин и Вила-ду-Конди) оценивается в 151/100 тыс. жителей (частота случаев, обусловленных вариантом Val30Met, составляет 1 на 538); в северной Швеции – 104/100 тыс. жителей (частота гетерозиготного носительства мутации Val30Met – 1,5 %); в Японии – 1,5/100 тыс. (отмечается накопление заболевания в 2 префектурах: Arao City in Kumamoto Prefecture и Ogawa Village in Nagano Prefecture); также имеются данные для Кипра – 3,72/100 тыс. [65]. Регионы с повышенной частотой встречаемости описаны в Испании, в частности на Балеарских островах: показатель распространенности варьирует от 5/100 тыс. на острове Майорка до 1/100 тыс. на острове Менорка [65]. TTR-САП описан и в других регионах Испании, однако число пациентов в этих районах невелико.

Происхождение мутации Val30Met и ее неравномерное распространение среди различных популяций остаются неясными [66]. Первоначально было высказано предположение, что мутация произошла от одного основателя в Португалии и распространилась по всему миру, включая Европу, Японию, Южную Америку и Африку, в результате ряда исторических событий, связанных с Португалией (Coutinho, 1989). Однако дальнейшие исследования полиморфных маркеров показали наличие нескольких гаплотипов, ассоциированных с Val30Met, в различных этнических группах, что свидетельствует о множестве основателей, независимо возникших в каждой группе [66].

Н. Ohmori и соавт. (2004), проанализировав образцы ДНК Val30Met-больных из 5 регионов (2 в Японии, острова Майорка (Испания), Португалии и Швеции) на сцепленные с геном *TTR*, 4 – SNP и 5 – микросателлитных маркера, установили, что Val30Met имеет общее происхождение для Португалии и Испании, Португалии и Японии, но не для Швеции. Также авторы предположили, что Val30Met изначально произошла в Европе и была занесена в Японию португальскими торговцами в XVI в., активно торговавшими во всех областях Кюсю (остров, на котором расположен

Кумамото) до начала XVII в., когда Япония стала закрытой страной. Далее мутантный аллель распространился на Нагано и другие области Японии [67].

C. Zagros и соавт. (2008) также пришли к выводу о различных основателях для португальских и шведских носителей мутации Val30Met и, кроме того, показали португальское происхождение бразильской мутации Val30Met [66]. Авторами был установлен возраст возникновения изучаемой мутации — 750 и 650 лет для Португалии и Бразилии соответственно и 375 лет для Швеции. Оценка возраста происхождения основателя соответствует современным знаниям исторических событий, связывающих Португалию и Бразилию [66].

Еще одним подтверждением независимого многократного происхождения мутации Val30Met в Европе является работа A. Iorio и соавт. (2014) [68], показывающая наличие своего основателя для итальянской популяции, более древнего по происхождению по сравнению с португальским. Установлено, что в Италии Val30Met возникла около 850–900 лет назад [68].

Наличие нескольких основателей для Val30Met, свидетельствующих о независимом происхождении этой мутации в различных странах, в некоторой степени объясняет фенотипическую гетерогенность ТТР-САП: переменный возраст начала заболевания, переменную неполную пенетрантность и степень проявления клинических симптомов в различных популяциях. Растущее число доказательств указывает на то, что некодирующие варианты играют ключевую роль в регуляции генома человека не только с точки зрения экспрессии генов и транскрипции белка, но также и в регулировании молекулярных путей. Однако одни лишь генетические факторы не позволяют в полной мере обосновать фенотипическую гетерогенность ТТР-САП, а в особенности внутрисемейную. Так, вопрос о дискордантности клинических проявлений ТТР-САП среди пар монозиготных близнецов остается открытым и заставляет

задуматься о наличии негенетических факторов, в частности эпигенетических и внешнесредовых.

### Дифференциальная диагностика

ТТР-САП — редкое заболевание с неспецифичными симптомами. В эндемичных странах средний интервал времени до постановки верного диагноза может составить от 2 до 5 лет. В некоторых случаях даже у полностью обследованных пациентов возникают трудности при верификации диагноза [69]. Задержка постановки верного диагноза лишает больного того самого «терапевтического окна», когда могла бы быть максимально эффективна существующая на сегодняшний день патогенетическая терапия [70]. Принимая во внимание вышеуказанные особенности, необходимо увеличить настороженность врачей в отношении прогрессирующей идиопатической полинейропатии, особенно резистентной к стандартным методам терапии. Характерные признаки, которые могут помочь идентифицировать ТТР-САП, — семейный анамнез и мультисистемность поражения. Следовательно, важно получить полную историю болезни с подробным описанием симптомов системного заболевания, а также полную и подробную историю семьи [71]. Наличие прогрессирующей периферической сенсорно-моторной полинейропатии и по крайней мере одного из следующих признаков может свидетельствовать о ТТР-САП: семейная история нейропатии, ранняя вегетативная дисфункция, поражение сердца, диарея, запор, чередующиеся эпизоды запора и диареи, необъяснимое снижение массы тела, синдром карпального канала, почечная недостаточность или помутнение стекловидного тела. Перечисленные симптомы принято называть «красными флагами» ТТР-САП (см. рисунок).

Нейропатия является важной особенностью нескольких типов системного амилоидоза и, кроме подавляющих случаев наследственного АТТР, часто наблюдается



«Красные флаги» транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии (по Conceiçao A. с соавт. (2016) [72] с модификациями)  
«Red-flag» symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy (according to Conceiçao A. et al. (2016) [72] with modifications)



у пациентов с наследственным ApoAI-амилоидозом (тип Iowa), обусловленным Gly26Arg-мутацией, также является важной особенностью наследственного AGel-амилоидоза (финский тип) [73]. Однако TTP-САП вряд ли будет ошибочно приниматься за указанные формы амилоидоза, поскольку они имеют некоторые отличительные характеристики.

Основными клиническими проявлениями ApoAI-амилоидоза являются амилоидоз почек (преимущественное отложение амилоида в кровеносных сосудах и медуллярных структурах) и азотемия, чаще всего служащая причиной летального исхода. Протеинурия очень ограничена, практически не развивается нефротический синдром в отличие от AA-амилоидоза и AL-амилоидоза, при которых нерастворимые фибриллы откладываются в клубочках почек [73]. Другие органы также могут быть вовлечены: печень, селезенка и иногда сердце. Описано около 70 мутаций в гене *APOA1* [18], но лишь Gly26Arg — единственный вариант, при котором развивается нейропатия, при этом практически идентичная таковой при ATTR [18, 74]. Несмотря на тяжелую нейропатию, смерть обычно связана с почечной недостаточностью.

Нейропатия при AGel-амилоидозе дебютирует в среднем возрасте (приблизительно в 40 лет) как прогрессирующая нейропатия черепных нервов, и гораздо позже может присоединиться периферическая нейропатия, затрагивающая конечности [75]. Первый же симптом болезни — решетчатая дистрофия роговицы в возрасте 20–30 лет — типичен для AGel-амилоидоза, что делает диагностику данного состояния относительно простой [76]. Большинство пострадавших лиц происходят из юго-западной Финляндии, характерные мутации в гене *GSN* — Asp187Asn и Asp187Tyr. Большинство пациентов гетерозиготны по мутации и имеют скромное вовлечение внутренних органов, в основном с сосудистыми проявлениями; гомозиготы могут иметь тяжелое системное заболевание с почечной недостаточностью [73].

Очень редкая и менее быстро прогрессирующая наследственная нейропатия, связанная с truncation-мутациями в гене прионного белка, может близко имитировать TTP-САП [77] и должна учитываться при дифференциальной диагностике.

Самая частая причина амилоидной нейропатии — первичный иммуноглобулиновый AL-амилоидоз, при котором около 20 % больных имеют периферическую полинейропатию и еще большее число — синдром карпального канала [73]. Также характерны вегетативная нейропатия, кардиомиопатия и почечная недостаточность. AL-амилоидоз — спорадическое ненаследственное заболевание [73], значительно схожее по клинической симптоматике с ATTR, что вызывает большие трудности в дифференциальной диагностике. В таких случаях используются вспомогательные методы: им-

муногистохимическое исследование или масс-спектрометрия биоптата исследуемой ткани, положительный сывороточный и/или мочевой моноклональный белок, отрицательная скintiграфия миокарда с технеций-99m-пирофосфатом.

Среди неамилоидогенных нейропатий, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике TTP-САП, можно выделить следующие наследственные и ненаследственные состояния.

**Наследственные состояния, сопровождающиеся нейропатией:** наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (более 80 генов связано с этой патологией) [78], болезнь Фабри, обусловленная мутациями гена *GLA* с X-сцепленным типом наследования [79], различные митохондриальные болезни [80].

**Ненаследственные состояния, сопровождающиеся нейропатией:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — наиболее распространенный ошибочный диагноз у пациентов с ATTR. У 18 из 90 лиц с наследственным ATTR без семейного анамнеза ошибочно диагностирована ХВДП [40]. Следует учитывать, что для ХВДП нехарактерна кардиомиопатия. Сердечный саркоидоз, синдром Кроу–Фукаса (он же ROEMS-синдром), диабетическая нейропатия также могут сопровождаться полинейропатией [40].

Кардиологический фенотип ATTR следует дифференцировать с наследственными гипертрофическими кардиомиопатиями, связанными со множеством других генов, наследуемых обычно по аутосомно-доминантному типу, и для них нехарактерны периферическая и вегетативная нейропатия [81].

### Лечение

Долгое время ATTR считался неизлечимым заболеванием. До наступления эры фармакотерапии, в 1990-х годах, стандартом лечения данного заболевания являлась ортотопическая трансплантация печени [70]. Эффективность метода заключается в замещении клеток печени с мутантным генотипом на клетки с генотипом дикого типа, т. е. исключение основного источника синтеза мутантного нестабильного белка. После успешной трансплантации печени нейропатия и поражение органов обычно не меняются, а в некоторых случаях болезнь может прогрессировать [82]. Показано, что общая 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 100 % для пациентов с Val30Met мутацией и 59 % для пациентов с не-Val30Met-мутацией [82]. Основными причинами постоперативной смертности являются сердечно-сосудистые события (29 %) и септицемия (26 %) [83]. Однако трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств, так как амилоидные отложения могут увеличиваться за счет TTP дикого типа (некоторым пациентам с не-Val30Met-мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная

трансплантация печени и сердца) [82, 84]. Поражение глаз и центральной нервной системы также часто прогрессирует и/или развивается после трансплантации печени, поскольку продолжается локальный синтез мутантного ТТР в эпителии сетчатки и сосудистом сплетении мозга.

По результатам Мирового регистра трансплантации ( $n = 2044$ ), 20-летняя выживаемость пациентов с ТТР-САП составила 55,3 % [70]. Пересадка печени эффективна, но имеет большой перечень ограничений, а также разную выживаемость при разных мутациях.

Сегодня существует патогенетическая фармакотерапия АТТР, направленная на стабилизацию ТТР-тетрамеров при помощи 2 известных препаратов – дифлунизала и тафамидиса [11].

Дифлунизал – нестероидный противовоспалительный препарат, который, взаимодействуя с участками связывания Т4 на ТТР, замедляет скорость амилоидогенеза, предотвращая диссоциацию, неправильный фолдинг и сборку тетрамера ТТР дикого и мутантного типов [11, 70]. Препарат не разрешен к применению при ТТР-САП в связи с наличием нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у 57 % пациентов, несмотря на то что описан положительный ответ на I и II стадиях болезни [70]. Исследования о побочных эффектах дифлунизала в отношении различных систем органов и безопасности применения продолжаются.

Тафамидис (торговое название Vyndaqel) – лучший в своем классе препарат, замедляющий прогрессирование ТТР-амилоидогенеза путем селективного связывания с тироксинсвязывающим сайтом ТТР и стабилизации тетрамера ТТР как дикого, так и мутантного типов [70]. Эффективность препарата доказана как для мутации Val30Met, так и для не-Val30Met-мутаций [85, 86]. Среди пациентов с ранним началом заболевания (возраст <50 лет) тафамидис снизил риск смертности по сравнению с риском для нелеченых лиц на 91 %, среди лиц с поздним началом заболевания ( $\geq 50$  лет) – на 82 % [86].

На основании результатов клинических исследований тафамидис был одобрен в 2011 г. Европейским агентством по контролю за лекарственными препаратами (European Medicines Agency, EMA) для лечения ранней стадии (стадия I) ТТР-САП и в 2013 г. – Управлением лекарственных средств и медицинских изделий Японии (Japanes Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) для лечения больных любых стадий ТТР-САП [11]. В России препарат зарегистрирован в 2017 г. В целом на сегодняшний день препарат одобрен для лечения АТТР более чем в 40 странах.

Неспособность трансплантации печени и существующих низкомолекулярных стабилизаторов остановить прогрессирование наследственного АТТР способствовала разработке генной терапии для снижения/прекращения продукции белка ТТР [11]. Поскольку ТТР

является несущественным переносчиком тироксина и витамина А, его отсутствие не вызывает дефицита указанных соединений, что делает данное заболевание идеальным кандидатом для разработки генного сайленсинга [11].

Антисмысловые олигонуклеотиды – короткие синтетические одноцепочечные последовательности нуклеотидов, разработанные для подавления экспрессии целевого белка за счет селективного связывания с его мРНК [87]. Инотерсен (Tegsedi) представляет собой химически модифицированный антисмысловый олигонуклеотид, который ингибирует печеночную продукцию транскретина. В июле 2018 г. инотерсен был одобрен ЕМА для использования у взрослых с полинейропатией I и II стадий [88]. Позже, в октябре 2018 г., Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Министерство здравоохранения Канады также одобрили его применение для лечения полинейропатии наследственного ТТР-опосредованного амилоидоза у взрослых в США и Канаде [88, 89]. Инотерсен связывается с 3'-нетранслируемым участком мРНК *TTR*, способствуя его деградации под действием РНК-азы H, а синтез мутантного и дикого типов ТТР блокируется [90]. В клинических исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев наблюдалось снижение уровня белка ТТР в плазме крови, у многих этот показатель превышал 80 % [90]. В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Однако, как предупреждает FDA, препарат может вызывать уменьшение количества тромбоцитов, что способно привести к внезапной и непредсказуемой тромбоцитопении, а также к гломерулонефриту и, как следствие, потребовать иммунодепрессивного лечения и привести к диализзависимой почечной недостаточности [89].

Еще одним подходом генного сайленсинга является использование миРНК (малых интерферирующих РНК), которые представляют собой двухцепочечные молекулы РНК длиной 21–23 пары оснований. Связываясь с целевой комплементарной мРНК, они способствуют ее деградации при помощи цитоплазматического комплекса Dicer/RISC [89].

Патисиран (ALN-TTR02, Onpattro) – препарат 2-го поколения, состоящий из липидных наночастиц для доставки миРНК, которая реализует свои свойства путем связывания с консервативной последовательностью на 3'-конце мРНК *TTR*, влияя таким образом на экспрессию ТТР дикого и мутантного типов. Патисиран одобрен FDA 10 августа 2018 г. [89].

Клинические исследования I фазы показали результаты однократного внутривенного введения ALN-TTR02: через 7 дней уровень ТТР в крови уменьшился в среднем на 82,3–86,8 %. У части участников наблюдались слабые и средние реакции на инъекции [11]. В III фазе исследований патисиран против плацебо неблагоприятные события, которые происходили чаще

у пациентов с патисирамом, включали периферический отек и реакции, связанные с инфузией [91].

Обсуждается оценка долгосрочного совместного использования препаратов для достижения синергичного эффекта путем комбинации терапевтических молекул, которые нацелены на различные точки каскада транстриетинового амилоидоза [40].

Еще одна концепция в области терапии ТТР-амилоидоза — разрушение нерастворимых амилоидных фибрилл [40]: продолжается III фаза изучения комбинированной терапии доксициклина — антибиотика, который разрушает амилоидные фибриллы ТТР, с тауроурсодезоксихолевой кислотой (TUDCA), желчной кислотой, которая уменьшает нефибриллярные агрегаты ТТР; в фазе II находятся клинические испытания комбинированной терапии migidesar (маленькая молекула, которая истощает циркулирующий сывороточный компонент Р амилоида, SAP) совместно с dezamizumab (анти-SAP-антитело); в фазе I ведутся клинические

испытания PRX004 — антитела, предназначенного для таргетной очистки патогенных, неправильно свернутых форм белка ТТР, обнаруживаемых при АТТР, не влияя на нативную или нормальную тетрамерную форму белка [40].

### Заключение

В статье представлен обзор литературы, отражающий современное представление о различных аспектах ТТР-амилоидоза — гетерогенного заболевания со множеством различных крайне неспецифичных симптомов, обуславливающих большие диагностические проблемы. Актуальность и важность своевременной диагностики ТТР-амилоидоза несомненны, поскольку разработаны эффективные методы патогенетической и этиологической терапии. Поэтому необходимо повышение уровня информированности и настороженности врачей различных специальностей в отношении данного жизнеугрожающего заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстриетинового наследственного амилоидоза. *Manage pain* 2018;1:20–4. [Rameev V.V. Recent methods of diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Manage pain* 2018;1:20–4. (In Russ.)].
2. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23:209–13. PMID: 27884064. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
3. Parman Y., Adams D., Obici L. et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):3–13. PMID: 26734951. DOI: 10.1097/wco.0000000000000288.
4. Chyra K.Z., Sevcikova T., Januska J. et al. Newly designed 11-gene panel reveals first case of hereditary amyloidosis captured by massive parallel sequencing. *J Clin Pathol* 2018;71(8):687–94. PMID: 29455155. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204978.
5. Nasr S.H., Dasari S., Hasadsri L. et al. Novel Type of Renal Amyloidosis Derived from Apolipoprotein-CII. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:439–45. PMID: 27297947. DOI: 10.1681/asn.2015111228.
6. Valleix S., Verona G., Jourde-Chiche N. et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun* 2016;7:10353. PMID: 26790392. DOI: 10.1038/ncomms10353.
7. Prokaeva T., Akar H., Spencer B. et al. Hereditary Renal Amyloidosis Associated With a Novel Apolipoprotein A-II Variant. *Kidney Int Rep* 2017;2:1223–32. PMID: 29270531. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.07.009.
8. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://omim.org/>.
9. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И. Транстриетиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain* 2017;4:12–5. [Zinov'eva O.E., Safulina E.I. transthyretin amyloid polyneuropathy: pathogenesis, clinical features, treatment prospects. *Manage pain* 2017;4:12–5. (In Russ.)].
10. Galant N.J., Westermark P., Higaki J.N. et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:395–409. PMID: 28213611. DOI: 10.1042/cs20160413.
11. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:225–33. PMID: 24749898. DOI: 10.1111/jcpt.12145.
12. Jinno Y., Matsumoto T., Kamei T. et al. Localization of the human prealbumin gene to 18p11.1-q12.3 by gene dose effect study of Southern blot hybridization. *Jinru Idengaku Zasshi* 1986;31:243–8. PMID: 3560511. DOI: 10.1007/BF01870754.
13. Sparkes R.S., Sasaki H., Mohandas T. et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2-q12.1. *Hum Genet* 1987;75:151–4. PMID: 3028932. DOI: 10.1007/bf00591077.
14. Wallace M.R., Naylor S.L., Kluge-Beckerman B. et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:753–8. PMID: 2990465. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91956-4.
15. Sasaki H., Yoshioka N., Takagi Y. et al. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene* 1985;37:191–7. PMID: 4054629. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90272-0.
16. Mita S., Maeda S., Shimada K. et al. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;124:558–64. PMID: 6093805. DOI: 10.1016/0006-291x(84)91590-0.
17. Sequence Variant Nomenclature. URL: <http://varnomen.hgvs.org/>.
18. The Human Gene Mutation Database. URL: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=trr>.
19. Saraiva M.J., Birken S., Costa P.P. et al. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104–19. PMID: 6736244. DOI: 10.1172/jci111390.
20. Yamashita T., Ueda M., Misumi Y. et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas:

- experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 2018;265:134–40. PMID: 29177547. DOI: 10.1007/s00415-017-8640-7.
21. Yamashita T., Hamidi Asl K., Yazaki M. et al. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005;12(2):127–30. PMID: 16011990. DOI: 10.1080/13506120500107162.
  22. Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R. et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 1997;336(7):466–73. PMID: 9017939. DOI: 10.1056/NEJM199702133360703.
  23. Harding J., Skare J., Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097(3):183–6. PMID: 1932142. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6.
  24. Lavigne-Moreira C., Marques V.D., Goncalves M.V. et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23:134–7. PMID: 29520877. DOI: 10.1111/jns.12259.
  25. Carr A.S., Pelayo-Negro A.L., Evans M.R. et al. A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:620–7. PMID: 26243339. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310907.
  26. Zhen D.B., Swiecicki P.L., Zeldenrust S.R. et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet* 2015;88:396–400. PMID: 25211232. DOI: 10.1111/cge.12500.
  27. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–27. PMID: 12978172. DOI: 10.1093/brain/75.3.408.
  28. Costa P.P., Figueira A.S., Bravo F.R. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499–503. PMID: 279930. DOI: 10.1073/pnas.75.9.4499.
  29. Tawara S., Nakazato M., Kangawa K., et al. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116(3):880–8. PMID: 6651852. DOI: 10.1016/s0006-291x(83)80224-1.
  30. Ikeda S., Yanagisawa N., Hongo M. et al. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis. A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987;79:129–39. PMID: 3039063. DOI: 10.1016/0022-510x(87)90267-x.
  31. Vita G., Mazzeo A., Di Leo R. et al. Recurrent syncope as persistently isolated feature of transthyretin amyloidotic polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):259–61. PMID: 15725588. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.015.
  32. Connors L.H., Richardson A.M., Theberge R. et al. Tabulation of transthyretin (TTR) variants as of 1/1/2000. *Amyloid* 2000;7:54–69. PMID: 10842707. DOI: 10.3109/13506120009146826.
  33. Connors L.H., Lim A., Prokaeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10:160–84. PMID: 14640030. DOI: 10.3109/13506120308998998.
  34. Nakazato M. Genotype-phenotype relationship in familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Med (Tokyo)* 1998;48:528–34.
  35. Hund E., Linke R.P., Willig F., et al. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56(4):431–5. PMID: 11261421. DOI: 10.1212/wnl.56.4.431.
  36. Kawaji T., Ando Y., Ando E. et al. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2004;11:257–9. PMID: 15678760. DOI: 10.1080/13506120400015580.
  37. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M. et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65:1051–6. PMID: 16217058. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af.
  38. Martens B., De Pauw M., De Bleecker J.L. Single-centre experience on transthyretin familial amyloid polyneuropathy: case series and literature review. *Acta Neurol Belg* 2018;118(2):179–85. PMID: 29524093. DOI: 10.1007/s13760-018-0906-z.
  39. Misu K., Hattori N., Nagamatsu M. et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999;10:1951–62. PMID: 10506096. DOI: 10.1093/brain/122.10.1951.
  40. GeneReviews. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
  41. Iorio A., De Lillo A., De Angelis F. et al. Non-coding variants contribute to the clinical heterogeneity of TTR amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1055–60. PMID: 28635949. DOI: 10.1038/ejhg.2017.95.
  42. Lemos C., Coelho T., Alves-Ferreira M. et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:326–30. PMID: 24046394. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305383.
  43. Olsson M., Hellman U., Plante-Bordeneuve V. et al. Mitochondrial haplogroup is associated with the phenotype of familial amyloidosis with polyneuropathy in Swedish and French patients. *Clin Genet* 2009;75:163–8. PMID: 19018796. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01097.x.
  44. Hammarstrom P., Schneider F., Kelly J.W. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science* 2001;293:2459–62. PMID: 11577236. DOI: 10.1126/science.1062245.
  45. Sekijima Y., Hammarstrom P., Matsumura M. et al. Energetic characteristics of the new transthyretin variant A25T may explain its atypical central nervous system pathology. *Lab Invest* 2003;83:409–17. PMID: 12649341. DOI: 10.1097/01.lab.0000059937.11023.1f.
  46. Chao H.C., Liao Y.C., Liu Y.T. et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:913–22. PMID: 31139689. DOI: 10.1002/acn3.778.
  47. Gonzalez-Duarte A., Lem-Carrillo M., Cardenas-Soto K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2013;20:221–5. PMID: 24053266. DOI: 10.3109/13506129.2013.827110.
  48. Monaco H.L. The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:65–72. PMID: 11058748. DOI: 10.1016/s0167-4838(00)00140-0.
  49. Nomenclature committee of the International Union of Biochemistry (NC-IUB). Enzyme nomenclature. Recommendations 1978. Supplement 2: Corrections and additions. *Eur J Biochem* 1981;116:423–35. PMID: 7262069.
  50. Vieira M., Saraiva M.J. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts* 2014;5:45–54. PMID: 25372741. DOI: 10.1515/bmc-2013-0038.
  51. Blake C.C., Geisow M.J., Swan I.D. et al. Structure of human plasma prealbumin at 2–5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *J Mol Biol* 1974;88:1–12. PMID: 4216640. DOI: 10.1016/0022-2836(74)90291-5.
  52. Episkopou V., Maeda S., Nishiguchi S. et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2375–9. PMID: 8384721. DOI: 10.1073/pnas.90.6.2375.
  53. Sousa J.C., Grandela C., Fernandez-Ruiz J. et al. Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. *J Neurochem* 2004;88:1052–8. PMID: 15009661. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.02309.x.

54. Fleming C.E., Saraiva M.J., Sousa M.M. Transthyretin enhances nerve regeneration. *J Neurochem* 2007;103:831–9. PMID: 17897357. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04828.x.
55. Arguelles S., Venero J.L., Garcia-Rodriguez S. et al. Use of haptoglobin and transthyretin as potential biomarkers for the preclinical diagnosis of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2010;57:227–34. PMID: 20553985. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.05.014.
56. Bretschneider J., Lehmsiek V., Mogel H. et al. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci Lett* 2010;468:23–7. PMID: 19853641. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.053.
57. Ruetschi U., Zetterberg H., Podust V.N. et al. Identification of CSF biomarkers for frontotemporal dementia using SELDI-TOF. *Exp Neurol* 2005; 196:273–81. PMID: 16154129. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.08.002.
58. Zhang H.L., Zhang X.M., Mao X.J. et al. Altered cerebrospinal fluid index of prealbumin, fibrinogen, and haptoglobin in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 2012;125:129–35. PMID: 21434877. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01511.x.
59. Santos S.D., Lamberts K.L., Clausen B.H. et al. CSF transthyretin neuroprotection in a mouse model of brain ischemia. *J Neurochem* 2010;115:1434–44. PMID: 21044072. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07047.x.
60. Han S.H., Jung E.S., Sohn J.H. et al. Human serum transthyretin levels correlate inversely with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;25:77–84. PMID: 21335655. DOI: 10.3233/jad-2011-102145.
61. Hornstrup L.S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. et al. Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1441–7. PMID: 23580146. DOI: 10.1161/atvbaha.113.301273.
62. Sekijima Y., Wiseman R.L., Matteson J. et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73–85. PMID: 15820680. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.018.
63. Sekijima Y., Dendle M.T., Wiseman R.L. et al. R104H may suppress transthyretin amyloidogenesis by thermodynamic stabilization, but not by the kinetic mechanism characterizing T119 interallelic trans-suppression. *Amyloid* 2006;13:57–66. PMID: 16911959. DOI: 10.1080/13506120600722449.
64. The Genome Aggregation Database. URL: <http://gnomad.broadinstitute.org/>.
65. Reines J.B., Vera T.R., Martin M.U. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:29. PMID: 24572009. DOI: 10.1186/1750-1172-9-29.
66. Zaros C., Genin E., Hellman U. et al. On the origin of the transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Ann Hum Genet* 2008;72:478–84. PMID: 18460047. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00439.x.
67. Ohmori H., Ando Y., Makita Y. et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet* 2004;41(4):e51. PMID: 15060127. DOI: 10.1136/jmg.2003.014803.
68. Iorio A., De Angelis F., Di Girolamo M. et al. Most recent common ancestor of TTR Val30Met mutation in Italian population and its potential role in genotype-phenotype correlation. *Amyloid* 2015;22:73–8. PMID: 25510352. DOI: 10.3109/13506129.2014.994597.
69. Наумова Е.С., Никитин С.С., Алян Т.А. и др. Клинический случай транстриетинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):42–56. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52. [Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52. (In Russ.)].
70. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):S14–26. PMID: 26734952. DOI: 10.1097/wco.0000000000000289.
71. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2014;261(6):1227–33. PMID: 24888313. DOI: 10.1007/s00415-014-7373-0.
72. Conceicao I., Gonzalez-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:5–9. PMID: 26663427. DOI: 10.1111/jns.12153.
73. Benson M.D., Kincaid J.C. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411–23. PMID: 17554795. DOI: 10.1002/mus.20821.
74. Nichols W.C., Gregg R.E., Brewer H.B. et al. A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics* 1990;8:318–23. PMID: 2123470. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90288-6.
75. Meretoja J., Teppo L. Histopathological findings of familial amyloidosis with cranial neuropathy as principal manifestation. Report on three cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1971;79:432–40. PMID: 4107704. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1971.tb01841.x.
76. Meretoja J. Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet* 1973;4:173–85. PMID: 4543600. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1973.tb01140.x.
77. Mead S., Reilly M.M. A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidoses. *Nat Rev Neurol* 2015;11(2):90–7. PMID: 25623792. DOI: 10.1038/nrnneurol.2014.263.
78. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:775–8. PMID: 27866730. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.06.007.
79. GeneReviews. Fabry Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
80. GeneReviews. Mitochondrial Disorders Overview. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>.
81. GeneReviews. Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>.
82. Carvalho A., Rocha A., Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015;21:282–92. PMID: 25482846. DOI: 10.1002/lt.24058.
83. Ikeda S., Takei Y., Hashikura Y. Liver transplantation as treatment for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2003;3:547–55. PMID: 19810938. DOI: 10.1586/14737175.3.4.547.
84. Hornsten R., Wiklund U., Olofsson B.O. et al. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation* 2004;78:112–6. PMID: 15257048. DOI: 10.1097/01.tp.0000133517.20972.27.
85. Merlini G., Plante-Bordeneuve V., Judge D.P. et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011–20. PMID: 24101373. DOI: 10.1007/s12265-013-9512-x.
86. Coelho T., Ines M., Conceicao I. et al. Natural history and survival in stage I Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2018;91(21):e1999–2009. PMID: 30333157. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006543.
87. Benson M.D., Kluge-Beckerman B., Zeldenrust S.R. et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006;33:609–18. PMID: 16421881. DOI: 10.1002/mus.20503.
88. Keam S.J. Inotersen: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:1371–6. PMID: 30120737. DOI: 10.1007/s40265-018-0968-5.

89. Ruger J., Ioannou S., Castanotto D., Stein C.A. Oligonucleotides to the (Gene) Rescue: FDA Approvals 2017-2019. Trends Pharmacol Sci 2019;pii: S0165-6147(19)30249-4. PMID: 31836192. DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.009.
90. Gales L. Tegsedi (Inotersen): An antisense oligonucleotide approved for the treatment of adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis. Pharmaceuticals (Basel) 2019;12;pii: E78 PMID: 31117178. DOI: 10.3390/ph12020078.
91. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol 2016;29(1):14-26. PMID: 26734952. DOI: 10.1097/wco.0000000000000289.

**Вклад авторов**

Т.А. Адян: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи;  
А.В. Поляков: редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

T.A. Adyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
A.V. Polyakov: editing the article text.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

Т.А. Адян/Т.А. Adyan: <http://0000-0002-7714-9538>  
А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.