

ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОГЕНЕТИКА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.В.Акопян

*/Институт иммунологии МЗ РФ/
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, генетический контроль, HLA, антиген Bw 52

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever) является одним из древнейших заболеваний человека, в названии которого насчитывается большое число синонимов (армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джейнуэя-Мозенталя, периодический перитонит, рецидивирующий сепсозит, синдром Рейманна, синдром Сигала-Маму), что свидетельствует о постоянном внимании медицинской общественности к ее загадочной этиологии и патогенезу [20].

До недавнего времени использовалось свыше 10 названий, которые односторонне характеризуют клинику этого заболевания, отражая клинический синдром, возникающий при многих инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах. Это дает повод усомниться в правильности термина "семейная средиземноморская лихорадка" [67].

Первое описание болезни относится к XVII в., но лишь в 1949г. Сигал (Sh. Siegal) подробно изложил и систематизировал ее клинические признаки, обратил внимание на этническую избирательность и наследственный характер патологии. В отечественной медицинской литературе ПБ впервые описана Е.М.Тареевым и В.А.Насоновой [13]. Нозологической единицей ПБ была признана только в 70-х гг.

Заболевание встречается преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря, особенно у армян, евреев (чаще сефардов), турок, иранцев и у лиц прочих национальностей. Установлено отсутствие влияния географических широт на распространение болезни [10, 51], хотя самым неблагоприятным регионом в отношении распространения ПБ является Армения. Действительно, частота этого заболевания в Армении составляет 0,57%, а количество лиц, несущих гипотетический патологический ген в гетерозиготном состоянии (т.е. без клинических проявлений) составляет 1,4% [7].

Это тяжелое наследственное заболевание, преимущественно аутосомно-рецессивного характера, развивающееся чаще всего в детском возрасте или в период полового созревания, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и относительно частым развитием амилоидоза, сопровождаемое миалгией [50, 67].

Следует отметить, что больные ПБ достаточно часто подвергаются необоснованному хирургическому вмешательству, вследствие ошибочной диагностики. При оперативном вмешательстве по поводу предполагаемого острого аппендицита, острого холецистита или кишечной непроходимости обнаруживаются лишь признаки поверхностного серозного перитонита и умеренный спаечный процесс. В отличие от острых хирургических заболеваний брюшной полости при ПБ все симптомы исчезают спонтанно через 2–4 дня [15].

Прогноз зависит главным образом от частоты развития амилоидоза, который и является причиной ранней смертности. В популяции больных евреев амилоидоз развивается чаще, чем в армянской популяции [30, 75].

В лечении ПБ приоритетное значение придается колхицину. Его применение приводит к уменьшению количества приступов и их менее интенсивному течению.

Этиопатогенез ПБ недостаточно изучен. Разные авторы придерживаются подчас диаметрально противоположных мнений, однако на сегодняшний день достоверным является тот факт, что ПБ — генетическая патология, в основе которой лежат аутоиммунные процессы.

В пользу генетической концепции патогенеза заболевания говорят также четко установленные факты, такие как связь с этнической принадлежностью [5, 26, 42], частая (6,8–60%) семейственность [4, 47, 64], передача по наследству в нескольких поколениях [7, 8, 26], более частая заболеваемость в семьях с близкородственным браком [8], начало заболевания в детском возрасте [6, 35, 36, 48, 57] и, наконец, осложнение ПБ с переходом в амилоидоз (чаще) и коллагенозы (реже) [9, 58, 64].

В отношении типа наследования ПБ высказываются противоречивые мнения. Большинство авторов считают, что ПБ передается по аутосомно-доминантному типу наследования [29, 43, 45]. Другая группа ученых считает, что ПБ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, когда предполагаемый ген может передаваться из поколения в поколение неограниченно долго без клинических проявлений [7, 10, 35, 64, 75].

Клиническая манифестация является единственным критерием действия "мутантного" гена ПБ и зависит как от генотипа, так и от факторов внешней и внутренней среды [5].

По данным Г.М. Аракелова [7], наибольшая частота заболеваемости приходится на родных сибсов, а лишь затем на родителей пробанда и его двоюродных сибсов. В то же время, как сообщают В.А. Аствацатрян и Е.Х. Торосян [8], из всех родственников больных представители пер-

вого поколения (родные и двоюродные сибсы) составили 38,4%, второго поколения (матери, отцы, дяди, тети) — 43,5%, третьего поколения (деды, бабки) — 18,7%. Однако наиболее наглядной особенностью распределения родственников с ПБ по родству является абсолютное преобладание родственников по отцовской линии, а также выраженное преобладание среди них лиц мужского пола (в 1,3 раза).

Все попытки выделить из серозной жидкости, даже гнойного характера, какой-либо инфекционный агент не увенчались успехом [30, 75].

Патогенез ПБ также во многом еще не уточнен. В основе клинических рецидивов заболевания лежит "доброкачественное" поверхностное асептическое воспаление серозных оболочек, главным образом брюшины, плевры, синовиальных покровов. Воспалительная реакция начинается с дегрануляции клеток. О нарушении клеточного метаболизма свидетельствует частое развитие при ПБ амилоидоза. Допускают существование двух вариантов проявлений. При I варианте первично возникают атаки ПБ, затем может присоединиться амилоидоз. При II варианте сначала развивается амилоидоз, а потом появляются приступы ПБ. Амилоидоз при этом носит генерализованный характер с преимущественным поражением почек. По гистоиммунохимическим свойствам амилоидоз при ПБ близок ко вторичному амилоидозу [76, 79].

Аутоиммунная природа ПБ убедительно доказана рядом исследований, в которых показан аутоиммунный характер пароксизмальных полисерозитов, являющихся центральным и обязательным проявлением приступов болезни [14, 60, 66]. Веским аргументом в пользу аутоиммунного генеза ПБ следует считать также часто возникающую артропатию (артралгия, моно- или полиартриты), случаи перехода ПБ в системную красную волчанку, ревматоидный артрит, амилоидоз и другие заболевания аутоиммунной природы. Еще более убедительным представляется наличие ряда сходств между клиническими, морфологическими и иммунологическими проявлениями ПБ и этих заболеваний [10, 28, 61]. Существует точка зрения о том, что ПБ относится к группе коллагеновых болезней [5, 13]. В подтверждение указанного Emerit и соавт. [35] сообщают о том, что у 47 детей из Еревана выявлены в крови аутоантитела к нативной и денатурированной ДНК. Их уровень был гораздо выше, чем при других воспалительных заболеваниях, однако не доходил до уровней, присущих аутоиммунным коллагенозам.

В исследованиях, посвященных выявлению иммунологических изменений при ПБ, подтверждалась патогенетическая роль систем гуморального и клеточного иммунитета. Хотя результаты этих исследований были достаточно противоречивы, тем не менее отмечена общая закономерность: снижение концентрации иммуноглобулинов всех классов [3]. Другие исследователи наблюдали повышенные количества иммуноглобулинов класса М [70, 73] и класса G [1].

Особое внимание в последние годы уделяется такой патологии иммунной системы, как гипериммуноглобулинемия D, и ее сходству по многим аспектам с ПБ [34]. Фебрильные атаки при обоих заболеваниях имеют много общего, несмотря на некоторые клинические различия, такие как лимфаденопатия (редкая при ПБ), серозиты (редкие при синдроме гипериммуноглобулинемии D) и амилоидоз (не встречающийся при последнем синдроме). Имеются сходства в биохимических изменениях: высокая СОЭ, лейкоцитоз, гиперпротеинемия С [34]. Некоторые авторы полагают, что оба синдрома являются вариантами одной и той же нозологии [37, 56], характеризующейся аллелями в результате дефекта в одном и том же гене.

В израильских семьях, выходцев из Северной Африки и Ирака, была выявлена зависимость между ПБ и маркерами на хромосоме 17q22-q24 [18].

Dgrenth и соавт. [34] считают, что оба синдрома наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу. Используя высокополиморфные маркеры, окружающие один из предполагаемых генов ПБ, был получен только негативный Lod, тогда как анализ гаплотипов исключил этот локус как причину синдрома гипериммуноглобулинемии D.

В литературе последних лет внимание фокусируется на главной эффекторной клетке, обуславливающей острое воспаление, — полиморфнонуклеаре. Его функция у больных ПБ оказалась нормальной, о чем судили по данным продукции пирогенов, фагоцитоза, содержания лизосомальных ферментов и хемотаксиса [35]. Отмечено повышенное по сравнению с нормой освобождение лизоцима нейтрофилами [19]. Другими авторами замечен дефицит ингибиторной активности C5a, играющий значительную роль в ранних фазах каскада воспалительной реакции. Из этого сделан вывод о том, что аномальные воспалительные реакции, типичные для ПБ, видимо, обусловлены неадекватным подавлением освободившихся гемоаттрактантов [19]. Дискутируется еще одна теория, согласно которой ПБ может являться следствием расстройства функции цитокиновых рецепторов. В пользу этой теории выдвигается гипотеза, согласно которой гены, кодирующие альфа-субъединицы трех рецепторов, отвечающих за поверхностную адгезию лейкоцитов и их межклеточные взаимодействия, располагаются вблизи одного из предполагаемых генов ПБ на коротком плече хромосомы 16 [63].

Изучение клеточного звена иммунитета в большинстве наблюдений показало заметное угнетение функции Т-лимфоцитов, особенно во время приступа, при этом обнаруживается дефицит Кон-А индуцированных супрессоров [59]. Отмечено также повышение количества циркулирующих комплексов у этих больных [53]. Выявлялось также значительное снижение показателей спонтанного розеткообразования, ингибция РБТЛ на ФГА и специфические аутоантигены, торможение миграции лимфоцитов [37]. Положительный цитотоксический эффект, особенно

на эмбриональную почечную ткань, являющуюся тканью-мишенью при ПБ [54] и опознаваемую лимфоцитами-киллерами, указывает на важную патогенетическую роль Т-лимфоцитов при ПБ [11].

Наконец, следует указать на то, что выраженность иммунологических сдвигов коррелирует с клиникой заболевания и ее осложнениями [26].

Хотя в изучении патогенеза и этиологии ПБ достигнуты определенные успехи, способствующие улучшению диагностики и лечения, прогнозирование заболевания и его течения представляет важное направление, усиленно разрабатываемое в последние годы. Это связано в первую очередь с успешной разработкой системы генетических маркеров предрасположенности к развитию заболевания. Система HLA является наиболее полиморфной из генетических систем человека, а поэтому удобной в плане ее исследования. Доказана огромная роль АГ системы HLA в предрасположенности и устойчивости ко многим тяжелым патологиям.

Исследования, развиваемые в рамках программы международного сотрудничества по проблеме "HLA болезни" [22], позволяют на сегодняшний день не только установить практически значимые маркеры предрасположенности к ПБ и тяжести ее течения, но также расширить, углубить и даже пересмотреть устоявшиеся представления об этиопатогенезе этого заболевания. Это связано с тем, что АГ системы HLA являются не только маркерами, но и зачастую играют скрытую, малозаметную на первый взгляд роль в развитии ПБ [6, 7, 12, 27, 38, 41, 49, 74, 77].

Огромное значение имеет программа Международного совещания по изучению главного комплекса гистосовместимости, под эгидой которой объединены усилия исследователей в более чем 300 научных центрах мира. Главной и основной задачей они видят поиск маркеров тех заболеваний, которые имеют высокий (клинически значимый) риск развития патологии. К настоящему времени установлены генетические маркеры для 50 и более синдромов и заболеваний [16, 21–23, 62, 80].

Как известно, для установления связи между системой HLA и болезнями применяются два метода: популяционные и семейные исследования. Оба метода, перекрывая друг друга, дают в высоком проценте (до 95–98%) наблюдений достаточное представление о риске заболевания, о типе наследования патологически измененных генов [6, 17, 80].

В отношении ассоциации между системой HLA и заболеваниями описаны различные механизмы: молекулярная мимикрия, рецепторная гипотеза, модификации HLA–АГ, гипотеза о роли ассоциированных с HLA генов иммунного ответа [63, 80]. Если большинство упомянутых гипотез имеют солидное клиничко-генетическое подтверждение, то более поздняя рецепторная гипотеза, как нам представляется, гораздо состоятельнее, поскольку болезнетворный агент, взаимодействуя непосредственно с определенными HLA–АГ, обладает повышенной чувствительностью к ним. Аргументами в пользу этой теории служат не только данные о взаимодействии с HLA–АГ вирусов Коксаки [31] и гриппа А [46],

но и работы, в которых было убедительно показано прямое взаимодействие определенных HLA-АГ с химическими и биологическими препаратами [46, 55].

Из данных о роли HLA-АГ в клеточном взаимодействии при развитии иммунного ответа следует, что в патогенезе целого ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением иммунного ответа, может страдать именно эта функция HLA-системы и наиболее вероятно, что это имеет место при первичных иммунодефицитах. Обоснованным выглядит предположение, высказанное Bodmer в 1980 г. о том, что механизм взаимодействия иммунокомпетентных клеток, в частности на уровне взаимодействия Т-лимфоцита и макрофага, может быть нарушен за счет перекрестной реактивности между HLA-D/DR АГ и детерминантами распознаваемого АГ.

Таким образом, рассмотрев вкратце различные гипотезы, объясняющие механизмы, лежащие в основе взаимосвязи HLA и предрасположенности к заболеваниям, приходится учитывать то обстоятельство, что в развитии тех или иных патологий задействован ряд разнонаправленных патогенетических факторов. Однако помимо этого, возможно, существует и общий "универсальный" механизм, который может проявлять свое действие в предрасположенности к весьма широкому спектру заболеваний, включая и инфекционные, и аутоиммунные, и онкологические. Таким механизмом может являться ассоциированный с HLA генетический контроль функциональной активности субпопуляций иммунокомпетентных клеток.

В последние годы выяснилось и другое важное для клинической практики обстоятельство, а именно, что перспективными в смысле углубленной разработки являются не только патологии, с четко установленными иммунопатологическими факторами, которые могут быть "запущены" при прямом участии HLA-АГ, но и заболевания или их формы, для которых иммунопатологические факторы или не установлены, или только предполагаются. Последнее особенно перспективно при заболеваниях с семейным характером наследования, к которым причисляется и ПБ [26, 47].

Однако, какими бы убедительными не были доводы семейного анализа среди больных ПБ, более надежным и более современным является изучение распределения HLA-АГ. До настоящего времени в имеющихся на эту тему немногих работах маркеров предрасположенности к заболеванию не выявлено [24, 27, 32, 33, 40, 52, 71-73]. Только в двух работах это положение было подтверждено. Речь идет об исследовании, проведенном в популяции 67 больных евреев, жителей Израиля, где в качестве маркера был выявлен АГ HLA-Bw22, но при введении поправки на число АГ достоверность для этого маркера не сохранялась [39].

При иммуногенетическом обследовании 72 больных армян, констатировано достоверное выявление HLA-B18 (1,416,7%) в качестве протек-

тора предрасположенности к заболеванию ПБ. В то же время следует отметить, что эти исследования затрагивали лишь I класс HLA-АГ, тогда как именно молекулы II класса ответственны за взаимодействие иммунных клеток.

Еще в двух работах речь шла об особенностях распределения HLA-АГ как I, так и II классов у больных ПБ [72, 74].

Однако в работе Schlesinger и соавт. [72] ассоциации болезни с HLA-АГ выявлено не было (отрицательный результат), тогда как в работе Chouat и соавт. [27] на опыте обследования 28 армян, больных ПБ, в качестве маркера был выявлен антиген DR4. И здесь после поправки введения на число АГ достоверность для этого маркера не сохранялась. Таким образом, оказалось необходимым закрыть этот пробел путем углубленного и широкого исследования особенностей распределения HLA-АГ I и II классов у больных ПБ.

Это в значительной мере удалось автору настоящей статьи. В рамках XI международного рабочего совещания по тканевому типированию, оргкомитетом была предоставлена нам уникальная коллекция типизирующих сывороток. Благодаря чему было установлено, что HLA генетическим маркером предрасположенности к ПБ у армян является антиген Bw52. Последний является одновременно маркером предрасположенности к двум вариантам заболевания: абдоминальной и торакальной. Выявленный антиген ассоциирован также с тяжелым течением заболевания, осложненным амилоидозом. Маркером смешанной формы является антиген DQw3, который является также маркером развития ПБ в целом и ее абдоминальной формы, в частности.

При изучении генетического профиля армянской популяции были выявлены различия в частоте встречаемости отдельных HLA-антигенов, генов и гаплотипов в значениях величин неравновесного сцепления у армян в сравнении со "среднеевропейской" популяцией. Дальнейшее изучение HLA-генетических маркеров предрасположенности к ПБ с помощью новых молекулярно-биологических методов, появившихся на рубеже 90-х гг., позволит исследовать не только на уровне белковых продуктов HLA-АГ, но и сами кодирующие их аллели HLA.

Завершая обзор литературы, посвященный сложной теме — роли иммуногенетических факторов в этиологии и патогенезе ПБ, следует признать плодотворность этого сравнительно молодого направления, которое потенциально может решить многие проблемы, непосильные для других методов исследования

Поступила 29.04.96

ՊԱՐԱԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱՆ
ԵՎ ԻՄՈՒՆՈԳԵՆԵՏԻԿԱՆ

Ա.Վ.Հակոբյան

Ներկայացվող աշխատությունը ամալիտիկ տեսանկյունից ընդգրկում է պարբերական հիվանդության իմունոլոգիական և իմունոգենետիկական ասպեկտներին վերաբերող նոր տվյալներ:

Որակապես նոր տեսանկյունից են վիճարկվում այդ հիվանդության ծնունդի տարրեր դրույթներ: Բերվում են տվյալներ հիվանդության հանդեպ գենետիկական նախադրյալների մասին, որոնք հիմնված են իմունոկոմպետենտ բջիջների և HLA-ի հետ համակցված ֆունկցիոնալ ակտիվության գենետիկական հսկողության վրա:

IMMUNOLOGY AND IMMUNOGENETICS OF PERIODIC DISEASE

A.V.Hakopian

New data concerning different aspects of immunology and immunogenetics of periodic disease are presented. The author discusses from qualitatively new positions the questions of genesis of this pathology on the base of the associated HLA genetic control of the functional activity of immunocompetent cells.

It has been determined that the antigen Bw 52 is the marker of HLA genetical disposition to this disease in Armenian population.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамян М.К. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1986.
2. Абрамян М.К., Назаретян Э.Е., Хачатрян Г.К. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1981, 21, 3, с. 312.
3. Абрамян М.К. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1980, 20, 2, с. 210.
4. Айвазян А.А. Экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 29, 3, с. 203.
5. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
6. Акопян А.В. Дисс. канд., М., 1993.
7. Аракелов Г.М. Автореф. дисс. канд., Ереван, 1975.
8. Аствацатурян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
9. Васильева Н.А. Автореф. дисс. канд., М., 1989.
10. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., 1973.
11. Козловская А.В. Автореф. дисс. канд., М., 1974.
12. Нерсисян В.И. Иммунология, 1992, 1, с. 25.
13. Тареев Е.М., Насонова В.А. Сов. медицина, 1959, 11, с. 3.
14. Тер-Каспарова М.Р. Клин. медицина, 1991, 69(6), с. 47.
15. Федоренко С.Г. Клин. хирургия, 1993, 4, с. 37.
16. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммунология, 1992, 1, с. 2.
17. Яздовский В.В. Дисс. канд., М., 1984.
18. Aksentjevich T., Pras. E., Gruberg L. Amer. J. Hum. Genet., 1993, 53, p.451.
19. Bar-Eli, Territo M., Peters M.C., Schwabe R. Amer. J. Hematol., 1981, 11: 387.
20. Ben-Chetrit E. et al. N. Engl. J. Med., 1984, 1, 331 (14): 934-8.
21. Bender R. Biotest Diagnostics. 1991.
22. Bengtsson B.O., Thomson G. Tissue Antigens, 1981, 18, 5, p. 356
23. Bodmer J.G. et al. Tissue Antigens, 1990, 37, 3, p.1.
24. Caroit M. Rev. Rheum., 1980, 47, 1, p. 61.
25. Chappay O., Niel E., Dervichian M. Brit. J. Clin. Pharmacol., 1994, 38, p. 87.

26. Cherem Y.H. Arch. Intern. Med., 1984, 154 (12), p. 1411.
27. Chouat et al. Rev. Rheum., 1977, 44, 12, p. 703.
28. Conneman B.J. Dtsch. Med. Wochenschr., 1991, 22, 116 (47), p. 1783.
29. Correto C. Am. J. Phys. Child., 1961, 101, p.52.
30. Courillon-Mallat A., Dervichian M., Catton D. Medicine interne, 1986, 36, p. 1269.
31. Dausset et Contu New-York Academ. Press. 1986 p. 513.
32. Delclambre B. et al. Lille Medical, 1979, 24, 6, p. 445.
33. Dinarello et al. Arthrit. rheum., 1976. 19. p. 618.
34. Drenth Y.P., Haagsma, Van der Velde S.D. Hum. Genet., 1994, 94, 6, p. 616.
35. Emerit I., Arutyunian R., Sarkisian T. Free Rad. Biol. Med., 1993, 15, 3, p. 265.
36. Eschel C. et al. Br. J. Surg., 1994. 81, p. 894.
37. Federspiel B., Tonz O. Schmeiz. med. Wschr., 1987, 117, s. 173.
38. Gazit E. et al. Tissue Antigens, 1977, 9, p. 273.
39. Gazit E., Orgad S., Pras M. Tissue Antigens, 1977, 9, p. 273.
40. Gerly R. et al. Am. Heart J., 1986, 112, 2, p. 350.
41. Guillet G., Guillet J. Rev. pediatri., 1981, 17, 1, p. 27.
42. Haller H., Sohat M., Pras M. Pathol. et microbiol., (Basel) 1961, 24, h. 718.
43. Harpey J.P. Ann. Med. Interne, Paris, 1981, 132, 7, p. 490.
44. Hart Y. et al. Dig. Dis. Sci., 1993, 38(11), p. 2017.
45. Heller et al. Arch. Int. Med., 1958, 102, p. 50.
46. Hildreth I.E.K., McMichael A.J. Amsterdam, 1981, p. 599.
47. Knoers N. Ned. tijdsch. Geneesk., 137, p. 1888.
48. Kone-Paut L. Pediatrie, 1992, 47, p. 751.
49. Kurtikant V. Tissue Antigens, 1985, 25, p. 156.
50. Langevits P., Buskila D., Finkelstein R. J. Rheumatol., 1994, 21, 7, p. 1335.
51. Lee W. Y. J. Formos. Med. Assoc., 1993, 92(11), p. 1013.
52. Lehmann T.J.A., Hanson V. Pediatrics, 1978, 61, p. 423.
53. Levy M. J. Rheumatol., 1980, 7, 6N6, h. 886.
54. Livneh A. et al. J. Rheumatol., 1993, 20, p. 1519.
55. Maed R., Kono D. Clin. Exp. Immunol., 1984, 57, 3, p. 694.
56. Majeed H.A., Barakat M. Europ. J. Pediatr., 1989, 148, p.636.
57. Malhe C.Y. et al. Pediatr.Radiol., 1993, 23. p. 565.
58. Mamou H., Courtin A., Ardry R. Press. Med., 1967, 75, p.2122.
59. Melamed I., Shemer Y., Zakith V. Clin. Exp. Immunol., 1983, 53, p.659.
60. Meossi C. Pediatr. Med. Chir., 1993, 15 (4), p.361.
61. Mukamel M. et al. Eur. J. Pediatr., 1993, 152 (10), p.864.
62. O'Neill G.M., Nery C. Amsterdam, 1982 p.24-28.
63. Pras A., Gruberg L., Balow Y.E. New. Engl. J.Med., 1992, 326, p.1509.
64. Pras E., Aksentjevich I., Levy E. Hum. Gentet, 1994, 94, 5, p.576.
65. Rojers D.B., Shohat N., Petersen G.M. Amer. J. Med.Genet., 1989, 34, p.168.
66. Rosenbaum M. Clin. Exp. Rheumatol., 1994, 12 (3), p.347.
67. Saatchi U. et al. Arch.Dis. Child., 1994, Jan; 70(1): 27-9.
68. Saatchi U. et al. Brit. Rheumatol., 1994, 33, 10, p.995.
69. Saatchi U. et al. Lancet, 1994, 343(8895), p.485.
70. Sasazuki M., Mcdevitt F., Grumet E.C. Anim. Rev. Med., 1977, 28, p.425.
71. Sawy et al. Tissue Antigens, 1984, 24, p.206.
72. Schlesinger M., Ilfeld D.N. Tissue Antigens, 1984, 24, 1, p.65.
73. Schwabe A.P., Terasaki P.I., Barnett E.V. West.J.Med., 1977, 127, p.15.
74. Shohat T., Shohat M., Tyan D.B. Tissue Antigens, 1990, 36, p.103.
75. Sohar E., Gafni Y., Pras M. Amer. J.Med., 1967, 43, p.227.
76. Sungur C. Kidney Int., 1993, 44(4), p.834.
77. Tabatabai H., Mohammad K. Tissue Antigens, 1974, 4, p.95.
78. Tanchev S. et al. Akush., Ginekol., (Sofia) 1993, 32(2), p.41.
79. Tinaztepe K. Turk.J.Pediatr., 1993, 35(4), p.249.
80. Zmijewski C.M. Tissue, 1984, 20, p.24.