

УДК 616-056+616-003.821+616-003.96

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Э.Е. Назаретян, А.Ю. Гаспарян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,  
кафедра внутренних болезней N1/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, амилоидоз, адаптация, мутации гена MEFV, прогноз, нейтрофил, диагностика, колхицин

Периодическая болезнь (ПБ), которая известна также под названиями семейная средиземноморская лихорадка, возвратный наследственный полисерозит, семейный пароксизмальный перитонит, периодический перитонит, армянская болезнь, является ауто-сомно-рецессивным наследственным системным заболеванием, которое протекает периодически возникающими приступами кратковременного полисерозита (перитонит, плеврит, синовит, реже — перикардит), часто сопровождающимися нестерпимой болью, лихорадкой и режее — эризипелоподобной сыпью. Болезнь в основном поражает армян, северо-африканских евреев, арабов и турок, предки которых проживали в Средиземноморском регионе. Намного реже она встречается среди друзов, греков, итальянцев, испанцев и спорадически — курдов, французов, англичан и даже японцев. Болезнь часто осложняется амилоидозом нефропатического типа, спаечной болезнью и может трансформироваться в другие ревматические заболевания [5, 6, 13, 22, 25].

В связи с миграцией населения, увеличением частоты смешанных браков, улучшением методов диагностики и, что особенно важно, нарастанием влияния психо-социального и других видов стресса, ожидается значительный рост заболеваемости и расширение географии ПБ, ранее причисляемой к редким патологиям. О роли стресса в росте распространенности данного заболевания свидетельствуют клинико-эпидемиологические данные в целом по Армении, где частота ПБ возросла с 0,57 в 70-х годах [3] до 1,13% в 90-х [7].

Об этом загадочном заболевании упоминалось с библейских времен, однако первые научные сообщения о ПБ как самостоятельной нозологической единице появились в первой половине XX в. К ним относятся сообщения Л.А.Оганесяна и В.М.Авакяна (1938), Sh.Siegal (1945), H.Mamou, R.Cattan (1952), H.A.Reimann et al. (1948, 1954), в которых были описаны случаи ПБ, в том числе и семейные, среди различных этнических групп, дана характеристика клинических симптомов, механизмов наследования, осложнения вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек. Кроме того, были проведены исследования по изучению всего многообразия клинических манифестаций болезни, распознаванию этиопатогенеза, разработке методов лечения ПБ и профилактики амилоидоза.

Изучение проблемы ПБ условно можно разделить на 3 этапа:

- I — до сообщения S.E.Goldfinger [38] об эффективности колхицина при ПБ. На этом этапе накапливались данные о клинике ПБ, делались попытки классифицировать ее различные проявления, изыскивались средства для профилактики и лечения амилоидоза, который довольно часто осложнял течение ПБ (в 25—41% случаев), приводя к инвалидизации и преждевременной смерти.
- II — до клонирования гена ПБ MEFV (Mediterranean Fever), изучения его структуры и мутаций. Накопленный обширный клинический материал и данные о применении колхицина позволили разработать классификацию ПБ и ее осложнений, диагностические критерии и рекомендации по дозировке колхицина и его длительному (пожизненному) применению при ПБ и амилоидозе. В этот же период был предложен

ряд концепций этиопатогенеза — инфекционная, генетическая, иммунологическая, эндокринная, дизэнцефальная, касающихся причинно-следственной связи при отдельных системных проявлениях болезни.

- III — клонирование гена MEFV и начало изучения связей между генетической основой (мутациями MEFV), фенотипическими проявлениями и прогнозом при ПБ. Данный этап является, пожалуй, наиболее значительным в смысле установления этиологии ПБ и поиска специфических методов лечения.

В настоящей работе представлены основные, на наш взгляд, результаты нового этапа исследований, позволивших выявить ряд этиопатогенетических, диагностических и терапевтических аспектов ПБ.

Началом нового этапа стали исследования международного и французского консорциумов по ПБ, в результате которых с помощью позиционного клонирования на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) был идентифицирован ген MEFV и открыты первые, так называемые, миссенс-мутации этого гена, обуславливающие манифестирование ПБ и осложнение амилоидозом [60, 61].

Установлено, что ген MEFV размером в 15 килобайт состоит из 10 экзонов и 781 кодона, содержащих информацию о 781 аминокислоте белка пирина (маренострина) — регулятора воспаления, роль которого до сих пор окончательно не определена. Уже известно о 23 точечных мутациях MEFV, из которых 21 — миссенс-мутация и 2 — небольшие делеции. Наибольшее число мутаций приходится на 10-й экзон (15), а точнее на позиции 694 и 680 кодонов. Мутации обнаружены также в 2, 3, 5 и 9 экзонах. Чаще всего у больных ПБ обнаруживаются следующие миссенс-мутации: M694V (замена в позиции 694 метионина валином), V726A, M680I, E148Q и M694I.

Получены предварительные данные о частоте распределения данных мутаций среди наиболее часто поражаемых ПБ этнических групп, в определенной степени дающих представление о распространении болезни в историческом прошлом и прогностической роли мутаций. Частота M694V распределяется следующим образом: северо-африканские евреи — 67%, армяне — 44,8%, центрально-анатолийские турки — 43%, израильские арабы — 20%. Соответственно частота встречаемости V726A — 6,8, 24,2, 11, 35%; M680I — 1, 18,7, 12, 31%; E148Q — 8% среди евреев, 1,2% — армян; M694I — 3% среди турок и 4% — арабов [27].

Прогностически наиболее неблагоприятной в плане течения ПБ и осложнения амилоидозом считается мутация M694V, а у турок и израильских арабов, кроме того, — M694I [65]. Известно, что северо-африканские евреи и армяне, проживающие в Армении, в популяции которых чаще встречается мутация M694V [29], чаще всех остальных этнических групп поражаются вторичным амилоидозом при нелеченной колхицином ПБ (соответственно 27–90 и 25–41%) [12,46,51]. Примечательно, что той же популяции евреев присущи ранняя манифестация болезни, высокая частота приступов и резистентности к обычным дозам колхицина (1–2 мг/сутки, вне зависимости от пола и возраста больного), развитие затыжного артрита и эризипелоподобной эритемы, сравнительно высокая частота фенотипа II (развитие амилоидоза с последующим манифестированием классических приступов ПБ), являющихся критериями тяжести течения ПБ [52].

Большинство авторов наличие мутационного генотипа M694V/M694V рассматривает в качестве фактора риска тяжелого атипичного течения ПБ и развития амилоидоза [30, 58], требующего регулярного приема максимально допустимых доз колхицина. В этой связи примечательны описанные нами случаи гомозиготного носительства мутации M694V у больных ПБ и системным амилоидозом с преимущественным поражением сердца [17,18,37], что не характерно как для ПБ, так и в целом для вторичного амилоидоза [10,11,21].

Как показали мутационно-генетические исследования, в том числе и на собственном материале, у различных этнических групп, наибольшая частота гомозигот с генотипом M694V/M694V приходится на северо-африканских евреев (среди 80 обследованных больных — 73,7%), в то время как среди турок (n=49), армян, проживающих в США (n=29) и Армении (n=120), — соответственно 42,3, 21 и 29,6%. Между генотипом M694V/M694V и частотой амилоидоза, который чаще встречался у больных с данным генотипом (25,7%), была обнаружена статистически значимая связь (относительный риск — 1,77; P=0,008) [46].

Интересны данные о корреляциях между фенотипом ПБ и генотипом с наличием благоприятных в прогностическом отношении миссенс-мутаций. Установлено, что мутации V726A и M680I часто встречаются среди армян и арабов, больных ПБ, у которых, как известно, болезнь характеризуется более легким, по сравнению с северо-африканскими евреями, течением, меньшей частотой артрита, эризипелоподобной эритемы и амилоидоза [22, 44, 54, 66]. Анализ клинической картины ПБ в популяции несеввероафриканских (иракских) евреев показал, что наличие мутации E148Q в гомо- или гетерозиготном состоянии сочетается с легким течением болезни, крайне редко осложняющейся амилоидозом.

Наряду с вышеизложенным, следует подчеркнуть, что до сих пор в силу отсутствия веских научных доказательств окончательно не решен вопрос патогенетической связи мутаций MEFV с различными клиническими проявлениями ПБ, тяжестью течения, амилоидозом [57, 59], что затрудняет внедрение полученных результатов в широкую практику.

Результаты собственных исследований [47] и данные литературы [51–53, 59, 63, 65] свидетельствуют, что амилоидоз осложняет ПБ и у больных с одной определяемой мутацией MEFV, наличием в генотипе “благоприятных” мутаций (E148Q/V726A) или же при отсутствии мутаций. Возможно, что в ряде случаев делеции и нарушения сплайсинга приводят к потере экзонов MEFV, в результате чего имеет место псевдоминантное наследование гетерозиготного генотипа с одной определяемой мутацией [28, 43]. Проблема усложняется и тем, что, хотя обнаружено свыше 20 мутаций MEFV, многие отделы гена, в частности интроны, промотор и нетранслируемый отдел, остаются неизученными [40]. Дальнейшие исследования, по-видимому, позволят выявить и другие мутации гена MEFV, а также гены, оказывающие модифицирующее влияние на MEFV, установить их роль в диагностике ПБ.

В настоящее время в широкую практику внедряются методы выявления мутаций MEFV с помощью специфических праймеров, используемых в полимеразной цепной реакции. Диагностическая интерпретация результатов данных исследований во многом зависит от того, с какой частотой встречаются мутации MEFV в популяции обследуемых пациентов. Считается, что диагноз ПБ маловероятен, если у пациента, принадлежавшего к популяции с частой встречаемостью известных мутаций (к примеру, североафриканские евреи), не обнаружена ни одна из мутаций MEFV. Наоборот, в случае пациента из популяции, в которой большинство из известных мутаций не идентифицировано (французы, англичане), отрицательный ответ генетического анализа на все известные мутации не может исключить диагноз ПБ [27]. Появившиеся данные о встречаемости мутаций MEFV при других воспалительных заболеваниях, в частности болезни Крона, Бехчета, лихорадке, связанной с патологией рецептора фактора некроза опухоли, гипериммуноглобулинемии D [41, 52, 63], несколько снижают их диагностическую специфичность, тем самым подчеркивая значимость комплексной оценки семейного анамнеза, характера приступов, чувствительности к колхицину и ряда других критериев.

Предполагается, что второй ген, ответственный за развитие ПБ, расположен в том же локусе хромосомы, что и ген одной из периодически протекающих наследственных заболеваний: аутосомно-доминантная лихорадка, связанная с патологией рецептора фактора некроза опухоли (familial Hibernian fever) — хромосома 12q13 [41]; лихорадочный синдром, связанный с гипериммуноглобулинемией D—12q24; болезнь МакКлю-Вельса — 1q44 и др. [52]. К их числу следует отнести и болезнь Бехчета, которая по сравнению с общей популяцией чаще встречается в популяции центрально-анатолийских турок и иракских евреев, больных ПБ [31, 56], у которых также часто обнаруживается специфичный для болезни Бехчета HLA B5 антиген и диагностируются различные формы васкулитов.

В связи с возможностью существования второго гена ПБ учеными все чаще упоминается о системе лейкоцитарных антигенов (HLA), которая ассоциируется со многими воспалительными заболеваниями. Так, в работе I. Touitou [63] показано, что среди больных ПБ, гомозиготных по M694V мутации, более ранняя манифестация ПБ имеет место при наличии HLA A9 антигена. Наличие же HLA A4 рассматривается как фактор, предрасполагающий к более легкому течению болезни. С этими данными созвучны недавние исследования А.В.Акопяна [1], выявившего в качестве протекторов предрасположенности

к ПБ антигены I класса HLA B18 и B21, а в качестве маркеров предрасположенности антигены A9 и B25. Из антигенов II класса в качестве маркеров предрасположенности были выявлены антигены Bw52 и DQw3.

Обобщая вышеизложенное, отметим, что в настоящее время пересматривается традиционное положение об аутосомно-рецессивной модели наследования и моногенности ПБ. Фенотипические проявления ПБ зависят от целого ряда факторов, среди которых мутации MEFV, антигены HLA-системы и, что также немаловажно, специфичные для каждой популяции большие средовые факторы: уровень инсоляции, скорость ветра, высота над уровнем моря, гипоксическая гипоксия, а также другие факторы, влияющие на адаптационные возможности организма. На это указывает множество фактов: различный уровень заболеваемости ПБ в различных климатических зонах Армении (наибольший уровень — в Ереване, Мартунинском, Аштаракском, Разданском, Октемберянском и Камоевском районах) [8, 9]; связь между сроками манифестирования болезни, ее тяжести, с одной стороны, и возрастом родителей, порядковым номером беременности пробандом, с другой (возраст родителей старше 30 лет при рождении ребенка и высокий порядковый номер — факторы риска) [23, 24]; частое прерывание приступов в условиях функционирования фетоплацентарного комплекса, оказывающего благотворное действие на цитокиновый фон и содержание адаптогенных гормонов системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [16]; изменение частоты приступов при переезде из одной климатической зоны в другую [7, 23, 24, 53]; учащение приступов в I и IV фазы луны, т.е. перед и после новолуния [2, 13]; случаи учащения приступов ПБ, развития затяжного артрита, эризипелоподобной эритемы и осложнения амилоидозом сердца среди военнослужащих [19, 48]. Нельзя не отметить и о патогенетически важном с позиций теории стресса примере популяций армян, больных ПБ, со схожим спектром миссенс-мутаций MEFV, проживающих в Армении, Калифорнии (США) и Франции, однако различающихся по частоте развития амилоидоза при ПБ (25–41% — в первом случае и 0–2% — в остальных) [33, 46, 55].

Приведенные факты закладывают прочную научную основу развитой в целой серии собственных работ концепции о ПБ как болезни адаптации [4, 13–15, 39]. Центральное место в данной концепции отведено генетически детерминированным нарушениям баланса между стресс-лимитирующими и реализующими системами организма с активацией последних, что, в первую очередь, проявляется в дисфункции мезодиеэнцефальных и лимбических структур головного мозга, системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, нарушении биоритмов организма и периодически возникающих приступов ПБ как проявлений срыва адаптации к гипотетическим эндо- и экзогенным стрессовым агентам. Осложнение амилоидозом при ПБ рассматривается как результат выраженного истощения системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [15]. На наш взгляд, предложенная В.А.Аствацатрянном и соавт. [7] моногенная модель с квазирецессивным типом наследования (частичная пенетрантность ПБ у гетерозигот под воздействием средовых факторов и полная — у гомозигот; соответственно в 4,76 и 100% случаев) является наиболее подходящей для данной концепции.

На клеточном уровне срыв адаптации выражается в оксидативном стрессе, избыточной продукции свободных радикалов кислорода (супероксидный анион-радикал, гидроксильные радикалы и др.), в частности в митохондриях нейтрофилов, хромосомной нестабильности, повреждении генетического аппарата [20] и экспрессии гена MEFV, запуске каскада арахидоновой кислоты, активации перекисного окисления липидов мембранных структур, дегрануляции и выбросе лизосомальных ферментов, стимуляции синтеза провоспалительных медиаторов и, наконец, скопления нейтрофилов в серозных оболочках. Обобщенно роль оксидативного стресса и процессов, происходящих в нейтрофилах, представлена на рисунке.

Концепция о ПБ как болезни адаптации объясняет сущность приступов и осложненный ПБ, открывает новое направление в комплексном лечении ПБ адаптогенными средствами, однако оставляет открытыми ряд важных вопросов, касающихся фенотипа ПБ, случаев доминантного наследования избирательного вовлечения в патогенез серозных оболочек и поражения ряда органов и систем при ПБ. Много невыясненного и в отношении диагностической значимости данной концепции.

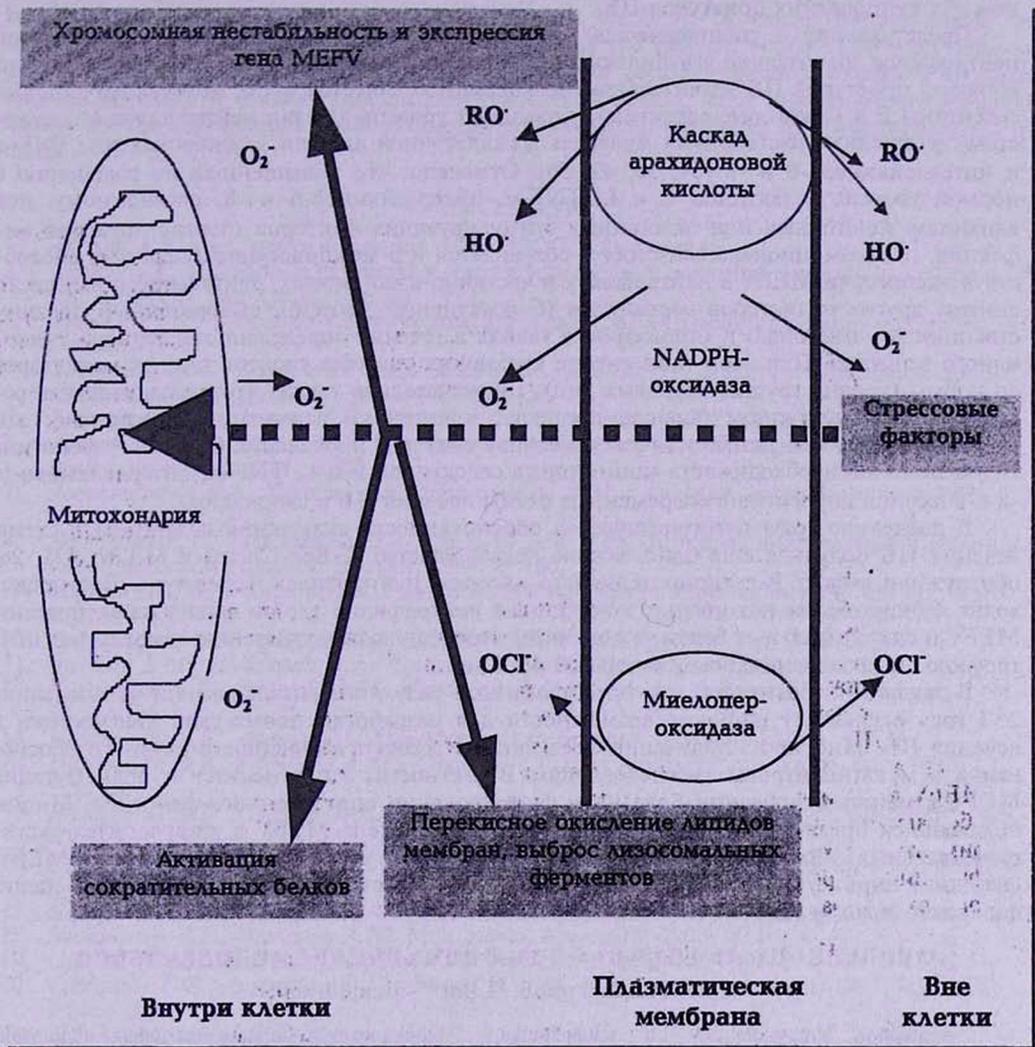


Рис. Роль оксидантного стресса в инициации провоспалительного ответа нейтрофилов

В последние годы особое внимание уделяется роли нейтрофилов и моноцитов/макрофагов в развитии и течении воспалительной реакции при ПБ во время приступов и в межприступном периоде. Важно, что при оценке степени экспрессии гена MEFV в различных клетках (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лимфоциты, фибробласты, выделенные из кожи, перитонеальной и синовиальной тканей) максимальная экспрессия была отмечена в нейтрофилах [45, 49, 62]. В условиях *in vitro* выявлено, что экспрессию MEFV в нейтрофилах и моноцитах стимулируют провоспалительные агенты — интерферон, фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), микробный липополисахарид, а подавляют — противовоспалительные интерлейкины-4 и -10 [32]. Интересно, что *in vitro* комбинация колхицина с интерфероном также подавляет экспрессию MEFV и провоспалительный ответ нейтрофилов. Эти данные получили подтверждение в предварительных исследова-

ниях М.Тупса и соавт. [64], применивших альфа-интерферон в комбинации с колхицином для купирования приступов ПБ.

Представления о специфической патогенетической роли функциональных сдвигов нейтрофилов значительно углубились в связи с данными ряда авторов об имеющем место во время приступов ПБ значительном повышении количества таких молекул адгезии как селектины E и L, которые селективно повышают уровень адгезии нейтрофилов к сосудистому эндотелию, растворимая молекула межклеточной адгезии 1, фибронектин, TNF- $\alpha$  и интерлейкинов -6 и -8 [34, 36, 42, 50]. Отмечено, что повышенный по сравнению с нормой уровень селектинов E и L, TNF- $\alpha$ , интерлейкинов-6 и -8, по-видимому, под влиянием эндогенных или экзогенных стимулирующих факторов (персистирующая инфекция, психоэмоциональный стресс) сохраняется и в межприступном периоде, способствуя экспрессии MEFV в нейтрофилах и частично в моноцитах, длительной стимуляции синтеза других медиаторов воспаления (C-реактивный протеин, сывороточный предшественник AA амилоида) и отложению в тканях в течение определенного периода амилоидного вещества. При этом применение колхицина снижало уровень данных медиаторов до нормы (уровня группы здоровых лиц). Примечательно также, что воспалительная реакция в межприступном периоде протекает клинически асимптомно. Возможно, эти сдвиги и составляют патогенетическую основу тяжелого проявления болезни — фенотипа II, указывая на необходимость мониторинга селектинов E и L, TNF- $\alpha$ , интерлейкинов-6, -8 и внесения корректив в современные схемы лечения ПБ и амилоидоза.

В последние годы патогенетическая обоснованность включения колхицина в схемы лечения ПБ получила еще одно важное доказательство. E.Ben-Chetrit и M.Levy [25, 26] обнаружили дефект Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, вследствие чего происходит избирательное накопление колхицина в нейтрофилах, где он влияет на экспрессию MEFV и сократительные белки, в конечном итоге приводя к угнетению хемотаксиса нейтрофилов и подавлению воспалительной реакции.

В заключение отметим, что представленные результаты исследований за последние 2—3 года открывают широкие возможности для разработки новых схем диагностики и лечения ПБ. Многие из полученных результатов требуют дальнейшего научного обоснования в мультицентровых исследованиях. В частности, это относится к роли мутаций MEFV в манифестировании болезни и формировании определенного фенотипа. Многообещающим представляется клонирование гомологов гена MEFV в гранулоцитах экспериментальных животных, что позволит основательно изучить структуру гена MEFV, функции пирина/маренострина и, возможно, откроет новое направление в специфической терапии ПБ.

## ՊԱՐԱԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՍՆԱԿԱԿԻՑ ՀԱՅԵՅԱԿԵՏԵՐԸ

Է.Ե. Նազարեթյան, Ա.Յու. Գասպարյան

Հոդվածում ներկայացված են պարբերական հիվանդության ախտաճանաչմանը վերաբերող ժամանակակից հայեցակետերը: Քննարկվում են փաթեթը էթնիկական պոպուլյացիաներում այս հիվանդության զենի և նրա մուրացիաների դերը ամիլոիդոզի զարգացման մեջ: Հարուկ նշանակություն է սրվում սթրես իրագործող և սահմանափակող համակարգերի նշանակությունը նեյտրոֆիլներում մուրացիաների էքսպրեսիայի գործում: Նշվում է, որ հիվանդության ախտաճանաչմանային կարևորագույն օղակներից են հանդիսանում ոչ միայն մուրացիաները, այլ նաև HLA-համակարգը և միջավայրային գործոնները, ինչպես նաև սթրեսը:

## CONTEMPORARY ISSUES OF PERIODIC DISEASE

E.Ye. Nazaretyan, A.Yu. Gasparyan

The paper deals with contemporary issues of periodic disease known as a wide-spread disease in Armenia and countries surrounding Mediterranean basin. The main achievements in cloning the gene and its mutations responsible for the disease are discussed. Genotype-phenotype correlations in various ethnic groups (Armenians, Sephardic Jews, Arabs, Turks and others) are reviewed in the framework of severity of the course of the disease and complication

by amyloidosis. The role of the mutations is considered in connection with the state of stress realizing and limiting systems in periodic disease which is, as shown by us, crucial in manifestation of the disease, complication amyloidosis and atypical course. The latest data on pathogenetical role of neutrophils in which the gene of periodic disease is expressed in major part are provided. It is stated that the mutations, HLA system, stress and other environmental factors are the cornerstones in the ethiopathogenesis which should be furtherly investigated in depth.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян А.В.* Мед. наука Армении, 1996, XXXVI, 3-4, с. 145.
2. *Акопян Г.С.* Некоторые подходы к патогенетическому лечению периодической болезни. Автореф. дис. к.м.н. Ереван, 1993.
3. *Аракелов Г.М.* Клинико-генетическое изучение ПБ. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1975.
4. *Арутюнян В.М., Назаретян Э.Е., Еганян Г.А., Акопян Г.С.* В сб.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ереван, 1995, с. 55.
5. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С., Григорян Г.Э.* Клин. мед., 1997, 12, с. 14.
6. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь: этиопатогенетические и клинические аспекты. М., 2000.
7. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др.* Мед. наука Армении, 1995, XXXV, 1-2, с. 30.
8. *Вартанян С.Г., Тер-Захарян З.А., Овсепян Л.А.* В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван, 1987, с. 136.
9. *Вартанян С.Г.* В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван, 1987, с. 141.
10. *Виноградова О.М., Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. и др.* Кардиология, 1980, 5, с. 35.
11. *Делягин В.М., Шахбазян И.Е., Силаева З.А. и др.* Педиатрия, 1994, 3, с. 39.
12. *Киракосян Б.Е., Наумова В.И., Туманова Л.А.* Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1994, 39 3, с. 36.
13. *Назаретян Э.Е., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
14. *Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю., Саканян Г.Г. и др.* Вопр. теор. и клин. мед. 1998, 1, 5, с. 26.
15. *Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Ерицян Н.Б., Аракелян Г.С.* Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 1, с. 14.
16. *Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Пашинян С.А. и др.* Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 2, с. 67.
17. *Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.* Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 4, с. 92.
18. *Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.* Мед. наука Армении, 2000, XL, 1, с. 53.
19. *Омеров Ю.М., Лила А.М., Гиталов Г.Г.* Воен.-мед. журнал, 1991, 3, с. 65.
20. *Саркисян Т.Ф., Арутюнян Р.М., Эмери И. и др.* Мед. наука Армении, 1997, XXXVII, 3-4, с. 131.
21. *Тер-Каспарова М.Р.* Клин. мед., 1991, 6, с. 47.
22. *Armenian H.K., Khachaturian A.K.* Leb. Med. J., 1973, 26, p. 605.
23. *Aroustamyán S.S., Astvatsatryan V.A.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 93.
24. *Astvatsatryan V.A., Sargsyan S.G.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. - Antalya, Turkey, May, 2000, Abstracts and Lectures, p. 94.
25. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Lancet, 1998, 351, p. 659.
26. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Med. Hypotheses, 1998, 51, 5, p. 377.
27. *Ben-Chetrit E., Sagi M.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, May, 2000. Abstracts and Lectures, p. 63.
28. *Booth D.R., Gillmore J.D., Lachmann H.J. et al.* QJM, 2000, 93, 4, p. 217.
29. *Cattan D., Dervichian M., Dode C. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000. Abstracts and Lectures p. 81.
30. *Cazeneuve C., Sarkisian T., Pecheux C. et al.* Am. J. Hum. Genet., 1999, 65, p. 88.
31. *Cefle A., Sayarlioglu M., Inanc M. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 90.
32. *Centola M., Wood G., Frucht D.M. et al.* Blood, 2000, 95, 10, p. 3223.

33. *Dervichian M., Dode C., Hovanessian Z. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 95.
34. *Direskeneli H., Ozdogan H., Korkmaz C. et al.* J. Rheumatol., 1999, 26, 9, p. 1983.
35. *Dode C., Pecheux C., Cazeneuve C. et al.* Am. J. Med. Genet., 2000, 92, 4, p. 241.
36. *Erteli I., Kiraz S., Pay S. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 74.
37. *Gasparyan A.Yu., Nazaretyan E.Ye., Ayyazyan A.A., Sakanyan G.H.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 88.
38. *Goldfinger S.E.* N. Engl. J. Med., 1972, 287, p. 1302.
39. *Karaguezian K.G., Haroutjunian V.M., Mamiconyan R.S. et al.* J. Clin. Pathol., 1996, 49, 6, p. 453.
40. *Kastner D.L., Aksentijevich I., Torosyan Y., Chae J.J.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p.17.
41. *Kastner D.L., Aksentijevich I., Galon J., O'Shea J.J.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 60.
42. *Kiraz S., Erteli I., Arici M. et al.* Clin. Exp. Rheumatol., 1998, 16, 6, p. 721.
43. *Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. et al.* Amyloid., 1999, 6, 1, p. 1.
44. *Majeed H.A., Barakat M.* Eur. J. Pediatr., 1989, 148, p. 636.
45. *Matzner Y., Abedat S., Shapiro E. et al.* Blood, 2000, 96, 2, p. 727.
46. *Mimouni A., Magal N., Stoffman N. et al.* Pediatrics., 2000, 105, 5, p. E70.
47. *Nazaretyan E., Ayyazyan A., Gasparyan A.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 95.
48. *Nazaretyan E., Gasparyan A.* In: XXXIII International Congress on Military Medicine, Helsinki, Finland, 2000, Abstract-book, p. 323.
49. *Notarnicola C., Didelot M.N., Coudomines M. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 72.
50. *Oktem S., Yavuzsen T.U., Sengul B. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 73.
51. *Pras M., Bronshpigel N., Zemer D., Gafni J.* John Hopkins Med. J., 1982, 150, p. 22.
52. *Pras M.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 8.
53. *Press J., Shinar Y., Langevitz P. et al.* Am. J. Med. Genet., 2000, 92, 4, p. 247.
54. *Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y.* Medicine (Baltimore), 1998, 77, 4, p. 268.
55. *Schwabe A.D., Peters R.S.* Medicine (Baltimore), 1974, 53, p. 453.
56. *Schwartz T., Langevitz P., Zemer D. et al.* Semin. Arthritis Rheum., 2000, 29, 5, p. 286.
57. *Shinawi M., Brik R., Berant M. et al.* J. Rheumatol., 2000, 27, 6, p. 1492.
58. *Shohat M., Magal N., Shohat T. et al.* Eur. J. Hum. Genet., 1999, 7, 3, p. 287.
59. *Tekin M., Yalcinkaya F., Cakar N. et al.* Clin. Genet., 2000, 57, 6, p. 430.
60. The International FMF Consortium. Cell, 1997, 90, p. 797.
61. The French FMF Consortium: Nat. Genet, 1997, 17, p. 25.
62. *Tidow N., Chen X., Muller C. et al.* Blood, 2000, 95, 4, p. 1451.
63. *Touitou I.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 23.
64. *Tunca M., Akar S., Soy Turk M. et al.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 102.
65. *Yalcinkaya F.* In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 34.
66. *Yalcinkaya F., Cakar N., Misiroglu M. et al.* Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 1, p. 67.