

Աղիների պատմեշային ֆունկցիայի վիճակը պարբերական հիվանդության ժամանակ

Գ.Ս. Հակոբյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
մերքին հիվանդությունների ք. 2 ամբիոն*

375025 Երևան, Կոռյունի, 2

Բանալի բառեր. պարբերական հիվանդություն, աղիների պատմեշային ֆունկցիա, Fv-պրոտեին, աղիների միկրոբիոցենոզ, աղիների դիսբակտերիոզ, կոլիսիցին, պրոբիոտիկներ, պրոբիոտիկներ

Վերջին շրջանում կատարվել են պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ախտածագման պարզաբանման ուղղված մի շարք հիմնարար հետազոտություններ, որոնք էապես փոխել են մախկնում առկա պատկերացումները: Մասնավորապես հայտնաբերվել է ՊՀ գենը (MEFV) և նրա արգասիքը՝ պիրին կամ մարեմոստրին [16, 29]: Ծայրամասային արյան մեջ MEFV էքսպրեսիա է տեղի ունենում մեյոտոֆիլներում և մոնոցիտներում [12]: Մինչ օրս չկան ամփոփիչ տվյալներ բջջում պիրինի տեղակայման վայրի մասին, սակայն առավել համոզիչ են թվում այն տվյալները, որոնք ենթադրում են, որ պիրինը հանդիսանում է միկրոֆալոցիտների հետ ասոցացված ցիտոպլազմային սպիտակուց [20]:

Ներկայումս ապացուցված է, որ մի շարք այլ ժառանգական պարբերական տենդային համախտանիշների պաթոգենեզում ևս կարևոր դեր ունի պիրինին կառուցվածքով շատ մոտ մեկ այլ սպիտակակուցի՝ կրեոպիրինի մուտացիան: Այդ 2 սպիտակուցներն էլ իրենց N-ծայրային հատվածում պարունակում են 90 ամինաթթուներից կազմված պրոտեին-պրոտեին փոխազդող դոմեն, որը կոչվում է պիրին դոմեն (ՊԴ): Վերջինս իր կառուցվածքով մոտ է «մահվան դոմենին», «մահվան էֆեկտոր դոմենին» և «կասպազ պարուրող դոմենին», որոնք հանդիպում են ապոպտոզի մոլեկուլներում [9, 21, 24, 27]: Այնուհետև պարզվեց, որ պիրինի ՊԴ-ն փոխազդում է հատուկ պրոապոպտոզիկ սպիտակուցի՝ ASC-ի, ինչպես նաև PSTIP1 կամ CD2BP1 սպիտակուցի հետ, որոնք ներգրավված են բջջակմախքի կառուցվածքում [26] և, հնարավոր է, միջնորդավորում են պիրինի և ակտինի փոխազդեցությունը [25]: Ենթադրվում է, որ ակտինի, CD2BP1-ի և ASC-ի հետ փոխազդելով պիրինը կարող է ունենալ կարևոր դեր բորբոքային պրոցեսի կարգավորման և միայն ASC-ի հետ փոխազդելով՝ ապոպտոզի կարգավորման գործում [25]: Սակայն հայտնի է, որ օրգանիզմում բորբոքման և ապոպտոզի պրոցեսների գործարկման մեջ կարևոր

դեր ունեն տարբեր պրոբիոբոքային մեդիատորները՝ մասնավորապես լիպոպոլիսախարիդները (ԼՊՍ): Հետաքրքիր է, որ ԼՊՍ-ի ազդեցությամբ մոնոցիտներում բարձրանում է MEFV մՆ-ՆԹ-ի էքսպրեսիայի մակարդակը [12]:

Օրգանիզմում ԼՊՍ-ը հանդես են գալիս էնդոտոքսինների ձևով, որոնք հիմնականում հանդիսանում են աղիների լուսանցքի գրամբացասական բակտերիաների բջջաթաղանթի արտաքին պատի օբլիգատ բաղադրամաս [7,15]: Մակրոօրգանիզմի բջջերի և էնդոտոքսինների փոխազդեցության ելքը կախված է վերջինների կոնցենտրացիայից: Էնդոտոքսինների ցածր կոնցենտրացիաները հանգեցնում են բջջերի և օրգան համակարգերի չափավոր ակտիվացման, ինչն ունի դրական նշանակություն և բարձրացնում է օրգանիզմի հակաբակտերիալ և հակավիրուսային պաշտպանությունը: Կոնցենտրացիայի ավելացմանը զուգընթաց տեղի է ունենում հիպերակտիվացում, որն ուղեկցվում է բորբոքային ցիտոկինների, կոմպլեմենտի համակարգի և արյան մակարդեղիության գործունեության ուժեղացած ակտիվությամբ, ինչը կարող է հանգեցնել էնդոտոքսիկ շոկի և սուր պոլիօրգանային անբավարարության առաջացման [7,13,18]:

Արյան մեծ շրջանառություն անցած էնդոտոքսինների միկրոգրամային քանակները արդեն կարող են առաջացնել տոքսիկ պատասխան, մինչդեռ ազատ էնդոտոքսինների պարունակությունը կղանքում կազմում է մոտ 1 մգ [13,18]: Սակայն աղիների նորմալ պատմեշային ֆունկցիայի դեպքում արյան մեծ շրջանառության համակարգ անցնում են աննշան քանակով էնդոտոքսիններ, որոնք ինչպես նշվեց, ունեն դրական ազդեցություն: Աղիների պատմեշային ֆունկցիան հավաքական հասկացություն է և պայմանավորված է մի քանի գործոններով՝ աղիների նորմալ կառուցվածքային առանձնահատկություններով, միկրոբային կազմով և ինժեկցիայի պատասխանով, որոնք փոխադարձաբար լրացնում են միմյանց [8]: Աղիների նորմալ միկրոբիոզն ունի կարևոր դեր պաթոգեն միկրո-

օրգանիզմների աճի արգելակման, աղիներում առաջացող տաքսիմների չեզոքացման, վիտամինների սինթեզի, օրգանիզմի իմունային ռեզիստենտակամության բարձրացման գործում [5, 6], ինչը որոշ հեղինակների թույլ է տալիս միկրոբիոտը դիտարկել որպես իր մետաբոլիկ և կարգավորիչ հնարավորություններով լրարդին քիչ զիջող օրգան [3, 5]: Աղիների տեղային իմուն պատասխանի հիմնական էլեմենտներից մեկը հանդիսանում է սեկրետոր իմունոգլոբուլին A-ն (sIgA), որն աղիների լուսանցքում կատարում է մի շարք ֆունկցիաներ՝ իմուն կոմպլեքսների և միկրոօրգանիզմների զավթում, վիրուսների տաքսիմների չեզոքացում, պատենցիալ աուպերանտիգենների և ալերգենների իմունային ունչացում [14, 22]: sIgA-ի նշված ֆունկցիաների ակտիվությունն ուղիղ համեմատական է նրա պոլիմերիզացիայի աստիճանին [17]:

Աղիների պատենցիային ֆունկցիայի ընկճման դեպքում աղիներում առաջացած պաթոգեն մյուքթերը, այդ թվում նաև LՊՄ-ը, անցնում են պորտալ համակարգ և այս դեպքում գործարկվում է օրգանիզմի դեզինտոքսիկացիոն պաշտպանության մյուս հզոր մեխանիզմը՝ լյարդը: Գրականության մեջ վաղուց քննարկվում է աղիների և լյարդի ֆունկցիաների փոխադարձ կարգավորման հարցը [15, 23]: Վերջերս հայտնաբերված է լյարդ-աղիներ փոխհամագործակցության մի նոր մեխանիզմ, որը գտնվում է աղիների պատենցիային ֆունկցիայի ապահովման շրջանակներում: Ֆրանսիացի իմունաբանները լյարդի վիրուսային ախտահարումներով հիվանդների կղանքում հայտնաբերել են բարձր մոլեկուլային սպիտակուց՝ F կամ Fv-պրոտեին: Այն հանդիսանում է B-բջջային սուպերանտիգեն, սինթեզվում է լյարդում, լեղու միջոցով անցնում է աղիներ, որտեղ միանում է sIgA-ի Fab ֆրագմենտների հետ: Fv-պրոտեինի մեկ դիմերային ձևը կարող է կապվել sIgA-ի 6 Fab ֆրագմենտների հետ, իսկ մակրոմոլեկուլային կոմպլեքսը սովորաբար պարունակում է Fv-պրոտեինի 2 կամ 3 հոմոդիմերներ [10, 11, 28, 30]: Փաստորեն Fv-պրոտեինը կատարում է սպունգի դեր, որի շնորհիվ մոտ 10 անգամ մեծանում է sIgA-ի պոլիմերիզացման աստիճանը, հետևաբար նաև նրա պաշտպանիչ ունակությունները, բարձրանում է աղիների պատենցիային ֆունկցիայի ակտիվությունը: Ասվածը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակի և աղիների միկրոբային կազմի միաժամանակյա որոշման տվյալները հանդիսանում են աղիների պատենցիային ֆունկցիայի գնահատման կարևոր ցուցանիշ [1]:

Նյութեր և մեթոդներ

Հետազոտվել են ՊՀ որովայնային ձևով 18-45 տարեկան 65 հիվանդներ (46 տղամարդ, 19 կին), որոնք բաժանվել են 3 խմբի: Առաջին խմբում ընդգրկվել են 45 հիվանդներ (35 տղամարդ, 9 կին),

որոնք կանոնավոր կերպով ստացել են կոլիսիցին 1,2-1,8 մգ դեղաչափով և այդ պայմաններում նույնպես չեն ունեցել: Երկրորդ խմբում ընդգրկվել են 14 հիվանդներ (6 տղամարդ, 8 կին), որոնք հրաժարվել են երկարատև, կանոնավոր ստամալ կոլիսիցին և ամիսը 1-2 անգամ ունեցել են ՊՀ նույնպես: Երրորդ խմբում կազմել են 6 հիվանդներ (4 տղամարդ և 2 կին), որոնք չնայած կանոնավոր կերպով ստացել են կոլիսիցին 1,8 մգ դեղաչափով, բայց ամիսը 1-2 անգամ ունեցել են նույնպես: Ախտորոշելիս առաջնորդվել ենք կլինիկական ցուցանիշներով [19], ինչպես նաև զենտիկական հետազոտությունների տվյալներով: Բոլոր հիվանդների մոտ առկա են եղել MEVU մուտացիաներ հոմոգիտ կամ բարդ հետերոգիտ տիպի Ստուգիչ խումբ են հանդիսացել նույն տարիքի 20 գործնականորեն առողջ մարդիկ (10-ական տղամարդ և կին): I և III խմբի հիվանդները կոլիսիցին ստացել են միակազույնը վերջին 1 տարվա ընթացքում:

Կղանքում Բուվեյի մեթոդի Դավթյանի առաջարկած մոդիֆիկացիայով որոշվել է Fv-պրոտեինի մակարդակը [2], ինչպես նաև կատարվել է կղանքի եռակի բակտերիոլոգիական հետազոտություն աղիների դիսբակտերիոզի որոշման նպատակով: Աղիքային դիսբակտերիոզի արտահայտման աստիճանը գնահատվել է Կուվակայի և Լադդոյի առաջարկած դասակարգմամբ [3]:

Մաթեմատիկ-վիճակագրական վերլուծություն կատարվել է ոչ պարամետրիկ մեթոդների միջոցով: Օգտագործվել են հետևյալ մեթոդներն ու չափանիշները՝ Ուիլկոկսոնի չափանիշը, Կրասկել-Ուոլիսի ոչ պարամետրիկ դիսպերսիոն վերլուծությունը: Ստացված ցուցանիշների փոխկապակցվածության համեմատման համար կատարվել է կոռելյացիոն վերլուծություն ըստ Սպիրմենի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտման արդյունքում պարզվեց, որ բոլոր հիվանդների մոտ առկա էին տարբեր աստիճանի աղիքային դիսբակտերիոզ և կղանքում Fv-պրոտեինի բարձր տիտրեր (աղ. 1):

Պարզվեց որ Fv-պրոտեինի տիտրը և աղիների դիսբակտերիոզի աստիճանը առավել բարձր էր III խմբում, իսկ II խմբում աղիների դիսբակտերիոզի առավել թույլ էր արտահայտված: I և III խմբերում աղիքային դիսբակտերիոզի առավել արտահայտվածությունը, թերևս, կարելի է վերագրել կոլիսիցին երկարատև կիրառմանը:

Այնուհետև բոլոր հիվանդներին՝ աղիների միկրոբային կազմը կարգավորելու նպատակով, նշանակվել է համապատասխան բուժում: Ըստ ցուցումների տրվել են աղիքային հակասեպտիկներ, հակաբիոտիկներ՝ պրե- և պրոբիոտիկներ, ադաքսենտներ, լեղամուղ և ֆերմենտային դեղամիջոցներ: Առաջին և երրորդ խմբի հիվանդները շարունակել են ստամալ նաև

կուլիցիմ: Ընդհանուր առմամբ բուժումը տևել է 3-4 շաբաթ, որից հետո դարձյալ որոշվել է կղանքում Fv-

պրոտեինի տիտրը և աղիների դիսբակտերիոզի աստիճանը (աղ.2):

Աղյուսակ 1

ՊՀ հիվանդների կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակը և աղիքային դիսբակտերիոզի աստիճանը

Հետազոտվողների խումբը	Կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակը (տիտրային միավորներով)	Դիսբակտերիոզի աստիճանը
I	1/160(8)*, 1/80(33)*, 1/40(4)*	IV(9)**, III(20)**, II(13)**, I(3)**
II	1/160(2)*, 1/80(11)*, 1/40(1)*	IV(1)**, III(3)**, II(4)**, I(7)**
III	1/160(5)*, 1/80(1)*	IV(2)**, III(4)**
Ստուգիչ	մինչև 1/20	0

Աղյուսակ 2

ՊՀ հիվանդների կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակը և աղիների դիսբակտերիոզի աստիճանը բուժումից հետո

Հետազոտվողների խումբը	Կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակը (տիտրային միավ.)	Դիսբակտերիոզի աստիճանը
I	1/80(3)*, 1/40(27)*, 1/20(15)*	II(8)**, I(28)*, 0(9)**
II	1/40(5)*, 1/20(9)*	I(6)*, 0(8)**
III	1/80(1)*, 1/40(3)*, 1/20(2)*	II(1)**, I(4)**, 0(1)**
Ստուգիչ	մինչև 1/20	0

Այստեղ և աղ. 2-ում * – փակագծերում նշված են Fv-պրոտեինի նշված մակարդակով հիվանդների քանակը,

** – փակագծերում նշված են դիսբակտերիոզի տվյալ աստիճանով հիվանդների քանակը

Մաթեմատիկ-վիճակագրական հետազոտության արդյունքները ներկայացված են աղ. 3 և 4-ում:

Ինչպես երևում է բերված աղյուսակներից՝ աղիների միկրոբային կազմի կարգավորմանը զուգընթաց

կղանքում նկատվում է նաև Fv-պրոտեինի տիտրի նվազում, ինչը վկայում է աղիների պատմեշային ֆունկցիայի լավացման մասին:

Աղյուսակ 3

ՊՀ հիվանդների կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակի և աղիքային դիսբակտերիոզի աստիճանի փոփոխության մաթեմատիկ վիճակագրական վերլուծության տվյալները

Չուցանիշներ	Վիճակագրական չուցանիշներ	Մինչև բուժումը			Բուժումից հետո		
		խմբեր			խմբեր		
		I	II	III	I	II	III
Միկրոֆլորա	N	45	14	6	45	14	6
	X	2,78	1,93	3,33	0,96***	0,43***	1,00*
	M	0,13	0,27	0,21	0,10	0,14	0,26
Fv-պրոտեին I	N	45	14	6	45	14	6
	X	1,93	1,92	2,20	1,52***	1,41***	1,55*
	M	0,02	0,04	0,00	0,03	0,04	0,09

N – հետազոտվող խմբում հիվանդների քանակը

I – այստեղ և մնացած բոլոր աղյուսակներում Fv-պրոտեինի տոդում բերված է որտեղ Fv-ն Fv-պրոտեինի տիտրի արժեքն է

* – բուժումից հետո չուցանիշի արժեքը հավաստի տարբերվում է սկզբնական մակարդակից ($p < 0,05$)

*** – բուժումից հետո չուցանիշի արժեքը հավաստի տարբերվում է սկզբնական մակարդակից ($p < 0,001$)

$$X = \log_{10} \left(\frac{1}{F_v} \right)$$

Բուժման կուրսի ավարտից հետո հիվանդության կլինիկական ընթացքի գնահատման նպատակով II և III խմբի հիվանդները 3 ամիս գտնվել են հսկողության ներքո: Այդ ընթացքում III խմբի 1 հիվանդի մոտ ՊՀ նույն չի արձանագրվել, 2 հիվանդների մոտ արձանագրվել է 1 նույա, 2 հիվանդների մոտ՝ 2 նույա, 1 հիվանդի մոտ նույաների հաճախականությունը չի փոխվել: II խմբի 2 հիվանդների մոտ նույաներ չի եղել (II ա ենթախումբ), 5 հիվանդների մոտ եղել է 1 նույա (II բ ենթախումբ), 3 հիվանդների մոտ՝ 2 նույա (II գ ենթախումբ): 4 հիվանդների մոտ նույաների հաճա-

խականությունը չի փոխվել (II դ ենթախումբ): Այս խմբի բոլոր հիվանդներին մանրամասն բացատրվել է հիվանդության բնույթը, հնարավոր բարդությունները, հավանականությունը և դրանց կանխարգելման գործում կոլիսիցինի դերը: Արդյունքում 8 հիվանդներ (1-ը II ա ենթախմբից, 2-ը II բ ենթախմբից, 2-ը II գ ենթախմբից, 3-ը II դ ենթախմբից) համաձայնվել է կանոնավոր ստանալ կոլիսիցին: Հետագա 3 ամսվա ընթացքում այդ հիվանդներից 7-ի մոտ նույան չգարգացան, 1 հիվանդի մոտ (II դ ենթախմբի) արձանագրվեց 1 նույա:

Աղյուսակ

Բուժումից առաջ և հետո հիվանդների աղիների միկրոֆլորայի և կղանքում Fv-պրոտեինի մակարդակի միջև եղած փոխկապակցվածության կոռելյացիոն վերլուծությունը ըստ Սպիրմենի

Խմբեր	Միկրոֆլորա	Վիճակագրական ցուցանիշներ	Fv-պրոտեին (միլիգրամ)	Fv-պրոտեին (բուժումից հետո)
I	միլիգրամ	N	45	---
		R	0,63***	---
	բուժումից հետո	N	---	45
		R	---	0,77***
II	միլիգրամ	N	14	---
		R	0,62	---
	բուժումից հետո	N	---	140,86***
		R	---	---
III	միլիգրամ	N	6	---
		R	---	---
	բուժումից հետո	N	---	6
		R	---	0,82*

Այսպիսով՝ ներկայացված հետազոտության արդյունքները վկայում են ՊՀ ժամանակ աղիների պատմեշային ֆունկցիայի խանգարման մասին: Վերջինիս բարելավումը նպաստում է հիվանդության կլինիկական ընթացքի մեղմացմանը, ինչը հիմք է տալիս ենթադրել, որ ՊՀ նույաների առաջացման գործում

կարևոր դեր ունի էնդոտոքսիների ազդեցությունը:

Այդ պատճառով ՊՀ բուժման ժամանակ նպատակահարմար է կոլիսիցինի կանոնավոր օգտագործումը՝ զուգահեռ աղիների միկրոֆլորային կազմը պարբերաբար հետազոտել և անհրաժեշտության դեպքում կարգավորել:

Состояние барьерной функции кишечника при периодической болезни

Г.С. Акопян

У 65 больных с абдоминальной формой периодической болезни (ПБ) определяли степень дисбактериоза кишечника и уровень Fv-протеина в кале.

Больные были разделены на три группы. I группу составили 45 больных, которые регулярно принимали колхицин в дозе 1,2–1,8 мг и не имели приступов. У 14 больных II группы, которые отказались принимать колхицин, 1–2 раза в месяц возникали приступы. III группу составили 6 больных, у которых, несмотря на регулярный прием колхицина в дозе 1,8 мг 1–2 раза в

месяц, наблюдались приступы ПБ.

У всех больных выявлены дисбактериоз кишечника и высокие титры Fv-протеина в кале, однако эти показатели наиболее выражены у больных III группы, а у больных II группы дисбактериоз кишечника был наименее выражен. Эти данные свидетельствуют о нарушении барьерной функции кишечника при ПБ. Все больные в течение 3–4 недель получали соответствующее лечение, направленное на нормализацию кишечной микрофлоры. После курса лечения у боль-

ных всех 3 групп в кале понизились титры Fv-протеина, а у больных II и III групп в течение 3 месяцев наблюдалось также улучшение клинического течения ПБ. Таким образом, наши данные свиде-

тельствуют, что при ПБ нарушается барьерная функция кишечника, урегулирование которой приводит к улучшению клинического течения ПБ.

The state of intestinal barrier function in familial Mediterranean fever

G.S. Hakobyan

In 65 patients with abdominal form of familial Mediterranean fever (FMF) the state of intestinal dysbiosis and fecal Fv-protein levels were measured.

Patients were distributed into three groups. The I group consisted of 45 patients who were regularly taking colchicine in 1,2-1,8 mg daily dosage and did not have attacks. The II group included 14 patients who refused to take colchicine regularly and who had 1-2 attacks per month. The III group included 6 patients who had 1-2 attacks per month in spite of taking colchicine regularly in 1,8 mg daily dosage.

In all patients intestinal dysbiosis and high titers of fecal Fv-protein were present. These were most prominent

in the patients of group III, and in group II patients the intestinal dysbiosis stage was the lowest.

These data suggest impairment of intestinal barrier function in FMF.

All patients received appropriate treatment aimed at normalization of intestinal microflora for 3-4 weeks. After treatment course in all 3 patient groups fecal Fv-protein levels decreased. In patients of groups II and III, improvement in FMF clinical course was also observed in 3 months.

Thus our data suggest that in FMF the barrier function of intestine is impaired, correction of which leads to improvement of the clinical course of the disease.

Գրականություն

1. Արզումանյան Է.Ս. Արհմերթս իմունոգլոբուլին կապող Fv-պրոտեինի և ալիմերթի միկրոֆորայի դերը մարտնչական օրգանների տարրերի հիվանդությունների ժամանակ: Թեկնածուական թեզ, Երևան, 2004 թ.
2. Арутюнян В.М., Давтян Т.К., Акопян Г.С. и др. В кн.: Перспективные направления в изучении патогенеза, новые технологии диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Смоленск, 2000, с. 34.
3. Коришонов В.М., Ефимов Б.А. Журнал микроб., эпид. и иммунологии. 2000, 3, с.86.
4. Минускин О.Н., Ардатская М.Д. Российский мед. журнал, 1999, 3, с. 40.
5. Петухов Б.А. Российский мед. журнал, 2002, 10, с. 12.
6. Таболин В.А., Бельмер С.В., Гасилина Т.В. и др. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей (Метод. рек.), М., 1998.
7. Циммерман Я.С. Клини. мед., 1996, 8.
8. Ashkan Ferhadi, Ali Banan, Jermemy Fields, Ail Kesha-varzian J. of Gastroenterol. and Hepatol., 2003, 18, p. 479.
9. Bertin J., Distefano P.S. Cell Death Differ., 2000 7:1273-4.
10. Bouvet J.P., Decroix N., Ramonsinlapatham P. Trends Immunol., 2002, Apr. 23(4), p. 209.
11. Bouvet J.P., Vincent A., Fischetti D. Infection and Immunity, June 1999, vol.67, p. 2687.
12. Centola M., Wood G., Frucht D.M. et al. Blood, 2000, 95, 10: 3223.
13. Inamura T., Miura S., Tsuzuki Y. et. al. Immunol. Lett., 2003, Nov. 15, 90(1), p. 3.
14. Kaetzel C. S., Robinson J.K., Chintaiacharuvu K.R. et. al. Proc. Nat. Acad. USA, 1991, v. 271, p. 285.
15. Kaser A., Ludwiszek O., Waldenberger P. Liver, 2002, 22, p. 380.
16. Kastner D.L.Aksentijevich I, Centola M et al. Cell, 1997, 90, p. 797.
17. Kilian M., Mesteckly J., Russel M.W. Microbiol. Rev., 1988, v. 52, p. 296.
18. Kim J.W., Jeon W.K., Yun J.W. et. al. Korean J.Gastroenterol., 2004, Feb. 43 (2), p. 104.
19. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Arthritis Rheum., 1997, 40, p. 1884.
20. Mansfield E., Chae J.J., Komarow H.D. et al. Blood, 2001, 98, 3: 851.
21. Martinon F., Hoffmann K., Tschopp J. Curr. Biol., 2001, 11: 118.
22. Mazanec M.B., Kaetzel C.S., Lamm M.E. et. al. Proc. Nat. Acad. USA, 1992, v. 89, p. 6901.
23. Pascual S., Such J., Esteban A. et. al. Hepatogastroenterology, 2003, Sep-Oct, 50(53), p. 482.
24. Pawlowski K., Pio F., Chu Z. et al. Trends Biochem. Sci., 2001, 26: 85.
25. Schaner P., Richards N., Diaz A. et al. Clin. Exp. Rheumatol., 2002 Jul-Aug, 20 (suppl. 26), s83.
26. Shoham N.G., Centola M., Mansfield E. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2003, Nov 11 100 (23), 13501.
27. Staub E., Dahl E., Rosenthal A. Trends Biochem. Sci., 2001, 26: 83.
28. Taylor C.T., Murphy A., Kelleher P., Baird A.W. Gut, 1997, May. 40(5), p. 630.
29. The French FMF Consortium Natur. Genet., 1997, 17:25.
30. Zoltan P., Pona M.D. Gut, 2001, 44, p. 228.