

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

З.Т. Джндоян

Кафедра терапии № 2 Ереванского государственного медицинского университета им. М. Герацци, Республика Армения

Контакты: Зинаида Титаловна Джндоян jndoyanzinaida@rambler.ru

За последние годы накопилось достаточно информации о роли нарушения функции интерлейкинов (ИЛ), особенно ИЛ-6 и ИЛ-1, в патогенезе амилоидоза при ряде аутовоспалительных, ревматических и аутоиммунных заболеваний, в том числе при периодической болезни (ПБ). Генетический дефект ПБ — мутация пирина — приводит к альтернативному ответу врожденного иммунитета (активация фагоцитарных клеток) путем секреции ИЛ-1 макрофагами и активации Т-хелперов. В результате наблюдается дисбаланс синтеза провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторный антагонист ИЛ-1) факторов. При этом одну из основных ролей в патогенезе осложнения ПБ амилоидозом играет неконтролируемая секреция макрофагами (моноцитами крови) значительного количества ИЛ-6, который, как и ИЛ-1, является медиатором синтеза гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл — SAA. Наряду с этим ИЛ-6 стимулирует воспалительный процесс посредством усиления выделения лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбосана) из полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и фибробластов, а также усиления хемотаксиса макрофагов и нейтрофилов, дегрануляции нейтрофилов, т. е. посредством влияния на клетки — эффекторы воспаления, подготавливая таким образом тканевую основу для отложений амилоида. Итак, анализ литературного и собственного материала дает нам основание предположить, что если пусковым механизмом синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6 при ПБ является мутация пирина, то начальным звеном синтеза SAA является гиперсекреция ИЛ-1 и ИЛ-6.

Ключевые слова: периодическая болезнь, аутовоспаление, интерлейкин-6, амилоидоз, SAA

THE PATHOGENESIS OF AMYLOIDOSIS IN PERIODIC DISEASE: SOME ASPECTS

Z.T. Djndoyan

Therapy Department Two, M. Geratsi Yerevan State Medical University, Republic of Armenia

Sufficient information indicating the implication of dysfunction of interleukins (IL-6 and IL-1 in particular) in the pathogenesis of amyloidosis in a number of autoinflammatory, rheumatic, and autoimmune diseases, including those in periodic disease (PD), has been recently accumulated. Its genetic defect — pirin mutation — gives rise to an alternative innate immune response (phagocytic cell activation) to secrete IL-1 by macrophages and to activate T-helper cells. This causes imbalance in the synthesis of proinflammatory (IL-6, IL-8, and TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, and IL-1 receptor antagonist) cytokines. Moreover, the uncontrolled macrophage (monocyte) secretion of a great deal of IL-6 that together with IL-1 is a mediator of the synthesis of the serum amyloid fibril protein precursor SAA by hepatocytes, neutrophils, and fibroblasts plays one of the key roles in the pathogenesis of PD through amyloidosis. With this, IL-6 stimulates the inflammatory process, by enhancing the release of lysosomal enzymes, reactive oxygen species, and eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes, thromboxane) from the polymorphic nuclear leukocytes, macrophages, endotheliocytes, and fibroblasts and by augmenting the chemotaxis of macrophages and neutrophils, and the degranulation of the latter, i.e. through its action on the effector cells of inflammation, and prepares the tissue basis for amyloid deposits in this fashion. Thus, the analysis of literary and own materials gives grounds to suggest that pirin mutation is a trigger of the synthesis of IL-1 and IL-6 in PD and their hypersecretion is an initial link of the synthesis of SAA.

Key words: periodic disease, autoinflammation, interleukin-6, amyloidosis, SAA

Введение

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever; MIM 249 100), — наследственное аутовоспалительное системное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и определенной этнической предрасположенностью [1]. ПБ широко распространена в Армении, где она поражает около 2 % населения. По современным представлениям, ПБ включена в группу

редких, генетически детерминированных аутовоспалительных заболеваний.

Аутовоспалительные заболевания — это группа наследственных болезней, основными клиническими проявлениями которых являются рецидивирующие воспалительные поражения кожи, суставов, костей, глаз, желудочно-кишечного тракта и нервной системы в сочетании с признаками системного воспаления [2]. В эту группу включен довольно широкий спектр

заболеваний [3], большинство из которых обусловлено наследуемыми механизмами. Эти процессы могут запускаться из-за нарушений в структуре одного гена и реализовываться по законам Менделя (наследственные периодические лихорадки и др.) или быть результатом полигенных взаимодействий [4]. К аутовоспалительным заболеваниям относят ПБ; гипериммуноглобулинемию D с периодическим лихорадочным синдромом (hyper-immunoglobulinemia D-syndrome – HIDS); периодический синдром, ассоциированный с рецептором к фактору некроза опухоли α (ФНО- α) (tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome – TRAPS); криопиринопатии; семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейную холодовую крапивницу); синдром Макла–Уэллса (MWS); мультисистемное воспалительное заболевание новорожденных (NOMID), а также некоторые варианты синдрома Стилла взрослых, болезни Крона, синдром Бехчета, Блау и др. [3].

Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и J. O'Shea в конце XX в. [5]. Аутовоспалительные синдромы характеризуются рядом общих патогенетических и клинических признаков. Для этих синдромов нехарактерно образование высоких титров специфических аутоантител или больших популяций антиген-распознающих Т-лимфоцитов.

ПБ является самым распространенным аутовоспалительным синдромом, описанным более 70 лет назад Н. Reimann. ПБ характеризуется периодически возникающими лихорадкой и болью, обусловленными асептическим серозитом, и часто осложняется вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек. Заболевание встречается главным образом в определенных этнических группах (армяне, евреи, арабы и турки). В мире зарегистрировано более 170 000 случаев ПБ, из которых 6 000 случаев – в Армении.

В 1997 г. был обнаружен ген ПБ (*MEFV*), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p 13.3). Обратила на себя внимание высокая частота гетерозиготного носительства *MEFV* среди этнических групп риска [4].

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *MEFV* экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, в результате чего образуется белок пирин (или маренострин – от лат. *Mare Nostrum* – Средиземное море), состоящий из 781 аминокислотного остатка. Во всех клеточных линиях, кроме моноцитов, пирин является исключительно внутриядерным белком, только в моноцитах его обнаруживают в цитоплазме по ходу микрофиламентов и микротубулярного аппарата [6]. Вторичная структура пирина состоит из 4 доменов, причем специфические его функции обеспечивает домен В30.2. Именно в этом домене наблюдают структурные изменения при 7 из 8 наиболее распространенных мутаций,

ассоциированных с ПБ. Предполагают, что основная функция домена В30.2 заключается в связывании различных патологических белков с последующим запуском аутовоспалительной реакции [4].

Интерлейкин-6, SAA и амилоидоз при периодической болезни

За последние годы накопилось достаточно информации о роли нарушения функции интерлейкинов (ИЛ), особенно ИЛ-6 и ИЛ-1, в патогенезе амилоидоза при ряде аутовоспалительных, ревматических и аутоиммунных заболеваний [7–11], в том числе и при ПБ [11–15].

Амилоидоз – заболевание, обусловленное формированием депозитов амилоида в одном или нескольких участках организма. Свыше 95 % всех случаев амилоидоза приходится на реактивный системный амилоидоз, ассоциированный с хроническими заболеваниями или с некоторыми опухолями (вторичный амилоидоз). Вторичный амилоидоз характеризуется накоплением в органах АА-амилоида. Амилоидоз, осложняющий течение ПБ, встречается в среднем в 25–40 % случаев и отличается генерализованными проявлениями.

Депозиты амилоида могут откладываться во многих органах и системах, у подавляющего большинства больных ПБ развивается поражение почек, селезенки, кишечника, печени, щитовидной железы, редко – сердца [12, 15–18]. Таким образом, амилоидоз при ПБ может поражать любую систему органов, приводя к тяжелым патологическим состояниям. В основе их лежит генетически детерминированная программа воспаления, рассматриваемая нами с позиций воспалительного стресс-синдрома. Генетический дефект ПБ – мутация пирина – приводит к альтернативному ответу врожденного иммунитета (активация фагоцитарных клеток) путем секреции ИЛ-1 макрофагами и активации Т-хелперов. В результате наблюдается дисбаланс синтеза провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторный антагонист ИЛ-1) цитокинов [12–14, 19, 20]. При этом одну из основных ролей в патогенезе осложнения ПБ амилоидозом играет неконтролируемая секреция макрофагами (моноцитами крови) значительных количеств ИЛ-6, который наряду с ИЛ-1 является медиатором синтеза гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл – SAA [13, 14, 20–22]. SAA представляет собой α -глобулин и является основным фактором развития АА-амилоидоза. Синтезируемый преимущественно в печени в качестве протеина острой фазы, SAA высвобождается в кровь. На периферии благодаря активности макрофагов и других клеток ретикулоэндотелиальной системы происходит протеолиз молекулы SAA и последующий синтез А-амилоидных пептидов из образовавшихся

обломков SAA. Наряду с этим ИЛ-6 стимулирует воспалительный процесс посредством усиления выделения лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана) из полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и фибробластов, а также усиления хемотаксиса макрофагов и нейтрофилов, дегрануляции нейтрофилов [23–26], т. е. посредством влияния на клетки-эффекторы воспаления подготавливает тканевую основу для отложений амилоида. Кроме того, ИЛ-1 и ИЛ-6 способны воздействовать на гипоталамо-гипофизарную систему и стимулировать выработку кортикотропин-рилизинг-гормона и адренокортикотропного гормона, который в свою очередь вызывает увеличение продукции глюкокортикоидов (кортизола) посредством стимуляции коры надпочечников [23, 24, 27, 28]. Однако характерное для ПБ снижение уровня кортизола может привести к активации Т-хелперов с последующей секрецией провоспалительных ИЛ и вследствие этого к активации В-клеточного звена иммунитета [29–32], углубляя генетически обусловленную программу воспаления и иммунные расстройства. Кроме того, усиленная на фоне частых приступов воспаления антигенная стимуляция (в данном случае аутоантиген – дефект пирина) сама по себе может быть рассмотрена как фактор воспалительно-стрессового порядка, который также приводит к активации В-клеточного звена иммунитета. При этом длительная и частая активация стресс-регулирующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в динамике развития ПБ наряду с сокращением резервных возможностей коры надпочечников приводит к снижению активности противовоспалительных и повышению активности провоспалительных факторов. Это в конечном итоге приводит к созданию в тканях благоприятных условий для амилоидоза.

Изменения фосфолипидного обмена клеточных мембран при периодической болезни

Известно, что важную роль в функционировании клеток играют фосфолипиды [13, 21, 33], локализованные в плазматических и субклеточных мембранах. Поэтому особый интерес представляют данные литературы [34, 35], указывающие на связь цитокинового дисбаланса (повышение уровня ИЛ-6) с активацией мембранотоксической фосфолипазы A2 и развитием мембранной патологии при ПБ и синдроме периодической лихорадки. В сыворотке больных ПБ как во время приступа, так и во внеприступном периоде отмечалось значительное усиление перекисного окисления липидов, которое сочеталось с изменениями фосфолипидного состава мембран клеток, а именно с повышением уровня кислых фосфолипидов и лизофосфатидилхолина [34, 35]. Указанные изменения рассматриваются авторами как проявление оксидантного стресса, имеющего место у больных ПБ и подтвержда-

ющегося также избытком уровня альдостерона при ПБ [29], причем развитие такого стресса обусловлено чрезмерной активацией процессов свободнорадикального окисления липидов и недостаточностью антиоксидантной системы. В частности, у больных ПБ был обнаружен дисбаланс между концентрациями антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов в эритроцитах и особенно в сыворотке крови при амилоидозе [33, 35, 36]. Имеются данные об усилении процессов свободнорадикального окисления липидов в амилоидных отложениях при системном полиорганном амилоидозе [13, 21]. Известно, что активация фосфолипазы A2 приводит к высвобождению фактора активации тромбоцитов и арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран. Повышение нейтрофилагрегирующей активности, характерное для приступов ПБ, стимулируется C5a-фракцией комплемента, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, липооксигеназными метаболитами арахидоновой кислоты (лейкотриеном B₄), а также секретируемым самими нейтрофилами фактором активации тромбоцитов. Уровни эйкозаноидов в крови больных ПБ значительно выше, чем у здоровых лиц, и увеличиваются во время приступов [21, 35], что является результатом дефицита эндогенного ингибитора их биосинтеза (12-НЕТЕ) [33].

Итак, повышение уровня ИЛ-6 и связанные с ним иммунные расстройства, изменения в фосфолипидном обмене приводят к нарушению подавления липооксигеназной активации нейтрофилов, массивной инфильтрации нейтрофилов в серозные оболочки и периодическому развитию мощных воспалительных атак, характеризующихся повышением проницаемости сосудов, индукцией синтеза и секреции в клетках ретикулоэндотелиальной системы и гепатоцитах других медиаторов воспаления, реактантов острой фазы С-реактивного белка (СРБ) и SAA. Следовательно, повышение уровня ИЛ-6 и связанный с ним дисбаланс между метаболитами арахидоновой кислоты способствуют амилоидогенезу при ПБ за счет повышения продукции предшественника белка амилоидных фибрилл и создания условий для формирования нерастворимых депозитов амилоида.

Роль интерлейкина-6 в развитии острофазовых реакций при периодической болезни

Среди многочисленных эффектов ИЛ-6 большой интерес представляет его роль в развитии острофазовых реакций при ПБ. В исследованиях показано, что влияние ИЛ-6 на синтез острофазовых белков в патогенезе реализуется на уровне регуляции генов. Рекомбинантный ИЛ-6 повышает экспрессию генов сывороточного амилоидного белка А и снижает экспрессию гена альбумина [23, 24]. Острофазовый ответ (повышение СРБ и скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия) является одним из общепринятых и характерных лабораторных признаков

ПБ, особенно во время пароксизмов и при амилоидозе. Гиперфибриногенемия при ПБ является весомым показателем нарушения коагуляции, которое выражается также высоким уровнем растворимых комплексов мономерного фибрина, криофибриногена [21, 37] и серотонина [38]. Литературные данные свидетельствуют о роли ИЛ-6 в развитии сосудистой патологии и нарушении коагуляции при различных заболеваниях: атеросклерозе, системных васкулитах, тромбозе [10, 23, 37]. По данным ряда авторов [23, 24], ИЛ-6 может продуцироваться эндотелиальными клетками в ответ на повреждение. В свою очередь, стимуляция эндотелиальных клеток ИЛ-6 ведет к биосинтезу и экспрессии ряда сывороточных и тканевых факторов, обладающих коагуляционной и антикоагуляционной активностью, влияющих на функцию тромбоцитов и способствующих «прилипанию» лейкоцитов и моноцитов к эндотелию сосудов, что возможно при ПБ и обусловлено также увеличением концентраций селектинов Е и L [12, 39] и серотонина [12, 38] при этом заболевании. Представления о специфических патогенетических сдвигах нейтрофилов значительно углублялись в связи с данными ряда авторов об имеющем место во время приступов ПБ значительном повышении уровней таких молекул адгезии, как растворимая молекула межклеточной адгезии 1, фибронектин, ФНО-α и ИЛ-8 [13, 40]. Повышение данных параметров сохраняется и в межприступном периоде, способствуя экспрессии гена в нейтрофилах и частично в моноцитах, длительной стимуляции синтеза других медиаторов воспаления (СРБ, фибриногена, сывороточного предшественника АА-амилоида) и отложению в тканях амилоидного вещества.

Заключение

Таким образом, анализ собственного материала и литературных данных дает нам право предположить, что генетически детерминированная программа воспаления — мутация пирина — приводит к нарушению дифференциации клеток фагоцитарной системы с ак-

тивацией макрофагов/моноцитов и стимуляцией синтеза ИЛ-1 и других провоспалительных ИЛ (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), вызывающих иммунные расстройства Т- и В-клеточного звена, и дисбалансу про- и противовоспалительных факторов. Все это в совокупности способствует повышению проницаемости клеточных мембран и сосудов, инфильтрации в ткани сывороточных белков и гликопротеинов, в том числе и сывороточного амилоидного Р-компонента, формированию клона амилоидобластов, обеспечивающих сборку нерастворимого амилоидного гликопротеина из А-амилоидных пептидов и его фиксацию в межклеточном матриксе. Наши данные подтверждаются концепцией А.А. Айвазяна, который рассматривает патогенез амилоидоза ПБ с позиции ослабления иммунологического надзора и усиления мутационного процесса, приводящего к депрессии Т-системы иммунитета (Т-супрессоров) и дисфункции лимфоцитов В-системы с дальнейшим превращением этих лимфоцитов в амилоидобласты, синтезирующие специфические аномальные фрагменты иммуноглобулинов (γ- и κ-цепи), идущие на построение амилоида [41]. В пользу нашего утверждения о важном значении ИЛ (в особенности ИЛ-6 и ИЛ-1) в патогенезе амилоидоза при ПБ говорят также недавние исследования ряда зарубежных авторов [12, 22, 40, 42] и заключение армянского ученого Г.А. Еганяна [39], который на основании патоморфологических данных (включая результаты электронно-микроскопического исследования) о процессах амилоидогенеза в тканях и амилоидобластической трансформации макрофагов выдвинул гипотезу о центральной роли моноцитов/макрофагов в амилоидогенезе при ПБ и предложил продолжить исследования крови больных с целью изучения процесса амилоидогенеза при ПБ.

Итак, анализ литературного и собственного материала дает нам основание предположить, что если пусковым механизмом синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6 при ПБ является мутация пирина, то начальным звеном синтеза SAA является гиперсекреция ИЛ-1 и ИЛ-6.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Саркисян Т., Айрапетян А., Мнджоян М.О. и др. Перспективы ДНК-диагностики наследственной патологии на примере периодической болезни. Мед наука Армении 2001;41(2):31–7.
2. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol 2005;17(5):586–99.
3. Kastner D.L. Hereditary periodic fever syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:74–81.

4. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. Клиницист 2008;(2):6–15.
5. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biomed 2004;75(2):92–9.
6. Diaz A., Hu C., Kastner D.L. et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts:

- a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2004;50(11):3679–89.
7. Zarebavani M., Einollahi W., Dashti N. Elevated IL-6 levels in ESRD patients. Int Immunol Meet Abstr 2010;22 (Suppl 1 Pt 2):ii152 (abstr. PP-090-38).
8. Zaleska M., Cakala M., Olszewsky W. Tissue fluid cytokines and growth factors — their role in skin inflammation. Int Immunol

- Meet Abstr 2010;22(Suppl 1 Pt 2):ii152–3 (abstr. PP-090-41).
9. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* 2006;45(12):1461–5.
 10. Mrak R.E., Griffin W.S. Potential inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis* 2005;8(4):369–75.
 11. Grateau G., Jeru I., Rouaghe S. et al. Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):57–65.
 12. Guz G., Kanbay M., Ozturk M.A. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(3):309–15.
 13. Haddad J.J. The role of inflammatory cytokines and NF-KB/MAPK signaling pathways in the evolution of familial Mediterranean fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches. *Cell Immunol* 2009;260(1):6–13.
 14. Bilginer Y., Roux-Lombard P., Michel Dayer J. et al. Profile of cytokines, growth factors and chemokines during attacks of FMF (Abstract). *Pediatric Rheumatology* 2008;6(Suppl 1):P207.
 15. Touitou I., Sarkisian T., Medlej-Hashim M. et al.; International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1706–12.
 16. Симонян А.Х., Айвазян А.А., Козловская Л.В., Рамеев В.В. Факторы риска АА-амилоидоза у больных периодической болезнью. *Мед вестн Эребуни* 2011;1(45):110–15.
 17. Тер-Каспарова М.Р. Органопатология периодической болезни. Ереван: Саак Партев, 2002.
 18. Balajan B., Yeganyan G., Hovsepyan L.A., Martirosyan N.H. Morphological study of adrenal glands in FMF. *Autoinflammation* 2010. 6th International Conference in FMF and SAID, Amsterdam, The Nederland, 2010. P. 197–198.
 19. Tunca M., Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):77–80.
 20. Goldbach R.M., Kastner L. Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1141–9; quiz 1150–1.
 21. Bagci S., Toy B., Tuzun A. et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumat* 2004;23(4):333–7.
 22. Karahan Z.C., Ozturk A., Akar E., Akar N. Interleukin-6 (IL-6) – 174 G/C polymorphism in familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *J Nephrol* 2005;18(5):582–4.
 23. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. *Цитокины и воспаление* 2009;8(3):3–10.
 24. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128(2):127–37.
 25. Cronstein B.N. Interleukin-6: a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65 Suppl 1:S11–5.
 26. Kimura A., Naka T., Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin-17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(29):12099–104.
 27. Лейкок Ф. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 2000.
 28. МакДермотт М.Т. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. В.И. Кандроп. 4-е изд., испр. и доп. М: Бином, 2010.
 29. Bilginer Y., Topaloglu R., Alikasifoglu A. et al. Neuroendocrine immune system in familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 2010;52(6):588–93.
 30. Sav T., Ozbakir O., Kelestimur F. et al. Adrenal axis functions in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2006;25(4):458–61.
 31. Овсепян Л.А., Загородняя А.М., Мартиросян Н.Г. Патогенетическое значение желез внутренней секреции при ПБ. *ЕрГМУ им. М. Гераци. Материалы конференции*, Ереван, 2007. С. 280–281.
 32. Konstantopoulos K. Endocrine function and dysfunction in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2006;25(6):885.
 33. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: Медицинское информационное агентство, 2000.
 34. Drenth J.P., van Deuren M., van der Ven-Jongekrijg J. et al. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995;85(12):3586–93.
 35. Karageuzyan K., Harutyunian V., Mamiconyan R.S. et al. Evidence of oxidative stress in erythrocyte phospholipid composition in the pathogenesis of FMF (periodic disease). *J Clin Pathol* 1996;49(6):453–5.
 36. Акопян Г.С., Петросян В.Ф., Чакарян М.Б. и др. Состояние ПОЛ и АОА организма как критерии оценки воспалительного процесса при ПБ. В сб. науч. трудов «Современные проблемы клинической и теоретической медицины». Ереван, 1998. С. 21–24.
 37. Tidow N., Chen X., Müller C. et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95(4):1451–5.
 38. Onat A.M., Oztürk M.A., Ozçakar L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med* 2007;211(1):9–14.
 39. Еганян Г.А. Новая гипотеза о патогенезе приступов периодической болезни и развития амилоидоза. *Кровь* 2005;1(1):80–5.
 40. Dizdar O., Kalyoncu U., Karadag O. et al. Macrophage inflammatory protein 1 alpha: a link between innate immunity and familial Mediterranean fever? *Cytokine* 2007;37(1):92–5.
 41. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
 42. Mavragani C.P., Yiannakouris E., Zintzaras E. et al. Analysis of SAA1 gene polymorphisms in the Greek population: rheumatoid arthritis and FMF patients relative to normal controls. Homogeneous distribution and low incidence of AA amyloidosis. *Amyloid* 2007;14(4):271–5.