

ДИСФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКЕ

Мкртчян Г.М.¹, Оганесян Л.П.¹, Айвазян А.А.²,
Назаретян Э.Е.², Бояджян А.С.¹

¹ Институт молекулярной биологии Национальной академии наук Республики Армения, г. Ереван

² Кафедра внутренних болезней № 1 Ереванского государственного медицинского университета

Резюме. В процессе приступов семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) в организме на уровне иммунной системы запускаются множественные патологические процессы, стимулирующие развитие аутовоспалительных реакций. Молекулярный аспект нарушений иммунного статуса организма при ССЛ недостаточно ясен. Ряд исследований позволяет предполагать, что дисфункция системы комплемента, важнейшего медиатора воспалительного ответа организма, вовлечена в патогенез ССЛ. В настоящей работе мы исследовали функциональные активности альтернативного и классического каскадов комплемента при ССЛ. В этих целях нами определены гемолитические активности классического (СН50) и альтернативного (АН50) путей комплемента, а также активности его компонентов — С3 (С3Н50), фактора В (fВН50) и фактора D (fДН50) в сыворотке крови 28-и больных ССЛ и 25 здоровых лиц. Согласно полученным данным, для больных ССЛ по сравнению с нормой характерны повышенные уровни СН50 и С3Н50 в сыворотке крови. Никаких отличий от нормы не обнаруживалось в случае fВН50 и fДН50. Выявлена положительная корреляция между изменениями в уровнях СН50 и С3Н50 и отрицательная корреляция между изменениями в уровнях АН50 и СН50. Основываясь на полученных данных, были сделаны следующие выводы: 1) патогенез ССЛ характеризуется дисфункцией системы комплемента, включая гиперактивацию ее классического пути и гипоактивацию ее альтернативного пути; 2) нарушение функциональных активностей альтернативного и классического каскадов комплемента, наблюдаемые при ССЛ, взаимосвязаны; 3) альтернативный путь комплемента при ССЛ подавляется на начальном этапе своей активации; 4) за активацию классического пути комплемента при ССЛ ответственны характерные для этого заболевания высокие уровни С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: альтернативный путь комплемента; классический путь комплемента; семейная средиземноморская лихорадка.

Mkrtychyan G.M., Hovhannisyan L.P., Ayvazyan A.A., Nazaretyan E.Y., Boyajyan A.S.

DYSFUNCTION OF COMPLEMENT SYSTEM IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Abstract. During attacks of familial mediterranean fever (FMF), multiple systemic events are triggered, most of which promote autoinflammatory reactions. A molecular pattern of immune abnormalities in FMF is yet unclear. There is an increasing evidence to suggest an involvement of the complement system, the major inflammatory mediator, in FMF pathogenesises. In present study, we examined functional activities of the alternative and the classical complement cascades, and some relationships between alterations in the functional activities of these cascades in FMF. To this purpose, we measured hemolytic activities of classic (CH50) and alternative complement pathways (AH50), and of the complement components C3 (C3H50), factor B (fВН50) and factor D (fДН50) in blood serum of twenty-eight colchicine-free FMF patients and twenty-five healthy subjects. According to the data obtained,

Адрес для переписки:

Мкртчян Г.М.,
Институт молекулярной биологии НАН РА РА
0014, г. Ереван, ул. Асратяна, 7,
Тел./факс: +374 10 282061.
E-mail: aboyaiyan@sci.am

a decrease in serum levels of AH50 and increase in CH50 and C3H50 were detected in FMF patients, as compared to normal values. No significant difference was detected between the affected persons and healthy subjects for fBH50 and fDH50. Correlation analysis revealed a positive relationship between alterations in CH50 and C3H50 and a negative correlation between alterations in AH50 and CH50. From the data obtained, following conclusions have been made: 1) pathogenesis of FMF is characterized by a complement dysfunction, including hyperactivation of classical complement pathway and hypoactivation state of alternative pathway; 2) alterations in functional activities of classical and alternative complement activation pathways in FMF are interdependent; 3) the alternative pathway is suppressed on the initial stage of its activation; 4) high blood levels of C-reactive protein, serum amyloid P component, and circulating immune complexes, associated with FMF, might be responsible for hyperactivation of classical complement pathway in this disease. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 1, pp 85-90)

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; MIM 294100) представляет собой самое распространенное в мире хроническое аутовоспалительное заболевание, поражающее народы, исторической родиной которых является регион Средиземноморского бассейна. В основном это армяне, евреи (сефариды) и арабы [6, 19, 31].

Ген ССЛ (MEFV), локализованный на коротком плече 16-й хромосомы, кодирует экспрессируемый лейкоцитами и моноцитами регулятор воспалительных процессов — белок пирин [9, 13]. Выявлено около 50 мутантных аллелей этого полиморфного гена, приводящих к развитию ССЛ. ССЛ характеризуется периодическими 1-3 дневными приступами лихорадки, сопровождающейся воспалением серозных оболочек (плевриты, перитониты) и массивным притоком в пораженные участки полиморфоядерных нейтрофилов [6, 17, 19, 31].

Одним из наиболее тяжелых осложнений ССЛ является амилоидоз, поражающий почки и другие органы и ткани [4, 21]. Показано, что в промежутках между приступами для больных ССЛ характерны хронические бессимптомные воспалительные процессы, при которых обнаруживается ряд отклонений в иммунологическом статусе организма на уровне Т- и В-клеток, цитокинов и белков острой фазы иммунного ответа [1, 10, 14, 20, 27]. Однако до настоящего времени нет четкого представления относительно молекулярных механизмов, вовлеченных в нарушение иммунного статуса организма при ССЛ.

Единственным профилактическим препаратом против приступов ССЛ и его осложнения амилоидозом является колхицин [5, 11]. Однако у некоторых пациентов наблюдается резистентность к колхицину или его непереносимость [3, 8, 16]. Поэтому детальное изучение нарушений иммунной системы организма при ССЛ может оказать значительную помощь в разработке альтернативных лекарственных препаратов, направленных на коррекцию нарушенных звеньев иммунного ответа. Пониженная активность сериновой протеазы, инактивирующей C5a/IL-8

[2, 18], на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов [1, 10] и циркулирующих иммунных комплексов [23] у больных ССЛ свидетельствует, что такой компонент воспалительного ответа, как комплемент, может быть вовлечен в бесконтрольное воспаление и aberrantный апоптоз, характерные для этого заболевания [19, 31].

Система комплемента является важной составной частью врожденного иммунитета и состоит из около 30 водорастворимых белков и ассоциированной с ними группой мембранных рецепторов, обладающих воспалительной и иммунорегуляторной функциями. Многие белки комплемента представляют собой проферменты и активируются в каскаде последовательных протеолитических реакций. Система комплемента включает классический, альтернативный и лектиновый каскады, каждый из которых активируется отдельным механизмом. Все они объединяются на уровне C3-компонента, приводя к генерации мембраноатакующего комплекса (МАК) через общий для всех них терминальный путь активации комплемента (рис. 1) [12, 24, 30].

Дисфункция комплемента вовлечена в патогенез многих воспалительных заболеваний, и в зависимости от заболевания различные звенья системы комплемента могут быть нарушены [6, 19, 31]. Наше недавнее исследование показало, что при ССЛ нарушена регуляция классического каскада комплемента [22].

В настоящей работе мы сосредоточили внимание на функциональной активности как классического, так и альтернативного каскада комплемента и на взаимосвязи между нарушениями этих двух путей при ССЛ. С этой целью в крови больных ССЛ и здоровых лиц мы определили гемолитические активности классического и альтернативного путей комплемента и его компонентов — C3, фактора В и D. Являясь участком конвергенции всех трех путей активации комплемента, C3 одновременно представляет собой начальное звено альтернативного пути, а факторы В и D являются его ключевыми компонентами.

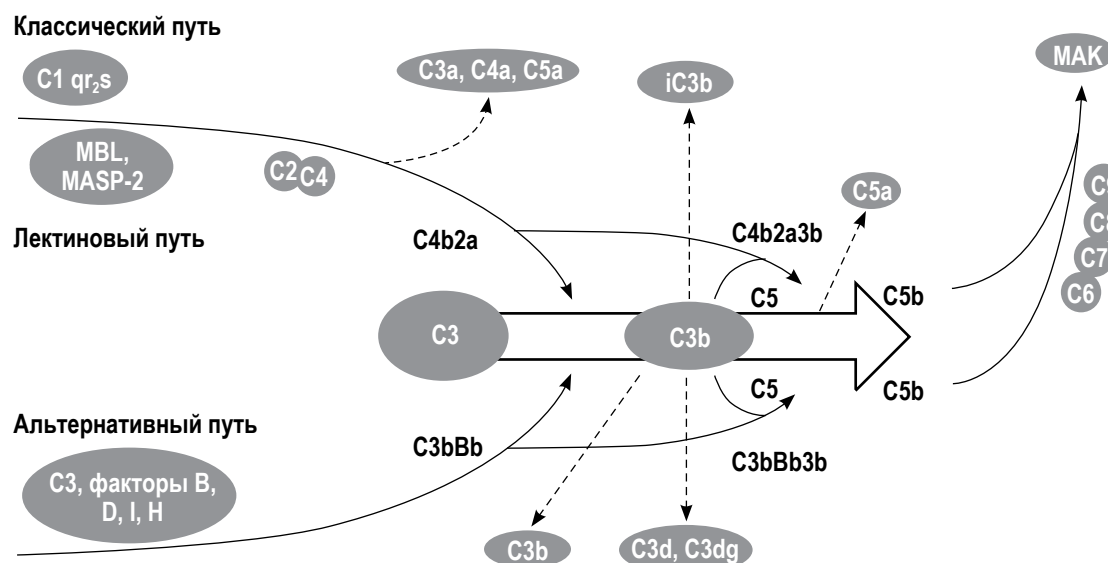


Рисунок 1. Система комплемента

Материалы и методы

В настоящей работе мы исследовали образцы сыворотки крови 28 больных ССЛ, находящихся в острой стадии заболевания (мужчин — 18; женщин — 10; средний возраст — 31 ± 10 лет ($M \pm \sigma$); средняя длительность заболевания $17 \pm 5,6$ лет ($M \pm \sigma$)). Все больные госпитализировались в Медицинском центре Эребуни МЗ РА. Учитывая супрессирующее воздействие колхицина на комплемент [22], в исследование были вовлечены больные, не принимавшие колхицин $6,5 \pm 2,9$ месяцев ($M \pm \sigma$) до забора крови ($n = 21$) либо никогда его не принимавшие ($n = 7$). У 17 больных имелась семейная предрасположенность к ССЛ. Клинические симптомы больных ССЛ, вовлеченных в данное исследование, отмечены в таблице 1. Со всеми больными было проведено интервью, во время которого их информировали, что проводимое исследование имеет исключительно научную значимость. Все они дали согласие предоставить 5 мл крови для исследования. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев (мужчин — 11; женщин — 10; средний возраст — 29 ± 11 лет ($M \pm \sigma$)), не имеющих наследственную предрасположенность к ССЛ. Здоровые лица не принимали каких-либо лекарственных препаратов как минимум за 6 месяцев до забора крови.

Забор крови больных ССЛ и здоровых лиц проводили в 9:00-10:00 часов натощак пункцией из локтевой вены. Пробы сразу помещали на лед, затем, через 60 минут, центрифугировали при 2000 g в течение 10 минут при 4°C и отбирали сыворотку. Образцы сыворотки хранили при -30°C и размораживали непосредственно перед использованием.

Гемолитические активности классического и альтернативного путей комплемента (СН50 и АН50 соответственно) и его компонентов — C3 (СЗН50), фактора В (fВН50) и фактора D (fДН50) в сыворотке крови субъектов исследования определяли ранее описанными методами [25]. При измерении АН50, fДН50 и fВН50 в качестве клеток-мишеней использовали эритроциты кролика, а в случае СН50 и СЗН50 — эритроциты барана, сенсibilизированные кроличьими антителами к бараньим эритроцитам. Гемолитическую активность выражали в единицах на 1 мл крови. За одну единицу гемолитической активности принимается количество сыворотки, приводящее к 50% гемолизу эритроцитов в реакционной смеси. Эритроциты барана (5×10^8 клеток в 1 мл), сенсibilизированные кроличьими антителами к бараньим эритроцитам, и кроличьи эритроциты (1×10^8 клеток в 1 мл) готовили по ранее описанным процедурам [32]. Сыворотки, дефицитные по фактору В, фактору D и C3-компоненте комплемента, используемые при определении fВН50, fДН50 и СЗН50 соответственно, получали согласно ранее описанным методам [32]. Дефицитную по фактору В сыворотку получали

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ БОЛЬНЫХ ССЛ ($n = 28$)

Клинические признаки	Число пациентов
Лихорадка	25
Боли в животе	19
Боли в грудной области	9
Боли в суставах	7
Сыпь	2
Амилоидоз (почечный)	8

инкубацией человеческой сыворотки при 50 °С. Дефицитную по фактору D сыворотку получали гель-фильтрацией человеческой сыворотки на сефадексе G-75. Дефицитную по C3 компоненте сыворотку получали в результате обработки сыворотки морской свинки зимосаном.

Анализ данных включал порядковую описательную статистику, непарный двухсторонний t-тест Стьюдента и корреляционный анализ Пирсона. Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Настоящее исследование одобрено Комитетом по этике Института молекулярной биологии НАН РА.

Результаты

Согласно полученным данным среднее значение АН50 в сыворотке больных ССЛ было в 1,7 раз достоверно ниже ($p < 0,0001$) такового у здоровых лиц. Однако достоверных различий между средними значениями fВН50 ($p < 0,8$) и fДН50 ($p < 0,5$) в сыворотке крови больных и здоровых лиц обнаружено не было. Средние значения СН50 и СЗН50 в сыворотке крови больных ССЛ в 1,7 ($p < 0,02$) и 1,3 ($p < 0,05$) раза достоверно превышали соответствующие значения

группы здоровых лиц. Полученные данные представлены в таблице 2.

Результаты корреляционного анализа полученных данных выявили статистически достоверную корреляцию между уровнями СН50 и СЗН50 ($r = 0,4$; $p < 0,035$) и уровнями fВН50 и fДН50 ($r = 0,44$; $p < 0,019$) у больных ССЛ. Кроме того, наблюдалась статистически достоверная отрицательная корреляция между уровнями АН50 и СН50 ($r = -0,039$; $p < 0,04$). В остальных случаях, как и в случае здоровых лиц, каких-либо достоверных корреляций между определенными параметрами нами обнаружено не было (табл. 3).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что патогенез ССЛ характеризуется дисфункцией комплемента, проявляющейся гиперактивацией классического каскада комплемента и гипоактивацией его альтернативного каскада.

В связи со способностью комплемента к усилению своего действия и продукции им различных медиаторов воспалительных процессов, существуют контрольные механизмы, предотвращающие непрерывную активацию комплемента, причиняющую значительные повреждения тканям организма. В клетках имеется значительное

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ($M \pm m$) АН50, fВН50, fДН50, СН50 И СЗН50 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ССЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Группы обследованных	АН50	fВН50	fДН50	СН50	СЗН50
Больные ССЛ	50,40±1,15	62,84±4,95	140±14,94	66,9±9,7	169,9±25
Здоровые лица	87,62±2,13	65,17±12,9	164±24,95	38,57±4,8	133,7±17,1
$p <$	0,0001	0,8	0,5	0,005	0,021

ТАБЛИЦА 3. ДАННЫЕ АНАЛИЗА КОРРЕЛЯЦИЙ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АН50, fВН50, fДН50, СН50 И СЗН50 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ССЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Сочетания показателей	Больные ССЛ		Здоровые лица	
	r	p	r	p
АН50 vs СЗН50	-0,03	< 0,87	-0,08	< 0,7
СН50 vs СЗН50	0,4	< 0,035	0,17	< 0,38
СН50 vs АН50	-0,39	< 0,04	0,27	< 0,24
АН50 vs fВН50	0,03	< 0,9	-0,16	< 0,47
АН50 vs fДН50	0,3	< 0,2	0,23	< 0,31
СН50 vs fВН50	0,074	< 0,71	-0,05	< 0,81
СН50 vs fДН50	0,069	< 0,73	0,01	< 0,97
fДН50 vs fВН50	0,44	< 0,019	0,07	< 0,77
fДН50 vs СЗН50	-0,005	< 0,98	-0,037	< 0,87
fВН50 vs СЗН50	-0,017	< 0,93	-0,058	< 0,8

количество регуляторов комплемента, как водорастворимых, так и мембраносвязанных. Однако в ряде патологических условий эти регуляторные механизмы не срабатывают. Неконтролируемая гиперактивация классического каскада комплемента была описана при ряде заболеваний [12, 24, 30]. Этот путь активируется при связывании C1q-компоненты комплемента с иммунными комплексами, пентаксинами (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А) либо некоторыми другими структурами [7, 28, 29]. В течение острой фазы ССЛ запускаются множественные процессы на системном уровне, большинство из которых стимулирует характерные для этой патологии аутовоспалительные реакции. При этом в крови повышаются уровни С-реактивного белка и сывороточного амилоида А [19, 26, 33], а также циркулирующих иммунных комплексов [23], что, по-видимому, и приводит к наблюдаемой нами гиперактивации классического каскада комплемента [22].

Альтернативный каскад комплемента активируется в процессе спонтанного гидролиза тимоэфиринового мостика нативного C3, что стимулирует связывание последнего с фактором В, который далее в составе комплекса расщепляется под действием фактора D, в результате чего генерируется активная конвертаза альтернативного пути — C3bBb [15]. Наблюдаемая нами гиперактивация альтернативного пути комплемента при ССЛ (табл. 2) может отражать либо повышенную утилизацию (степень потребления) его начальной C3 компоненты в терминальном каскаде комплемента как результат гиперактивации классического каскада, либо супрессию спонтанного гидролиза C3, необходимого для инициации альтернативного каскада, либо оба предполагаемых механизма. Первое предположение подкрепляется данными корреляционного анализа (табл. 3), указывающими на отрицательную корреляцию между уровнями CН50 и АН50 на фоне положительной корреляции между уровнями CН50 и C3Н50 и отсутствия какой-либо корреляции между уровнями АН50 и C3Н50 в крови у больных ССЛ. Второе предположение соответствует полученным нами данным относительно нормальных уровней fВН50 и fДН50 при ССЛ (табл. 2) и отсутствия корреляции между каждым из этих параметров и уровнем C3Н50 (табл. 3). Очевидно, что для того чтобы прийти к более четким выводам относительно молекулярных патомеханизмов, приводящих к дисфункции комплемента при ССЛ, требуются более детальные исследования. Тем не менее уже на данном этапе, опираясь на результаты настоящей работы, можно однозначно заключить, что нарушения функциональных активностей классического и альтернативного ка-

скадов комплемента при ССЛ взаимозависимы, и что альтернативный путь подавляется на начальном этапе своей активации.

Литература

1. Akcan Y., Bayraktar Y., Arslan S., Van Thiel D.H., Zerrin B.C., Yildiz O. The importance of serial measurements of cytokine levels for the evaluation of their role in pathogenesis in familial Mediterranean fever // *Eur J Med Res.* — 2003. — Vol. 8. — P. 304-306.
2. Ayesh S.K., Azar Y., Babior B.M., Matzner Y. Inactivation of Interleukin-8 by the C5a-Inactivating Protease From Serosal Fluid // *Blood.* — 1993. — Vol. 81, N 6. — P. 1424-1427.
3. Ben-Chetrit E., Backenroth R., Haimov-Kochman R., Pizov G. Azoospermia in familial Mediterranean fever patients: the role of colchicine and amyloidosis // *Ann Rheum Dis.* — 1998. — Vol. 57, N 4. — P. 259-260.
4. Ben-Chetrit E., Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis. Phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis // *J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 431-434.
5. Ben-Chetrit E., Levy M. Colchicine update — 1998 // *Semin Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 28. — P. 48-59.
6. Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 659-664.
7. Biró A., Rovó Z., Papp D., Cervenak L., Varga L., Fst G., Thielens N.M., Arlaud G.J., Prohászka Z. Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins // *Immunology.* — 2007. — Vol. 121, N 1. — P. 40-50.
8. Cerquaglia C., Diaco M., Nucera G., La Regina M., Montalto M., Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* — 2005. — Vol. 4, N 1. — P. 117-124.
9. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P. 25-31.
10. Gang N., Drenth J.P., Langevitz P. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 890-897.
11. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 287. — P. 1302.
12. Holers V.M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity // *Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 107, N 3. — P. 140-151.
13. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet

gene family are likely to cause familial Mediterranean fever // *Cell*. – 1997. – Vol. 90. – P. 797-807.

14. Korkmaz C., Ozdogan H., Kasapcopur O., Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 79-81.

15. Le G.T., Abbenante G., Fairlie D.P. Profiling the enzymatic properties and inhibition of human complement factor B // *J. Biol. Chem.* 2007. – Vol. 282, N 48. – P. 34809-34816.

16. Lidar M., Scherrman J.M., Shinar Y., Chetrit A., Niel E., Gershoni-Baruch R., Langevitz P., Livneh A. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 33, N 4. – P. 273-282.

17. Linneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1879-1885.

18. Matzner Y., Abedat S., Shapiro E., Eisenberg S., Bar-Gil-Shitrit A., Stepensky P., Calco S., Azar Y., Urieli-Shoval S. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, N 2. – P. 727-731.

19. Medlej-Hashim M., Loiselet J., Lefranc G., Megarbane A. Familial Mediterranean fever (FMF): from diagnosis to treatment // *Sante*. – 2004. – Vol. 14, N 4. – P. 261-266.

20. Melamed A., Cabili S., Zakuth V., Spirer Z. The immune regulation in familial Mediterranean fever // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1988. – Vol. 26. – P. 125-128.

21. Méry J.P., Kenouch S. Familial Mediterranean fever associated amyloidosis // *Renal Failure*. – 1993. – Vol. 15. – P. 379-384.

22. Mkrтчян Г.М., Boyajyan A.S., Ayvazyan A.A., Beglaryan A.A. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39, N 7. – P. 688-691.

23. Mkrтчян Г.М., Boyajyan A.S., Karageuzyan K.G., Ayvazyan A.A., Pashinyan S.H., Nazaretyan E.Ye. Protein composition of circulating immune complexes in patients with Periodic disease complicated or not complicated by renal amyloidosis // *Dokl. Biol. Sci.* – 2002. – Vol. 385. – P. 329-330.

24. Mollnes T.E., Song W.-C., Lambris J.D. Complement in inflammatory tissue damage and disease // *Trends Immunol. Today*. – 2002. – Vol. 23, N2. – P. 61-66.

25. Morgan B.P. Measurement of complement hemolytic activity, generation of complement-depleted sera, and production of hemolytic intermediates // *Methods in Molecular Biology. Complement Methods and Protocols* / Ed. Morgan B.P. – Humana Press, 2000. – P. 61-71.

26. Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Keles S., Bilen H. Serum C-reactive protein levels during attack-free periods of familial Mediterranean fever // *The Pain Clinic* – 2002. – Vol. 13, N 4. – P. 319-321.

27. Schattner A., Lachmi M., Livneh A., Pras M., Hahn T. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 90. – P. 434-438.

28. Sj berg A.P., Trouw L.A., McGrath F.D., Hack C.E., Blom A.M. Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, N 12. – P. 7612-7620.

29. Szalai A.J., van Ginkel F.W., Wang Y., McGhee J.R., Volanakis J.E. Complement-dependent acute-phase expression of C-reactive protein and serum amyloid P-component // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, N 2. – P. 1030-1035.

30. Van Oss C.J. The human complement system in health and disease // Marcel Decker. Inc., 1998.

31. Vinceneux P., Pouchot J. Maladie périodique, symptomatologie clinique et biologique // *Presse Med.* – 2005. – Vol. 34, N 13. – P. 938-946.

32. Whaley K., North J. Haemolytic assays for whole complement activity and individual components // *Complement. A Practical Approach* / Ed. Doods A.W., Sim R.B. – Oxford University Press, 1997. – P. 9-47.

33. Yalçinkaya F., Cakar N., Acar B., Tutar E., Güriz H., Elhan A.N., Oztürk S., Kansu A., Ince E., Atalay S., Girgin N., Doğru U., Aysev D., Ekim M. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study // *Rheumatol. Int.* – 2007. – Vol. 27, N 6. – P. 517 - 522.

поступила в редакцию 15.08.2008

принята к печати 04.09.2008