

Корреляционные связи между показателями интерлейкина-10 и интерлейкина-6 у больных периодической болезнью

З.Т. ДЖНДОЯН, А.Ю. БАБЛУМЯН, К.В. ГИНОСЯН, С.В. ШЕКОЯН

Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Армения

Резюме

Цель. Определение концентрации интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови больных периодической болезнью (ПБ) до и после лечения колхицином, а также выявление корреляционных связей между показателями указанных параметров.

Материалы и методы. Обследовано 188 больных ПБ (89 мужчин, 99 женщин) в возрасте от 12 до 69 лет, а также 44 больных ревматоидным артритом (РА) в качестве группы сравнения и 41 здоровый человек контрольной группы.

Больных разделили на группы: 1-я – колхицинорезистентные больные ПБ с приступами без амилоидоза, не отвечающие на лечение максимальной дозы колхицина 2,0 мг/сут; 2-я – больные ПБ без амилоидоза, не отвечающие на лечение 1,5 мг/сут колхицина; 3-я – больные ПБ, отвечающие на определенные дозы колхицина (0,5–2,0 мг/сут); 4-я – больные ПБ без амилоидоза, не получавшие лечения; 5-я – здоровые лица контрольной группы; 6-я – больные РА.

Концентрацию ИЛ-10 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом ELISA, а ИЛ-6 – иммунохемилюминесцентным методом. Для статистической обработки использована компьютерная программа SPSS. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показали одинаковый характер изменений продукции ИЛ-10 в различных группах больных. У больных ПБ всех групп, а также у больных РА обнаружена статистически достоверная положительная корреляция повышенных сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Заключение. У больных ПБ (как колхицинорезистентных, так и колхициночувствительных) повышенная сывороточная концентрация ИЛ-10 сопровождалась повышенным уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови. Сдвиги уровня ИЛ-10 при ПБ имеют определенную прогностическую и патогенетическую значимость и приводят к развитию «персистирующего, вялотекущего» воспалительного процесса во внеприступном периоде ПБ как у колхицинорезистентных, так и у больных ПБ остальных групп.

Ключевые слова: интерлейкин-10, интерлейкин-6, периодическая болезнь, колхицинорезистентные больные.

Correlations between indicators of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with periodic disease

Z.T. JNDOYAN, A.Yu. BABLUMYAN, K.V. GINOSYAN, S.V. SHEKOYAN

Yerevan State Medical University, Armenia

Summary

Aim. Determination of the concentration of interleukin-10 (IL-10) and interleukin-6 (IL-6) in serum of patients with periodic disease (PD) before and after treatment with colchicine, as well as the identification of correlation between the indicators of these parameters.

Materials and methods. We examined 188 patients with PD (89 men, 99 women) aged from 12 to 69 years, as well as 44 patients with rheumatoid arthritis (RA) as a comparison group and 41 healthy people of the control group.

Patients were divided into groups: 1 – PD colchicinotherapy patients with seizures without amyloidosis that do not respond to treatment maximum dose of colchicine 2.0 mg/day; 2nd-PD patients without amyloidosis, not responding to treatment 1.5 mg/day colchicine; 3rd – PD patients that responds to certain doses of colchicine (0.5 to 2.0 mg/day); 4th – PD patients without amyloidosis who did not receive treatment; 5-I of the healthy persons of the control group; 6-I – RA patients.

The concentration of IL-10 in blood serum was determined by enzyme immunoassay ELISA, and IL-6 – immunochemiluminescent method. For statistical processing the computer program SPSS is used. The results were considered statistically significant at the level of reliability $p < 0.05$.

The results and discussion. The results of the studies showed the same nature of changes in IL-10 production in different groups of patients. Statistically significant positive correlation of elevated serum concentrations of IL-6 and IL-10 ($p < 0.05$) was found in patients with PD of all groups, as well as in patients with RA.

Conclusion. In patients with PD (both colchicin-resistant and colchicin-sensitive) increased serum concentration of IL-10 was accompanied by an increased level of IL-6 in serum. Changes in the level of IL-10 in PD have a certain prognostic and pathogenetic significance and lead to the development of "persistent, sluggish" inflammatory process in the extracurricular period of PD in both colchicin-resistant and other groups of patients with PD.

Keywords: interleukin-10, interleukin-6, periodic disease, colchicin-resistant patients.

ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-10 – интерлейкин-10
ПБ – периодическая болезнь

РА – ревматоидный артрит
ELISA – иммуноферментный метод (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay)

Известно, что воспалительный процесс регулируется двумя типами медиаторов: одни инициируют и поддерживают воспаление, другие ингибируют (или снижают) выраженность воспалительного процесса. При развитии хронического воспаления имеется дисбаланс между уровнями этих типов медиаторов, результатом чего является клеточ-

ное повреждение. Одним из ингибирующих факторов воспаления является интерлейкин-10 (ИЛ-10). Он относится к числу противовоспалительных цитокинов и описан как ингибитор активности Th1-клеток. Из эндогенных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10), блокирующих процесс воспаления, универсальным ингибитором синтеза всех провоспалитель-

ных цитокинов является ИЛ-10. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы, В-лимфоциты, кератоциты и цитотоксические Т-клетки. Основной эффект ИЛ-10 заключается в подавлении синтеза цитокинов Th1-клетками и в снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов [1–4].

ИЛ-10 подавляет экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex) II класса, пролиферацию Т-клеток, вызванную митогенами, а также развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. В результате ИЛ-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма. Наряду с этим необходимо отметить, что избыток ИЛ-10 ведет к снижению противомикробной защиты организма и формированию затяжного или хронического течения инфекции [2, 5].

Резкое повышение уровня продукции ИЛ-10 является плохим прогностическим показателем также при различных опухолевых заболеваниях [3, 6], следовательно, в зависимости от специфики заболевания повышение концентрации ИЛ-10 может играть как позитивную, так и негативную роль в прогнозе различных заболеваний.

В литературе имеется достаточно данных о роли ИЛ-10 при ряде заболеваний, в том числе и аутовоспалительных, аутоиммунных [1–3, 5]. Однако данные об уровне ИЛ-10 и его изменениях при периодической болезни (ПБ) незначительны и результаты исследований противоречивы, а контингент обследованных больных однородный, так как отсутствуют данные об уровне ИЛ-10 у колхицинорезистентных больных ПБ.

ПБ, или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever OMIM 249100) – наследственное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется периодически возникающими асептическими полисерозитами с высокой лихорадочной реакцией и изнуряющим болевым синдромом [7–9].

Цель настоящего исследования – определение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных ПБ до лечения колхицином и после него (колхицинорезистентные больные ПБ, не отвечающие на лечение 2,0 мг колхицина, а также больные ПБ, не отвечающие на лечение 1,5 мг колхицина, и больные ПБ, отвечающие на лечение различными дозами колхицина), а также выявление корреляционных связей между показателями указанных параметров.

Материалы и методы

Нами обследовано 188 больных ПБ (89 мужчин и 99 женщин) в возрасте от 12 до 69 лет, а также 44 больных ревматоидным артритом (РА) в качестве группы сравнения и 41 здоровый человек контрольной группы.

Больные, включенные в исследование, разделены на следующие группы: 1-я – колхицинорезистентные больные ПБ с продолжающимися приступами без амилоидоза, не отвечающие на максимальную дозу колхицина 2,0 мг/сут;

2-я – больные ПБ без амилоидоза, не отвечающие на 1,5 мг/сут колхицина; 3-я – больные ПБ, отвечающие на определенные дозы колхицина (0,5–2,0 мг/сут); 4-я – больные ПБ без амилоидоза, не получавшие лечения; 5-я – здоровые лица контрольной группы; 6-я – больные РА группы сравнения.

Для диагностики ПБ использованы данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе определение мутаций MEJV гена). Обследовали больных ПБ со смешанной, абдоминальной или торакальной формами с суставным синдромом. Диагноз амилоидоза исключен на основании отсутствия протеинурии. Все больные обследованы во внеприступном периоде. Концентрацию ИЛ-10 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA – Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay), интерлейкина-6 (ИЛ-6) – иммунохемилюминесцентным методом в лаборатории, оборудованной в соответствии с европейскими стандартами.

Для статистической обработки использована компьютерная программа SPSS. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о концентрации ИЛ-10 в обследованных группах представлены в **табл. 1**. Результаты проведенных исследований показали одинаковый характер изменений продукции ИЛ-10, а именно повышение в различной степени выраженности в различных группах больных. Наиболее выраженное повышение ИЛ-10 наблюдалось у больных ПБ без лечения и у колхицинорезистентных больных (соответственно $87,15 \pm 16,23$ нг/мл и $64,32 \pm 16,63$ нг/мл при норме $28,86 \pm 11,41$ нг/мл), а у колхициночувствительных больных без амилоидоза уровень ИЛ-10 составил $47,74 \pm 10,11$ нг/мл, с амилоидозом – $52,98 \pm 27,59$ нг/мл. У больных РА выявлен нормальный уровень ИЛ-10. Статистически достоверной разницы сывороточных концентраций ИЛ-10 у колхициночувствительных больных ПБ с амилоидозом и без него не выявлено ($p > 0,05$). В целом анализ результатов показателей ИЛ-10 выявил его гиперсекрецию у всех больных ПБ.

Очевидно, что за начальным высвобождением провоспалительных медиаторов в организме больного ПБ индуцируется запуск противовоспалительных факторов (ИЛ-10) с развитием реакции, обозначенной как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome) и направленной на снижение синтеза или модуляции эффектов провоспалительных медиаторов, ослабление проявлений системного воспаления и восстановление исходного гомеостаза [10].

Исходя из того, что ИЛ-10 является универсальным ингибитором синтеза всех провоспалительных цитокинов (в том числе и ИЛ-6), нами произведена корреляция между показателями ИЛ-10 и ИЛ-6 (**табл. 2**).

У больных ПБ всех групп, а также у больных РА обнаружена статистически достоверная положительная корреляция повышенных сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 ($p < 0,05$). При этом данная корреляция более выражена у колхициночувствительных больных как без амилоидоза, так и с амилоидозом, а также у колхицинорезистентных больных. А у больных, не отвечающих на 1,5 мг

Сведения об авторах:

Баблюян Арен Юрьевич – доцент каф. урологии и андрологии, директор университетской больницы “Гераци” №1

Гиносян Кнарик Вардановна – доцент каф. пропедевтики внутренних болезней, врач-ревматолог университетской больницы “Гераци” №1

Шекоян Седа Владимировна – доцент каф. кардиологии, врач-кардиолог университетской больницы “Гераци” №1

Контактная информация:

Джандоян Зинаида Титаловна – зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, зав. клиникой терапии университетской больницы “Гераци” №1, e-mail: jndoyanzinaida@rambler.ru; тел.: +3(749)138-22-23

Таблица 1. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови всех групп обследованных

Группа	ИЛ-10 (M±SD, нг/мл)	Коэффициенты достоверности разницы между группами, <i>p</i> *
Колхицинорезистентные (<i>n</i> =33)	64,32±16,63	<i>p</i> ₁ <0,05, <i>p</i> ₂ <0,05, <i>p</i> ₄ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₆ <0,05, <i>p</i> ₇ <0,05
Не отвечающие на лечение 1,5 мг колхицина (<i>n</i> =31)	35,27±3,43	<i>p</i> ₁ >0,05, <i>p</i> ₂ <0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₄ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₇ <0,05
Не получавшие лечения (<i>n</i> =67)	87,15±16,23	<i>p</i> ₁ <0,05, <i>p</i> ₂ <0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₄ <0,05, <i>p</i> ₆ <0,05, <i>p</i> ₇ <0,05
Колхициночувствительные (<i>n</i> =57)	49,76±18,82	<i>p</i> ₁ <0,05, <i>p</i> ₂ <0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₆ <0,05
- без амилоидоза (<i>n</i> =35)	47,74±10,11	<i>p</i> ₁ <0,05, <i>p</i> ₂ <0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₆ <0,05
- с амилоидозом (<i>n</i> =22)	52,98±27,59	<i>p</i> ₇ >0,05
Больные РА (<i>n</i> =44)	21,08±5,334	<i>p</i> ₁ >0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₄ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₆ <0,05, <i>p</i> ₇ <0,05
Здоровые лица (<i>n</i> =41)	28,86±11,41	<i>p</i> ₂ >0,05, <i>p</i> ₃ <0,05, <i>p</i> ₄ <0,05, <i>p</i> ₅ <0,05, <i>p</i> ₆ >0,05, <i>p</i> ₇ <0,05

* Достоверность разницы концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови участников всех групп: *p*₁ – от здоровых лиц; *p*₂ – от больных РА; *p*₃ – от колхицинорезистентных больных; *p*₄ – от колхициночувствительных больных; *p*₅ – от больных, не получавших лечения; *p*₆ – от больных, получавших 1,5 мг колхицина; *p*₇ – от колхициночувствительных больных без амилоидоза.

Таблица 2. Корреляция (по Спирмену) между ИЛ-6 и ИЛ-10 в разных группах

Группа	ИЛ-6 (M±SD, пг/мл)	ИЛ-10 (M±SD, нг/мл)	Коэффициент корреляции, <i>rho</i>	<i>p</i>
Колхицинорезистентные (<i>n</i> =33)	31,5±16,1	64,3±16,6	0,700	<0,05
Не отвечающие на лечение 1,5 мг колхицина (<i>n</i> =31)	17,2±5,4	35,3±3,4	0,418	<0,05
Не получавшие лечения (<i>n</i> =67)	30,4±5,8	87,2±16,2	0,462	<0,05
Колхициночувствительные (<i>n</i> =57)	18,8±9,3	49,8±18,8	0,910	<0,05
- без амилоидоза (<i>n</i> =35)	16,2±3,1	47,7±10,1	0,920	<0,05
- с амилоидозом (<i>n</i> =22)	23,0±13,7	53,0±27,6	0,860	<0,05
Больные РА (<i>n</i> =44)	13,8±3,2	21,1±5,3	0,444	<0,05
Здоровые лица (<i>n</i> =41)	3,9±1,0	28,9±11,4	-0,261	>0,05

колхицина или не получавших лечения, а также у контрольных больных РА корреляция между вышеуказанными цитокинами менее выражена. В то же время в контрольной группе у здоровых обследованных (*n*=41) не выявлено статистически достоверной корреляции между ИЛ-6 и ИЛ-10 (*p*>0,05).

Таким образом, у больных ПБ (как колхицинорезистентных, так и колхициночувствительных) повышенная сывороточная концентрация ИЛ-10 сопровождалась повышенным уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови. Следовательно, можно заключить, что во внеприступном периоде ПБ сохраняется статистически значимая прямая взаимосвязь между показателями ИЛ-6 и ИЛ-10 во всех группах больных ПБ. Это можно объяснить двойственной ролью ИЛ-6 при хроническом затяжном течении воспалительного процесса при ПБ, при котором ИЛ-6, на наш взгляд, в определенной степени оказывает противовоспалительное действие путем ограничения выработки других провоспалительных цитокинов. Наше предположение укладывается в рамках известной теории системного воспаления, рассматривающей его как типовой патологический процесс, и с точки зрения которой ИЛ-6 при остром воспалении проявляет провоспалительный эффект, а при хроническом воспалении – умеренный противовоспалительный [11–13].

При оценке значимости выявленных положительных корреляционных связей при ПБ нужно иметь в виду следующее:

– выявленная положительная корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-10 свидетельствует, с одной стороны, о стимулирующей роли ИЛ-6 на синтез ИЛ-10, а с другой – о том, что относительно высокие концентрации ИЛ-10 не способны

адекватно блокировать синтез ИЛ-6, однако, на наш взгляд, могут привести к компенсации активности воспалительного процесса при ПБ путем подавления других провоспалительных факторов;

– выявленное нарушение корреляционных связей между данными показателями свидетельствует о неполноценности взаиморегулирующих связей между данными цитокинами при ПБ, так как повышение ИЛ-10 не сопровождается уменьшением ИЛ-6.

Несмотря на повышение ИЛ-10, воспалительный процесс при ПБ имеет хроническое, субклиническое и прогрессирующее течение. На наш взгляд, это можно объяснить тем, что при ПБ имеется явный дисбаланс провоспалительных факторов организмов в сторону гиперактивности последних, приводящих к созданию воспалительного каскада: повышению провоспалительных эйкозаноидов – лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, а также активации перекисного окисления липидов, накоплению свободных радикалов кислорода, нарушению фосфолипидного обмена, экзоцитозолизосомальных ферментов и пирогенных веществ, проявлению оксидантного стресса, явлению гипокортиколизма, понижению стероидных половых гормонов, повышению различных биологически активных веществ и многих других факторов воспаления. Следовательно, логично предположить, что на фоне генетически детерминированной программы воспаления ПБ повышение уровня ИЛ-10 (наряду с другими противовоспалительными маркерами) не является достаточным для подавления воспалительного потенциала, что способствует хронизации и усугублению заболевания, иногда приводящему к неблагоприятному исходу у больных, не леченых колхицином. Не-

смотря на то, что даже двукратное увеличение концентрации противовоспалительных факторов (ИЛ-10, РАИЛ-1) в крови больных ПБ не может сдерживать развитие далеко зашедшего воспалительного процесса, повышение уровня данных факторов способствует уменьшению его интенсивности и в определенной степени компенсирует биологическую агрессию провоспалительного потенциала на организм и таким образом нивелирует воспаление во внеприступном периоде ПБ.

Заключение

Таким образом, гиперсекреция ИЛ-10 – это составная часть регуляторного механизма процесса воспаления ПБ, и рассматривается нами как защитная, ответная реакция организма на повреждающие стимулы воспаления ПБ. Подтверждением наших данных являются некоторые работы [3, 10], рассматривающие системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса, считая, что выбор главного звена системной воспалительной реакции –

эталонного критерия – основан на выраженности цитокинемии (как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов), в том числе и ИЛ-10. Проблему провоспалительных медиаторов при аутовоспалительных заболеваниях, в частности при ПБ, рассмотрели ряд авторов [14]. Последние определили возможности использования сывороточного провоспалительного белка, связывающего кальций, или кальгранулина С (S100A12), для оценки активности и эффективности лечения пациентов с ПБ с заключением, что S100A12 является высокочувствительным маркером активности и эффективности терапии аутовоспалительных заболеваний.

Сдвиги уровня ИЛ-10 при ПБ имеют определенную прогностическую и патогенетическую значимость и приводят к развитию «персистирующего, вялотекущего» воспалительного процесса во внеприступном периоде ПБ как у колхицинорезистентных, так и у больных ПБ остальных групп.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beuter B. Innet immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004; 40: 499-513. doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.005
2. Aridogan B, Yildirim M, Baysal V et al. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-Gamma in Behçet's Disease. *J Dermatol.* 2003 Aug; 30(8):602-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00442.x
3. Sky Ng TN, Britton G, Hill E et al. Regulation of Adaptive Immunity; the Role of Interleukin-10. *Front Immunol.* 2013;4:129. doi: 10.3389/fimmu.2013.00129
4. Simsek I, Pay S, Pekel A et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007; 27(9): 807-811. doi:10.1007/s00296-006-0301-6
5. Saito K, Ait-Goughoulte M, Truscott S et al. Hepatitis C virus inhibits cell surface expression of HLA-DR, prevents dendritic cell maturation, and induces interleukin-10 production. *J Virol.* 2008; 82(7): 3320-3328. doi: 10.1128/jvi.02547-07
6. Roque S, Correia-Neves M, Mesquita A et al. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression? *Cardiovasc Psychiatry and Neurology.* 2009. doi: 10.1155/2009/187894
7. Кузьмина Н., Федоров Е., Мовсисян Г., Салугина С. Аутовоспалительные заболевания у детей – современный взгляд на проблему. *Научно-практ ревматол.* 2009; 1: 63-75. [Kuzmina N, Fedorov E, Movsisyan G, Salugina S. Autoinflammatory diseases in children – modern view on the problem. *Rheumatology Science and Practice.* 2009; 1: 63-75. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
8. Cazeneuve C, Hovannesyian Z, Genevieve D, Hayrapetyan H, Papin S et al. (2003) Familial Mediterranean fever among patients from Karabakh and the diagnostic value of MEFV gene analysis in all classically affected populations. *Arthritis Rheum.* 48: 2324-2331. doi:10.1002/art.11102
9. Sait B, Bulent T, Tuzun A et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheum.* 2004; 23(4): 333-337. doi:10.1007/s10067-004-0925-4
10. Ozen S, Roux-Lombard P et al. Profile of cytokines, growth factors and chemokines during attacks of FMF. 5th Internat. Congress of FMF and Autoinfl Dis. 2008: 192. doi:10.1186/1546-0096-6-S1-P207
11. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 2002;4(suppl.13): 233-242. doi: 10.1186/ar565
12. Kimura A, Naka T, Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin-17-producing T helper cells. *Proc Nat Acad Sci. USA.* 2007; 104(29): 12099-12104. doi: 10.1073/pnas.0705268104
13. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010; 40: 1830-1835. doi: 10.1002/eji.201040391
14. Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О. Сывороточный кальгранулин С – высокочувствительный показатель аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками. *Терапевтический архив.* 2016;88(6):58-64. [Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV, Fedorov ES, Salugina SO. Serum calgranulin C- high sensitive marker of autoinflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Ther Archive.* 2016;88(6):58-64. (In Russ.).] doi:10.17116/terarkh201688658-64

Поступила 11.04.2017