

Արձանագրություն N _____ " ____ " _____ թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ -

Աննա Արսենի Մարկոսյան
ԵՊԲՀ հայցորդ

Թեզի վերնագիրը -

«Պարբերական հիվանդություն ունեցող կանանց
ձվարանային պաշարի համալիր գնահատումը՝
գենետիկական և կլինիկական գործոնների համադրությամբ
MEFV և SAA1 գեների գենոտիպ-ֆենոտիպ կորելացիա»

Գիտական ղեկավար

Արմինե Գագիկի Հարությունյան,
Բ. Գ. Դ., պրոֆեսոր
ԵՊԲՀ մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոնի վարիչ

Մասնագիտական դասիչը

ԺԴ. 00.01 «Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա»

2026թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) կամ ընտանեկան միջերկրածովյան տենդր հանդիսանում է ամենահին և ամենատարածված մոնոգեն աուտոսոբոբոքային հիվանդություններից մեկը, որը բնորոշվում է կրկնվող տենդային նոպաներով և պոլիսերոզիտով, ինչպես նաև երկարաժամկետ ծանր բարդություններով, ներառյալ երկրորդային AA ամիլոիդոզը: [1] [2] [3]

Հիվանդությունը պայմանավորված է MEFV գենի մուտացիաներով, որը կոդավորում է պիրին սպիտակուցը: Պիրինը մասնակցում է բնածին իմունային պատասխանի կարգավորմանը և ինֆլամասոմի ակտիվության վերահսկմանը: [4] [5] [6]

MEFV գենի մուտացիաները հանգեցնում են պիրինի կարգավորիչ ֆունկցիայի խանգարմանը և պիրին-կախյալ ինֆլամասոմի պաթոլոգիական ակտիվացմանը, որի հետևանքով ավելանում է բորբոքային միջնորդանյութերի, հատկապես ինտերլեյկին-1β-ի գերարտադրության: [7] [8]

Նոպաներից դուրս ժամանակահատվածում որոշ պացիենտների մոտ պահպանվում է սուբկլինիկական քրոնիկական բորբոքային վիճակ, որը կարող է նպաստել հիվանդության առաջընթացին և բարդությունների զարգացմանը, այդ թվում՝ երկրորդային ամիլոիդոզի: Չնայած հիվանդությունը բնորոշվում է նոպաների ինքնսահմանափակվող բնույթով, մի շարք հիվանդների մոտ միջնոպայական շրջանում արձանագրվում է C-ռեակտիվ սպիտակուցի և շիճուկային ամիլոիդ A-ի կայուն բարձրացում, ինչը վկայում է սուբկլինիկական քրոնիկ բորբոքման պահպանման մասին: [1]

Համակարգային քրոնիկական բորբոքումը կարող է հանդիսանալ կանանց վերարտադրողական առողջության վրա ազդող կարևոր գործոններից մեկը: Չվարանս իմունաբանական առումով ակտիվ օրգան է, որտեղ ցիտոկիններն ու բորբոքային միջնորդանյութերը մասնակցում են ֆոլիկուլոգենեզի, օվուլյացիայի, անգիոգենեզի և հյուսվածքային վերակառուցման գործընթացներին: Երկարատև բորբոքային ֆոնի պայմաններում կարող են խաթարվել ֆոլիկուլների միկրոմիջավայրը, ուժեղանալ օքսիդատիվ սթրեսը և զարգանալ գրանուլոզ բջիջների դիսֆունկցիա, ինչը տեսականորեն կարող է նպաստել ձվարանային պաշարի նվազմանը:

Այս համատեքստում C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) և շիճուկային ամիլոիդ A-ի (SAA) որոշումը հնարավորություն կտա գնահատել սուբկլինիկական բորբոքման մակարդակը և ուսումնասիրել դրա հնարավոր կապը ձվարանային պաշարի ցուցանիշների հետ: Հատկապես SAA-ն համարվում է ՊՀ դեպքում սուբկլինիկական բորբոքման առավել զգայուն մարկերներից մեկը միջնոպայական շրջանում և կարող է արտացոլել շարունակվող բորբոքային ակտիվությունը նույնիսկ կլինիկական ախտանշանների բացակայության պայմաններում: [9]

ՊՀ հատկապես հաճախ է հանդիպում Միջերկրածովյան ավազանից ծագող պոպուլյացիաների շրջանում, մասնավորապես թուրքերի, հայերի, հրեաների և արաբների

մոտ: [10] Հիվանդության տարածվածությամբ պայմանավորված՝ հետերոզիգոտ կրողների հաճախականությունը տվյալ պոպուլյացիաներում չափազանց բարձր է՝ հայերի շրջանում հասնելով մինչև 1:7-ի: [11] ՊՀ շարունակում է մնալ բարձր տարածվածությամբ հիվանդություն Հայաստանում. տարբեր հետազոտությունների համաձայն՝ հիվանդության տարածվածությունը կազմում է մոտավորապես 1 դեպք յուրաքանչյուր 500 մարդու հաշվով, իսկ գենային կրողների հաճախականությունը՝ մոտ 1 դեպք 5-ից: Հիվանդության դեպքերի մեծ մասը զարգանում է մանկական տարիքում, հաճախ մինչև 20 տարեկանը: [12]

Kriegshäuser և համահեղինակների կողմից իրականացված լայնածավալ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ընտանեկան միջերկրածովյան տենդը հայկական պոպուլյացիայում բնութագրվում է արտահայտված գենետիկական և կլինիկական հետերոզիգոտությամբ, որտեղ առավել հաճախ հանդիպում են M694V, V726A և M680I մուտացիաները: [13]

ՊՀ բուժման հիմքը հանդիսանում է կոլիսիցինը, որը թույլ է տալիս կանխել նոպաները և նվազեցնել բորբոքային ակտիվությունը հիվանդների մեծ մասի մոտ, սակայն մոտ 15 տոկոսի մոտ արձանագրվում է մասնակի պատասխան կամ ռեզիստենտություն բուժմանը: [1] [14] [15] Գրականության տվյալների համաձայն՝ ՊՀ ընթացքը կարող է ուղեկցվել վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարումներով և պտղաբերության խնդիրներով, ինչը պայմանավորում է ՊՀ կանանց վերարտադրողական առողջության նպատակային ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը: [16]

ՊՀ հիվանդ կանանց ձվարանային պաշարի վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են և հակասական: Առկա ուսումնասիրությունների մեծ մասը ունի խաչաձև դիզայն և հիմնականում չի ներառում MEFV գենի մուտացիաների սպեկտրի, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և կոլիսիցինով երկարատև թերապիայի ազդեցության համալիր գնահատում: [17]

Ներկայումս չի իրականացվել համալիր հետազոտություն, որը նպատակաուղղված կերպով կգնահատի ձվարանային պաշարը՝ օգտագործելով քանակական ցուցանիշներ, ինչպիսիք են անտրալ ֆոլիկուլների քանակը և ձվարանների ծավալը, ինչպես նաև չի գնահատվել դրանց փոխկապակցվածությունը MEFV գենի մուտացիաների տեսակների, հիվանդության տևողության և կլինիկական ծանրության հետ: Բացի այդ, բացակայում է վերարտադրողական համակարգի հորմոնալ գնահատումը, ինչը թույլ կտար առավել ամբողջական պատկերացում կազմել ձվարանային ֆունկցիայի և պաշարի վիճակի մասին ՊՀ ունեցող կանանց մոտ: Գրականության մեջ ներկայացված տվյալները վկայում են կոլիսիցինով թերապիայի անվտանգության մասին հղիության ընթացքում, սակայն չեն ներառում կոլիսիցինով բուժման ազդեցությունը ձվարանային պաշարի վրա: Մա ընդգծում է տվյալ ոլորտում նպատակային և խորացված հետազոտությունների իրականացման անհրաժեշտությունը:

Գիտական նորույթը

Գիտական նորույթը կայանում է նրանում, որ առաջին անգամ կիրականացվի պարբերական հիվանդություն ունեցող կանանց ձվարանային պաշարի համալիր

գնահատում՝ դրա կապը վերլուծելով հիվանդության գենետիկական, կլինիկական և բորբոքային առանձնահատկությունների հետ: Չվարանային պաշարի ցուցանիշները կգնահատվեն ոչ միայն վերահսկիչ խմբի համեմատ, այլև՝ ըստ MEFV և SAA1 գեների մուտացիաների տեսակների, ինչը հնարավորություն կտա բացահայտել գենոտիպ-ֆենոտիպային փոխկապակցվածությունները վերարտադրողական ֆունկցիայի տեսանկյունից:

Հետազոտության կարևոր գիտական նորություններից է MEFV և SAA1 գեների հետերոզիգոտ մուտացիաներ կրող պացիենտների ձվարանային պաշարի առանձին գնահատումը, ինչպես նաև կոլիսիցին չընդունող պացիենտների ուսումնասիրությունը՝ պարզելու հիվանդության գենետիկական և կլինիկական առանձնահատկությունների հնարավոր ազդեցությունը ձվարանային պաշարի վրա:

Առաջին անգամ կուսումնասիրվի նաև պարբերական հիվանդությամբ կանանց մոտ միջնոպայական շրջանում պահպանվող քրոնիկական սուբկլինիկական բորբոքման ակտիվության՝ CRP և SAA մարկերներով արտահայտված, հնարավոր կապը ձվարանային պաշարի ցուցանիշների հետ: Բացի այդ, կգնահատվի կոլիսիցինով երկարատև թերապիայի հնարավոր ազդեցությունը ձվարանային պաշարի պահպանման վրա:

Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը

Հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները կարող են կիրառվել ՊՀ հիվանդ կանանց վերարտադրողական առողջության համալիր գնահատման և դինամիկ հսկողության գործընթացում: Աշխատանքի արդյունքները հնարավորություն կտան վաղ փուլում նույնականացնել ձվարանային պաշարի նվազման բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտներին, ինչը կարևոր է կանխարգելիչ և բուժական միջոցառումների ժամանակին իրականացման համար: Ստացված տվյալները կարող են օգտագործվել վերարտադրողական ռազմավարությունների ընտրության և հիմնավորված կլինիկական որոշումների կայացման նպատակով:

Հետազոտության ընթացքում այն մասնակիցները, որոնց մոտ կբացահայտվի վաղաժամ ձվարանային անբավարարության բարձր ռիսկ, կստանան համապատասխան խորհրդատվություն պտղաբերության պահպանման վերաբերյալ և նրանց կառաջարկվի ձվաբջիջների կրիոսառեցում: Հետազոտության արդյունքները կարող են ծառայել որպես գիտական հիմք հետագա կլինիկական ուսումնասիրությունների և մասնագիտական ուղեցույցների մշակման համար ՊՀ հիվանդ կանանց վերարտադրողական առողջության ոլորտում:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

ա) Evaluation of Ovarian Reserve with Anti-Müllerian Hormone in Familial Mediterranean Fever (2015) Ali Fahin,¹ SavaG KarakuG,² Yunus Durmaz,³ ÇaLlar YJldJz,² Hüseyin AydJn,⁴ Ahmet KJvanç Cengiz,³ and Duygu Güler <http://dx.doi.org/10.1155/2015/380354>

Մի շարք հետազոտություններում փորձ է կատարվել գնահատել պարբերական հիվանդություն ունեցող կանանց ձվարանային պաշարը: Մասնավորապես, Ali Şahin և համահեղինակների կողմից 2015 թվականին իրականացվել է համեմատական կլինիկական հետազոտություն՝ վերարտադրողական տարիքի ՊՀ ունեցող կանանց և առողջ հսկիչ խմբի մասնակցությամբ, որի ընթացքում ձվարանային պաշարը գնահատվել է հակամյուլերյան հորմոնի, անտրալ ֆոլիկուլների քանակի և ձվարանների ծավալի միջոցով: Հեղինակները չեն հայտնաբերել նշանակալի տարբերություն ձվարանային պաշարի ցուցանիշների մեջ պարբերական հիվանդություն ունեցող կանանց և հսկիչ խմբի միջև: Սակայն ենթախմբային վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ M694V մուտացիայի կրումը ասոցացված է հակամյուլերյան հորմոնի ավելի ցածր մակարդակների հետ՝ համեմատած տվյալ մուտացիան չունեցող պացիենտների հետ: Միևնույն ժամանակ, ձվարանային պաշարի և հիվանդության տևողության, նոպաների հաճախականության ցուցանիշների միջև կապ չի հայտնաբերվել: Հետազոտության սահմանափակումներն են խաչաձև դիզայնը, համեմատաբար փոքր ընտրանքը: [17]

p) Sotskiy P, Sotskaya O, Sarkisian T, Hayrapetyan H, Ben-Chetrit E, Safaryan M. Reproductive disorders in homozygote and heterozygote patients with familial Mediterranean fever patients and controls. Clin Exp Rheumatol. 2024 Oct;42(10):2102. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9yc77f. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39360377.

Sotskiy և համահեղինակների (2024) կողմից իրականացված հետազոտությունում ուսումնասիրվել են ՊՀ ունեցող կանանց վերարտադրողական խանգարումները՝ կախված MEFV գենի մուտացիայի տեսակից: Ուսումնասիրության մեջ ընդգրկվել է ընդհանուր առմամբ 249 կին՝ վերարտադրողական խնդիրներով, որոնցից 40-ը (մոտ 16,1%) հանդիսացել են MEFV գենի մուտացիաների հոմոզիգոտ պարբերական հիվանդություն ունեցող պացիենտներ, 47-ը (մոտ 18,9%)՝ հետերոզիգոտ պացիենտներ, իսկ 162-ը (մոտ 65,1%) կազմել են հսկիչ խումբը՝ վերարտադրողական խանգարումներ ունեցող, սակայն պարբերական հիվանդություն և այլ համակարգային բորբոքային հիվանդություններ չունեցող կանայք: Այսպիսով, պարբերական հիվանդություն ունեցող կանայք կազմել են ընտրանքի շուրջ մեկ երրորդը, մինչդեռ ընտրանքի գերակշիռ մասը ներկայացված է եղել հսկիչ խմբով: Հետազոտության շրջանակներում իրականացվել է վերարտադրողական կլինիկական ելքերի համեմատական վերլուծություն՝ ներառյալ դաշտանային ցիկլի խանգարումները, առաջնային և երկրորդային անպտությունը, ինքնաբուխ վիժումները, արտարգանդային հղիությունը և վաղաժամ ծննդաբերությունը: Արդյունքների համաձայն՝ MEFV մուտացիաների հոմոզիգոտ կրողները բնութագրվել են հիվանդության ավելի ծանր ընթացքով, առաջնային անպտության ավելի բարձր հաճախականությամբ, արտահայտված կոնքային կպումներով, ինչպես նաև հղիության առաջացման և ելքերի ավելի անբարենպաստ ցուցանիշներով՝ համեմատած հետերոզիգոտ պացիենտների և հսկիչ խմբի հետ: Բացի այդ, ընդգծվել է կոլիսիցինի ոչ բավարար կամ ուշ սկսված բուժման բացասական ազդեցությունը վերարտադրողական ելքերի վրա: Միևնույն ժամանակ տվյալ հետազոտության շրջանակներում չի իրականացվել ձվարանային պաշարի գնահատում հորմոնալ և ուլտրաձայնային քանակական ցուցանիշների միջոցով, ինչպես նաև չի

ուսումնասիրվել MEFV գենի մուտացիայի տեսակը և հիվանդության տևողության կապը ձվարանների պաշարի հետ: Նշված հանգամանքները սահմանափակում են ձվարանային պաշարի համալիր գնահատման հնարավորությունը և հիմնավորում են տվյալ ուղղությամբ նպատակային, խորացված ուսումնասիրությունների անհրաժեշտությունը: [18]

զ) Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, Gürer G, Yurdakul OV, Çalış M, Deveci H, Aydın Y, Hizmetli S, Çevik R, Karahan AY, Sunar İ, Duruöz MT, Ecesoy H, Günendi Z, Toprak M, Şen N, Altıntaş D, Cengiz AK, Çağlayan G, Demir AN, Kaplan H, Ketenci S, Melikoğlu MA, Nayimoğlu M, Nas K, Sarıfakioğlu AB, Sezer İ. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. Rheumatol Int. 2020 Jan;40(1):29-40. doi: 10.1007/s00296-019-04443-0. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31522233.

Ներկայացված բազմակենտրոն հետազոտությունում ուսումնասիրվել են ՊՀ ունեցող պացիենտների կլինիկական, լաբորատոր և գենետիկական բնութագրերը, ինչպես նաև հիվանդության ծանրության կապը MEFV գենի մուտացիաների և հիվանդության սկիզբի տարիքային առանձնահատկությունների հետ: Հետազոտության շրջանակներում ներառվել են նաև հղիության և ծննդաբերության ելքերի վերաբերյալ տվյալներ, ինչի արդյունքում արձանագրվել են վաղաժամ ծննդաբերությունների և ինքնաբուխ վիժումների որոշակի հաճախականություն: Հիվանդության ծանրությունը գնահատվել է Pras և համահեղինակների կողմից առաջարկված սանդղակի միջոցով՝ համադրելով այն գենոտիպային առանձնահատկությունների հետ: Միննույն ժամանակ, տվյալ հետազոտության շրջանակներում չի իրականացվել ձվարանային պաշարի գնահատում՝ հորմոնալ կամ ուլտրաձայնային ցուցանիշների կիրառմամբ: Բացի այդ, չի ուսումնասիրվել ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի և MEFV գենի մուտացիաների հնարավոր ազդեցությունը ձվարանների պաշարի և պտղաբերության վրա: Հղիության ելքերի վերլուծությունը ներկայացված է առանց նախնական վերարտադրողական պոտենցիալի և ձվարանային ֆունկցիոնալ վիճակի համապարփակ գնահատման, ինչը սահմանափակում է ստացված արդյունքների կիրառելիությունը կանանց վերարտադրողական առողջության մեխանիզմների բացատրության տեսանկյունից: Այս սահմանափակումները ընդգծում են ընտանեկան միջերկրածովյան տենդով հիվանդ կանանց մոտ ձվարանային պաշարի և վերարտադրողական ֆունկցիայի ուղղակի գնահատմանն ուղղված համալիր հետազոտությունների անհրաժեշտությունը: [19]

ը) Oner G, Muderris II. Assessment of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with familial Mediterranean fever. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170(2):449-51.

doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.023. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23915763.

Ներկայացված ուսումնասիրությունում իրականացվել է ՊՀ երիտասարդ կանանց և առողջ հսկիչ խմբի միջև ձվարանային պաշարի համեմատական գնահատում՝ հորմոնալ և ուլտրաձայնային ցուցանիշների կիրառմամբ: Հեղինակների կողմից արձանագրվել է, որ ՊՀ ունեցող կանանց մոտ ֆոլիկուլյոզանիչ, լյուտեինիզացնող հորմոնների և էստրադիոլի

մակարդակները վիճակագրորեն նշանակալիորեն բարձր են, իսկ անտրալ ֆոլիկուլների ընդհանուր քանակը՝ ցածր՝ համեմատած առողջ հսկիչ խմբի հետ, ինչը վկայում է ձվարանային պաշարի նվազման մասին պարբերական հիվանդության դեպքում: Միևնույն ժամանակ, տվյալ հետազոտությունը ունի մի շարք էական սահմանափակումներ, մասնավորապես, ընտրանքի ծավալը սահմանափակ է, ինչը նվազեցնում է արդյունքների վիճակագրական հուսալիությունը և ընդհանրացման հնարավորությունը: Բացի այդ, չի իրականացվել ձվարանային պաշարի ցուցանիշների համեմատական վերլուծություն MEFV գենի գենոտիպերի համատեքստում, ինչի արդյունքում հնարավոր չէ գնահատել գենետիկական գործոնների դերը հայտնաբերված փոփոխությունների ձևավորման մեջ: Միաժամանակ չի ուսումնասիրվել ձվարանային պաշարի և հիվանդության կլինիկական բնութագրերի, ծանրության կամ պտղաբերության միջև կապը, ինչը սահմանափակում է ստացված արդյունքների կիրառելիությունը վերարտադրողական առողջության գնահատման տեսանկյունից: [20]

Է) Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyan SA, Ben-Chetrit E. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. J Rheumatol. 2021 Apr;48(4):608-614. doi: 10.3899/jrheum.200574. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33004533.

Ներկայացված հետազոտությունը նվիրված է ՊՀ կանանց անպտղության պատճառների և հղիության ելքերի գնահատմանը՝ համեմատելով դրանք առողջ հսկիչ խմբի և որովայնային բորբոքային ախտահարումներով այլ պացիենտների հետ: Ուսումնասիրությունը իրականացվել է ռետրոսպեկտիվ դիզայնով և ներառել է մեծածավալ ընտրանք, ինչը բարձրացնում է ստացված արդյունքների վիճակագրական արժեքը: Հեղինակների տվյալների համաձայն՝ պարբերական հիվանդություն ունեցող կանանց մոտ անպտղությունը առավել հաճախ պայմանավորված է փող-որովայնային գործոններով և ձվագատման խանգարումներով, որոնք կապված են հիվանդության ծանր ընթացքի, վաղ սկիզբի և կոլիսիցինով ոչ բավարար կամ անկանոն բուժման հետ: Միևնույն ժամանակ, վերահսկվող հիվանդության և համարժեք կոլիսիցինային թերապիայի պայմաններում, օժանդակ վերատադրողական տեխնոլոգիաների արդյունավետությունը և հղիության ելքերը չեն տարբերվել առողջ հսկիչ խմբից, ինչը վկայում է հիվանդության պատշաճ վերահսկման կարևորության մասին: Միաժամանակ անհրաժեշտ է ընդգծել, որ տվյալ ուսումնասիրության շրջանակներում չի իրականացվել ձվարանային պաշարի ուղղակի և քանակական գնահատում՝ հակամյուլերյան հորմոնի, ֆոլիկուլիթախիչ հորմոնի, էստրադիոլի մակարդակի, անտրալ ֆոլիկուլների քանակի կամ ձվարանների ծավալի որոշմամբ: Բացի այդ, չի ուսումնասիրվել ձվարանային պաշարի և MEFV գենի գենոտիպի միջև փոխկապակցվածությունը: Հետազոտությունը հիմնականում կենտրոնացած է անպտղության մեխանիկական և կլինիկական պատճառների, ինչպես նաև հղիության և օժանդակ վերատադրողական տեխնոլոգիաների ելքերի վրա:

Այսպիսով, չնայած ուսումնասիրության մեծ ընտրանքին և կլինիկական արժեքին, ձվարանային պաշարի քանակական և համապարփակ գնահատման բացակայությունը, ինչպես նաև դրա կապի չուսումնասիրված լինելը MEFV գենի մուտացիաների տեսակների

և հիվանդության ծանրության հետ, ընդգծում են տվյալ ուղղությամբ նպատակային, առաջադեմ և պրոսպեկտիվ հետազոտությունների անհրաժեշտությունը, ինչը և հիմնավորում է ներկայացվող գիտական աշխատանքի արդիականությունը և նորությունը: [21]

q) Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, Salman RB, Yardımcı GK, Babaoglu H, Kilic L, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S, Kasifoglu T, Kalyoncu U, Tufan A. Familial Mediterranean fever-associated infertility and underlying factors. Clin Rheumatol. 2020 Jan;39(1):255-261. doi: 10.1007/s10067-019-04773-1. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502094.

Ներկայացված հետազոտությունում ուսումնասիրվել է ընտանեկան միջերկրածովյան տենդով հիվանդ պացիենտների շրջանում անպտղության և ենթապտղաբերության հաճախականությունը, ինչպես նաև դրանց հետ սսոցացված հնարավոր գործոնները: Հետազոտությանը ներառվել է մեծ թվով պացիենտներ, որոնց մոտ գնահատվել են հիվանդության կլինիկական բնութագրերը, ծանրությունը, բուժման արդյունավետությունը և գենետիկական տվյալները: Տվյալ ուսումնասիրության շրջանակներում չի իրականացվել ձվարանային պաշարի քանակական և ուղղակի գնահատում: Բացի այդ, չի կատարվել ձվարանային պաշարի համեմատական վերլուծություն MEFV մուտացիայի տեսակի համատեքստում, իսկ անպտղությունը գնահատվել է որպես կլինիկական վերջնակետ՝ առանց նախնական վերարտադրողական պոտենցիալի և ձվարանների ֆունկցիոնալ վիճակի խորացված ուսումնասիրության: Ներկայացված տվյալները թույլ չեն տալիս եզրակացնել պարբերական հիվանդության և դրա գենետիկական առանձնահատկությունների ուղղակի ազդեցության մասին ձվարանային պաշարի վրա: Այս սահմանափակումները ընդգծում են ընտանեկան միջերկրածովյան տենդով հիվանդ կանանց մոտ ձվարանային պաշարի համալիր գնահատման անհրաժեշտությունը՝ գենետիկական, կլինիկական և թերապևտիկ գործոնների համակցված վերլուծությամբ: [22]

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակը

Հետազոտության նպատակն է գնահատել ՊՀ հիվանդ կանանց ձվարանային պաշարը և ուսումնասիրել դրա կապը կլինիկական և գենետիկական գործոնների հետ: Մասնավորապես, հետազոտությունը միտված է պարզելու, թե ինչպես են հիվանդության տևողությունը, ծանրությունը, MEFV և SAA1 գենի մուտացիայի տեսակները և կոլիսիցինով թերապիան ազդում ձվարանային պաշարի վրա:

Հետազոտության հիմնական խնդիրները

1. Կուսումնասիրվեն ձվարանային պաշարի հիմնական ցուցանիշները ընտանեկան միջերկրածովյան տենդով հիվանդ կանանց մոտ և կկատարվի դրանց համեմատություն վերահսկիչ խմբի հետ:
2. Կգնահատվեն ՊՀ ունեցող կանանց մոտ MEFV և SAA1 գեների հնարավոր գենոտիպ-ֆենոտիպային փոխկապակցվածությունները:

3. Առանձին ուսումնասիրել MEFV և SAA1 գեների հետերոզիգոտ մուտացիաներ կրող պացիենտների ձվարանային պաշարի ցուցանիշները:
4. Գնահատել միջնոպայական շրջանում պահպանվող քրոնիկական սուբկլինիկական բորբոքման ակտիվության հնարավոր կապը ձվարանայինն պաշարի ցուցանիշների հետ:
5. Ուսումնասիրել կոլիսիցինով երկարատև թերապիայի հնարավոր ազդեցությունը ձվարանային պաշարի ցուցանիշների վրա:
6. Բացահայտել ձվարանային պաշարի նվազման և վաղաժամ ձվարանային անբավարարության զարգացման բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտների խմբերը:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

ա. կիրառական, կլինիկական հետազոտություն

բ. ոչ փորձարարական (դիտողական) կլինիկական հետազոտություն

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտությունը նախատեսվում է իրականացնել Բեզլարյան և Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոններում հսկվող բուժառուների շրջանում: Հետազոտական նյութի հավաքագրումը կկատարվի նշված բժշկական հաստատություններում բժշկական հսկողության տակ գտնվող պացիենտների շրջանում՝ կլինիկական, լաբորատոր, գենետիկական և գործիքային հետազոտությունների տվյալների հիման վրա: Տեղեկատվական աղբյուրներ են հանդիսանալու պացիենտների ամբուլատոր բժշկական քարտերը, հիվանդության պատմությունները, լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունների արդյունքները, ինչպես նաև հետազոտության ընթացքում լրացուցիչ իրականացվող կլինիկական, լաբորատոր և անամնեստիկ տվյալների հավաքագրումը: Բոլոր հետազոտական տվյալները կօգտագործվեն միայն գիտական նպատակներով՝ պահպանելով պացիենտների անձնական տվյալների գաղտնիությունը և բժշկական էթիկայի նորմերը:

Հետազոտությանը նախատեսվում է ընդգրկել 18–35 տարեկան վերարտադրողական տարիքի կանանց: Կձևավորվեն երկու հիմնական խումբ՝ ՊՀ ունեցող կանանց հիմնական խումբ (n=156) և առողջ կանանց վերահսկիչ խումբ (n=156) համադրելի տարիքային կառուցվածքով: ՊՀ ախտորոշումը կհաստատվի կլինիկական և գենետիկական տվյալների հիման վրա՝ MEFV և SAA1 գենի հետազոտությամբ: Հիմնական խմբի ներսում պացիենտները ենթարկվելու են ենթախմբային ստրատիֆիկացիայի ըստ MEFV և SAA1 գեների մուտացիաների տեսակի, հիվանդության տևողության և կլինիկական ծանրության: Բացի այդ, նախատեսվում է գնահատել կոլիսիցինով իրականացվող թերապիայի հիմնական բնութագրերը, մասնավորապես դոզան, տևողությունը և ընդունման կանոնավորությունը, որոնք վերլուծվելու են որպես ձվարանային պաշարի վրա ազդող գործոններ: Ձվարանային

պաշարի գնահատումը կիրականացվի հորմոնալ և ուլտրաձայնային ցուցանիշների միջոցով՝ ներառելով հակամյուլերյան հորմոնի, էստրադիոլի, ֆոլիկուլոխթանիչ հորմոնի մակարդակները, անտրալ ֆոլիկուլների քանակը և ձվարանների ծավալը:

Հիմնական խմբի ներառման չափանիշներ

Հիմնական խմբում ներառվելու են 18–35 տարեկան վերարտադրողական տարիքի կանայք, որոնց մոտ ախտորոշված է ընտանեկան միջերկրածովյան տենդ՝ հիմնված MEFV գենի մուտացիաների հաստատման վրա:

Հետազոտությանը կմասնակցեն կանոնավոր դաշտանային ցիկլ ունեցող և երկու ձվարանների առկայությամբ կանայք: Պարտադիր պայման է կլինիկապես և լաբորատոր կերպով այլ պաթոլոգիաների բացառումը, որոնք կարող են ազդել ձվարանային պաշարի վրա: Ինչպես նաև ձվարանային պաշարի վրա ազդող դեղամիջոցների օգտագործման բացառումը: Հետազոտությանը կմասնակցեն այն կանայք, որոնց մոտ բացակայում են այլ ծանր աուտոիմուն կամ էնդոկրին պաթոլոգիաներ, որոնք կարող են ազդել ձվարանային պաշարի վրա: Բոլոր մասնակիցները նախքան հետազոտությանը ներգրավվելը կներկայացնեն գրավոր իրազեկված համաձայնություն:

Վերահսկիչ խմբի ներառման չափանիշներ

Վերահսկիչ խմբում ներառվելու են 18–35 տարեկան կանայք, որոնք չունեն ընտանեկան միջերկրածովյան տենդ կամ այլ համակարգային բորբոքային հիվանդություններ: Ներառվելու են միայն նորմալ դաշտանային ցիկլ ունեցող, երկու ձվարաններով կանայք՝ առանց կլինիկական կամ լաբորատոր տվյալներով հաստատված այլ պաթոլոգիաների: Բացառվելու է ցանկացած դեղամիջոցի օգտագործում, որը կարող է ազդել ձվարանային պաշարի վրա, ինչպես նաև ձվարանային պաշարի վրա ազդեցություն ունեցող էնդոկրին և այլ պաթոլոգիաների առկայությունը:

Բացառման չափանիշներ երկու խմբերի համար

Երկու խմբերից էլ կբացառվեն այն անձինք, որոնց մոտ առկա են վիճակներ, որոնք կարող են էականորեն ազդել ձվարանային պաշարի վրա և խեղաթյուրել հետազոտության արդյունքները: Դրանց թվում են ձվարանների վրա կատարված վիրահատությունները, քիմիաթերապիան կամ ճառագայթային թերապիան, ինչպես էնդոմետրոզը: Բացառման հիմք են նաև ծանր էնդոկրին խանգարումները, մասնավորապես հիպերպրոլակտինեմիան կամ չկարգավորված վահանաձև գեղձի հիվանդությունները: Հետազոտության պահին հղիությունը և վերջին 2–3 ամիսների ընթացքում հորմոնալ դեղամիջոցների ընդունումը ևս համարվում են բացառման չափանիշներ:

Ստացված տվյալների հիման վրա կկատարվի համեմատական և վերլուծական գնահատում՝ նպատակ ունենալով բացահայտել ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի հնարավոր ազդեցությունը կանանց ձվարանային պաշարի վրա:

Ընտրանքի ծավալը հաշվարկվել է երկու անկախ խմբերում քանակական ցուցանիշների միջինների համեմատության համար՝ օգտագործելով համապատասխան բանաձևը՝ հաշվի առնելով նշանակալիության մակարդակը ($\alpha=0.05$), վիճակագրական հզորությունը (80%),

ակնկալվող միջինների տարբերությունը և ստանդարտ շեղումը՝ հիմնված գրականության տվյալների վրա:

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

n — յուրաքանչյուր խմբի համար անհրաժեշտ ընտրանքի ծավալը

$Z_{\alpha/2}$ հավաստիության գործակիցն է 95% վստահության մակարդակի համար

և հավասար է 1.96-ի,

Z_{β} վիճակագրական հզորությանը համապատասխանող գործակիցն է. 80% հզորության դեպքում $Z_{\beta}=0.84$,

σ ուսումնասիրվող ցուցանիշի ստանդարտ շեղումը (SD), ըստ գրականության տվյալների ընդունվել է 1,8 (1.5–2.0 միավոր)

$(\mu_1 - \mu_2)$ - երկու խմբերի միջև ակնկալվող միջինների տարբերությունը, ընդունվել է 0,6

Այսպիսով $n \approx 142$ յուրաքանչյուր խմբում, հաշվի առնելով որ նամանատիպ հետազոտություններում մասնակցության ցուցանիշը (response rate) կազմում է 90%, ապա՝ $n1=n2=156$:

Այսպիսով յուրաքանչյուր խմբում կլինի 156-ական մասնակից, ընդհանուր առմամբ ընտանքի ծավալը կկազմի 312 մասնակից:

Վիճակագրական վերլուծություն

Հետազոտության ընթացքում ստացված տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվելու է ժամանակակից կենսավիճակագրական մեթոդների կիրառմամբ: Նախնական փուլում բոլոր փոփոխականները ենթարկվելու են նկարագրական և բաշխման բնույթի վերլուծության: Որակական փոփոխականները ներկայացվելու են բացարձակ թվերով և տոկոսային արտահայտությամբ (n, %), իսկ քանակական փոփոխականները՝ կախված բաշխման բնույթից. նորմալ բաշխման դեպքում՝ միջին արժեքով և ստանդարտ շեղումով ($M \pm SD$) կամ միջինի ստանդարտ սխալով (SE), իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ մեդիանով և միջքվարտիլային միջակայքով (Me, IQR):

Քանակական տվյալների բաշխման նորմալությունը գնահատվելու է Շապիրո-Ուիլկի թեստի միջոցով: Երկու անկախ խմբերում քանակական ցուցանիշների համեմատության համար նորմալ բաշխման դեպքում կիրառվելու է Սթյուդենտի երկկողմանի t թեստը, իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ Ման-Ուիթնիի U թեստը: Երեք և ավելի ենթախմբերում քանակական ցուցանիշների համեմատության համար նորմալ բաշխման պայմաններում կիրառվելու է միագործոն դիսպերսիոն վերլուծություն (ANOVA), իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ Կրուսկալ-Ուոլիսի թեստը:

Որակական փոփոխականների միջև տարբերությունների և կապերի գնահատման համար կիրառվելու է χ^2 թեստը, իսկ փոքր սպասվող հաճախականությունների դեպքում՝ Ֆիշերի ճշգրիտ թեստը: Քանակական փոփոխականների միջև փոխկապակցվածությունը գնահատվելու է Պիրսոնի կորելյացիոն գործակցի միջոցով՝ նորմալ բաշխման դեպքում, իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ Սպիրմենի կորելյացիոն գործակցի միջոցով:

Չվարանային պաշարի ցուցանիշների և կլինիկական, գենետիկական ու թերապևտիկ գործոնների միջև անկախ կապերի գնահատման նպատակով իրականացվելու է

բազմագործոն վերլուծություն: Քանակական ելքային փոփոխականների դեպքում կիրառվելու է բազմակի գծային ռեգրեսիոն վերլուծություն, իսկ ձվարանային պաշարի նվազման բարձր ռիսկի առկայությունը որպես բինար փոփոխական գնահատելու դեպքում՝ լոգիստիկ ռեգրեսիոն վերլուծություն: Բոլոր վիճակագրական թեստերը կլինեն երկկողմանի, իսկ վիճակագրական նշանակալիության շեմը կընդունվի $p < 0.05$: Ստացված տվյալների մշակումն իրականացվելու է SPSS վիճակագրական ծրագրային փաթեթի միջոցով:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՄԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

հանդիսանում է հեղինակի ինքնուրույն նախաձեռնություն:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	Աշուն 2026թ
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	Գարուն 2027թ
3.	Որակավորման քննություններ		2026թ, 2029թ

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ	Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2025 - 2030
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2025- 2026
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2026
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2025- 2028
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2027
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2027-2028
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2028
8.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2028-2030
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2029-2030
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2030
11.	Զեկույցների ներկայացում	2027-2030
12.	Գործուղումներ	2027-2030
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2030 մայիս
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2030 նոյեմբեր

8. ՀՐԱՏԱՐԱՐՎՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

- 1) Dysregulation of Apoptotic Signaling in the Endometrium of Women with External Genital Endometriosis and Chronic Endometritis. Abstract. (Pisa, Italy May 2026). GREM (ընդունված է տպագրության)
- 2) Маркосян А.А., Павлович С. В., Сметник А. А., Современные подходы к лечению железодефицитной анемии: роль внутривенных препаратов железа. *Акушерство и гинекология* (РФ, Москва, 2026г.) (ընդունված է տպագրության)
- 3) A Case of Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Genetic Diagnosis to Post-Orchiectomy Hormonal Therapy. Abstract. (Italy, Pisa, April 2026). *Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism*, the official journal of the International Federation of the Societies of Gynecological Endocrinology (GREM) (ընդունված է տպագրության)
- 4) Diagnostic Potential of Saliva in Non-Invasive Detection of Endometriosis Based on Current Evidence. Abstract.(Pisa, Italy May 2026). GREM (ընդունված է տպագրության)

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՆ ՑԱՆԿ

- 1) Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, Volpi S, Caorsi R, Gattorno M. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*. 2023 May 31;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584. PMID: 37298536; PMCID: PMC10253709.
- 2) Urfali M, Yilmaz G, Özkul B, Urfali FE. Indirect evaluation of amyloid deposition by ultrasonography and its relationship with MEFV gene mutation in FMF patients. *J Clin Ultrasound*. 2023 May;51(4):715-722. doi: 10.1002/jcu.23409. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36449313.
- 3) Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem*. 2020 Apr 1;66(4):525-536. doi: 10.1093/clinchem/hvaa024. PMID: 32176780.
- 4) Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*. 2017 Mar 23;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253. PMID: 28386255; PMCID: PMC5362626.
- 5) Vinit C. Fièvre méditerranéenne familiale [Familial mediterranean fever]. *Rev Prat*. 2023 Oct;73(8):843-849. French. PMID: 38354004.
- 6) Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914–21.
- 7) Manukyan G, Aminov R. Update on Pyrin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. *Front Microbiol*. 2016 Mar 31;7:456. doi: 10.3389/fmicb.2016.00456. PMID: 27066000; PMCID: PMC4815028.
- 8) Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 2020;50:1591–610.
- 9) Long A, Steiner AZ, Thompson AL, Jahnke HR, Harris BS, Jukic AM. Inflammation and Ovarian Function in Reproductive-Aged Women. *Am J Hum Biol*. 2025 Jan;37(1):e24196. doi: 10.1002/ajhb.24196. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39623697; PMCID: PMC11671284.
- 10) Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1707-1713. doi: 10.1007/s10067-017-3715-5. Epub 2017 Jun 18. PMID: 28624931.

- 11) Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, Ayzvanyan A, Kouyoumdjian JC, Ajrapetyan H, Delpech M, Goossens M, Dodé C, Grateau G, Amselem S. MEFV- Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999 Jul;65(1):88-97. doi: 10.1086/302459. PMID: 10364520; PMCID: PMC1378078.
- 12) FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN ARMENIAN POPULATION Sarkisian T, Ajrapetyan H, Beglaryan A, Shahsuvaryan G, Egiazaryan A. *Georgian Medical News* No 3 (156) 2008
- 13) Kriegshäuser G., Enko D., Hayrapetyan H. et al. Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever // *Genetics in Medicine.* 2018. Vol. 20. No. 12. P. 1583–1588
- 14) Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):115-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28413100.
- 15) Ozen S, Sag E, Ben-Chetrit E et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford)*2021;60:3799–808.
- 16) Er O, Ugurlu S. Fertilization, reproductive system, and pregnancy in familial Mediterranean fever: Clinical state of art. *Mod Rheumatol.* 2024 Feb 26;34(2):265-271. doi: 10.1093/mr/road067. PMID: 37405693.
- 17) Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y, Yıldız Ç, Aydın H, Cengiz AK, Güler D. Evaluation of Ovarian Reserve with Anti-Müllerian Hormone in Familial Mediterranean Fever. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:380354. doi: 10.1155/2015/380354. Epub 2015 May 12. PMID: 26064124; PMCID: PMC4443760.
- 18) Sotskiy P, Sotskaya O, Sarkisian T, Hayrapetyan H, Ben-Chetrit E, Safaryan M. Reproductive disorders in homozygote and heterozygote patients with familial Mediterranean fever patients and controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Oct;42(10):2102. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9yc77f. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39360377.
- 19) Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, Gürer G, Yurdakul OV, Çalış M, Devci H, Aydın Y, Hizmetli S, Çevik R, Karahan AY, Sunar İ, Duruöz MT, Ecesoy H, Günendi Z, Toprak M, Şen N, Altuntaş D, Cengiz AK, Çağlayan G, Demir AN, Kaplan H, Ketenci S, Melikoğlu MA, Nayimoğlu M, Nas K, Sarıfakioğlu AB, Sezer İ. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int.* 2020 Jan;40(1):29-40. doi: 10.1007/s00296-019-04443-0. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31522233.
- 20) Oner G, Muderris II. Assessment of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with familial Mediterranean fever. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct;170(2):449-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.023. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23915763.
- 21) Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyana SA, Ben-Chetrit E. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. *J Rheumatol.* 2021 Apr;48(4):608-614. doi: 10.3899/jrheum.200574. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33004533.
- 22) Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, Salman RB, Yardımcı GK, Babaoglu H, Kilic L, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S, Kasifoglu T, Kalyoncu U, Tufan A. Familial Mediterranean fever-associated infertility and underlying factors. *Clin Rheumatol.* 2020 Jan;39(1):255-261. doi: 10.1007/s10067-019-04773-1. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502094.

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Հայցորդ՝

ստորագրություն

093450469

annamarkosyan28@gmail.com