

Т. А. Сикорская, Г. Н. Бычко,  
А. М. Лукьянов

## ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ И УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Изучено состояние системы протеиназы-ингибиторы протеиназ и уровень эндогенной интоксикации у 71 пациента с псориазом. У 29,6% пациентов наблюдается нормальный уровень протеиназемии, который поддерживается компенсаторным синтезом ингибиторов протеолиза  $\alpha$ 1-АТ и  $\alpha$ 2-МГ. Эндогенная интоксикация пациентов этой категории обусловлена недостаточным выведением эндотоксинов из организма. У 70,4% пациентов развивается гиперпротеиназемия, связанная с избытком синтеза ТпА и недостатком его ингибитора  $\alpha$ 1-АТ. Нарушение протеиназно-ингибиторной системы в сторону протеолиза является основным звеном патогенеза эндогенной интоксикации у пациентов с псориазом и гиперпротеиназемией.*

**Ключевые слова:** псориаз, протеиназно-ингибиторная система, протеолиз, эндогенная интоксикация.

*T. A. Sikorskaya, G. N. Bychko, A. M. Lukyanau*

## **PROTEINASE-INHIBITORY ACTIVITY AND THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS**

*The state of the proteinase-inhibitor system of proteinase and the level of endogenous intoxication in 71 patients with psoriasis has been studied. In 29.6% of patients normal levels of proteinemia supported by a compensatory synthesis of  $\alpha$ 1-AT and  $\alpha$ 2-MG proteolysis inhibitors are observed. Endogenous intoxication of patients in this category is attributed to insufficient excretion of endotoxins from the body. In 70.4% of patients hyperproteinemia associated with excess TnA synthesis and lack of  $\alpha$ 1-AT inhibitor develops. Disturbance of the proteinase-inhibitor system towards proteolysis is a major link in the pathogenesis of endogenous intoxication in patients with psoriasis and hyperproteinemia.*

**Key words:** psoriasis, proteinase-inhibitor system, proteolysis, endogenous intoxication.

Псориаз (Пс) остается наиболее актуальной медико-социальной проблемой современной дерматологии, так как заболевание приводит к значительному ухудшению качества жизни, снижению работоспособности и социальной активности пациентов. Псориаз встречается у 1–5% населения планеты [10, 15]. Несмотря на такую высокую распространенность этиология этой патологии до сих пор не ясна, а споры о первичных патогенетических нарушениях, определяющих основу псориаза, сохраняются и по настоящее время [13, 16]. К сожалению, сегодня не существует единого мнения о причинах возникновения и развития болезни. Большинство разработанных концепций псориаза не в полной мере могут объяснить этиологию и патогенез заболевания, а множество терапевтических подходов его лечения не всегда позволяют достигнуть ожидаемого результата [4].

В то же время успех терапии любого заболевания заключается в возможности влиять на все звенья патогенеза, поэтому исследования, направленные на раскрытие патогенетических механизмов болезни всегда являются чрезвычайно актуальными.

В последние годы все большее внимание уделяется протеолитическим процессам в организме человека и их роли в патогенезе различных заболеваний [12]. Протеолитические ферменты способны вызывать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса тканей и сосудов, а их уровень в крови регулируется сложной системой белковых ингибиторов [8]. При этом в соответствии с протеиназно-антипротеиназной теорией дисбаланс в этой системе развивается в результате либо избыточного уровня протеолитических ферментов, либо недостаточного содержания их ингибиторов [3].

До недавнего времени ингибиторы протеиназ крови рассматривались как неспецифические факторы, обеспечивающие защиту организма от действия протеиназ эндо- и экзогенного (бактериального) происхождения [11]. Другие их функции пока остаются неизученными.

Дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ в сторону развития протеаземии напря-

мую связан с увеличением в плазме крови уровня средних молекул (СМ) – этих биохимических маркеров эндогенной интоксикации, с которым связывают понятие токсемии [5, 14]. Их повышение коррелирует с основными клиническими и лабораторными критериями обменных нарушений и отражает степень патологического белкового метаболизма [7].

Доказано этиопатогенетическое участие эндогенной интоксикации в патогенезе различных кожных заболеваний, в том числе экземы, при которой уровень СМ не корректируется в ходе традиционной терапии, а степень ее выраженности зависит от тяжести, распространенности кожного процесса, что требует изменения подходов к лечению [2].

Так как комплексных исследований по изучению протеиназно-ингибиторной системы и маркеров эндогенной интоксикации у пациентов с псориазом до настоящего времени не проводилось, мы поставили перед собой цель – изучить совокупную активность плазменных протеолитических ферментов и их ингибиторов в комплексе с уровнем пептидов группы средних молекул, как интегрального показателя эндотоксемии при псориазе, и установить степень их участия в патогенезе заболевания.

### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находился 71 пациент с различными формами псориаза в возрасте от 18 до 50 лет ( $29,65 \pm 1,00$ ). Мужчин было 38, женщин – 33. С каплевидным Пс обследовано 22 пациента, с вульгарным – 49 человек. Общая средняя длительность заболевания составила 48,0 месяцев. Контрольную группу составили 20 здоровых людей однородных по возрасту и полу.

Состояние протеиназно-ингибиторной системы оценивали по уровню трипсиноподобной активности (ТпА) и ингибиторов протеиназ –  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) крови с помощью синтетического хромогенного субстрата ВАРНА по методу Карягиной И. Ю. [6]. Степень выраженности эндогенной интоксикации определяли по уровню СМ в плазме крови методом кислотно-

## □ Оригинальные научные публикации

этанольного осаждения [9]. Сбалансированность системы протеиназы – ингибиторы протеиназ рассчитывали с помощью индексов ингибирования ( $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ), протеолиза (ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ) и ряда коэффициентов (ТпА/ $\alpha$ 1-АТ,  $\alpha$ 2-МГ/ $\alpha$ 1-АТ, ТпА/ $\alpha$ 2-МГ). По величине изменения отношения ТпА/ $\alpha$ 1-АТ в целом судили о дисбалансе протеиназно-ингибиторной системы у пациентов с псориазом. Оценка тяжести и активности псориазического процесса проводилась с использованием индекса PASI [1]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 10.

### Результаты и обсуждение

Исследования, проведенные у 71 пациента с Пс (таблица 1) позволили установить, что в целом по группе протеиназная активность составила 63,10(39,50–79,00) нмоль/л\*с, что находилось в диапазоне физиологических колебаний при 53,10(39,50–63,10) нмоль/л\*с в контроле ( $p > 0,1$ ). При этом ингибиторная активность плазмы по  $\alpha$ 1-АТ достоверно не отличалась от уровня здоровых людей, но имела тенденцию к снижению. Если уровень  $\alpha$ 1-АТ основной группы составил 3,80(2,70–5,70) мкМ/л\*с, то контрольной – 4,10(3,85–5,95) мкМ/л\*с. Это нашло свое отражение в коэффициенте сбалансированности (ТпА/ $\alpha$ 1-АТ), уровень которого в целом по группе был в 1,52 раза выше, чем у здоровых людей ( $p = 0,009$ ). Приведенные данные свидетельствуют о скрытом дисбалансе протеиназно-ингибиторной системы у пациентов с псориазом за счет снижения ингибиторного звена и интенсивного его расходования на нейтрализацию активированного протеолиза.

В этих условиях выявленное нами повышение концентрации  $\alpha$ 2-МГ ( $p = 0,005$ ),  $\alpha$ 2-МГ/ $\alpha$ 1-АТ ( $p = 0,000$ ) может расцениваться как защитная компенсаторная реакция, не позволяющая развиваться глубокому дисбалансу системы протеиназы-ингибиторы протеиназ.

Содержание СМ, как интегрального показателя эндогенной интоксикации, оставалось достоверно увеличенным ( $p = 0,000$ ) и обусловленным, на наш взгляд, приростом продуктов ограниченного протеолиза.

Учитывая то, что в целом по группе у пациентов с Пс нами выявлен нормальный уровень трипсиноподобной активности (ТпА) крови, поддерживаемый быстрым расходом  $\alpha$ 1-АТ и напряженным синтезом  $\alpha$ 2-МГ, на фоне высокого уровня СМ, нам представлялось интересным провести внутрigrупповой анализ показателей протеиназно-ингибиторной системы в зависимости от степени выявления протеаземии.

В первую группу вошли 21 (29,6%) пациент, у которых система протеиназы-ингибиторы протеиназ находилась в равновесии (таблица 2). Трипсиноподобная активность крови у этих пациентов, хотя имела тенденцию к снижению, но достоверно не отличалась от здоровых людей ( $p > 0,1$ ). Выявленный нами рост уровня ингибиторов  $\alpha$ 1-АТ ( $p = 0,008$ ) и  $\alpha$ 2-МГ ( $p = 0,000$ ) в этом случае может свидетельствовать о значительном компенсаторном напряжении защитных субклеточных систем организма, направленном на нейтрализацию активного протеолиза, что подтверждалось высоким индексом ингибирования  $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ. Если у здоровых людей этот показатель составил 5,05(4,65–6,75), то у пациентов с Пс и нормальным уровнем протеиназемии – 9,00(6,00–10,10) ( $p = 0,004$ ). При этом коэффициент сбалансированности ТпА/ $\alpha$ 1-АТ и коэффициент протеолиза ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ были самыми низкими по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,002$ ) ( $p = 0,001$ ).

Несмотря на то, что протеиназно-ингибиторная система находилась в фазе активной нейтрализации протеолиза, содержание СМ крови этих пациентов оставалось таким же высоким как и в целом в группе ( $p = 0,000$ ), что свидетельствует о сохранении эндогенной интоксикации даже в условиях

Таблица 1. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с псориазом

Показатели	Общая группа n = 71	Здоровые n = 20	Достоверность
ТпА, нмоль/л*с	63,10(39,50–79,00)	53,10(39,50–63,10)	–
$\alpha$ 1-АТ, мкМ/л*с	3,80(2,70–5,70)	4,10(3,85–5,95)	–
$\alpha$ 2-МГ, мкМ/л*с	1,25 ± 0,06	0,92 ± 0,06	$p = 0,005$
СМ, г/л	1,26(1,00–1,42)	0,61(0,60–0,70)	U = 111,5 $p = 0,000$
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ	15,80(9,80–26,30)	10,40(8,55–13,20)	U = 435,5 $p = 0,009$
$\alpha$ 2-МГ/ $\alpha$ 1-АТ	0,30(0,20–0,40)	0,18(0,16–0,28)	U = 302,5 $p = 0,000$
$\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	4,50(3,50–7,30)	5,05(4,65–6,75)	–
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	13,95 ± 1,03	8,97 ± 0,62	P = 0,013
ТпА/ $\alpha$ 2-МГ	59,66 ± 3,75	58,86 ± 5,66	–

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

Таблица 2. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровень средних молекул крови пациентов псориазным уровнем протеиназемии

Показатели	Пациенты с псориазом n = 21	Здоровые n = 20	Достоверность
ТпА, нмоль/л*с	39,50(31,60–63,10)	53,10(39,50–63,10)	–
$\alpha$ 1-АТ, мкМ/л*с	7,30(5,10–8,20)	4,10(3,85–5,95)	U = 107,0 p = 0,008
$\alpha$ 2-МГ, мкМ/л*с	1,48 ± 0,13	0,92 ± 0,06	p = 0,000
СМ, г/л	1,06(0,87–1,38)	0,61(0,60–0,70)	U = 48,5 p = 0,000
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ	7,60(5,20–9,50)	10,40(8,55–13,20)	U = 88,5 p = 0,002
$\alpha$ 2-МГ/ $\alpha$ 1-АТ	0,20(0,18–0,25)	0,18(0,16–0,28)	–
$\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	9,00(6,00–10,10)	5,05(4,65–6,75)	U = 99,0 p = 0,004
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	6,20(4,20–7,70)	9,05(7,30–11,35)	U = 86,5 p = 0,001
ТпА/ $\alpha$ 2-МГ	36,08 ± 3,89	58,86 ± 5,66	p = 0,002

Примечание: p – достоверность различий между пациентами с псориазом и нормальным уровнем протеиназемии и здоровыми людьми.

сбалансированности системы протеиназы-ингибиторы протеиназ. Эндотоксикоз у пациентов с Пс и нормальным уровнем протеиназемии, на наш взгляд, может быть обусловлен недостаточным выведением токсических продуктов из организма и активным воспалительным процессом.

Клинический анализ позволил установить минимальную длительность заболевания и невысокий индекс площади и тяжести псориазических поражений (PASI). Так, средняя длительность заболевания у этой категории пациентов составила 5,00(1,00–11,00) месяцев, а общий индекс PASI – 16,64 ± 0,43. Оставались минимальными показатели площади и тяжести псориазических поражений головы (0,50), верхних конечностей (3,20), туловища (5,40) и нижних конечностей (7,20).

Таким образом, у 29,6% пациентов отмечается относительно благоприятное течение основного заболевания, при котором протеиназно-ингибиторная система находится в состоянии равновесия и поддерживается напряженным синтезом ингибиторов  $\alpha$ 1-АТ и  $\alpha$ 2-МГ. Вместе с тем, сохранение выраженной эндогенной интоксикации на фоне повышения острофазового маркера воспаления  $\alpha$ 2-МГ свидетельствует о неустойчивости системы протеиназы-ингибиторы протеиназ. Процесс интенсивного образования эндотоксинов превышает дезинтоксикационные возможности организма, что обычно сопровождается структурно-метаболическими изменениями внутренних органов, нервной системы и желез внутренней секреции. В этом случае синдром хронической эндогенной интоксикации может усугубить патологический процесс в организме и замкнуть «порочный круг» развития симптомов основного заболевания.

У 50 (70,4%) пациентов, составляющих 2 группы (таблица 3), уровень плазменных протеиназ оценивался нами как состояние гиперпротеиназемии,

так как трипсиноподобная активность (ТпА) у этих пациентов достоверно превышала нормальные показатели. Так, уровень ТпА в контрольной группе составил 53,10(39,50–63,10) нмоль/л\*с против 65,10(47,30–102,60) нмоль/л\*с (p = 0,005) пациентов с Пс. Гиперпротеиназемия у этой категории пациентов была обусловлена низким уровнем ингибитора  $\alpha$ 1-АТ (p = 0,000), что свидетельствовало о развивающемся дефиците антипротеиназного потенциала за счет быстрого его расхода на нейтрализацию активного протеолиза. Преобладание величины  $\alpha$ 2-МГ (p = 0,029), на наш взгляд, не может в полной мере компенсировать дефицит  $\alpha$ 1-АТ и предотвратить развитие гиперпротеиназемии. Рост коэффициента сбалансированности (ТпА/ $\alpha$ 1-АТ), индекса протеолиза (ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ) и падение индекса ингибирования ( $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ) как по сравнению со здоровыми людьми (p = 0,000; p = 0,000; p = 0,001), так и пациентами с нормальным уровнем протеиназемии (p = 0,000; p = 0,000; p = 0,000) свидетельствовало о сохраняющемся глубоком дисбалансе протеиназно-ингибиторной системы у пациентов этой группы. Смещение равновесия системы протеиназы-ингибиторы протеиназ в сторону протеолиза являлось, на наш взгляд, и причиной выраженной эндогенной интоксикации у пациентов с Пс и гиперпротеиназемией.

В клинической картине пациентов этой группы преобладали длительный период болезни и высокий индекс площади и тяжести псориазических поражений. Так, если у пациентов с Пс и нормальным уровнем протеиназемии средняя длительность болезни составила 5,00(1,00–11,00) месяцев, а индекс PASI – 16,64 ± 0,43, то у пациентов с гиперпротеиназемией – 54,00(2,00–144,00) месяца (p = 0,000) и 28,38 ± 0,69 (p = 0,000) соответственно. Оставалась более высокой степень поражения кожи головы – 1,8(1,20–2,70) (p = 0,000), верхних конеч-

Таблица 3. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровень средних молекул крови пациентов с гиперпротеиназемией

Показатели	Пациенты с псориазом n = 50	Здоровые n = 20	Достоверность
ТпА, нмоль/л*с	65,10(47,30–102,60)	53,10(39,50–63,10)	U = 285,0 p = 0,005
$\alpha$ 1-АТ, мкМ/л*с	2,95(2,40–4,20)	4,10(3,85–5,95)	U = 212,0 p = 0,000
$\alpha$ 2-МГ, мкМ/л*с	1,15 ± 0,06	0,92 ± 0,06	P = 0,029
СМ, г/л	1,28(1,08–1,50)	0,61(0,60–0,70)	U = 63,0 p = 0,000
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ	24,26 ± 1,86	10,91 ± 0,82	P = 0,000
$\alpha$ 2-МГ/ $\alpha$ 1-АТ	0,32(0,24–0,44)	0,18(0,16–0,28)	U = 149,0 p = 0,000
$\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	3,95(3,20–5,30)	5,05(4,65–6,75)	U = 241,0 p = 0,001
ТпА/ $\alpha$ 1-АТ+ $\alpha$ 2-МГ	17,28 ± 1,16	8,97 ± 0,62	P = 0,000
ТпА/ $\alpha$ 2-МГ	69,56 ± 4,38	58,86 ± 5,66	–

Примечание: p – достоверность различий между пациентами с псориазом и гиперпротеиназемией и здоровыми людьми.

ностей – 6,40(5,40–7,20) (p = 0,000), туловища – 9,00(8,10–9,90) (p = 0,000) и нижних конечностей – 10,80(9,60–12,80) (p = 0,000).

Таким образом, у большинства пациентов с псориазом (70,4%), у которых клиническая картина отличалась длительным течением дерматоза, распространенной площадью псориатических поражений и выраженной тяжестью клинических проявлений, протеиназно-ингибиторная система находится в стадии стойкой гиперпротеиназемии, являющейся результатом нарушения динамического равновесия между активностью эндогенных протеиназ и уровнем естественных ингибиторов. Высокий уровень эндогенной интоксикации у этих больных может, в свою очередь, еще больше активизировать протеолиз, усугублять течение основного заболевания и способствовать развитию его осложнений.

#### Выводы

1. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы и высокий уровень эндотоксикоза составляют одно из звеньев патогенеза псориаза и наряду с другими факторами определяют тяжесть клинических проявлений. Степень дисбаланса системы протеиназы-ингибиторы протеиназ зависит от распространенности кожных высыпаний и длительности заболевания.

2. У 29,6% пациентов со средней длительностью заболевания 5,00(1,00–11,00) месяцев и невысоким индексом площади и тяжести псориатических поражений ( $16,64 \pm 0,43$ ) наблюдается нормальный уровень протеиназемии, который поддерживается компенсированным синтезом ингибиторов протеолиза  $\alpha$ 1АТ и  $\alpha$ 2МГ. Эндогенная интоксикация у этой категории пациентов обусловлена недостаточным выведением токсических продуктов из организма и активным воспалительным процессом.

3. У 70,4% пациентов со средней длительностью псориаза 54,00(2,00–144) месяца и индексом PASI  $28,38 \pm 0,69$  развивается гиперпротеиназемия, связанная с избытком синтеза трипсина А и недостатком его ингибитора  $\alpha$ 1-антитрипсина. Высокая продукция  $\alpha$ 2-МГ не может в полном объеме ингибировать трипсин А. Нарушение протеиназно-ингибиторной системы в сторону протеолиза вносит свой вклад в патогенез эндогенной интоксикации у пациентов с псориазом и гиперпротеиназемией.

#### Литература

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич – М: издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 352 с.
2. Барабанов, А. Л. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при экземе / А. Л. Барабанов // Бел. мед. журнал. – 2005. – № 3. – С. 33–35.
3. Дивоча, В. А. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний человека (обзор литературы и собственные исследования, часть 1) / В. А. Дивоча, Е. Л. Деррибон // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 2(32). – С. 127–137.
4. Довжанский, С. И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14–19.
5. Капулер, О. М. Особенности эндогенной интоксикации у больных псориазом / О. М. Капулер, Ф. Х. Камилов // Омский научный вестник. – 2011. – № 1. – С. 89–91.
6. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
7. Келина, Н. Ю. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор) / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов // Вестник Тюменского государственного университета. – 2012. – № 6. – С. 143–147.

8. Михальчук, В. Н. Трипсиноподобные протеиназы в физиологии и биологии человека / В. Н. Михальчук // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – № 4(14). – С. 134–139.

9. Николайчик, В. В. Способ определения «Средних молекул» / В. В. Николайчик [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 15–18.

10. Павлова, О. В. Новые аспекты патогенеза псориаза: психонейроиммунные взаимодействия / О. В. Павлова, Ю. К. Скрипкин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 9–12.

11. Фомочкина, И. И. Особенности реакции системы протеолиза в сыворотке крови при воспалении и реперфузионном синдроме / И. И. Фомочкина // Арх. клин. эксп. мед. – 2011. – № 2(15). – С. 139–142.

12. Фомочкина, И. И. Патогенетическое значение протеиназно-ингибиторной системы в развитии локаль-

## Оригинальные научные публикации □

ной и системной патологии / И. И. Фомочкина, А. В. Кубышкин // Патология. – 2012. – № 2(25). – С. 50–54.

13. Хайрутдинов, В. Р. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза / В. Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 3–7.

14. Эндотоксикоз: доказательные критерии биохимической оценки выраженности его проявлений при неотложной абдоминальной патологии / Н. Ю. Келина, В. Г. Васильков, Н. В. Безручко. – Пенза: Изд-во ПГПУ, 2008. – 241 с.

15. Ghoreschi, K. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis / K. Ghoreschi, C. Weigert, M. Röcken // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25(8). – P. 547–580.

16. Nickoloff, B. J. The cytokine and chemokine network in psoriasis / B. J. Nickoloff, H. Xin, F. O. Nestle, J. Z. Qin // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25(6). – P. 568–573.

Поступила 13.10.2014