

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ С СИНДРОМОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Копытова Т.В., Добротина Н.А., Химкина Л.Н.,
Щелчкова Н.А., Пантелеева Г.А.

ФГУ Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения и социального развития РФ, отделение хронических дерматозов и биохимическая лаборатория, г. Нижний Новгород

Резюме. В статье представлены сведения о цитокиновом профиле сыворотки крови больных хроническими распространенными дерматозами, у которых в крови выявлено повышенное содержание маркеров эндогенной интоксикации (ЭИ) — веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Показано, что существует тесная взаимосвязь между уровнем ЭИ и цитокиновым профилем. У больных с высоким содержанием в крови ВНСММ выявлено увеличение количества как про- так и противовоспалительных интерлейкинов. По результатам расчета корреляционных взаимоотношений между исследованными показателями установлено, что ЭИ выступает ведущим признаком в патогенетических механизмах хронических распространенных дерматозов и приводит к нарушению регуляции метаболических процессов. Тяжелое течение дерматозов (резистентность к проводимой терапии) отличалось значительным снижением в крови уровня IL-8 и IL-10 при высоком количестве IgE и ВНСММ.

Ключевые слова: хронические дерматозы, интерлейкины, эндогенная интоксикация.

Kopytova T. V., Dobrotyna N.A., Himkina L.N., Shelchkova N.A., Panteleeva G.A.

BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CRONIC EXTENDED DERMATOSES AND ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME

Abstract. The article presents data about blood serum cytokine profile in patients with chronic widespread dermatoses, associated with increase in blood markers of endogenous intoxication (EI) syndrome, i.e., low- and medium-molecular mass substances (LMWS). A close interrelation has been revealed between EI levels, and cytokine profiles. In the patients with high amounts of blood LMWS, increased levels of anti-inflammatory IL have been shown. Correlation analysis of clinical and laboratory parameters has demonstrated a leading role of EI in pathogenetic mechanisms of chronic extended dermatoses, and brings about altered regulation of metabolic processes. A severe clinical course of dermatoses (i.e., therapy resistance) was associated with a considerable decrease in blood IL-8 and IL-10 levels, along with high IgE and LMWS amounts. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 205-210)

Keywords: chronic dermatoses, interleukins, endogenous intoxication.

Адрес для переписки:

Копытова Татьяна Викторовна
603950, г. Нижний Новгород,
ул. Ковалихинская, 49Г.
Тел./факс: (831) 419-64-35, 411-94-47.
E-mail: natalia-shelchkova@rambler.ru

Введение

Стимуляция цитокиновой системы является общим путем развития многих патологических состояний: сепсиса, геморрагий, ишемии-реперфузии, травмы мягких тканей и т.д., приво-

дящих к активации макрофагов и гиперпродукции провоспалительных цитокинов. В результате эндогенной интоксикации (ЭИ), которая также сопровождается большинством заболеваний, формируется комплекс метаболических расстройств, приводящих не только к нарушению функционирования иммунной системы и увеличению проницаемости естественных барьеров, но и к нарушению взаимодействия и системности отдельных ее эффекторных звеньев [4]. Это создает основу для формирования клинических проявлений иммуносупрессии и вторичной иммунной недостаточности.

Известно, что в патогенезе большинства дерматозов изменения со стороны иммунной системы играют ведущую роль [1, 9]. В то же время, как показали наши исследования, при хронических распространенных дерматозах в 60-80% случаев этих заболеваний выявляется ЭИ. Как правило, она коррелирует с активностью воспалительного процесса [11, 13]. Некоторые авторы связывают резистентность к лекарственным препаратам с наличием в организме ЭИ [6], которая проявляется в блокировании рецепторного аппарата клеток. В связи с этим, наблюдаемый в настоящее время рост тяжелых, резистентных к терапии форм дерматозов, которые сопровождаются нарушением иммунологического и биохимического постоянств, позволяет вывести ЭИ на одно из ведущих мест в оценке исхода лечения и прогнозирования их дальнейшего течения.

Целью настоящего исследования явилось изучение цитокинового профиля сыворотки крови больных хроническими распространенными дерматозами в зависимости от уровня эндогенной интоксикации.

Материалы и методы

В исследование включено 47 больных хроническими распространенными дерматозами различного генеза: атопический дерматит (АД), имеющий иммуно-аллергическое происхождение (24 больных) и псориаз (ПС), относящийся к группе пролиферативных заболеваний кожи (23 больных). Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц. Все больные находились на стационарном лечении в отделении хронических дерматозов ФГУ Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института.

По тяжести течения заболеваний больные были разделены на 2 группы. Первая группа — обычное течение: распространенный процесс с обострениями 2-3 раза в году, поддающийся обычным, традиционным методам терапии. Вторая группа — больные с тяжелым течением заболевания (gravis): почти универсальное поражение

кожного покрова, непрерывно — рецидивирующее течение, резистентное к традиционным методам лечения. У этих больных улучшение обычно наблюдалось после назначения кортикостероидных препаратов или иммуно-депрессивной терапии.

Биохимические и иммунологические исследования проводились при поступлении больных в стационар. В сыворотке крови больных определяли уровень основного маркера ЭИ — веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) по методу [3]; количество провоспалительных интерлейкинов — IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF; противовоспалительных интерлейкинов — рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra), IL-4, IL-10, а также уровень IgE. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе Labsystems с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест». Статистическая обработка полученных данных осуществлена на ПК с применением методов параметрической статистики. Расчеты коэффициентов криволинейной корреляционной зависимости (η) с выявлением аргумент — функциональной связи между парами показателей осуществлены по методу [2].

Результаты

Содержание IgE, интерлейкинов и ВНСММ в сыворотке крови обследованных больных представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, у больных АД определяется высокий уровень IgE, что является общепризнанным критерием, подтверждающим аллергический генез заболевания. При ПС количество IgE также достоверно повышено, относительно контроля, но в меньшей степени, чем при АД. Из изученного спектра интерлейкинов как при ПС, так и при АД оказались достоверно повышенными относительно контроля уровни всех провоспалительных цитокинов: TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, и противовоспалительного интерлейкина — IL-1ra, особенно при ПС (превышение контрольных показателей составило 2,5 раза). В то же время при обоих заболеваниях существенно снижен уровень другого противовоспалительного интерлейкина — IL-10. Однако достоверных различий у больных АД и ПС по уровню TNF, IL-1 β и IL-10 не отмечено. В то же время, при ПС в 2 раза повышен уровень IL-8, а при АД — в 1,5 раза содержание IL-18.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, количество ВНСММ в плазме крови больных ПС и АД было достоверно выше, чем в группе контроля и составило соответственно $16,8 \pm 1,2$ и $13,4 \pm 0,88$ уед. Учитывая это, мы сочли возможным при анализе взаимосвязи между степенью ЭИ организма и изучаемым спектром интерлейкинов объединить больных в общую группу.

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ IgE, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ВНСММ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ($M \pm m$)

Показатели Группы	Контроль n = 17	Общая группа	АД n = 24	ПС n = 23
IgE, мЕ/мл	31,7±5,3	395,65±66,77*	523,0±95,3* **	261,4±52,0*
TNF, пг/мл	1,33±0,07	2,37±0,16*	2,44±0,3*	2,17±0,14*
IL-1ra, пг/мл	349,5±49,9	594,77±89,09*	456,9±61,3**	875,5±158,5*
IL-1β, пг/мл	4,98±0,11	6,71±0,46*	7,03±0,56*	6,43±0,48*
IL-4, пг/мл	1,35±0,24	1,52±0,12	1,42±0,15	1,63±0,16
IL-6, пг/мл	2,38±0,08	5,15±1,8*	1,96±0,82	7,97±3,4* **
IL-8, пг/мл	3,95±0,41	49,21±8,87*	32,6±8,2*	53,6±11,4*
IL-10, пг/мл	3,44±0,83	0,52±0,23*	1,02±0,62*	0,85±0,31*
IL-18, пг/мл	184,32±10,47	318,67±31,51*	343,6±36,06*	282,3±37,2*
ВНСММ, усл. ед.	10,03±0,25	15,2±0,77*	13,4±0,88*	16,8±1,2*

Примечание. АД – атопический дерматит; ПС – псориаз; * – достоверность различий в сравнении с контролем ($p < 0,01$);

** – достоверность различий между группами ($p < 0,01$).

Разброс в уровне основного маркера ЭИ – ВНСММ плазмы крови в контрольной группе составил от 7,8 до 12,2 усл. ед (средняя – $10,03 \pm 0,25$). У 47,0% пациентов с АД и 53,0% – с ПС содержание в крови ВНСММ превысило 12 усл. ед. Среди больных с нормальным уровнем ВНСММ оказались преимущественно больные АД (67,2%).

Проведенные нами исследования показали (табл. 2), что у больных с высоким уровнем ВНСММ в плазме крови определяется повышенное количество следующих интерлейкинов: IL-1ra, IL-4, IL-6 и TNF.

Подтверждением тесной взаимосвязи между уровнем ЭИ организма и реактивностью иммунной системы явились расчеты коэффициентов корреляционной взаимозависимости (η) между исследованными показателями (табл. 3). Расчеты этих коэффициентов позволяют устано-

вить не только наличие и степень тесноты связи между изучаемыми метаболическими параметрами, но и определить их причинно-следственные взаимоотношения. Оказалось, что у больных с нормальным уровнем в крови маркера ЭИ – ВНСММ существует средней тесноты корреляционная зависимость между ВНСММ и IL-1, ВНСММ и IL-1ra; ВНСММ и TNF, ВНСММ и IL-6, ВНСММ и IgE. При этом ведущими признаками при взаимовлиянии показателей преимущественно являются интерлейкины. Накопление в крови больных ВНСММ привело к разбалансированности во взаимодействии изучаемых параметров, что проявилось снижением степени тесноты связи между ними и сменой ведущих признаков.

В таблице 4 представлены данные об уровне исследованных цитокинов, IgE и ВНСММ в зависимости от тяжести течения дерматоза.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ IgE И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВНСММ ($M \pm m$)

Показатели	ВНСММ ≥ 12 усл. ед. n = 34	ВНСММ < 12 , усл. ед. n = 13
IgE, мЕ/мл	401,7±59,7	386,1±129,8
TNF, пг/мл	2,57±0,19**	1,86±0,28
IL-1ra, пг/мл	743,8±121,2**	475,5±53,4
IL-1β, пг/мл	6,22±0,39	7,96±0,68
IL-1ra / IL-1β	133,5±23,0**	61,4±5,9
IL-4, пг/мл	1,6±0,16**	1,16±0,10
IL-6, пг/мл	6,7±2,46**	1,09±0,48
IL-8, пг/мл	42,3±8,1	44,6±14,8
IL-10, пг/мл	0,68±0,28	1,49±0,95
IL-18, пг/мл	335,6±31,0	249,7±34,9

Примечание. ** – достоверность различий между группами с различным уровнем ВНСММ ($p < 0,01$).

ТАБЛИЦА 3. КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ЗАВИСИМОСТИ (Н) МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВНСММ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Показатели		ВНСММ < 12 усл. ед.			ВНСММ ≥ 12 усл. ед.		
х	у	η х-у	η у-х	ВП	η х-у	η у-х	ВП
ВНСММ – IL-1β		0,5	0,6	-	0,37	0,44	-
ВНСММ – TNF		0,46	0,8	TNF	0,26	0,27	-
ВНСММ – Рец. ант.к IL 1		0,75	0,72	-	0,38	0,2	ВНСММ
ВНСММ – IL-4		0,56	0,59	-	0,37	0,22	ВНСММ
ВНСММ – IL-6		0,29	0,45	IL-6	0,81	0,44	ВНСММ
ВНСММ – IL-8		0,2	0,82	IL-8	0,29	0,29	-
ВНСММ – IL-18		0,13	0,43	IL-18	0,33	0,18	ВНСММ
ВНСММ – IgE		0,78	0,58	ВНСММ	0,35	0,40	-

Примечание. η – коэффициент криволинейной корреляционной зависимости; ВП – ведущий показатель.

В обеих группах больных суммарный уровень ВНСММ достоверно выше контрольных значений. Однако, имеется тенденция к более высоким значениям ВНСММ у больных с резистентным течением заболевания. При общей односторонности иммунных реакций, относительно группы контроля, различия в группах с обычным и резистентным течением выявились по уровню IL-6, IL-8, IL-10 и IgE. Тяжесть течения заболеваний отразилась в достоверном увеличении уровней IgE и IL-6 при снижении концентрации IL-8 и IL-10. Кроме этого, следует отметить выраженную тенденцию к увеличению уровня IL-1ra у больных с обычным течением заболевания по сравнению с группой резистентного течения. Отсутствие достоверности различий в количестве IL-1ra очевидно связано с большим разбросом полученных данных. Так, в группе больных с обычным течением заболеваний он составил 258,3-805 пг/мл, в группе с резистентным

течением – 203,5-1406 пг/мл, а в контроле – 80,2-548,4 пг/мл. То есть более высокие значения данного цитокина могут иметь прогностическое значение.

Обсуждение

Представленные в таблице 1 данные отражают имеющиеся в литературе сведения о характере иммунного ответа при изучаемых дерматозах [1, 9]. Принципиальным является высокий уровень IL-6 при ПС, что считается патогномоничным для данного дерматоза [1], а также значительное количество IgE в крови больных АД, характеризующее его аллергическое происхождение [9]. Достоверно повышенное, относительно контрольной группы, количество ВНСММ как при ПС, так и при АД, свидетельствует о наличии у больных эндогенной интоксикации.

Как показали полученные нами данные, наличие в крови больных повышенного уровня

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ IgE, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ВНСММ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M±m)

Показатели группы	Обычное течение n = 18	Резистентное течение n = 14	Контроль n = 17
IgE, мЕ/мл	192,9±55,5*	667,4±113,8* **	31,7±5,3
TNF, пг/мл	2,36±0,31*	2,63±0,26*	1,33±0,07
IL-1ra, пг/мл	689,0±158,2*	523,0±96,2*	349,5±49,9
IL-1β, пг/мл	7,3±0,8*	5,94±0,38	4,98±0,11
IL-4, пг/мл	1,40±0,17	1,41±0,11	1,35±0,24
IL-6, пг/мл	1,63±0,53	2,8±1,4	2,38±0,08
IL-8, пг/мл	58,6±12,2*	27,45±8,8* **	3,95±0,41
IL-10, пг/мл	0,48±0,36*	0,12±0,008* **	3,44±0,83
IL-18, пг/мл	285,6±29,8*	329,9±40,03*	184,32±10,47
ВНСММ, усл. ед.	14,84±0,98*	16,88±1,8*	10,03±0,25

Примечание. * – достоверность различий в сравнении с контролем (p < 0,01); ** – достоверность различий между группами (p < 0,01).

ВНСММ взаимосвязано с гиперпродукцией провоспалительных IL-6 и TNF и противовоспалительных IL-4 и IL-1ra (табл. 2).

Одной из причин усиленного синтеза IL-6 является постепенное накопление эндогенных патогенов во внутренней среде организма, межклеточном и внутрисосудистом пулах [8], поэтому его повышение закономерно коррелирует с увеличением уровня ВНСММ, которые являются продуктами тканевой деструкции и нарушенного метаболизма. Известно, что TNF вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами и тучными клетками. Именно этот цитокин участвует не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и репарации, сопутствующих воспалению, служит одним из медиаторов деструкции тканей, обычной при длительном и хроническом воспалении [10]. Поэтому увеличение его количества у больных тяжелыми хроническими дерматозами, сопровождающимися ЭИ, также может быть связано с активацией патологического метаболизма.

Различия в уровне IL-4 скорее всего обусловлены противовоспалительными функциями этого интерлейкина. Закономерно, что у больных с высоким уровнем ВНСММ более активированы метаболические процессы, связанные с воспалением и поэтому усиленная выработка данного медиатора является физиологичной. Однако уровень одного из основных противовоспалительных цитокинов IL-10 при высоком содержании в крови ВНСММ, хотя и не достоверно, но снижен.

Из-за повышения количества IL-1ra оказалось высоким и соотношение IL-1ra / IL-1 β , которое составило $133,5 \pm 23,0$ в группе с высоким уровнем ВНСММ, $61,4 \pm 5,9$ – в группе с нормальным уровнем ВНСММ и $68,3 \pm 10,9$ – в контроле. То есть наличие в крови ВНСММ нарушает баланс в системе IL-1ra / IL-1 β . Все перечисленное указывает на тесную взаимосвязь процессов ЭИ и генерации в организме иммунного ответа.

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что еще в начале 70-х годов прошлого века были показаны позитивные эффекты составляющих пула ВНСММ на отдельные звенья гомеостаза. Впоследствии была обнаружена способность некоторых компонентов ВНСММ стимулировать фагоцитарную активность и систему комплемента в целом. Подобный эффект во многом связан с содержанием в пуле ВНСММ регуляторных пептидов, способных запускать каскад реакций, имеющих компенсаторное значение [7].

Представленные в таблице 3 данные о корреляционных взаимоотношениях между уровнем ВНСММ и исследованными цитокинами доказывают высокую степень взаимосвязи меж-

ду этими показателями. Причем, характер взаимоотношений различен в зависимости от степени ЭИ. Если при нормальном уровне ВНСММ в крови больных наблюдается в основном средняя и высокая степень взаимосвязи, то повышение количества ВНСММ приводит к разбалансированности отношений и смене ведущих признаков. На основании этого можно предположить, что нарушение гомеостаза у больных тяжелыми хроническими дерматозами с диагностированной ЭИ протекает по следующей схеме: этиопатогенетические причины – ЭИ – цитокиновый профиль. На подобную картину метаболических процессов при развитии ЭИ указывают и другие авторы. Так в работе [12] введено понятие метаболического иммунодефекта как неспецифического синдрома нарушений иммунной защиты в условиях эндогенной интоксикации. При этом под действием эндотоксинов нарушаются регуляция иммунопоэза, пролиферация клеток – предшественников лимфоцитов и макрофагов, повреждаются клеточные структуры и метаболизм иммуноцитов, нарушается ауторегуляция иммунного ответа. Однако патогенез метаболических нарушений может замыкаться и по другому порочному кругу [13].

Анализируя данные таблицы 4, следует отметить однонаправленность изменений в изучаемых показателях, как при обычном, так и при резистентном течении дерматозов. Различия выявились в количествах IL-8, 10 и IgE. Достоверное снижение IL-8, одного из ключевых провоспалительных цитокинов, при резистентном течении заболевания по сравнению с обычным течением, может свидетельствовать о том, что у тяжелых больных значительно снижена секреторная активность макрофагов, а, следовательно, и иммунный ответ на заболевание. То есть уровень этого цитокина может служить прогностическим критерием тяжести заболевания. По нашим клиническим наблюдениям повышенный уровень IgE в группе с резистентным течением заболевания отмечался не только у больных АД, но и при тяжелом течении ПС. В этом случае присоединившийся аллергический компонент (IgE) усугублял его течение. Поэтому низкий сывороточный уровень IL-10 при высоком количестве IgE может иметь прогностически неблагоприятное значение, так как известна тесная связь этого цитокина и аллергических реакций организма [6].

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных хроническими распространенными дерматозами существует тесная взаимосвязь между уровнем ЭИ и содержанием в крови интерлейкинов. Увеличение количества провоспалительных IL-6 и TNF и противовоспалительных IL-4, и IL-1ra у больных с высоким

содержанием в крови ВНСММ является отражением адаптационно — компенсаторных и патологических реакций организма, принципом «разумной достаточности» патофизиологических реакций. Расчет корреляционных взаимоотношений между метаболическими показателями показал, что ЭИ выступает ведущим признаком в патогенетических механизмах хронических распространенных дерматозов. Весьма существенным можно считать тот факт, что в группе с резистентным течением, выявлено значительное снижение в крови уровня IL-8 и IL-10 при высоком количестве IgE. Очевидно, это может определять прогноз заболевания. Установленные взаимосвязи иммунологических и метаболических показателей в крови больных хроническими распространенными дерматозами свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию детоксикационных препаратов.

Список литературы

1. Бакулев А.П., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология // Вестник Саратовского мед. университета. — 2008. — № 1. — С. 13-20.
2. Каминский А.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. — Л.: Медицина, 1964. — 126 с.
3. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эффер. терапия. — 1995. — № 1. — С. 38-40.
4. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эффер. терапия. — 2000. — № 4. — С. 3-14.
5. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная ИГ-Е // Иммунология. — 1993. — № 5. — С. 11-18.
6. Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. Эндогенная интоксикация как одна из причин фармакорезистентности. Новые подходы лабораторной диагностики // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 8. — С. 37.
7. Симбирцев С.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации / С.А. Симбирцев, Н.А. Беляков в кн : Эндогенные интоксикации: тезисы межд. Симпозиума. — СПб., 1994. — С. 5-9.
8. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 12. — С. 3-10.
9. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. — М.: Медпресс-информ, 2008. — С. 114-143.
10. Тотолян А.А., Фрейндлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2000. — С. 27-29.
11. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 5. — С. 40-43.
12. Шано В.П., Черний В.И., Нестеренко А.Н. Эндотоксикоз, иммунный дистресс и полиорганные нарушения: Клинико-морфологическое обоснование терапии с позиций SIRS // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — № 2 (д.). — С. 45-47.
13. Шилов В.Н. Псориаз — решение проблемы. — М., 2001. — С. 168-169.

поступила в редакцию 25.01.2011

принята к печати 22.02.2011