

Метаболічні порушення і їх корекція у хворих на atopічний дерматит

Качук Ю.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Качук Ю. В.

Обоснована необходимость нормализации активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), а также баланса магния и кальция крови. Изучено действие препаратов метаболического действия «Три-Ви Плюс» и «Магнерот» при atopическом дерматите. Показано, что применение в комплексной терапии этих препаратов способствовало улучшению клинического течения дерматоза и положительной динамике лабораторных показателей.

METABOLIC ABNORMALITIES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Kachuk Yu. V.

The necessity of normalization of the antioxidative enzymes (superoxidismutase and glutathionperoxidase) activity, as well as balance of the blood magnesium and calcium has been substantiated. The effect of the metabolic action drugs "Three-Vi Plus" and "Magnerot" under atopic dermatitis has been studied. It is shown that these drugs application in the complex therapy has promoted improving the dermatosis clinical course and favorable changes of the laboratory indices.

Атопічний дерматит (АД) – хронічне запальне імунопатологічне захворювання шкіри, генетично детерміноване – характеризується свербіжем, рецидивуючим стадійним перебігом з відповідними клініко-морфологічними особливостями залежно від віку, частіше – на основі IgE-залежних механізмів [12, 17]. АД становить актуальну проблему сучасної дерматології, займає одне з провідних місць у структурі дерматологічних захворювань не тільки у зв'язку із збільшенням кількості хворих, але й зі зміною екологічних, соціальних умов життя, зростанням поширеності дерматозу [4, 11]. АД, як хронічне захворювання, суттєво погіршує якість життя дитини та її родини, призводить до порушень в емоційній сфері та соціальної дезадаптації [1, 16]. В Україні захворюваність на АД коливається:

- серед дітей - від 0,3 до 1 % (у середньому – 0,65 %) від загальної кількості дітей;
- серед дорослого населення – 1,5-2 % від загальної популяції, –

що варіює у різних регіонах у залежності від рівня урбанізації й стану екології [4].

Останні роки не згасає інтерес до вивчення терапевтичної ефективності засобів антиоксидантної дії в лікуванні ряду захворювань, у тому числі й шкірних. Це обумовлено біологічною

роллю різноманітних ферментативних і неферментативних антиоксидантів (каталаза, вітаміни А, Е, аскорбінова кислота), дія яких спрямована на нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [5].

Вільнорадикальний гомеостаз клітин і тканин забезпечується рівновагою між ферментативною і неферментативною системами генерації активних форм кисню, з одного боку, і системами їх елімінації, з іншого. Найбільш часто при патології спостерігається дисбаланс між прооксидантною та антиоксидантною системами (АОС), який супроводжується зсувом у бік надлишкової генерації вільних радикалів та/або дефіциту антиоксидантів, тобто розвитком окислювального стресу. Вільнорадикальні процеси відіграють важливу роль у патогенезі багатьох захворювань (на думку деяких авторів, цей список включає понад 100 різних захворювань). Більше того, вільні радикали приймають пряму або опосередковану участь у механізмах некрозу і апоптозу, процесах старіння організму тощо [5].

За даними деяких авторів, відомо, що при АД змінюється інтенсивність процесів вільнорадикального окислення в сироватці, еритроцитах та інших клітинах крові, про що свідчить накопичення первинних і вторинних продуктів

ПОЛ [15]. Що стосується антиоксидантного захисту клітин за АД, то дані літератури з цього приводу є неоднозначними – відзначається як підвищення активності ферментів АОС, так і їхнє інгібування [8].

Характер рівноваги ПОЛ – АОС, який відображає рівень ендогенної інтоксикації в організмі, значною мірою залежить від рівня продукції оксиду азоту (*NO*). Маючи високу реакційну здібність, *NO* може як активувати ланцюгові вільнорадикальні реакції, так й інгібувати їх [7]. Взаємодія ендогенного *NO* з *O₂* спричиняє утворення реакційного пероксинітриду, здатного індукувати процеси ПОЛ у мембранах і сироватці крові. Крім цього, пероксинітрид може окислювати *NH*- і *SH*-групи білків, що обумовлює, зокрема, інактивацію багатьох ферментів:

- α_1 -металопротейнази;
- супероксиддисмутази (СОД);
- глутатіонпероксидази (ГП).

Вказані ферменти каталізують реакції, в результаті яких токсичні вільні радикали та перекиси перетворюються на безпечні сполуки [5]:

- СОД каталізує реакцію дисмутації, перетворюючи токсичний супероксиданіонний радикал у менш токсичний перекис водню;

- ГП знешкоджує перекис водню та органічні, у тому числі ліпідні, пероксиди, що утворюються в організмі при активації ПОЛ.

Магній (*Mg*), кальцій (*Ca*), калій та інші біогенні макроелементи впливають на обмінні процеси організму, мікроциркуляцію, а саме судинний ендотелій за рахунок продукції *NO*, активність ферментів антиоксидантної системи. Порухення обміну цих макроелементів приймають участь у формуванні багатьох патологічних станів і служать одним з обов'язкових ланок їхнього патогенезу [18]. Метаболічна роль *Mg* визначається його участю, як кофактора, у більш ніж 300 ензиматичних реакціях. *Mg* впливає на ендотелій, що відіграє ключову роль у судинному гомеостазі, у тому числі за рахунок продукції *NO* і участі в керуванні агрегацією тромбоцитів. Крім того, *Mg* є природним і фізіологічним антагоністом *Ca* [3, 14].

Важливість дослідження вмісту *Mg* і *Ca*, їхньої корекції при АД визначається одночасною участю катіонів у підтримці цілісності і проникності цитоплазматичних мембран [2, 3]. При зниженні внутрішньоклітинного *Mg* мембранні калієві канали втрачають свою вибірковість, що викликає падіння внутрішньоклітинного вмісту калію. При цьому збільшується мембранний

потенціал спокою, порушуються процеси деполаризації, реполяризації, передачі активного потенціалу. На тлі гіпомагніємії у середині клітини розвиваються гіпокаліємія і гіперкальціємія, що викликає порушення функцій саркоплазматичного ретикулула і зміни активності *Ca*-АТФ-ази, що у нормальних умовах забезпечує виведення кальцію з клітини, тобто відбувається дестабілізація клітинної мембрани [2].

Існує велика кількість робіт, присвячених дослідженню процесів вільнорадикального окислення при АД, але дані про стан антиокислювальних ферментів і обміну макроелементів у літературі одиничні і суперечливі. Тому комплексне дослідження наведених метаболічних параметрів, їх взаємовідношень з клінічними проявами та між собою сприяло не тільки уточненню деяких аспектів патогенезу, а й розробці сучасного методу терапії хворих на АД.

Мета дослідження – вивчити вплив препаратів метаболічної дії («Три-Ві Плюс» і «Магнерот») на клінічний перебіг і виявлені зміни в сироватці крові та еритроцитах хворих на АД рівня СОД, ГП, макроелементів *Mg* і *Ca*.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням перебувало 38 хворих (18 чоловіків та 20 жінок) на АД віком від 14 до 33 років, середній вік пацієнтів – $20,6 \pm 2,8$ року. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб. У 26 хворих АД мав поширений характер, охоплюючи шкіру обличчя, тулуба, шиї, верхніх чи нижніх кінцівок, у 12 – процес локалізувався переважно на шкірі кистей або обличчя та шиї. Усіх пацієнтів турбував свербіж шкіри. У частини хворих спостерігались екзематозні висипи з вираженим поліморфізмом морфологічних елементів, помірне мокнуття з серозним або серозно-гнійним ексудатом, кірочки на інфільтрованому фоні. У більшості пацієнтів на фоні еритематозно-сквамозних осередків та сухості шкіри відзначалися численні запальні фолікулярні та нефолікулярні папули, ліхеноїдні папули, ділянки ліхеніфікації, ексоріації. Ступінь тяжкості хвороби розподілився таким чином:

- легкий ступінь тяжкості визначено у 13 хворих;
- помірний – у 15;
- тяжкий – у 10 хворих.

Хворі були з різною площею враження АД:

- до 30 % – 11 хворих;
- 30-50 % – 15;
- понад 50 % – 12 хворих.

Активність ферментів СОД і ГП оцінювали в

еритроцитах спектрофотометричним методом за стандартною методикою [10].

Рівень у сироватці загального *Ca* досліджували фотометричним методом за допомогою набору «Felicity» (Україна); для кількісного визначення у біологічних рідинах іонізованого *Ca* (Ca^{2+}) застосовано розрахунковий метод за формулою, виражали у ммоль/л.

Кількість загального *Mg* сироватки, внутрішньоклітинного (еритроцитарного) *Mg* і *Ca* визначали фотометричним методом з використанням наборів «Біо-Ла-Тест» фірми Lachema (Чехія) для вимірювання оптичної щільності рідких біологічних проб у планшетах на імуоферментному фотометричному аналізаторі АІФ-Ц-01С, розраховували в 1×10^{12} еритроцитів, виражали у ммоль [10, 13].

Статистична обробка одержаних даних здійснювалась загальноприйнятими методами математичної статистики. Достовірність змін та відмінностей порівнюваних величин оцінювалась за допомогою критерію Стьюдента.

Усіх пацієнтів обстежено до початку і після лікування; утворено дві групи.

1 групу (основну) склали 20 хворих на АД, яким на фоні традиційної терапії одночасно призначали з метою нормалізації АОС та корекції макроелементного складу крові препарати «Три-Ві Плюс» і «Магнерот»:

- «Три-Ві Плюс» призначали по 1 табл. 2 рази на добу 21 день;

- «Магнерот» – по 2 табл. (1,0 г) 3 рази на день протягом першого тижня лікування, а потім – по 1 табл. 3 рази на добу:

1) наступні 3 тижня – при середньому ступені тяжкості АД;

2) наступні 5 тижнів – при тяжкому АД.

2 групу (порівняння) склали 18 хворих на АД, які одержували загальновизнане лікування.

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження встановлено певні відхилення у показниках відносно аналогічних у здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1 - Активність ферментів АОС у еритроцитах та рівень магнію и кальцію ($M \pm m$) у сироватці крові та еритроцитах хворих на atopічний дерматит до лікування

№№	Показники	Розмірність	Хворі з різним ступенем тяжкості АД			Контрольна група, n = 15
			легкий, n=13	середній, n=15	тяжкий, n=10	
1	СОД	(ум. од)/(мгHb)	2,26±0,41*	1,36±0,41**	1,21±0,17**	3,01±0,03
2	ГП	(ммоль)/(гHb×хв)	1,22±0,06*	1,23±0,16*	0,87±0,09*	1,43±0,05
3	<i>Mg</i> заг. сир.	ммоль/л	0,70±0,10	0,65±0,06*	0,58±0,04**	0,95±0,08
4	<i>Mg</i> еритр.	ммоль	0,259±0,08	0,149±0,03*	0,085±0,02**	0,269±0,06
5	<i>Ca</i> заг.сир.	ммоль/л	1,92±0,20	1,72±0,18	1,38±0,16**	1,97±0,19
6	Ca^{2+} сир.	ммоль/л	0,86±0,17	0,76±0,17	0,61±0,18*	0,86±0,09
7	<i>Ca</i> еритр.	ммоль	0,186±0,05	0,305±0,09	0,408±0,07**	0,205±0,05
8	<i>Ca/Mg</i> сиров.	-	2,74±0,20	2,65±0,18	2,38±0,19	2,09±0,16
9	<i>Ca/Mg</i> еритр.	-	0,77±0,29	2,05±0,27**	4,82±0,38**	0,86±0,13

Примітка: Відмінності достовірні між показниками у хворих і здорових осіб при:

* – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$.

Встановлено деякі особливості стану АОС залежно від клінічних проявів дерматозу, а саме тяжкості та поширеності АД:

- при легкому перебігу дерматозу у хворих незначно зменшувалася активність СОД в еритроцитах ($p < 0,05$);

- тяжкий перебіг АД у пацієнтів характеризувався пониженням активності СОД ($p < 0,01$) та ГП ($p < 0,05$) в еритроцитах.

Показники балансу *Mg* и *Ca* крові оцінювались також у залежності від ступеня тяжкості atopічного процесу; зміни рівня макроелементів

крові були виявлені лише у хворих із середнім і тяжким перебігом АД:

- у пацієнтів з дерматозом середнього ступеня тяжкості, у порівнянні з показниками у здорових осіб:

1) достовірно зменшився вміст *Mg* у сироватці та еритроцитах ($p < 0,05$);

2) збільшилося співвідношення *Ca/Mg* еритроцитів ($p < 0,01$);

- при тяжкому перебігу АД відмічено відхилення майже всіх вивчених параметрів:

1) значне зниження вмісту *Mg* загального

сироватки та еритроцитів ($p < 0,01$);

2) зменшення Ca загального, Ca^{2+} ($p < 0,05$) й особливо внутрішньоклітинного ($p < 0,01$);

3) різке збільшення Ca/Mg еритроцитів ($p < 0,01$).

Співвідношення Ca/Mg сироватки крові у хворих мало тенденцію до зниження, але не відрізнялося від аналогічного у групі контролю.

Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, в якому продукт першої реакції являється субстратом наступної. У зв'язку з цим, для нормального функціонування всієї АОС важливо збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга. У першу чергу, це стосується СОД та ГП, оскільки при збалансованому посиленні активності СОД може збільшитися стаціонарна концентрація перекисів, що є токсичними для клітини. За супероксид-аніон в організмі, крім NO , конкурує СОД, яка є єдиним антиоксидантним ферментом, що обриває ланцюги кисневозалежних вільнорадикальних реакцій і захищає NO від розпаду. При відсутності чи зниженні вмісту СОД, в умовах спонтанної дисмутації цей процес призводить до утворення більш реакційноздібного синглетного кисню O_2 . Отже, ця еволюційно обрана система захисту клітини від токсичного впливу активних форм кисню забезпечує утримання на оптимальному рівні процесів вільнорадикального окислення.

Крім того, реакції, що каталізуються СОД, є суттєвим механізмом регуляції у клітині стаціонарної концентрації ліпо- і водорозчинних антиоксидантів. СОД, гальмуючи процес надмірного накопичення супероксидного аніону, здійснює захисні дії, є природним мембрано- і цитопротектором. У системі антирадикального захисту приймає участь ГП, яка відновлює перекис водню до води і розщеплює гідроперекиси ліпідів та жирних кислот. Розщеплюючи гідроперекиси ліпідів, ГП регулює тим самим продукцію арахідонової кислоти і зменшує запалення [9].

Виявлені зміни корегували препаратом «Три-Ві Плюс», який внаслідок антиоксидантів, які входять до його складу:

- аскорбінова кислота – 60 мг;
- α -токоферолу ацетат – 30 МО;
- β -каротин – 5000 МО, –

нейтралізує вільні радикали та активує антиоксидантні ферменти завдяки вмісту:

- натрію селенату – 40 мкг;
- цинку оксиду – 40 мг;
- міді оксиду – 2 мг.

Селен є складовою частиною ГП, яка захищає мембрани від пероксидних радикалів. Цинк входить до складу СОД, попереджаючи окислення SH -груп іонами міді та заліза [9].

Дисбаланс макроелементів у хворих на АД, що проявився:

- гіпомагніємією;
- зниженням внутрішньоклітинного рівня Mg ;
- помірною гіпокальціємією;
- збільшенням внутрішньоклітинного вмісту Ca (тільки при тяжкому перебігу дерматозу), – може обумовити порушення:
- мікроциркуляції;
- синтезу і функціонування системи « L -аргінін – NO »;
- активності конститутивної NO -синтази;
- перекисного окислення ліпідів.

Вважаємо, що гіпомагніємія може виникати у хворих на АД внаслідок:

- довгих елімінаційних дієт з виключенням горіхів, шоколаду, бобових, шпинату тощо;
- дефіциту елемента у ґрунті;
- хронічних стресів;
- захворювань шлунково-кишкового тракту;
- ендокринних порушень, – що виявляються у 75-80 % випадків.

Клінічними проявами дефіциту Mg у хворих на АД можуть бути:

- головні болі, швидка втома, зниження розумової працездатності;
- приєднання піокової, грибкової інфекції, як прояв вторинного імунодефіциту.

При зниженні внутрішньоклітинного Mg мембранні калієві канали втрачають свою вибірковість, що викликає падіння внутрішньоклітинного вмісту калію. При цьому збільшується мембранний потенціал спокою, порушуються процеси деполяризації, реполяризації, передачі активного потенціалу. На фоні гіпомагніємії всередині клітини розвиваються гіпокаліємія та гіперкальціємія, що викликає порушення функцій саркоплазматичного ретикулула і зміни активності Ca -АТФ-ази, яка у нормальних умовах забезпечує виведення кальцію із клітини, тобто виникає дестабілізація клітинної мембрани [2].

Mg проявляє швидку вазодилатуючу дію. У мембрані гладком'язових клітин судин Mg

блокує вхід Ca^{2+} , що призводить до зниження периферичного та центрального судинного опору, дилатації судин при наявності їх спазму. У мікромольних концентраціях Mg інгібує вазоконстрикцію артеріол гладкої мускулатури. Він діє у 2-5 разів слабше антагоністів кальцію, однак виявляє універсальний вплив на різні види кальцієвих каналів, що дозволяє використовувати його в якості неспецифічного блокатора [3, 6].

Гіпомагніємія представляє собою більш серйозну проблему, ніж гіпермагніємія, з точки зору як дії на організм, так і її нормалізації. Для корекції дефіциту Mg при АД оптимальним, на наш погляд, є «Магнерот» – природний та

фізіологічний антагоніст Ca , який, на відміну від інших препаратів цієї групи, конкурує з ним на всіх рівнях клітини (мембрана, мітохондрії, скорочувальні елементи і міоплазма) [6].

Призначення хворим на АД на фоні комплексної терапії «Магнероту» і «Три-Ві Плюс» сприяло покращенню клінічного перебігу дерматозу:

- значне покращення перебігу дерматозу виявлено у 26 (68,4 %) хворих;
- покращення – у 11 (28,9 %);
- відсутність ефекту – у одного хворого (2,6 %).

Динаміка лабораторних показників у хворих на АД під впливом лікування приведена в табл. 2.

Таблиця 2 - Активність ферментів АОС в еритроцитах та рівень магнію і кальцію ($M \pm m$) в сироватці крові та еритроцитах хворих на atopічний дерматит після лікування

№	Показники	Розмірність	Хворі на АД після лікування		Хворі до лікування, $n = 38$
			1 група, $n = 20$	2 група, $n = 18$	
1	СОД	(ум. од)/(мгHb)	3,10±0,74**	1,56±0,40	1,40±0,40
2	ГП	(ммоль)/(гHb×хв)	1,40±0,18	1,17±0,08	1,22±0,13
3	Mg заг. сир.	ммоль/л	0,91±0,08**	0,62±0,07	0,65±0,11
4	Mg еритр.	ммоль	0,25±0,03**	0,16±0,07	0,165±0,08
5	Ca заг. сир.	ммоль/л	1,77±0,14	1,81±0,26	1,68±0,27
6	Ca^{2+} сир.	ммоль/л	0,77±0,10	0,79±0,11	0,73±0,14
7	Ca еритр.	ммоль	0,215±0,092	0,245±0,06	0,296±0,107
8	Ca/Mg сир.	-	1,94±0,17*	2,91±0,37	2,58±0,41
9	Ca/Mg еритр.	-	0,87±0,08**	1,56±0,11*	2,51±0,36

Примітка: Відмінності достовірні між показниками у хворих і здорових осіб при:

* – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$.

У процесі терапії у хворих на АД 1 групи відмічалось:

- підвищення рівня Mg загального сироватки та еритроцитів;

- підвищення рівня Ca загального та Ca^{2+} сироватки;

- зменшення Ca еритроцитів по відношенню до вмісту катіонів до лікування.

При цьому значення співвідношення Ca/Mg еритроцитів зменшилося у 2,8 разу. Також нормалізувався вміст ГП; незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між вмістом СОД до і після терапії, цей показник залишався незначно пониженим.

У пацієнтів 1 групи вже на 5-7-й дні зникли свербіж, мокнуття, кірочки, сухість шкіри, зменшилися еритема, інфільтрація та вираженість

ліхеніфікації. Усі хворі відмічали покращення настрою, сну, апетиту, підвищення працездатності.

У хворих 2 групи, які лікувалися за традиційним методом, значно затримувалося розрешення клінічної картини, поліпшення стану хворих відмічалось лише на 10-12-й дні лікування. Не відмічалось достовірних відмінностей між показниками активності ферментів АОС у хворих цієї групи до і після лікування.

Висновок. Застосування в комплексній терапії «Три-Ві Плюс» і «Магнероту» сприяло покращенню клінічного перебігу дерматозу, позитивній динаміці виявлених у хворих на АД метаболічних порушень та нормалізації дисбалансу біогенних макроелементів. Це дозволило підвищити якість життя хворих та уникнути поліпрагмазії, що досить актуально при АД.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Адашкевич В.П., Дуброва В.П.* Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 51-56.
2. *Андреанова М.Ю.* Кальций крови и его фракции // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 1. – С. 61-65.
3. *Андреанова М.Ю., Дементьева И.И., Мальцева А.Ю.* Магний и его баланс // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 73-75.
4. *Атопичний дерматит у дітей / М.Л. Аряев, В.А. Клименко, А.І. Кожем'яка, В.О. Фьоклін.* – К., 2006. – 88 с.
5. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – С. 51-56.
6. *Болотная Л.А., Качук Ю.В.* Использование препаратов магния в комплексной терапии атопического дерматита // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 119-123.
7. *Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Котюжинский А.Л. и др.* Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 197- 200.
8. *Исаков С.А., Амозова И.В., Белотелова Л.К., Колобаев В.И.* Активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы у больных атопическим дерматитом и хронической экземой как показатель свободнорадикального статуса крови // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 4. – С. 23-24.
9. *Качук Ю.В.* Застосування препаратів «Глутаргін» і «Три-Ві Плюс» у комплексній терапії атопічного дерматиту // Проблеми медичної науки та освіти. – 2007. – № 1. – С. 74-76.
10. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике: Справочник. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 302 с.
11. *Мавров І.І., Волкославська В.М., Гутнев О.Л., Денисенко О.І.* Забруднення атмосфери та захворюваність алергодерматозами в східному та західному регіонах України // Мат. науково-практичної конференції «Захворюваність та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість». – Київ, 2003. – С. 66-69.
12. *Сергеев Ю.В.* Атопический дерматит. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике // Медицина для всех. – 2001. – № 2 (19). – С. 2-8.
13. *Скальный А.В.* Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: ОНИКС 21 век, МИР, 2004. – 215 с.
14. *Школьникова М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А.* Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. – М: Медпрактика-М., 2002. – 142 с.
15. *Шмелькова Е.С.* Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная система при атопическом дерматите // Вісн. морської медицини. – 1999. – № 3. – С. 59-60.
16. *Arima M., Shimizu Y. S.* Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test // J. Dermatol. - 2005. – Vol. 32, No 3. – P. 160-168.
17. *Atopic eczema: what's new? / M. Mohrensclagen, U. Darsow, C. Schnopp C. et al // J. ADV. - 2006. – Vol. 20, No 5. - P. 503-513.*
18. *Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association / B. Ma, A.B. Lawson, A.D. Liese et al // Am. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 164, No 5. – P. 449-458.*