

УДК 616.5-022.7(616-008.8+576.3)

**ЛІГАНД-РЕЦЕПТОРНІ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ МІКОЗАХ СТОП З
АЛЕРГІДАМИ**

Гладчук В. Є., кандидат медичних наук

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Сучасні дослідження різноманітних систем організму людини свідчать про надзвичайну важливість ліганд-рецепторних зв'язків як за фізіологічних умов, так і при розвитку патологічних станів. Список лігандів постійно розширюється і на сьогодні вдалося з'ясувати низку нових механізмів, де їх порушення можуть відігравати роль, у тому числі – при патології шкіри. Метою дослідження було з'ясувати функціональний стан ліганд-рецепторних взаємодій біоелементів та ферментів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на мікози стоп без проявів та з різними проявами алергидів на шкірі. Обстежено комплексно клінічними та лабораторними методами 80 гірників вугільних шахт, які страждали на мікози стоп більше 1 року. Діагноз мікозу стоп у хворих підтверджено бактеріоскопічними та бактеріологічними методами. З метою встановлення ліганд-рецепторних взаємодій між біоелементами та ферментами, відповідальними за процеси ПОЛ, використовувались методи атомно-емісійного спектрального аналізу вмісту біоелементів (у волоссі) та біохімічного дослідження вмісту у крові основних регулюючих ферментів ПОЛ (з використанням спектрофотометрії). Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету ліцензійної програми «STATISTICA ® for Windows 6.0». У хворих на неускладнені форми мікозу (епідермофітії) стоп виявлені недостовірні ($p > 0,05$) зменшення вмісту у волоссі таких біоелементів як Cu, Se, Zn, Co та Fe; при наявності алергидів та мікробної екземи ці зміни (дефіцит) були достовірними ($p < 0,05-0,001$) у порівнянні з референтними значеннями; зміни вмісту у крові ферментів ПОЛ

(рівні кон'югатів дієнових та діальдегіду малонового) були протилежного напрямку (достовірно підвищення; $p < 0,05$).

Приведені дані про наявність одночасних змін біоелементів та ферментів ПОЛ у хворих на мікози стоп підтверджують точку зору про те, що порушення ліганд-рецепторних зв'язків (у випадку відношень біоелементів та ферментів) за умов дії комплексу несприятливих факторів (зокрема – висока температура, вологість та інші) призводять до ушкодження клітин організму людини. Це дає підстави до комплексного підходу щодо проведення лікування і диспансерних заходів хворим на мікози стоп у разі їх роботи в шкідливих умовах (шахтарі).

Ключові слова: мікози стоп, біоелементи, ферменти перекисного окислення ліпідів, шахтарі.

Гладчук В. Е., кандидат медицинских наук. Лиганд-рецепторные взаимодействия при микозах стоп с аллергиями / Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина, Донецк

Современные исследования различных систем организма человека свидетельствуют о чрезвычайной важности лиганд-рецепторных связей как при физиологических условиях, так и при развитии патологических состояний. Список лигандов постоянно расширяется и на сегодняшний день удалось выяснить ряд новых механизмов, где их нарушения могут играть роль, в том числе – при патологии кожи. Целью исследования было выяснить функциональное состояние лиганд-рецепторных взаимодействий биоэлементов и ферментов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных микозами стоп без проявлений и с различными проявлениями аллергидив на коже. Обследовано комплексно клиническими и лабораторными методами 80 горняков угольных шахт, которые страдали микозы стоп более 1 года. Диагноз микоза стоп у больных подтверждено бактериоскопическим и бактериологическим методами. С целью установления лиганд-рецепторных взаимодействий между биоэлементами и ферментами, ответственными за процессы ПОЛ, использовались методы атомно-эмиссионного спектрального анализа

содержания биоэлементов (в волосах) и биохимического исследования содержания в крови основных регулирующих ферментов ПОЛ (с использованием спектрофотометрии). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета лицензионной программы «STATISTICA ® for Windows 6.0». У больных неосложненными формами микоза (эпидермофитии) стоп обнаружены недостоверные ($p > 0,05$) уменьшения содержания в волосах таких биоэлементов как Cu, Se, Zn, Co и Fe; при наличии аллегридов и микробной экземы эти изменения (дефицит) были достоверными ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с референтными значениями; изменения содержания в крови ферментов ПОЛ (уровни конъюгатов диеновых и диальдегида малонового) были противоположного направления (достоверное повышение; $p < 0,05$).

Приведены данные о наличии одновременных изменений биоэлементов и ферментов ПОЛ у больных микозами стоп подтверждают точку зрения о том, что нарушение лиганд-рецепторных связей (в случае отношений биоэлементов и ферментов) в условиях действия комплекса неблагоприятных факторов (в частности – высокая температура, влажность и другие) вызывают повреждение клеток организма человека. Это дает основания для комплексного подхода к проведению лечения и диспансерных мероприятий больным микозами стоп в случае их работы во вредных условиях (шахтеры).

Ключевые слова: микозы стоп, биоэлементы, ферменты перекисного окисления липидов, шахтеры.

Gladchuk V. E., Candidate of Medical Science. The ligand-receptor interaction in tinea pedis with allergid / Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Ukraine, Donetsk

Modern studies of various systems of the human body show the extreme importance of the ligand-receptor binding under physiological conditions as well as the development of pathological states. List of ligands is constantly expanding and today we found out a number of new mechanisms where their violation may play a role, including – in the pathology of the skin. Aim of this study was to determine the

functional state of the ligand-receptor interactions of bioelements and enzymes of lipid peroxidation (LPO) in patients without evidence of tinea pedis and various manifestations allergic skin. The study of complex clinical and laboratory methods 80 miners coal mines that have suffered tinea pedis than 1 year. Diagnosis of foot mycosis patients confirmed bacterioscopic and bacteriological methods. In order to establish the ligand-receptor interactions between the bioelements and enzymes responsible for the LPO have used techniques of atomic emission spectral analysis of the content of bioelements (hair) and biochemical studies in blood main regulatory enzymes of lipid peroxidation (using spectrophotometry). Statistical analysis was performed using licensed software package «STATISTICA ® for Windows 6.0». Patients with uncomplicated forms of mycosis (tinea) still found unreliable ($p > 0.05$) reduce the amount of hair bioelements such as Cu, Se, Zn, Co and Fe; in the presence of microbial eczema, allegrides and these changes (deficit) were significant ($p < 0.05-0.001$) compared with reference values; changes in blood lipid peroxidation enzymes (levels of diene conjugates and malondialdehyde) were opposite direction (significant increase; $p < 0.05$).

The data on the presence of simultaneous changes of bioelements and enzymes in patients with mycosis POL stop support the view that the violation of ligand-receptor bonds (in the case of bioelements and relations enzymes) under the action of a complex of unfavorable factors (in particular – high temperature, humidity and other) cause damage to the cells of the human body. This gives grounds for an integrated approach to treatment and dispensary patients with tinea pedis activities if they work in hazardous conditions (miners).

Keywords: tinea pedis, bioelements, enzymes, lipid peroxidation, the miners.

Вступ. Сучасні дослідження різноманітних систем організму людини свідчать про надзвичайну важливість ліганд-рецепторних зв'язків як за фізіологічних умов, так і при розвитку патологічних станів. Терміном ліганд (від англ. lighted – «запалювати») зазначають молекули різноманітного призначення (гормони, цитокіни, фактори росту, біоеlementи та ін.), які при

взаємодії зі «своїми» рецепторами спроможні до «запуску» спрямованих фізіологічних процесів, але які можуть носити і негативний характер за певних умов [1, с. 858; 2, с. 17-35].

Список лігандів постійно розширюється і на сьогодні вдалося з'ясувати низку нових механізмів, де їх порушення можуть відігравати роль, у тому числі – при патології шкіри [3, с. 12-27; 4, с. 54-56]. В той же час, проблема ролі ліганд-рецепторних взаємодій при розвитку запально-репаративного процесу при мікозах стоп з'ясована вкрай недостатньо. Особливо це стосується хворих з ускладненими формами перебігу дерматозу, і перш за все – за наявності алергидів, у тому числі – мікробної екземи.

Робота є фрагментом комплексної НДР Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (номер державної реєстрації – 0208U004249).

Мета роботи – з'ясувати функціональний стан ліганд-рецепторних взаємодій біоелементів та ферментів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на мікози стоп без проявів та з різними проявами алергидів на шкірі.

Матеріали та методи. Обстежено комплексно клінічними та лабораторними методами 80 гірників вугільних шахт, які страждали на мікози стоп більше 1 року і у яких, незважаючи на проведене їм раніше неодноразове стандартне лікування, процес на шкірі з'являвся знову. Діагноз мікозу стоп у хворих підтверджено бактеріоскопічними та бактеріологічними методами. З метою встановлення ліганд-рецепторних взаємодій між мікроелементами (у останні роки частіше їх зазначають як «біоеlementи») та ферментами, відповідальними за процеси ПОЛ, використовувались методи атомно-емісійного спектрального аналізу вмісту біоелементів (у волоссі) та біохімічного дослідження вмісту у крові основних регулюючих ферментів ПОЛ (з використанням спектрофотометрії). Контрольну групу складали 20 здорових чоловіків віком від 20 до 30 років. За референтні значення (норму) вважали: вміст у крові кон'югатів дієнових (КД) – $1,43 \pm 0,024$ ум. од. (в 1 мл плазми), діальдегіду малонового (ДМ) – $3,32 \pm 0,075$ нмоль/мл (ферменти ПОЛ); вміст у

волосі (в мкг/г) заліза (Fe) – $11,90 \pm 0,65$, міді (Cu) – $11,8 \pm 0,56$, цинку (Zn) – $173,8 \pm 7,23$, селену (Se) – $0,8 \pm 0,07$, кобальту (Co) – $0,11 \pm 0,01$ (метали-біоелементи). Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету ліцензійної програми «STATISTICA ® for Windows 6.0».

Результати та їх обговорення. У хворих на неускладнені форми мікозу (епідермофітії) стоп виявлені недостовірні ($p > 0,05$) зменшення вмісту у волосі таких біоелементів як Co та Fe; при наявності алергій ці зміни (дефіцит) були достовірні – $p < 0,05$ (зменшення вмісту у волосі відповідно у 1,8 та 1,2 разу), а при формуванні такого ускладнення як мікробна екзема – вміст у волосі таких хворих Co був в 2,5 разу ($p < 0,001$), а Fe – у 1,7 разу ($p < 0,05-0,01$) меншим, у порівнянні з референтними значеннями.

Згідно даних, наведених на рисунку, майже такі ж співвідношення у відповідних групах хворих спостерігались і щодо пропорційних змін кількісних значень дефіциту вмісту у волосі біоелементів Cu, Se та Zn.

Зміни вмісту у крові ферментів ПОЛ (рівні кон'югатів дієнових та діальдегіду малонового) були протилежного напрямку (достовірне підвищення; $p < 0,05$).

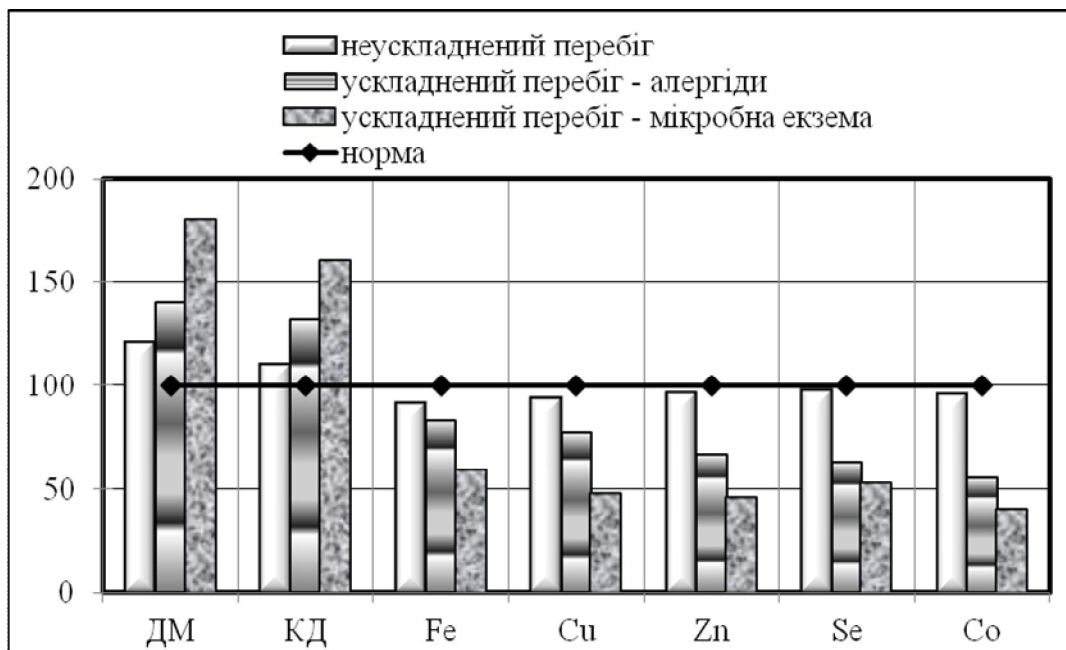


Рисунок – Вміст біоелементів (у волосі) та ферментів ПОЛ (у крові) у хворих на мікози стоп з різними варіантами перебігу захворювання (у відсотках; референтні значення/норма – 100%)

Приведені дані про наявність одночасних змін біоелементів та ферментів ПОЛ у хворих на мікози стоп підтверджують точку зору інших дослідників про те, що порушення ліганд-рецепторних зв'язків (у випадку метал-ферментних відношень) за умов дії комплексу несприятливих факторів (зокрема – висока температура, вологість та інші) призводять до ушкодження клітин організму людини [5, с. 39-88].

В той же час відомо, що для т. з. «есенціальних» мікроелементів (біоелементів), як і для багатьох інших біосполук, в організмі людини властивими є принципи взаємодії за механізмами «синергії», «дублювання», «потенціювання», а порушення вмісту одних із них нерідко супроводжуються змінами інших (взаємозалежність). При цьому деякі з них (зокрема іони Cu, Fe Mn), як і вільні радикали (що утворюються в наслідок порушень в процесах ПОЛ), можуть діяти за механізмом електронного парамагнітного резонансу. Зміни електронної структури центрального атому в металолігандних взаємодіях (зокрема це відноситься до Co та Fe), у свою чергу, впливають як на процеси активації, так і гальмування важливих біологічних процесів (що також в значній мірі залежить від рН середовища та ін.).

Порушення балансу між фізіологічними співвідношеннями концентрацій біоелементів стають вагомим чинником індукції процесів ПОЛ: зміни вмісту Zn впливають на синтез металопротеїнів, які (у свою чергу) впливають на вміст Cu; саме такі комплексні зміни концентрацій біоелементів разом із порушеннями Co, Fe, Se і провокують генерацію активних форм кисню.

В той же час, звертає на себе увагу, що у разі появи у хворих на мікози стоп еритематозно-папульозної висипки запального характеру на віддалених від основного вогнища ушкоджених ділянках шкіри (алергидів) чи ознак мікробної екземи (на гомілках), такі зміни в ліганд-рецепторних взаємодіях між біоелементами-металами і ферментами ПОЛ стають ще більш виразними.

Це може бути обумовлено іншими порушеннями ліганд-рецепторних взаємодій у все більшої кількості різноманітних клітинних систем організму (кератиноцитів, лімфоцитів, макрофагів та ін.).

Так встановлено, що порушення взаємодії молекул адгезії на поверхні кератиноцитів з рецепторами лімфоцитів є важливим механізмом патогенезу багатьох захворювань шкіри. Отримані також дані про те, що при дії певних алергенів на шкіру вони взаємодіють не тільки з опасистими клітинами, але й еозинофілами, які також несуть на своїй поверхні IgE-антитіла, і після цього відбувається активація і дегрануляція цих клітин з наступним вивільненням із них різноманітних медіаторів (субстанція Р, інтерлейкіни (IL)-1 та 6, хемокіни). Це сприяє подальшій міграції до вогнища патологічного процесу імунокомпетентних клітин, що й підтримує запальну реакцію. Ці ж клітини приймають участь в реалізації патогенного впливу на шкіру стресових ситуацій. Але на поверхні опасистих клітин присутні і рецептори до IgE, а результатом взаємодії між ними, знову ж таки, є вивільнення вищезазначених біологічно активних сполук з набуттям запальним процесом рис алергічного характеру [6, с. 10-18; 7, с. 1-7; 8, с. 5-15].

Крім впливу на початок запалення ліганд-рецепторні взаємодії можуть регулювати і репаративні процеси (у тому числі – в шкірі). Зокрема, т. з. «нейтрофільні» цитокіни, звільняючись з цих клітин, взаємодіють з відповідними рецепторами на поверхні фібробластів та лімфоцитів і стимулюють секрецію ними факторів росту, які впливають на проліферативну активність клітин, що забезпечують репарацію. Своєрідний набір рецепторів, які мають специфічні лімфоцити шкіри (що обумовлено їх тропністю до неї), та повний набір цитокінів, які вони продукують, реалізують ліганд-рецепторні взаємодії, які дозволяють цим клітинам приймати участь і в різноманітних реакціях, які забезпечують репараційну складову запально-репаративного процесу в шкірі. В здоровій шкірі всі екстравааскулярні лімфоцити відносяться до Т-клітинного типу і більшість із них експресують α - β -рецептор, знаходяться в активованому стані та мають HLA-DR та IL-2 рецептори. В шкірі, окрім

названих дермальних лімфоцитів, є приблизно така ж кількість CD4-хелперіндукованих та CD8-супресор/цитотоксичних лімфоцитів [9, с. 492-497; 10, с. 41-55].

Міграція клітин як з периферичної крові до шкіри, так і в подальшому, регулюється взаємовідносинами активних молекул, розташованих на лімфоцитах, ендотеліюцитах, кератиноцитах та інших клітинах. До таких молекул на поверхні лімфоцитів відноситься CLA (лімфоцитасоційований антиген шкіри), а також – LFA-1 (функціонально асоційований антиген), ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії) – мають кератиноцити та ендотеліюцити; ELAM-1 (молекула ендотеліальної клітиннолейкоцитарної адгезії) та P- і E-селектинів на ендотеліюцитах.

Як у разі місцевої шкірно-специфічної антигенної стимуляції, так і при неспецифічній травмі чи запаленні, продукуються локальні цитокіни (IL-1, IF γ , TNF α), які регулюють сімейства молекул селектинів та імуноглобулінів, і тому ефекторні лімфоцити з рецепторами до цих макромолекул залучаються локально (шляхом зв'язування або діapedезу в шарах дерми та епідермісу) та ініціюють Т-клітинноопосередковану імунну відповідь.

На відміну від більшості Т-клітин, що використовують для експресії своїх рецепторів α - та β -гени, є й такі, експресія рецепторів яких контролюється γ - та Δ -генами. У багатьох із цих останніх клітин відсутні як CD4+, так і CD8+ рецептори (т. з. «double negative T-cells»), і їх відмінністю є спроможність розпізнавати як антигени, презентовані з CD1a антигеном, так і небілкові антигени на клітинах Лангерганса, мікобактеріальні антигени та білки теплового шоку.

Кератиноцити володіють унікальними ауто- та паракринним механізмами регуляції експресії рецепторів на клітинах-мішенях, якими можуть бути як сусідні кератиноцити, так і лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, фібробласти, гладком'язеві клітини (за рахунок накопиченого «прозапального» IL-1 та наступного його викиду після дії певного стимула). За іншим механізмом кератиноцити можуть впливати на притік та відтік клітин до/з шкіри – завдяки

селективній експресії різноманітних молекул адгезії і їх взаємодії з рецепторами лімфоцитів («ICAM-1» – «LFA-1») та утворенням кон'югатів. Третім механізмом (окрім синтезу цитокінів та експресії молекул адгезії), за допомогою якого кератиноцити приймають участь в клітинноопосередкованій імунній відповіді, є їх безпосередній вплив за рахунок експресії МНС-молекул класу II (за фізіологічних умов – МНС класу I). При запаленні шкіра інфільтрується лімфоцитами, які секретують IF γ , що й призводить до індукції транзиторної експресії антигенів МНС II класу на поверхні кератиноцитів.

При запаленні шкіри і її пошкодженні під дією бактеріальних гіалуронідаз та вільних радикалів утворюються низькомолекулярні фрагменти гіалуронової кислоти, які володіють як прозапальними, так і імуностимулюючими властивостями. Тетра- та олігосахариди гіалуронової кислоти в місці ушкодження зв'язуються з низкою рецепторів – CD44 (основний рецептор гіалуронової кислоти на поверхні клітин); RHAMM (гіаладгерин-функціональний рецептор, який є на поверхні, в цитозолі і ядрі різних клітин, у тому числі – ендотеліоцитів); LYVE-1 (рецептор гіалуронана 1 ендотелію лімфатичних судин); TLR2 та TLR4 (Toll-подібні рецептори, що експресуються моноцитами, дендритними клітинами і лімфоцитами). Після зв'язування відбувається внутрішньоклітинна індукція прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α), макрофагальних прозапальних білків (1a та 1b), білка хемотаксису моноцитів 1. В наступному розвивається каскад реакцій запалення [11, с. 339-348]. Малі фрагменти гіалуронової кислоти (тетра- та гексасахариди) призводять до збільшення розмірів дендритних клітин та збільшують продукцію ними цитокінів IL-1 β , TNF α , IL-12 [12, с. 1863-1870].

В той же час, гіалуронова кислота володіє протизапальними ефектами – підтримує імунну толерантність, сприяє індукції регуляторних Т-клітин, пригнічує фагоцитарну активність моноцитів та реакцію антиген-антитіло, запобігає активації лімфоцитів [13, с. 7938-7943].

На думку Э. Чепель и соавт. [14, с. 26-27] не випадково, що найбільш типовою локалізацією тканьових макрофагів в шкірі є місця, які є потенційною

«стартовою площадкою» для агресії з боку патогенів. До факторів, які активують макрофаги, відносять цитокіни та речовини, які спроможні вступати в ліганд-рецепторні взаємодії з ними – IgG (зв'язується з FcγR), бактеріальний ендотоксин та інші компоненти мікроорганізмів (розпізнаються Toll-подібними рецепторами), а також – гуморальні медіатори запалення та бактеріальні полісахариди (розпізнаються такими специфічними рецепторами як C5a). У відповідь на такі зв'язування макрофаг синтезує та секретує «свої» TNFα та IL-1 і стає «ключовим диригентом» подальших подій запально-репаративного процесу.

Вищезазначене дає підстави до комплексного підходу щодо проведення лікування і диспансерних заходів хворим на мікози стоп у разі їх роботи в шкідливих умовах (шахтарі).

Висновки. Перспективи подальших досліджень. Умови професійної діяльності шахтарів сприяють розвитку у них мікозів стоп, а також розладам ліганд-рецепторних взаємодій (зокрема, у відношеннях між біоелементами та ферментами перекисного окислення ліпідів). У разі використання стандартної терапії у значної частини пацієнтів цей патофізіологічний механізм захворювання розповсюджується на різноманітні клітинні системи організму, що нерідко клінічно проявляється алергідами на шкірі. Перспективою подальших досліджень може стати використання комплексного впливу на вищезазначені порушення ліганд-рецепторних взаємодій та з'ясування механізмів дії такого лікування.

Література:

1. Гистология (введение в патологию) / ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2005. – 960 с.
2. Скальный А. В. Биозлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М. : Мир, 2004. – 272 с.
3. Металлы при остеоартрозе / ред. О. В. Синяченко. – Донецк : Норд-Пресс, 2008. – 404 с.

4. Зайченко Я. О. Мікроелементний склад організму при дерматопатіях токсичного походження у дітей / Я. О. Зайченко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2008. – № 1-2 (11). – С. 54-56.
5. Медицинская микробиология: учебное пособие / ред. В. И. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.
6. Боровик Т. Э. Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова, С. Н. Дарчия [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 10-18.
7. Казмирчук В. Е. Иммунная система кожи и клинические кожные «маски» иммунодефицитных заболеваний / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 1. <http://kiai.com.ua/article/280.html>
8. Михайлова Н. П. Иммуотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии / Н. П. Михайлова, И. В. Кочурова, В. В. Базарный // Мезотерапия. – 2012. – № 1 (17). – С. 5-15.
9. Белова О. В. Иммунологическая функция кожи и нейроиммунокожная система / О. В. Белова, В. Я. Арион // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 492-497.
10. Белова О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О. В. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41-55.
11. Goueffic Y. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated P13K-dependent Rac activation / Y. Goueffic, C. Guilluy, P. Guerin [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – V. 72. – P. 339-348.
12. Termeer C. C. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells / C. C. Termeer, J. Hennies, U. Voith [et al.] // J. Immunol. – 2000. – V. 165. – P. 1863-1870.
13. Bollyky P. L. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors / P. L. Bollyky, R. P. Wu, B. A. Falk [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – V. 108. – P. 7938-7943.

14. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден ; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

References:

1. Gistologiya (vvedenie v patologiyu) / red. E. G. Ulumbekova, Yu. A. Chelyisheva. – М. : GEOTAR MEDITSINA, 2005. – 960 s.
2. Skalnyiy A. V. Bioelementyi v meditsine / A. V. Skalnyiy, I. A. Rudakov. – М. : Mir, 2004. – 272 s.
3. Metallyi pri osteoartroze / red. O. V. Sinyachenko. – Donetsk : Nord-Press, 2008. – 404 s.
4. Zaychenko Ya. O. Mikroelementniy sklad organizmu pri dermatopatiyah toksichnogo pohodzhennya u dltey / Ya. O. Zaychenko // Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. – 2008. – № 1-2 (11). – S. 54-56.
5. Meditsinskaya mikrobiologiya: uchebnoe posobie / red. V. I. Pokrovskogo. – М. : GEOTAR-Media, 2008. – 768 s.
6. Borovik T. E. Kozha kak organ immunnoy sistemyi / T. E. Borovik, S. G. Makarova, S. N. Darchiya [i dr.] // Pediatriya. – 2010. – № 2. – S. 10-18.
7. Kazmirchuk V. E. Immunnaya sistema kozhi i klinicheskie kozhnyie «maski» immunodefitsitnyih zabolevaniy / V. E. Kazmirchuk, D. V. Maltsev // Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. – 2009. – № 1. <http://kiai.com.ua/article/280.html>
8. Mihaylova N. P. Immunotropnyie efektyi gialuronovoy kislotyi v dermatologii / N. P. Mihaylova, I. V. Kochurova, V. V. Bazarnyyi // Mezoterapiya. – 2012. – № 1 (17). – S. 5-15.
9. Belova O. V. Immunologicheskaya funktsiya kozhi i neyroimmunokozhnaya sistema / O. V. Belova, V. Ya. Arion // Allergologiya i immunologiya. – 2006. – Т. 7, № 4. – S. 492-497.

10. Belova O. V. Rol tsitokinov v immunologicheskoy funktsii kozhi / O. V. Belova, V. Ya. Arion, V. I. Sergienko // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. – 2008. – № 1. – S. 41-55.
11. Goueffic Y. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated P13K-dependent Rac activation / Y. Goueffic, C. Guilluy, P. Guerin [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – V. 72. – P. 339-348.
12. Termeer C. C. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells / C. C. Termeer, J. Hennies, U. Voith [et al.] // J. Immunol. – 2000. – V. 165. – P. 1863-1870.
13. Bollyky P. L. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors / P. L. Bollyky, R. P. Wu, B. A. Falk [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – V. 108. – P. 7938-7943.
14. Osnovy klinicheskoy immunologii / E. Chepel, M. Heyni, S. Misbah, N. Snovden; per. s angl. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 416 s.