

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ РОЛЬ В КОЖЕ

THE PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF MELATONIN IN THE BODY AND ITS HOMEOSTATIC ROLE IN THE SKIN

**V. Sergeeva
E. Luzikova
D. Erkenov
L. Oganesian.**

Summary. In this review, we consider current views on the role of melatonin in the body and the pathogenesis of various human diseases. As recent studies show, melatonin is an important link in the pathogenesis of various diseases, including skin diseases. Melatonin stimulates the differentiation of human epidermal cells, stimulates the synthesis of cutaneous collagen, is involved in the regulation of the cycle of hair development, skin pigmentation, affects the speed and quality of wound healing. Thus, melatonin plays a leading role in creating a skin barrier. Studies in recent years show the association of melatonin and skin diseases such as vitiligo, psoriasis, atopic dermatitis, the formation of keloid scars.

Keywords: melatonin; proliferation; apoptosis; fibroblasts; collagen; scarring.

Сергеева Валентина Ефремовна

Д.б.н., профессор, ЧГУ имени И. Н. Ульянова, Чебоксары

Лузикова Елена Михайловна

К.б.н., доцент, ЧГУ имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары

Эркенов Денис Арсенович

ЧГУ имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары

derkenov@inbox.ru

Оганесян Леон Вазгенович

ЧГУ имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары

Анотация. В данном обзоре рассмотрены современные представления о роли мелатонина в организме и патогенезе различных заболеваний человека. Как показывают последние исследования мелатонин является важным звеном в патогенезе различных заболеваний, в том числе и заболеваний кожи. Мелатонин стимулирует дифференцировку клеток эпидермиса человека, стимулирует синтез кожного коллагена, участвует в регуляции цикла развития волоса, пигментации кожи, оказывает влияние на скорость и качество заживления ран. Таким образом, мелатонин играет ведущую роль в создании кожного барьера. Исследования последних лет показывают связь мелатонина и таких кожных заболеваний как витилиго, псориаз, атопический дерматит, образование келоидных рубцов.

Ключевые слова: мелатонин; пролиферация; апоптоз; фибробласты; коллаген; рубцевание.

В связи с появлением особой среды обитания человека, ноосферы, возникли изменения со стороны регуляции циркадных механизмов. Искусственное ночное освещение, ночное бодрствование, нарушение сезонной ритмичности,— эти факторы снижают секрецию мелатонина, что нарушает синхронизацию циркадных ритмов. Кожа, являясь барьером между внешней и внутренней средой организма, способна к саморегуляции, в том числе и циркадной, при этом изменения зависят от возраста.

Мелатонин — нейрорепептид, нейротрансмиттер, который, помимо шишковидной железы, синтезируется в сетчатке, клетках костного мозга, тромбоцитах, коже, лимфоцитах, гардеровой железе, мозжечке и особенно в желудочно-кишечном тракте у позвоночных видов животных [10, 32]. Концентрация мелатонина в желудочно-кишечном тракте в 400 раз больше, чем в шишковидной железе [10]. Он участвует в синхронизации циркадных ритмов, оказывающий онкопротекторное [1, 12, 20], иммуностимулирующее [3, 7, 14, 26], антиоксидантное [2, 12, 21] и радиозащитное действие [19]. Экстрапинеальный мелатонин играет ключевую роль в координации физиологических и патологических функций стволовых

клеток, таких, как стимулирование пролиферации, миграции и дифференциации [37].

Мелатонин действует через разные молекулярные пути. Рецепторы к нему были обнаружены в сердце, артериях, надпочечниках, почках, легких, печени, желчном пузыре, тонком кишечнике, адипоцитах, яичниках, матке, молочной железе, простате и коже [16]. Помимо хорошо известных эффектов мелатонина на регуляцию ритмов сна, этот нейрорепептид синхронизирует центральные биологические часы, расположенные в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, для стабилизации физиологических функций организма [28]. Антиоксидантные свойства мелатонина проявляются следующим образом: уменьшается выделение соляной кислоты в желудке, нивелируются окислительные эффекты желчных кислот на кишечный эпителий, а также увеличивается выделение бикарбоната двенадцатиперстной кишки через его действие на рецепторы MT2, эта щелочная секреция является важным механизмом защиты двенадцатиперстной кишки от желудочной кислоты). Под действием мелатонина увеличивается регенерационная способность эпителия желудочно-кишечного тракта и микроциркуляция в нем [34].

Для определения потенциала токсичности мелатонина, для фармакологических концентраций, были проведены испытания на разных животных. Дозы мелатонина, протестированные *in vivo*, были следующими: 10–250 мг/кг у мышей, 100–200 мг/кг у крыс или даже 800 мг/кг у мышей, кроликов, кошек и собак. Считается, что дозы до 0,1 мг/кг, вводимые перорально, являются эффективными и соответствуют минимальному уровню физиологической дозы мелатонина. Сообщалось, что мелатонин при дозе до 250 мг/кг не считается токсичным [36].

Мелатонин известен своей ролью в регуляции массы тела млекопитающих, регулируя содержание в организме с возрастом жировой ткани, в которой есть рецепторы MT2. Кроме того, мелатонин способствует дифференциации клеток остеобластов и увеличению костной массы [34].

У больных эпилепсией снижается ночная секреторная активность шишковидной железы, при этом у больных с частыми приступами отмечаются более низкие уровни мелатонина.

Таким образом, в результате подобных сдвигов складывающаяся в организме это может быть одной из причин повышенной генерации в мозговой ткани свободных радикалов, которая неизменно сопутствует эпилептическому процессу, поэтому мелатонин рекомендуют добавлять к базисной противосудорожной терапии и в связи с наличием у него нейропротективных свойств как ингибитора глутаматных рецепторов и активатора ГАМК-рецепторов [4].

Большие дозы мелатонина уменьшают вес и подавляют рост клеток щитовидной железы, уменьшают поглощение железой радиоактивного йода. Скорость секреции тиреоидных гормонов увеличивается после эпифизэктомии, введение мелатонина уменьшает скорость секреции тироксина [5].

Мелатонин оказывает прямое регуляторное действие на иммунную систему, стимулируя продуцирование цитокинов и интерлейкинов (IL-2, IL-6, IL-12) [33].

Мелатонин повышает устойчивость к психоэмоциональному стрессу. В исследованиях влияния мелатонина на предоперационную и послеоперационную тревогу у взрослых, было доказано уменьшение тревожного состояния [24].

В последнее десятилетие активно исследуются герпротекторные свойства мелатонина [3, 9, 11]. Многократные исследования показали, что регулярное введение пептидов тимуса и эпифиза повышает среднюю продолжительность жизни крыс и мышей на 30–40% [18].

Как любой орган кожа зависима от циркадных ритмов. И ее состояние определенно меняется как от условий внешней и внутренней среды, так и от возраста. Для того, чтобы надлежащим образом реагировать на различные воздействия, в коже имеется сложная местная нейро-иммунно-эндокринная система, включающая клетки, синтезирующие мелатонин [8]. Метаболизм мелатонина и его эндогенная продукция зависят от типа клеток и выражаются во всех трех основных клеточных популяциях человеческой кожи: кератиноцитах, меланоцитах, дермальных фибробластах. Он стимулирует дифференцировку эпидермиса человека, указывая на ключевую роль в создании кожного барьера [23]. Дермальные фибробласты демонстрируют специфическую циркадную ритмичность, которая может быть точно отрегулирована мелатонином [29]. С возрастом количество этих клеток и их синтетическая активность снижается [11], что коррелирует со снижением уровня мелатонина в крови в связи с физиологической деградацией шишковидной железы. Нарушение режима сон-бодрствование, круглосуточное освещение, также приводят к снижению пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагена и эластина.

Экспериментально он участвует во многих кожных функциях, таких как, циклизация волос и пигментация кожи, а рецепторы мелатонина экспрессируются во многих типах клеток кожи, включая кератиноциты, меланоциты и фибробласты.

Патофизиология процесса старения кожи, заключающаяся в нарушении регуляции множества механизмов поддержания структурной целостности соединительных тканей, может быть сведена к изменениям в популяции фибробластов дермы, снижению их пролиферативной и биосинтетической активности, что закономерно приводит к редукции количественного и качественного состава межклеточного матрикса дермы [11, 35]. Мелатонин снижает поглощение кальция клетками, что уменьшает образование реакционноспособных видов кислорода. В процессе апоптоза гибель клеток индуцируется активацией генетически и биохимически регулируемой системой включающей молекулы (Fas, Fas-L, Вах, Caspases 2, 3, 6, 7, 8 и 9). Этот же процесс может быть ингибирован активацией антиапоптотических молекул (Bcl-2, FLIP), которые тормозят появление этих клеточных изменений. Апоптоз может инициироваться внешними раздражителями посредством активации специфических рецепторов, присутствующих на клеточной поверхности и внутриклеточным стрессом (митохондриальный путь). Эти митохондриальные изменения могут иметь решающее значение для запуска запрограммированной гибели клетки и могут облегчать транслокацию митохондриальных белков, блокирование синтеза АТФ, и увеличение продуцирования активных форм кисло-

рода. Мелатонин регулирует экспрессию рецепторов апоптоза, исключает из цитоплазмы окисляющих свободных радикалов, которые могут быть получены митохондриями, — таким образом, гормон включается в оба пути инициации апоптоза. Поскольку уровни мелатонина снижаются со старением, это приводит к ингибированию апоптоза [11]. Мелатонин может взаимодействовать с ядерными рецепторами, оказывая прямое геномное действие на экспрессию генов апоптоза и тем самым ингибируя клеточную гибель [11]. Так, мелатонин снижает уровень апоптоза кератиноцитов, модулирует экспрессию МТ2 в коже мышей, принимает участие в восстановлении ДНК [17].

Активная инсоляция кожи запускает процессы, сходные с возрастным старением: утолщается эпидермис, стимулируется апоптоз фибробластов, ухудшается синтез коллагена и эластина, что ведет к потере упругости кожи. Мелатонин способствует защите от ультрафиолетового облучения [22, 30].

Как и в фибробластах стареющей кожи, так и в коже экспериментальных животных с пинеалэктомией, скорость и качество заживления ран снижена. Мелатонин оказывает положительное влияние на заживление ран, независимо от того, применяется ли он местно или системно и улучшает качество заживления ран в стареющем организме [14, 27]. Фибробласты гипертрофированных рубцов показывают более высокую экспрессию рецепторов к мелатонину (МТ1, МТ2) чем таковые нормальной кожи, это может свидетельствовать о повышенном восприятии фибробластами рубца мелатонина, что в свою очередь может быть связано с проколлагеновыми белками, влияющими на образование рубцовой ткани [38]. Мелатонин увеличивает экспрессию генов проколлагена в фибробластах [6, 8, 15].

Имеются сведения о роли мелатонина в патогенезе кожных заболеваний. Витилиго — заболевание неясной этиологии и патогенеза, характеризующееся исчезнове-

нием эпидермальных или фолликулярных меланоцитов [25]. Предложена новая объединяющая гипотеза для этиологии витилиго, что окончательное разрушение меланоцитов при витилиго является следствием каскада реакций, инициированных дисрегуляцией меланогенеза, вызванной активацией мелатонинового рецептора [31].

Мелатонин играет роль в этиологии и лечении некоторых дерматозов, например, атопической экземы, псориаза и злокачественной меланомы [18]. Многие ученые отводят важную роль в патогенезе псориаза нарушениям липидного обмена и рассматривают псориаз как своеобразный липоидоз кожи. Мелатонин применяют в терапии псориаза в качестве средства, улучшающего регенеративные процессы в эпидермисе [13].

Образование келоидных рубцов является важной проблемой современной хирургии и дерматологии. Келоид — одна из разновидностей патологических рубцов кожи, является результатом дисрегенерации дермы. Обнаружена зависимость между келоидогенезом и количеством меланина в кератиноцитах [6].

Влияние мелатонина на организм велико и не ограничивается циркадными часами. Способность мелатонина оказывать антиоксидантное, иммуностимулирующее, противоопухолевое действие, участвовать в патогенезе неврологических заболеваний дает возможность рассуждать о взаимосвязи данного нейрпептида со «старческими болезнями». Геропротекторное влияние мелатонина и его роль в регуляции процессов, происходящих в коже с возрастом, не вызывает сомнений.

Несмотря на то, что за последние годы накоплен значительный объем фактических данных о роли мелатонина в организме человека, и в коже, в частности, однако по-прежнему недостаточно изучены механизмы регуляции регенеративных процессов, участие в иммунных процессах кожи, в реакциях кожи на внешние стрессовые раздражители.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян, Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиологических наук. — 2012. — Т. 43, № 3. — С. 82–100.
2. Беспятых, А. Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А. Ю. Беспятых, О. В. Бурлакова, В. А. Голиченков // Успехи современной биологии. — 2010. — Т. 130, № 5. — С. 487–496.
3. Князькин, И. В. Экстрапинеальный мелатонин в процессах ускоренного и преждевременного старения у крыс / И. В. Князькин // Успехи геронтологии. — 2008. — Т. 21, № 1. — С. 80–82.
4. Левин, И. Я. Мелатонин и неврология / И. Я. Левин // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 24 — С. 1851.
5. Мальцева, Л. И. Возможности применения мелатонина для коррекции различных патологических состояний / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова, Г. Х. Гарипова, Ф. А. Фаттахова // Практическая медицина. — 2007. — № 1(20) — С. 16–18.
6. Ставицкий, С. А. Причины образования келоидных рубцов / С. А. Ставицкий // Актуальные проблемы современной медицины. — 2009. — Т. 9, № 4 — С. 275–276.

7. Хавинсон, В. Х. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, Е. О. Кукунова, О. А. Орлова // Успехи физиологических наук. — 2016. — Т. 47, № 2 — С. 62–76.
8. Slominski, A. T. Local Melatoninergic System as the Protector of Skin Integrity / A. T. Slominski, K. Kleszczyński, I. Semak, Z. Janjetovic, M. A. Zmijewski, T. K. Kim, R. M. Slominski, R. J. Reiter, T. W. Fischer // *Int J Mol Sci.* — 2014. — Vol. 15, N10 — P. 17705–17732. doi: 10.3390/ijms151017705
9. Baeza, I. Improvement of leucocyte functions in ovariectomised aged rats after treatment with growth hormone, melatonin, oestrogens or phyto-oestrogens / I. Baeza, C. Alvarado, P. Alvarez, V. Salazar, C. Castillo, C. Ariznavarreta, J. A. Fdez-Tresguerres // *J Reprod Immunol.* — 2009. — Vol. 80, N1–2. — P. 70–79. doi: 10.1016/j.jri.2009.02.002
10. Bubenik, G. A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance / G. A. Bubenik // *Dig Dis Sci.* — 2002. — Vol. 47, N10. — P. 2336–2348. PMID: 12395907
11. Ferreira, Cda S. Melatonin: cell death modulator / Cda S. Ferreira, C. C. Maganhin, Rdos S. Simões, M. J. Girão, E. C. Baracat, J. M. Soares-Jr // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2010. — Vol. 56, N6. — P. 135–142. doi.org/10.1590/S0104-4230201000600024
12. Cerezo, A. B. Inhibition of VEGF-Induced VEGFR-2 Activation and HUVEC Migration by Melatonin and Other Bioactive Indolic Compounds / A. B. Cerezo, R. Hornedo-Ortega, M. A. Álvarez-Fernández, A. M. Troncoso, M. C. García-Parrilla // *Nutrients.* — 2017. — Vol. 9, N3. doi: 10.3390/nu9030249
13. Cikler, E. The protective effects of melatonin against water avoidance stress-induced mast cell degranulation in dermis / E. Cikler, F. Ercan, S. Cetinel, G. Contuk, G. Sener // *Acta Histochem.* — 2005. — Vol. 106, N6. — P. 467–475. doi: 10.1016/j.acthis.2004.10.001
14. Drobniak, J. Regulatory influence of melatonin on collagen accumulation in the infarcted heart scar / J. Drobniak, M. Karbownik-Lewińska, A. Szczepanowska, D. Słotwińska, S. Olczak, L. Jakubowski, R. Dabrowski // *J Pineal Res.* — 2008. — Vol. 45, N3. — P. 285–290. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00588.x
15. Drobniak, J. Melatonin augments expression of the procollagen $\alpha 1$ (I) and $\alpha 1$ (III) genes in the infarcted heart scar of pinealectomized rats / J. Drobniak, S. Olczak, K. Owczarek, Z. Hrabec, E. Hrabec // *Connect Tissue Res.* — 2010. — Vol. 51, N6. — P. 491–496. doi: 10.3109/03008201003686966
16. Ekmekcioglu, C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // *Biomed Pharmacother.* — 2006. — Vol. 60, N3. — P. 97–108. doi: 10.1016/j.biopha.2006.01.002
17. Fischer, T. W. Melatonin and the hair follicle / T. W. Fischer, A. Slominski, D. J. Tobin, R. Paus // *J Pineal Res.* — 2008. — Vol. 44, N1. — P. 1–15. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00512.x
18. Fischer, T. Melatonin in dermatology. Experimental and clinical aspects / T. Fischer, W. Wigger-Alberti, P. Elsner // *Hautarzt.* — 1999. — Vol. 50, N1. — P. 5–11. PMID: 10068925
19. Franca, E. L. Modulatory role of melatonin on superoxide release by spleen macrophages isolated from alloxan-induced diabetic rats / E. L. Franca, N. D. Feliciano, K. A. Silva, C. K. Ferrari, A. C. Honorio-Franca // *Bratisl Lek Listy.* — 2009. — Vol. 110, N9. — P. 517–522. PMID: 19827332
20. González, A. Melatonin inhibits angiogenesis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells by downregulation of VEGF / A. González, A. González-González, C. Alonso-González, J. Menéndez-Menéndez, C. Martínez-Campa, S. Cos // *Oncol Rep.* — 2017. — Vol. 37, N4. — P. 2433–2440. doi: 10.3892/or.2017.5446
21. Gupta, S. Photoperiodic regulation of nuclear melatonin receptor ROR α in lymphoid organs of a tropical rodent *Funambulus pennanti*: role in seasonal oxidative stress / S. Gupta, C. Haldar, R. Ahmad // *J. Photochem Photobiol B.* — 2014. — N142. — P. 141–153. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.11.013
22. Izykowska, I. The protective role of melatonin in the course of UV exposure / I. Izykowska, A. Piotrowska, M. Podhorska-Okołów, M. Cegielski, M. Zabel, P. Dziegiel // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2008. — N62. — P. 23–27. PMID: 18219265
23. Kim, T. K. Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatoninergic pathway in human skin cells / T. K. Kim, K. Kleszczyński, Z. Janjetovic, T. Sweatman, Z. Lin, W. Li, R. J. Reiter, T. W. Fischer, A. T. Slominski // *FASEB J.* — 2013. — Vol. 27, N7. — P. 2742–2755. doi: 10.1096/fj.12-224691
24. Hansen, M. V. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults / M. V. Hansen, N. L. Halladin, J. Rosenberg, I. Gögenur, A. M. Moller // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015. — N4. doi: 10.1002/14651858.CD009861.pub2
25. Ortonne, J. P. Vitiligo: where do we stand? / J. P. Ortonne, S. K. Bose // *Pigment Cell Res.* — 1993. — Vol. 6, N2. — P. 61–72. PMID: 8321867
26. Ozkanlar, S. Melatonin Modulates the Immune System Response and Inflammation in Diabetic Rats Experimentally-Induced by Alloxan / S. Ozkanlar, A. Kara, E. Sengul, N. Simsek, A. Karadeniz, N. Kurt // *Horm Metab Res.* — 2016. — Vol. 48, N2. — P. 137–144. doi: 10.1055/s-0035-1548937
27. Ozler, M. Comparison of the effect of topical and systemic melatonin administration on delayed wound healing in rats that underwent pinealectomy / M. Ozler, K. Simsek, C. Ozkan, E. O. Akgul, T. Topal, S. Oter, A. Korkmaz // *Scand J Clin Lab Invest.* — 2010. — Vol. 70, N6. — P. 447–452. doi: 10.3109/00365513.2010.506926
28. Pandi-Perumal, S. R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? / S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, G. J. Maestroni, D. P. Cardinali, B. Poeggeler, R. Hardeland // *FEBS J.* — 2006. — Vol. 273, N13. — P. 2813–2838. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
29. Sandu, C. Circadian clocks in rat skin and dermal fibroblasts: differential effects of aging, temperature and melatonin / C. Sandu, T. Liu, A. Malan, E. Challet, P. Pévet, M. P. Felder-Schmittbuhl // *Cell Mol Life Sci.* — 2015. — Vol. 72, N11. — P. 2237–2248. doi: 10.1007/s00018-014-1809-7
30. Scheuer, C. Melatonin for prevention of erythema and oxidative stress in response to ultraviolet radiation / C. Scheuer // *Dan Med J.* — 2017. — Vol. 64, N6. PMID: 28566124
31. Slominski, A. Hypothesis: possible role for the melatonin receptor in vitiligo: discussion paper / A. Slominski, R. Paus, A. Bomirski // *J R Soc Med.* — 1989. — Vol. 82, N9. — P. 539–541. PMID: PMC1292300
32. Slominski, A. The cutaneous serotoninergic/melatoninergic system: securing a place under the sun / A. Slominski, J. Wortsman, D. J. Tobin // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19, N2. — P. 176–194. doi: 10.1096/fj.04-2079rev
33. Srinivasan, V. Role of melatonin in neurodegenerative diseases / V. Srinivasan, S. R. Pandi-Perumal, G. J. Maestroni, A. I. Esquifino, R. Hardeland, D. P. Cardinali // *Neurotox Res.* — 2005. — Vol. 7, N4. — P. 293–318. PMID: 16179266
34. Tordjman, S. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme, A. Charrier, E. Bellissant, N. Jaafari, C. Fougerou // *Curr Neuropharmacol.* — 2017. — Vol. 15, N3. — P. 434–443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115

35. Tresguerres, J. A. Effect of chronic melatonin administration on several physiological parameters from old Wistar rats and SAMP8 mice / J. A. Tresguerres, R. Kireev, K. Forman, S. Cuesta, A. F. Tresguerres, E. Vara // *Curr Aging Sci.* — 2012. — Vol. 5, N3. — P. 242–253. PMID: 23387890
36. Vijayalaxmi. Melatonin as a radioprotective agent: a review / Vijayalaxmi, R. J. Reiter, D. X. Tan, T. S. Herman, C. R. Thomas // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2004. — Vol. 59, N3. — P. 639–653. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.006
37. Zhang, S. Melatonin as a promising agent of regulating stem cell biology and its application in disease therapy / S. Zhang, S. Chen, Y. Li, Y. Liu / *Pharmacol Res.* — 2017. — N. 117. — P. 252–260. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.035
38. Zhang, J. C. The expression of melatonin receptor in human hypertrophic scar / J. C. Zhang, Y. F. Xie, S. J. Liu, L. B. Dai, J. P. Li // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* — 2010. — Vol. 26, N3. — P. 203–207. PMID: 20737950

© Сергеева Валентина Ефремовна, Лузикова Елена Михайловна,
Эркенов Денис Арсенович (derkenov@inbox.ru), Оганесян Леон Вагенович.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

