

Імуногістохімічні особливості хронічних гастродуоденітів у дітей із дисплазією сполучної тканини

О. М. Муквіч¹, Т. Д. Задорожна¹, О. В. Лавренчук², Т. М. Арчакова¹,
С. М. Килихевич¹

¹ДУ «Інститут акушерства педіатрії і гінекології НАМН України», м. Київ, ²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Шевченківського району м. Києва, Україна

Особливості перебігу хронічних гастродуоденітів (ХГД), що асоційовані з дисплазією сполучної тканини (ДСТ), необхідно враховувати при прогнозуванні перебігу хвороби та визначенні тактики терапії. Важливе значення має оцінювання гістохімічних та імуногістохімічних змін СО шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), як-от: експресії колагену IV типу, що дає змогу здійснити точнішу діагностику ХГД, визначити прогноз і скорегувати терапію.

Мета роботи – визначити гістохімічні та імуногістохімічні особливості СО шлунка та ДПК при ХГД у дітей із ДСТ.

Матеріали та методи. У 63 дітей із ХГД проведені гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів шлунка та ДПК. Оцінений рівень експресії Collagen Typ IV (Ab-3), (Thermo Scientific) непрямым стрептавідин-пероксидазним методом і вміст глікозаміногліканів (ГАГ) за допомогою PAS-реакції.

Результати. У більшості пацієнтів без ознак ДСТ спостерігали виразне PAS-позитивне забарвлення в епітелії, OR = 7,0 (CI 1,14–42,971), а діти, в яких ХГД перебігає на тлі ДСТ, у 87,5 % демонструють її зниження або відсутність. Найбільша частота дітей із PAS-негативною реакцією встановлена у групах із вираженими проявами ДСТ. У дітей із поєднаною патологією інтенсивність експресії колагену IV типу у БМ поверхнього епітелію та епітелію залоз перевищує показник у дітей без ознак дисплазії в 1,72 раза ($p = 0,003$), а щодо розповсюдженості – в 1,6 раза ($p = 0,009$).

Висновки. Найбільша кількість дітей із PAS-негативною реакцією встановлена в групах із вираженими проявами ДСТ, що визначає порушення слиноутворення, зниження муцинів і мукоїдів, зміни фізико-хімічних властивостей слизу з формуванням слизової дистрофії, що в умовах зниження регенерації епітелію призводить до її атрофії. При ХГД у дітей із ДСТ експресія колагену IV типу у БМ поверхнього епітелію та епітелію залоз перевищує показник у дітей без ознак дисплазії в 1,72 раза, а щодо розповсюдженості – в 1,6 раза, що визначає порушення будови епітеліальних, судинних БМ і стає однією з головних причин прогресування фіброзу.

Ключові слова:

діти, дисплазія сполучної тканини, гастродуоденіт, глікозаміноглікани, колаген IV тип.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 305–309

DOI:
10.14739/2310-1237.2017.3.118734

E-mail:
ov.lavrenchuk@gmail.com

Иммуногистохимические особенности хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани

Е. Н. Муквич, Т. Д. Задорожная, О. В. Лавренчук, Т. Н. Арчакова, С. Н. Килихевич

Особенности течения хронических гастродуоденитов (ХГД), ассоциированных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), необходимо учитывать при прогнозировании течения болезни и определении тактики терапии. Важное значение имеет оценка гистохимических и иммуногистохимических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а именно: экспрессия коллагена IV типа, что позволит провести более точную диагностику ХГД, определить прогноз и скорректировать терапию.

Цель работы – определить гистохимические и иммуногистохимические особенности СО желудка и ДПК при ХГД у детей с ДСТ.

Материалы и методы. У 63 детей с ХГД проведены гистологические, гистохимические и иммуногистохимические исследования биоптатов желудка и ДПК. Оценены уровень экспрессии Collagen Typ IV (Ab-3), (Thermo Scientific) непрямым стрептавідин-пероксидазным методом и содержание глікозаміногліканів (ГАГ) с помощью PAS-реакции.

Результаты. У большего количества пациентов без признаков ДСТ наблюдалась отчетливая PAS-положительная окраска в эпителии, OR = 7,0 (CI 1,14–42,971), а дети, у которых ХГД протекает на фоне ДСТ, в 87,5 % демонстрируют ее снижение или отсутствие. Наибольшая частота детей с PAS-отрицательной реакцией установлена в группах с выраженными проявлениями ДСТ. У детей с сочетанной патологией интенсивность экспрессии коллагена IV типа в БМ поверхностного эпителия и эпителия желез превышает показатель у детей без признаков дисплазии в 1,72 раза ($p = 0,003$), а по распространенности – в 1,6 раза ($p = 0,009$).

Выводы. Наибольшее количество детей с PAS-отрицательной реакцией установлено в группах с выраженными проявлениями ДСТ, что определяет нарушение слизеобразования, снижение муцинов и мукоидов и изменения физико-химических свойств слизи с формированием слизистой дистрофии, в условиях снижения регенерации эпителия приводит к ее атрофии. При ХГД у детей с ДСТ экспрессия коллагена IV типа в БМ поверхностного эпителия и эпителия желез превышает показатель у детей без признаков дисплазии в 1,72 раза, а по распространенности – в 1,6 раза, что определяет нарушение строения эпителиальных, сосудистых БМ и является одной из главных причин прогрессирования фиброза.

Ключевые слова:

дети, дисплазия соединительной ткани, гастродуоденит, глікозаміноглікани, коллаген IV тип.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 305–309

Key words:

children,
connective tissue
diseases gastritis
hypertrophic,
gastro-duodenitis,
glycosaminoglycans,
collagen type IV.

Pathologia

2017; 14 (3), 305–309

Immuno-histochemical features of chronic gastro-duodenitis in children with connective tissue dysplasia

O. M. Mukvich, T. D. Zadorozhnaja, O. V. Lavrenchuk, T. N. Archakova, S. M. Kylyhevych

Better predicting the outcome of chronic gastro-duodenitis (CGD) and plan therapeutic intervention in children with connective tissue dysplasia (CTD) requires the accurate account of the pathological processes associated with CTD. Evaluations of histochemical and immune-histochemical changes in the small intestinal (SI) and stomach mucosa, particularly changes in collagen IV expression, improve the diagnostics of chronic CGD and predicting the disease outcome, providing a rationale for therapy approaches.

The aim of research: to define histochemical and immuno-histochemical characteristics of stomach and duodenal mucus in children with CGD combined with CTD.

Materials and methods. Stomach and SI biopsies from 63 children with CTD were examined using histological, histochemical and immune-histochemical approaches. Collagen Type IV (Ab-3) expression in each group was measured indirectly via streptavidin-peroxidase assay (Thermo Scientific), while the content of neutral glycosaminoglycans was examined by PAS-staining.

Results. Most patients without CTD have elevated PAS-reaction OR = 7.0 (CI 1.14–42.971), when 87.5 % of children with CGD on a CTD background show significant decrease or absence of PAS-positive staining. The highest number of children with PAS-negative staining was identified in the groups with pronounced CTD. In children with the combined pathologies, the intensity of Collagen IV expression in BM of surface and glandular epithelium is 1.72 times ($P = 0.003$) higher than in children without dysplasia while its spread is also 1.6 times higher ($P = 0.009$)

Conclusions. The greatest number of children having PAS-negative staining was found in a group with well manifested CTD, which reflects the changes in saliva production, the decrease in mucins and mucoids, and also changes in physicochemical properties of the mucus that lead to a true mucus dystrophy. In children having CGD combined with CTD, the Collagen IV expression in BM of surface and glandular epithelium is 1.72 times higher than in children without dysplasia, while its spread is 1.6 times higher. This indicates the damage of epithelial and endothelial BM and is one of the major causes of fibrosis development.

В останні роки суттєво зростає кількість дітей із генетично зумовленими змінами екстрацелюлярного матриксу: порушеннями співвідношення колагенів різних типів, причини виникнення яких можуть відбуватись внаслідок аномального синтезу, збірки колагену або надмірної його деградації [1]. Порушення фібрилогенезу та метаболізму сполучної тканини призводить до її трансформації, що супроводжується зниженням репарації, порушенням ангіогенезу, наслідком яких є рання хронізація запального процесу [2]. Перебіг патологічних процесів, що асоційовані з дисплазією сполучної тканини (ДСТ), має свої особливості, котрі необхідно враховувати при прогнозуванні перебігу захворювань і визначенні тактики терапії такої категорії дітей. Закономірним є негативний вплив диспластикозалежних змін на перебіг захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), який містить найбільшу кількість колагену [3]. Отже, в умовах персоніфікованого підходу до вибору терапевтичних заходів особливого значення набувають структуральні зміни слизової оболонки шлунка (СОШ) при хронічних гастроудоденітах (ХГД) у дітей, що асоціюються з дезорганізацією екстрацелюлярного матриксу.

Для дослідження механізмів пошкодження слизових оболонок шлунка та ДПК важливе значення має оцінювання гістохімічних та імуногістохімічних їхніх змін, що дає змогу не тільки здійснити точнішу діагностику ХГД, а й визначити прогноз подальшого перебігу хвороби та обґрунтувати необхідність інтенсифікації терапевтичних заходів. Визначення експресії молекул колагену IV типу, що є основним структурним елементом БМ клітин, забезпечуючи їх нерозчинність і механічну стабільність, представляє науковий і практичний інтерес [4].

Мета роботи

Визначення гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних особливостей СОШ і ДПК при ХГД у дітей із дисплазією сполучної тканини.

Матеріали і методи дослідження

У 63 дітей із морфологічно верифікованим діагнозом ХГД проведені гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів шлунка та ДПК. Біопсію взяли згідно з загальною декларацією з біоетики та прав людини, що ухвалена Генеральною конференцією ЮНЕСКО 19 жовтня 2005 року.

Залежно від ступеня диспластичних проявів (за класифікацією Т. Мілковської-Дімітрової в модифікації Л. Н. Абакумової) [5] та ефективності відповіді на терапію (згідно з протоколом), яку оцінювали за кількістю рецидивів ХГД на рік, дітей поділили на групи:

група А – діти з кількістю балів ДСТ ≤ 12 , які мали задовільну відповідь на протоколу терапію, рецидиви не частіше 1 разу на рік і не потребували стаціонарного етапу лікування;

група В – діти з кількістю балів ≤ 12 , рецидивами частіше 2–3 разів на рік, при цьому чимала частина цих дітей мала обтяжений по хронічних захворюваннях ШКТ сімейний анамнез і потребувала госпіталізації;

група С – діти з помірним і вираженим (13–52 бали) ступенем дисплазії, частота рецидивів 1–2 рази на рік, без потреби в госпіталізації;

група D – діти з помірним і вираженим ступенем дисплазії, частими загостреннями, що зазвичай потребували стаціонарного етапу лікування.

Гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів здійснені на мікроскопі (Olympus CX 31) із комп'ютерною приставкою з фотодокументуванням.

Слизоутворювальну функцію епітеліоцитів визначали за допомогою PAS-реакції з шифф-йодною кислотою. Результати оцінювались залежно від ступеня забарвлення препаратів і визначались кількістю плюсів: (+) – слабо виражена інтенсивність забарвлення, (++) – помірно виражене забарвлення, (+++) – виражене забарвлення, (++++) – різко виражена інтенсивність забарвлення.

Рівень експресії Collagen Typ IV (Ab-3), (Thermo Scientific) визначали непрямим стрептавідин-пероксидазним методом. Інтерпретацію результатів імунозабарвлення здійснили з використанням моноклональних антитіл до Collagen Typ IV, розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах (від 0 до 3):

А) 0 – відсутнє видиме забарвлення, 1 – слабе забарвлення, 2 – помірне забарвлення, 3 – виражене забарвлення.

В) 0 – забарвлення відсутнє, 1 – менше ніж 10 % позитивно забарвлених БМ, 2 – понад 10 % і менше ніж 50 % позитивно забарвлених БМ, 3 – гомогенне забарвлення понад 50 % БМ.

Статистична вірогідність відмінності між групами вимірів встановлена за *r*-значеннями статистики двовибіркового непараметричного *U*-критерію Манна–Уїтні. Статистичну вірогідність між частотними даними у вигляді таблиці спряженості обчислили за точним тестом Фішера [7].

Результати та їх обговорення

Встановили, що в дітей групи А у шлунку спостерігалось PAS-позитивне інтенсивно-рожеве забарвлення цитоплазми поверхневого епітелію та епітелію залоз.

У ДПК по апікальній зоні поверхневого епітелію у вигляді тонкої смужки, у вакуолях бокалоподібних клітин, у бруннерових залозах – забарвлення цитоплазми епітелію. PAS-реакція групи В була двох типів: у половини – знижена чи не проявлялась, а в іншій половині – підвищена, що може свідчити про порушення тканинної та судинної проникливості та наявність вираженішого запального процесу, ніж у дітей групи А. У більшості обстежених пацієнтів групи С (62,5 %) інтенсивність PAS-реакції була зниженою чи не проявлялась зовсім і тільки у третини (37,5 %) – підвищеною. У 87,5 % дітей групи D PAS-реакція знижена або не проявлялась взагалі, й тільки у 12,5 % – помірно виражена, що визначає вираженіше порушення в них позаклітинного матриксу.

Дані, наведені в *таблицях 1, 2*, демонструють, що більшість пацієнтів, які не мають ознак ДСТ (групи А та В), мають виразну PAS-реакцію. При цьому діти, в яких запальний процес перебігає на тлі ДСТ, у 87,5 % демонструють знижені та/або відсутні показники PAS-реакції.

Найбільша частота дітей із PAS-негативною реакцією встановлена у групі D. Між групами С і D виявили статистичну відмінність за 90-відсотковим рівнем значущості.

Отже, в умовах запалення в дітей із дезорганізацією СТ посилюється типова проліферативно-клітинна реакція, котра ще на ранніх стадіях набуває фіброзного характеру, поширюються диспротеїномічні

Таблиця 1. Гістохімічні особливості слизових оболонок шлунка та ДПК у дітей, абс. ч. (%)

Групи дітей	Значення PAS-реакції	
	Знижена та/або відсутня	Підвищена
Група А, n = 16	1 (6,3)	15 (93,7)
Група В, n = 14	7 (50,0)	7 (50,0)
Група С, n = 17	9 (52,9)	8 (47,1)
Група D, n = 16	14 (87,5)	2 (12,5)

Таблиця 2. Відношення шансів підвищеної PAS-реакції в різних підмножинах пацієнтів, які згруповані залежно від наявності ДСТ і частоти рецидивів

Групи дітей	Знижена/відсутня	Підвищена	OR	p	95 % LBCI	95 % UBCI
Поєднані множини пацієнтів. Фактор – відсутність ДСТ. Наслідок – підвищене значення PAS-реакції.						
A + B	8	22	7,7	0,013	2,603	22,777
C + D	23	10				
Пацієнти з нечастими рецидивами. Фактор – відсутність ДСТ. Наслідок – підвищене значення PAS-реакції.						
A	1	15	16,875	0,013	1,802	158,058
C	9	8				
Пацієнти з частими рецидивами. Фактор – відсутність ДСТ. Наслідок – підвищене значення PAS-реакції.						
B	7	7	7,0	0,035	1,14	42,971
D	2	14				

OR: відношення шансів; *p*-значення: вірогідність нульової гіпотези про випадковість результату; LBCI та UBCI: нижня та верхня межі довірчого інтервалу відношення шансів [7].

порушення та розвивається порушення слизопродукуючої функції епітеліоцитів, підґрунтям якого є зниження вмісту нейтральних (PAS-позитивних) ГАГ, що відіграють важливу роль у захисній функції СОШ і ДПК, перешкоджаючи проникненню зовнішніх агресивних агентів у підслизовий простір. Перивазальне зниження нейтральних ГАГ сприяє формуванню мікроциркуляторних порушень і посилює проникливість слизового бар'єра, що зумовлює формування гіперсенситивних процесів.

Зниження вмісту PAS-позитивних речовин у СОШ і ДПК у дітей із ХГД на тлі ДСТ визначає не тільки порушення слизоутворення та зниження муцинів і мукоїдів, але й зміни фізико-хімічних властивостей слизу, при якому багато секретуючих клітин гинуть і десквамуються, вивідні протоки залоз обтураються слизом, що призводить до розвитку кіст і надалі формування слизової атрофії. Інколи в залозистих структурах накопичується не справжній слиз, а слизоподібні речовини (псевдо-муцини). Слизова дистрофія, як правило, формується в результаті запального процесу СО будь-якого генезу, але її наслідки визначаються ступенем і тривалістю підвищеного слизоутворення, а також особливостями структури муцинів. У дітей без ДСТ регенерація епітелію призводить до повного відновлення СО, а при дезорганізації СТ вона атрофується, потім фіброзується, що, природно, позначається на функції органа. Дані, що одержали, відповідають дослідженню, в якому доведено вираженіше зниження рівня нейтральних глікозаміногліканів у дітей із тривалим і рецидивним перебігом ХГД [6].

При імуногістохімічному дослідженні СОШ і ДПК експресія колагену IV типу відзначалась у стінці судин

Таблиця 3. Інтенсивність і розповсюдженість експресії колагену IV типу при ХГД у дітей, бали.

Показник		Середнє значення експресії колагену IV типу		
		ХГД, N = 30	ХГД на тлі ДСТ, n = 33	P
Стінка судин власної пластинки	інтенсивність	2,23	2,12	0,45
	розповсюдженість	2,50	2,88	0,01
Базальна мембрана поверхневого епітелію та епітелію залоз	інтенсивність	0,67	1,15	0,003
	розповсюдженість	0,70	1,12	0,009

p-значення: вірогідність нульової гіпотези U-тесту Манна-Уїтні [7] про різницю між непараметричними показниками груп дітей із ХГД і ХГД на тлі ДСТ.

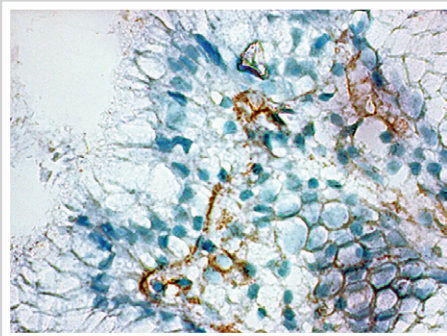


Рис. 1. Біоптат слизової оболонки шлунка. Експресія колагену IV типу виявляється у стінці судин у базальній мембрані поверхневого епітелію у вигляді тонкої, переривчастої смужки – інтенсивність – 1 бал, поширеність – 1 бал. Хронічний гастрит, помірний, неактивний. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ колагену IV типу (імуногістохімічне дослідження). Зб.: 10 × 40.

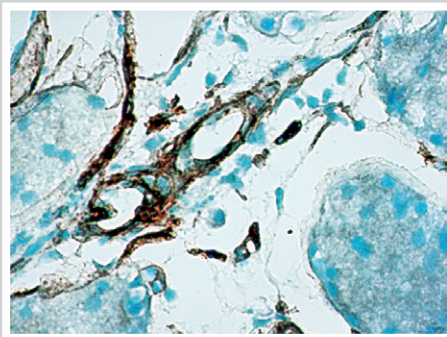


Рис. 2. Біоптат слизової оболонки шлунка. Експресія колагену IV тип виявляється у стінці судин базального відділку власної пластинки слизової оболонки шлунка – поширеність 3 бали, інтенсивність – 3 бали. Хронічний гастрит, помірний, неактивний. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ колагену IV типу (імуногістохімічне дослідження). Зб.: 10 × 40.

власної пластинки та у БМ частини залоз епітелію. Експресію колагену IV типу спостерігали у вигляді окремих позитивно забарвлених вогнищ у БМ поверхневого епітелію та поодиноких залозистих структурах. Експресія колагену в дітей із легкими проявами ДСТ була невиражена, спостерігалась, в основному, у стінці судин м'язової та власної пластинки з інтенсивністю та розповсюдженістю 1–2 бали, а у БМ поверхневого епітелію та епітелію крипт — у вигляді тонкої переривчастої смуги (рис. 1).

У дітей з асоційованою патологією експресія колагену IV типу у стінці судин власної пластинки була вираженішою з інтенсивністю та розповсюдженістю до 2–3 балів. У БМ також встановлена щільна експресія колагену IV типу з високою інтенсивністю та поширеністю (1–2 бали), що може свідчити про порушення будови епітеліальних і судинних БМ, тому що колаген IV типу входить до їхнього складу.

Дані наведені в таблиці 3 свідчать, що в дітей із поєднаною патологією інтенсивність експресії колагену IV типу у БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз перевищує показник у дітей без ознак дисплазії в 1,72 раза ($p = 0,003$), а щодо розповсюдженості – в 1,6 раза ($p = 0,009$).

Дані, що одержали, показують: інтенсивна руйнація генетично зміненого колагену в дітей із ДСТ призводить до його відкладення в БМ, а отже збільшується проникнення у тканини білків і глікопротеїнів плазми крові, що посилює запальний процес і стає своєрідною причиною «замкнутого кола» (рис. 2).

Поряд з тим збільшення концентрації генетично змінених волокон колагену у БМ призводить до їхнього розрідження та розщеплення, а отже збільшує проникливість.

Слід також врахувати, що IV тип колагену є прямим маркером фіброзу тканин, а прогресування фіброзу тканин зумовлено зменшенням експресії матриксних протеаз і супроводжується зміною типу колагену позаклітинного матриксу та/або їхнє співвідношенням. Порушення синтезу колагену клітинами строми, яке проявляється збільшенням експресії колагену IV на ранніх стадіях ХГД, призводить до посилення продукції секреторними фібробластами колагену IV типу та формуванням фібротичних змін. Підвищення експресії колагену IV типу при ХГД, асоційованим із ДСТ, імовірно, зумовлено тим, що при запальних процесах у дітей із структурно зміненими колагеновими волокнами наявний послідовний розвиток раннього фіброзування тканин, який супроводжується збільшенням розрідження та розщеплення БМ. Інтенсивне та розповсюджене відкладення колагену у стінці судин призводить на прикінцевому етапі до їхньої оклюзії з формуванням мікроциркуляторних порушень [3], що, своєю чергою, збільшує тканинну гіпоксію та підтримує високу активність фіброгенезу. Є дослідження, де підтверджено підвищення експресії колагену 1 та 3 типів при ХГД на тлі ДСТ [4].

Отже, аналіз гістохімічних та імуногістохімічних даних вказує на те, що в дітей із запальними процесами на тлі ДСТ відбувається виражена експресія колагену IV типу, що визначає збільшення частоти проявів стромально-епітеліальної перебудови СОШ і свідчить про порушення трофічної функції власної пластинки СО та зниження якості регенераторних процесів. Порушення будови епітеліальних, судинних БМ стає однією з головних причин прогресування фіброгенезу.

Висновки

1. Гістохімічно в СО біоптатів дітей із ХГД встановлено виражену інтенсивну PAS-реакцію, OR = 7,0 (CI 1,14–42,971) порівняно з дітьми з асоційованою патологією (ХГД на тлі ДСТ), в яких у 87,5 % виявляється її зниження та/або відсутність.

2. При ХГД у дітей із ДСТ експресія колагену IV типу у БМ поверхневого епітелію та епітелію залоз

перевищує показник у дітей без ознак дисплазії – в 1,72 раза, а щодо розповсюдженості – в 1,6 раза, що визначає порушення будови епітеліальних, судинних базальних мембран і стає однією з головних причин прогресування фіброзу в цієї категорії дітей.

3. Для оцінювання подальшого перебігу та прогнозу ХГД необхідним є врахування ознак ДСТ, наявність яких впливає на основні патогенетичні процеси в СОШ і СО ДПК. Порушення формування опорнотрофічних функцій СТ і периваскулярного екстрацелюлярного матриксу зумовлюють зниження регенераторної функції з розвитком атрофії СО та раннього формування фібротичних процесів, що може бути однією з основних причин частих рецидивів запального процесу та недостатньої ефективності терапевтичних заходів.

Список літератури

- [1] Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 962 с.
- [2] Calabro N.E. Thrombospondin-2 and extracellular matrix assembly / N.E. Calabro, N.J. Kristofik, T.R. Kyriakides // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840. – P. 2396–2402.
- [3] Ангиогенез и васкулоэндотелиальный фактор роста, роль в патологии желудочно-кишечного тракта / О.В. Завьялова, Ю.М. Сливаковский, Н.Б. Захарова и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2014. – Вып. 110. – №10. – С. 77–82.
- [4] Нестеренко З.В. Современные аспекты диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / З.В. Нестеренко // *Terra medica.* – 2016. – №3. – С. 19–23.
- [5] Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей : учебное пособие / Л.Н. Аббакумова. – СПб. : СПб-ГПМА, 2006. – 47 с.
- [6] Боброва В.И. Особливості цитопротекторної функції слизової оболонки шлунка в дітей при хронічному гастродуоденіті / В.И. Боброва // *Перинатология и педиатрия.* – 2014. – №3. – С. 55–59.
- [7] Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

References

- [1] Pirs, E. (1962) *Gistokhimiya teoreticheskaya i prikladnaya [Theoretical and applied histochemistry]*. Moscow: Izdatel'stvo inostrannoї literatury. [in Russian].
- [2] Calabro, N. E., Kristofik, N. J., & Kyriakides, T. R. (2014) Thrombospondin-2 and extracellular matrix assembly. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1840, 2396–2402. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.013.
- [3] Zavyalova, O. V., Spivakovskiy, Y. M., Zakharova, N. B., Chernenkov, Y. V., & Zlobina, O. V. (2014). Angiogenesis and vascular endothelial growth factor, role in the pathology of the gastrointestinal tract. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 110(10), 77–82. [in Russian].
- [4] Nesterenko, Z. V. (2016). Sovremennye aspekty diagnostiki zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani [Modern aspects of diagnosis gastrointestinal disease in children with manifestations of connective tissue dysplasia]. *Terra medica*, 3, 19–23. [in Russian].
- [5] Abbakumova, L. N. (2006). *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noj tkani u detej [Displazija soedinitel'noj tkani u detej]*. Saint Petersburg. [in Russian].
- [6] Bobrova, V. I. (2014) Osoblyvosti tsytoprotektoornoї funktsii slyzovoi obolonky shlunka v ditej pry khronichnomu gastroduodeniti [The features of cytoprotective function in children gastric mucosa with chronic gastroduodenitis]. *Perinatologiya i pediatriya* 3, 55–59. [in Ukrainian].
- [7] Glanz, S. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and biological statistics]*. Moscow: Praktika [in Russian].

Відомості про авторів:

Муквич О. М., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділення хвороб сполучної тканини у дітей, ДУ «Інститут акушерства педіатрії і гінекології НАМН України», м. Київ.
Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, член-корр. НАМН України, керівник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут акушерства педіатрії і гінекології НАМН України», м. Київ.

Лавренчук О. В., дільничний педіатр, КНП «ЦПМСП № 1» Шевченківського району м. Києва, Україна.

Арчакова Т. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут акушерства педіатрії і гінекології НАМН України», м. Київ.

Килихевич С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут акушерства педіатрії і гінекології НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Муквич Е. Н., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения болезней соединительной ткани у детей, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Задорожная Т. Д., д-р мед., профессор, член-корр. НАМН Украины, руководитель лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Лавренчук О. В., участковый педиатр, КНП «ЦПМСП № 1» Шевченковского района г. Киева, Украина.

Арчакова Т. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Mukvich O. M., MD, PhD, DSc, Chief Researcher, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS of Ukraine", Kyiv.

Zadorozhnaja T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS Ukraine", Kyiv.

Lavrenchuk O. V., District Doctor, Public Non-Profit Enterprise "Center of primary medical and sanitary health #1", Shevchenko district, Kyiv, Ukraine.

Archakova T. N., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kylyhevych S. M., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology of NAMS of Ukraine", Kyiv.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 06.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.11.2017