

УДК 616.34-08.337-021.3-06-053.2

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА И ИХ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

¹Алиева Н.Р., ²Камилова А.Т.¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии**Резюме**

В литературе отсутствуют сведения о факторах, влияющих на течение целиакии у детей, влиянии гена p53 и таких апоптоз-регулирующих генных продуктов, как bcl-2 на прогноз заболевания.

Цель исследования: определить зависимость между уровнем витамина Д и содержанием белков семейства bcl-2, p53, межэпителиальных лимфоцитов в слизистой залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки у детей с целиакией.

Материалы и методы: исследование проведено среди 42 детей с целиакией в возрасте 3-16 лет. У больных с целиакией осуществлялись исследования по определению в биоптатах из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки количества межэпителиальных лимфоцитов, гена p53 и уровня bcl-2 мечеными моноклональными мышинными антителами к человеческим p53 протеинам (клон DO-7, Дания) и bcl-2 онкопротеинам (клон 124, Дания), а также гистоморфологическое исследование.

Результаты: Изучение корреляционной взаимосвязи изменения морфологических показателей и дефицитом витамина Д у детей с Ц выявили сильные связи с показателями p53 (обратная связь ($r = -0,759$, $p < 0,001$) и белками семейства bcl-2 (прямая связь, ($r = +0,803$, $P < 0,001$).

Выводы: Иммуногистохимическими методами установлена зависимость между дефицитом витамина Д и увеличением в слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки у детей с целиакией и увеличение межэпителиальных лимфоцитов, что является подтверждением задержки регенерации энтероцитов. На фоне дефицита витамина Д у детей с целиакией характерно снижение содержания белков семейства bcl-2 в слизистой тонкой кишки, что свидетельствует о его протективном значении при энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: целиакия, апоптоз, витамин Д, дети.

АПОПТОЗНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЕВИЙ ОМИЛЛАРИНИ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ЦЕЛИАКИЯЛИ БОЛАЛАРДА Д ВИТАМИНИ МИҚДОРИГА БОҒЛИҚЛИГИ

¹Алиева Н.Р., ²Камилова А.Т.¹Тошкент Педиатрия тиббиёт институти,²Республика Ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази**Резюме**

Адабиётларда целиакия билан оғриган болаларда касаллик кечишига таъсир этувчи омиллар, ген p53 ва апоптоз жараёни бошқарадиган bcl-2 оқсилларининг касаллик прогнозига таъсири ҳақида маълумотлар мавжуд эмас.

Тадқиқот мақсади: целиакияли болаларда Д витамини миқдори ва bcl-2, p53 оқсиллар гуруҳи миқдори, ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардаси эпителиаллараро лимфоцитлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

Тадқиқот усуллари: тадқиқот целиакия билан касалланган 3 ёшдан 16 ёшгача бўлган 42 болада ўтказилган. Целиакия бўлган беморларнинг 12 бармоқли ичак шиллиқ қавати биоптатларида эпителиаллараро лимфоцитлар, p53 ген ва bcl-2 оқсиллар даражасини аниқлаш учун гистоморфологик текширишлар ўтказилди (клон DO-7, Дания).

Тадқиқот натижалари: целиакия бўлган болаларда морфологик кўрсаткичларнинг ўзгариши ва Д витамини танқислиги билан корреляцион ўзаро муносабатини ўрганиш p53 кўрсаткичлари билан кучли боғлиқликни аниқланди (тескари алоқа ($r=-0,759$, $p<0,001$) ва bcl-2 оқсиллар оиласи (бевосита алоқа, ($r=+0,803$, $P<0,001$)).

Хулоса: Иммуногистокимёвий усуллар Д витамини танқислиги ва p53 оқсилли ингибита ичак шиллиқ қаватининг шиллиқ қаватидаги ошқозон-ичак шиллиқ қаватининг атрофидаги жойларда лимфоцитларнинг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, бу энтероцитларнинг янгиланишида кечикишининг тасдиғидир. Д витамини танқислиги фонида, целиакия касаллиги билан оғриган беморларда ичакнинг қобилигида bcl-2 оқсиллари гуруҳининг камайиши билан ажралиб туради, бу эса энтерик этишмовчиликда унинг ҳимоя қийматини кўрсатади.

Калит сўзлар: целиакия, апоптоз, витамин Д, болалар.

FEATURES OF IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS OF APOPTOSIS AND THEIR DEPENDENCE ON THE LEVEL OF VITAMIN D IN CHILDREN WITH OBJECTIVE

¹Aliyeva N.P., ²Kamilova A.T.

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, ²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics

Resume

There is no information in the literature about the factors affecting the course of celiac disease in children, the effect of the p53 gene and such apoptosis-regulating gene products as bcl-2 on the prognosis of the disease.

Objective: to determine the relationship between the level of vitamin D and the protein content of the family bcl-2, p53, interepithelial lymphocytes in the mucous membrane of the lumen of the duodenum (duodenum) in children with celiac disease.

Materials and research methods: The study was conducted among 42 children with celiac disease aged 3-16 years. In patients with celiac disease, the number of interepithelial lymphocytes, the p53 gene and bcl-2 levels labeled with monoclonal mouse antibodies to human p53 proteins (clone DO-7, Denmark) and bcl-2 oncoproteins (clone 124, Denmark), as well as histomorphological study.

Results: The study of the correlation of changes in morphological parameters and vitamin D deficiency in children with C revealed strong links with p53 (feedback ($r = -0.759$, $p < 0.001$) and proteins of the bcl-2 family (direct relationship, ($r = + 0.803$, $P < 0.001$)). Identified vitamin D deficiency in patients with intestinal diseases dictates the need for supplementation with vitamin D in children with chronic small intestinal diseases.

Conclusions: Immunohistochemical methods established a relationship between vitamin D deficiency and an increase in p53 protein in the mucous membrane of the small intestine at the sites of atrophy of the small intestinal mucosa in children with C and an increase in interepithelial lymphocytes, which confirms the delay in enterocyte regeneration. Against the background of vitamin D deficiency in children with celiac disease, a decrease in the content of proteins of the bcl-2 family in the mucosa of the small intestine is characteristic, which indicates its protective value in enteral insufficiency.

Key words: celiakia, apoptosis, vitamin D, children

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания кишечника являются одной из актуальных проблем педиатрии в Центрально-Азиатском регионе. Наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным заболеванием среди них является целиакия (Ц), распространенность,

которой в общей популяции составляет 1% [2, 5].

В практике современной клинической медицины господствующее положение удерживает нозологический анализ патологии, причём не только в диагностике болезней, что естественно, но и при выборе тактики ведения больных. В то же время развиваются

общепатологические подходы к познанию различных болезней, которые в последние годы увенчались открытием высокочувствительных маркеров общей патологии [4, 5, 6].

В нашей работе мы попытались провести клинико-морфологические параллели путём изучения иммуногистохимических взаимосвязей между экспрессией белков p53 и bcl-2 в клетки собственно исследуемой ткани тонкого кишечника и клетками, меченными моноклональными мышинными антителами к человеческим p53 протеинам (клон DO-7, Дания) и bcl-2 онкопротеинам (клон 124, Дания). При исследовании процессов апоптоза и взаимосвязей с экспрессией белков и bcl-2 и пролиферативной активностью, многими авторами установлено, что белок p53 принимает активное участие и запускает ряд внутриклеточных процессов апоптоза. Столь важная роль триггера апоптоза и одного из центральных компонентов в его процессах, определяет белок p53 наиболее важным маркером клеток, индуцированных в апоптотическое состояние [8, 13], bcl-2, будучи протоонкогеном и репрессором апоптоза, является белком регулятором и контролёром, инверсия которого характеризует процессы угнетения апоптоза, определяет роль маркера-антагониста протеину p53 [3, 20].

Анализ литературных данных показал, что имеются единичные исследования белков, в частности семейства bcl-2 и p53 при заболеваниях у детей и подростков.

При целиакии происходит усиленный апоптоз энтероцитов, приводящий к поражению слизистой оболочки тонкого кишечника. Причиной этого поражения является сверхэкспрессия белков Bax, которые являются членом белков семейства bcl-2 [9, 14]. В результате многочисленных экспериментов к настоящему времени сложилось впечатление, что решение, жить или умереть клетке, принимается на уровне белков семейства bcl-2 на основании относительного преобладания активных супрессоров или промоторов апоптоза [10, 15].

Развитие тяжёлых осложнений и неблагоприятных исходов при целиакии

зависит от степени поражения слизистой тонкой кишки, в механизмах которого имеют важное значение апоптотические процессы, в том числе ген p53 и митохондриальные белки, разновидностью которых являются супер семейство белков Bax\Bcl-2 [17].

Доказано, что повышение содержания белков Bax способствует развитию апоптоза, суммарное же действие белков семейства bcl-2 охарактеризовано как антиапоптотическое [18].

В литературе отсутствуют сведения о факторах, влияющих на течение целиакии у детей, влиянии гена p53 и таких апоптоз-регулирующих генных продуктов, как bcl-2 на прогноз заболевания [1, 16].

На основании вышеизложенного, мы нашли целесообразным провести настоящее исследование, направленное на определение значимости белков семейства bcl-2 и белка p53 в прогнозе развития и осложнений такого грозного заболевания, обуславливающего детскую инвалидность, как целиакия.

Цель исследования: определить зависимость между уровнем витамина Д и содержанием белков семейства bcl-2, p53, межэпителиальных лимфоцитов в слизистой залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей с целиакией.

Материал и методы

Исследование проведено среди 42 детей с целиакией (Ц) в возрасте 3-16 лет. Диагноз заболеваний верифицировался на основании тщательно собранного анамнеза, комплексного клинико-лабораторного, иммуногенетического и инструментального обследования, включающих общий анализ крови, копрологию, ультразвуковое исследование органов пищеварения. Для подтверждения диагноза проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Взяты биоптаты из слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) для последующих морфометрических исследований (Marsh M. N., 1992).

У больных с целиакией осуществлялись исследования по определению в биоптатах из

залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки количества межэпителиальных лимфоцитов, гена p53 и уровня bcl-2 мечеными моноклональными мышинными антителами к человеческим p53 протеинам (клон DO-7, Дания) и bcl-2 онкопротеинам (клон 124, Дания), а также гистоморфологическое исследование (отдел электронной микроскопии, ЦНИЛ ТашПМИ).

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете EXCEL, методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t -критерию Стьюдента.

Результат и обсуждения

В результате проведенных нами исследований была выявлена выраженная специфическая реакция взаимодействия между клетками, мечеными моноклональными мышинными антителами к человеческим p53 протеинам и bcl-2 онкопротеинам и тканью кишечника детей больных целиакией с пролиферативной активностью экспрессии белков p53 и bcl-2. Исследование ткани тонкой кишки с помощью моноклональных меченых bcl-2 клеток в группе детей с недостаточностью витамина Д выявило распределение комплементированных и адгезированных клеток меченых bcl-2 преимущественно подслизистом слое в умеренном количестве.

Отмечено, что единичные скопления меченых p53 клеток по 2-4 клетки, находятся в местах наиболее уплощённых ворсинок с минимальной высотой кишечного эпителия и практически отсутствуют в области кишечных крипт.

Также, отмечались единичные bcl-2 меченые клетки на регенерируемом невысоком однослойном цилиндрическом каёмчатом эпителии слизистой оболочки тонкой кишки и в области юных соединительнотканых клеток и клеток гематогенного происхождения, причём во всех случаях исследования контакта с бокаловидными клетками не наблюдалось.

Исследование ткани тонкой кишки с помощью моноклональных меченых bcl-2 клеток в группе детей с недостатком витамина Д выявило, что максимальное скопление меченых bcl-2 клеток находится в области подслизистой основы между сложными трубчатыми разветвлёнными железами двенадцатиперстной кишки, особенно в концевых отделах.

Отмечена тенденция скопления небольших количеств до 3-6 меченых bcl-2 клеток вдоль выводных протоков по направлению к кишечным криптам или в пространствах между ворсинками детей с недостатком витамина Д.

Относительно равномерное распределение моноклональных меченых p53 клеток под базальными отделами тонких укороченных и уплощённых ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а также в умеренном количестве в эпителиальной выстилке под бокаловидными клетками характеризовало иммуногистохимическую реакцию взаимодействия в изучаемой группе детей с недостаточностью витамина Д.

Проведенные исследования ткани тонкой кишки с помощью моноклональных меченых bcl-2 и p53 клеток в группе детей с дефицитом витамина Д, показали, что на фоне дистрофических и атрофических проявлений железистого и покровного эпителия в толще воспалительных изменений и лимфоидной инфильтрации отмечаются множество очагов адгезии моноклональных p53 клеток, а количество bcl-2 клеток уменьшается.

Отличительной разницей является то, что моноклональные меченые bcl-2 клетки концентрируются преимущественно в собственной соединительнотканной строме и подслизистой соединительной ткани, и отсутствуют в области фрагментированной и значительно нарушенной слизистой оболочки. Моноклональные меченые p53 клетки концентрируются на больших участках атрофированного и уплощённого покровного эпителия ворсинок, особенно в области апикальной части десквамированного и нарушенного в целостности эпителия кишечной стенки.

Изучение количественных показателей общего содержания в биоптатах p53, bcl-2 клеток и межэпителиальных лимфоцитов в зависимости от уровня витамина Д показал, что у детей с дефицитом витамина Д, почти в 2,1 раза повышается содержание онкомаркера p53 относительно детей с недостаточностью витамина Д ($p<0.001$) (табл. 1).

Такая же ситуация наблюдается и по содержанию межэпителиальных лимфоцитов: превышение содержания МЭЛ в 2,2 раза у детей с дефицитом витамина Д ($p<0.001$). Данный процесс у детей с дефицитом витамина Д сопровождался выраженным уменьшением bcl-2 клеток в 2,2 раза ($p<0.001$).

Изучение корреляционной взаимосвязи изменения морфологических показателей и

дефицитом витамина Д у детей с Ц выявили сильные связи с показателями p53 (обратная связь ($r=-0,759$, $p<0,001$) и белками семейства bcl-2 (прямая связь, ($r=+0,803$, $P<0,001$). Выявленный дефицит витамина Д у больных с заболеваниями кишечника диктует необходимость саплементации витамином Д детей с хроническими заболеваниями тонкой кишки.

Ц характеризуется агрессивным течением хронического дуоденита: высокой частотой деструктивных изменений, субтотальным или тотальным характером атрофического процесса, преимущественно с гиперрегенераторными явлениями, особенно выраженное при дефиците витамина Д.

Таблица 1

Содержание в биоптатах двенадцатиперстной кишки p53, bcl-2 клеток и межэпителиальных лимфоцитов у детей с целиакией в зависимости от статуса витамина Д (n=42)

Статус витамина Д	p53, %	bcl-2 клетки, %	Межэпителиальные лимфоциты, %
Недостаток витамина Д (n=9)	3,1±0,3 P<0,001	16,6±0,3 P<0,001	38,0±3,9 P<0,001
Дефицит витамина Д (n=33)	6,5±0,3	7,5±0,4	83,3±5,4

Примечание: - * P - достоверность различий данных детей с недостатком и дефицитом витамина Д.

В результате морфологических исследований выявлено, что в эпителиальном компоненте слизистой оболочки при дефиците витамина Д у детей с Ц развиваются дистрофические, деструктивные и атрофические изменения, заканчивающиеся дисрегенераторными перестройками, а в стромально-сосудистых структурах развиваются альтеративные, дезорганизационные и воспалительные перестройки, которые заканчиваются формированием лимфоидного инфильтрата и развитием склероза. Мы впервые на примере Ц изучили белок p53, являющегося пусковым звеном внутреннего апоптоза и внутриклеточный белковый фактор bcl-2, который подавляет клеточный апоптоз [11].

Ингибитор апоптоза bcl-2 был значительно снижен у детей с Ц при дефиците витамина Д, при этом, индуцированные цитокинами апоптотические процессы в кишечнике увеличиваются вследствие вызванных глютином аутоиммунных реакций, как

показано в нашем исследовании. Кроме того, последние данные литературы свидетельствуют о том, что bcl-2 обладает антагонистической активностью против одного из индуцирующих аутофагию белков, беклин-1, тем самым предотвращая нежелательное саморазрушение клеточных органелл [12, 19]. Полученные нами данные соответствуют результатам экспериментальных исследований на животных, согласно которым витамин Д вовлечен в регулирование эпителиального заживления слизистой кишечника [20]. Такие же результаты получены и у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности, при болезни Крона [17]. Эти наблюдения могут объяснить ассоциации между дефицитом витамина Д и развитием заболеваний кишечника.

Полученные данные дают основание полагать, что витамин Д принимает активное участие в регулировании интестинальной регенерации слизистой тонкой кишки у детей с Ц. Выявленная зависимость увеличения в

слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки при дефиците в организме витамина Д является подтверждением задержки регенерации в отдельных участках тонкой кишки и вариантом возможной инициации процессов атрофии слизистой тонкой кишки.

Изучение корреляционной взаимосвязи изменения морфологических показателей и дефицитом витамина Д у детей с Ц выявили сильные связи с показателями p53 (обратная связь ($r=-0,759$, $p<0,001$) и белками семейства bcl-2 (прямая связь, ($r=+0,803$, $P<0,001$). Выявленный дефицит витамина Д у больных с заболеваниями кишечника диктует необходимость саплементации витамином Д детей с хроническими заболеваниями тонкой кишки.

Литературные данные показывают, что молекулярные механизмы, ответственные за апоптоз, консервативны для организма. В своей работе мы на примере Ц изучали человеческий протоонкоген bcl-2, который предохраняет от самоубийства многие клетки, и белок p53, отвечающего за многие процессы, характеризующие функционально активное состояние, неизбежно ведущее к самоограничению и самоуничтожению клетки [8, 12, 16].

Была сделана попытка изучения процессов апоптоза у детей с целиакией путём проведения клинко-морфологических параллелей между экспрессией белков p53 и bcl-2 в клетки собственно исследуемой ткани тонкого кишечника и клетками, мечеными моноклональными мышинными антителами к человеческим. Результаты попытки привели к выявлению новых научно-обоснованных особенностей течения заболевания, что в дальнейшем будет способствовать оптимизации диагностики и лечения. Проведение иммуногистохимических реакций с биоптатами двенадцатиперстной кишки у детей больных целиакией с недостатком витамина Д, выявило, что распределение моноклональных меченых bcl-2 клеток в подлежащих слизистым слоях, свидетельствует в основном в пользу причинной концентрации целиакии преимущественно в слизистой оболочке, ворсинках и криптах (кишечных железах). При этом незначительное количество меченых p53 клеток на уровне ядер столбчатых

эпителиоцитов ворсинок и в области базальной мембраны без захвата рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки подтверждало тенденцию морфологической значимости слизистой оболочки [6, 12, 18]. При этом, единичные скопления меченых p53 клеток, в местах наиболее уплощённых ворсинок с минимальной высотой кишечного эпителия являются подтверждением задержки регенерации в отдельных участках и вариантом возможной инициации процессов апоптоза. Единичные bcl-2 меченые клетки на регенерируемом невысоком однослойном цилиндрическом каёмчатом эпителии слизистой оболочки тонкой кишки, по нашему мнению, опровергают возможность активации процессов апоптоза при недостаточности витамина Д у детей с целиакией.

В группе детей с дефицитом витамина Д имели место морфологические признаки бурного течения целиакии, подтверждением чему являлись выраженные дистрофические и атрофические проявления в железистом и покровном эпителии в толще воспалительных изменений и лимфоидной инфильтрации с множеством очагов адгезии моноклональных меченых p53 клеток. Наличие большого количества моноклональных меченых p53 клеток мы считаем закономерной реакцией в ответ на длительно продолжающуюся стимуляцию патологического процесса, в том числе и значительно интенсивные апоптотические стимулы, при этом p53 протеин индуцирует и в данном случае является постоянным усиливающимся триггером апоптоза, а bcl-2 в малых количествах.

Выводы

1. Иммуногистохимическими методами установлена зависимость между дефицитом витамина Д и увеличением в слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки у детей с целиакией и увеличение межэпителиальных лимфоцитов, что является подтверждением задержки регенерации энтероцитов.

2. На фоне дефицита витамина Д у детей с целиакией характерно снижение содержания белков семейства bcl-2 в слизистой тонкой кишки, что свидетельствует о его протективном значении при энтеральной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ //Иммунология.-2005.-№5.-С.260-263.
2. Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чикунова Б.З. Антитела к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе в диагностике целиакии //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2-3. – С.53.
3. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И. Серологическая диагностика целиакии //Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2004. -№5. -С.67-70.
4. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д. и др. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. //Педиатрическая фармакология, 2015 №5, с. 528 -531.
5. Захарова, И.Н. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза /И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик и др. //Вопр. современной педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 30–35.
6. Клинические рекомендации дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. / М. Медицина, 2015.
7. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Назаренко Л.П., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Клинико-генетические параллели при целиакии у детей Томска. // Педиатрическая фармакология, 2007, том 4, №5, с 25-31.
8. Логачев М.Ф., Папонов В.Д., Упадышева Н.В., Бражникова И.П. Клиническое значение уровня белков Р53 и Р43 при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков // Педиатрия. – М.,2007. – Т.86.- №83.– С.15-18.
9. Цветкова Е.В. Клиническое значение белковых продуктов генов лейкоцитов крови (53К и 43К) у новорожденных и детей с аллергической патологией: /Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 26 с.
10. Alejandra Chernavsky, Andrea Rubio, Silvia Vanzulli, Leonardo Fainboim *Evidences of the Involvement of Bak, a member of the Bcl-2 Family of Proteins*, in Active Coeliac Disease //Article in Autoimmunity. 35(1):29-37,2017
11. Alex Ulitsky, Ashwin N Ananthakrishnan, Amar Naik Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life //JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011 May;35(3):308-16
12. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. //Biol Res Nurs. 2007 Oct;9(2):117-29.
13. Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.C. annesi-Maesano I., EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Sereum 25-hydroxivitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. //J Allrgy Clin Immunol 2014; 133:147-153.
14. Bellan M., Sainaghi P., Perisi M. Role of Vitamin A in Rheumatoid Arthritis. Advances in Experimental medicine and Biology. //Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment. Springer 2017: 155-169.
15. Bischoff-Ferrari H.A., Burckhardt P., Quack-Loetscher K., B. Gerber, D. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. //Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012.
16. Goretsky T., Dirisina R, Sinh P. p53 Mediates TNF-Induced Epithelial Cell Apoptosis in IBD p53 Mediates TNF-Induced Epithelial Cell Apoptosis in IBD //Am J Pathol 2012, 181:1306–1315.
17. Pelczynska M, Switalska M, Maciejewska M, Jaroszewicz I, Kutner A, Opolski A. Antiproliferative activity of vitamin D compounds in combination with cytostatics. //Anticancer Res. 2006 Jul-Aug;26(4A):2701-5.
18. Peter E. Czabotar , Guillaume Lessene., & Jerry M. Adams.Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. //Nature Reviews Molecular Cell Biology volume15, pages 49–63 (2014).
19. Peter E. Czabotar, Guillaume Lessene., & Jerry M. Adams.Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. //Nature Reviews Molecular Cell Biology volume15, pages 49–63 (2014).
20. Sqn Ldr P Kinra , Lt Col SPV Turlapati, Col A Mehta. Study of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Ulcerative Colitis with Dysplasia //MJAFI 2005;61: 125-129.

Поступила 16.01. 2020