

Т.А. Кузнецова, Н.Ю. Широкова, С.Н. Бугров, М.В. Ерзутова, Д.В. Давыденко

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, Нижний Новгород, Российская Федерация

Маркеры регенераторного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии

Контактная информация:

Кузнецова Татьяна Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник патологоанатомического отделения Приволжского федерального медицинского исследовательского центра

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Верхневолжская набережная, д. 18/1, тел.: +7 (831) 436-01-60, e-mail: 118tak@mail.ru

Статья поступила: 11.06.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Цель исследования: объективизировать структурные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки у больных целиакией с определением морфометрических показателей регенераторного процесса. **Методы:** проведено ретроспективное сплошное исследование результатов гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и морфометрического анализа слизистой оболочки тонкой кишки детей с установленным диагнозом «Целиакия» до и после соблюдения аглютеновой диеты. Изучены количественные характеристики основных клеточных форм, обеспечивающих структурный гомеостаз слизистой оболочки, и их связь с ремоделированием гистоархитектоники при гиперрегенераторной форме атрофии слизистой оболочки. **Результаты** у детей с полным восстановлением слизистой оболочки тонкой кишки ($n = 10$) и стойким нарушением гистоархитектоники ($n = 7$): восстановление гистоархитектоники на фоне соблюдения диеты сопровождается уменьшением доли межэпителиальных лимфоцитов до 12% ($p = 0,002$), эозинофильных гранулоцитов — до 0,36 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$), плазматических клеток — до 1,9 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$), а также увеличением числа фибробластов до 1,64 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$) и лейомиоцитов — до 6 клеток на ворсинку ($p = 0,002$). При стойких структурных нарушениях положительная динамика на фоне диеты сводится к уменьшению числа эозинофильных гранулоцитов до 0,41 ($p = 0,009$), плазматических клеток — до 2,9 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,009$).

Заключение: стойкое рассогласование эпителиально-соединительнотканых и миоцито-стромальных соотношений в слизистой оболочке тонкой кишки, определяемое до начала соблюдения аглютеновой диеты, препятствует репаративному процессу и увеличивает срок восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

Ключевые слова: дети, целиакия, слизистая оболочка, регенерация, плазмоциты, лейомиоциты.

(Для цитирования: Кузнецова Т.А., Широкова Н.Ю., Бугров С.Н., Ерзутова М.В., Давыденко Д.В. Маркеры регенераторного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 564–568. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1440)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным представлениям, целиакия — это иммунное аутоагрессивное заболевание, характеризующееся развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, обуслов-

ленное непереносимостью белка пшеницы (глюадина) и родственных ему белков ржи, ячменя, овса у генетически предрасположенных индивидуумов [1]. Успешное лечение целиакии в настоящее время определяет пожизненное соблюдение аглютеновой диеты, которая

Т.А. Kuznetsova, N.Yu. Shirokova, S.N. Bugrov, M.V. Erzutova, D.V. Davydenko

Privolzhsky Federal Research Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Regeneration Process Markers in Hyperregenerative Type of Small Intestinal Mucosal Atrophy

Objective: Our aim was to objectify structural changes in small intestinal mucosa in patients with celiac disease, with defining criteria of regeneration process forecast. **Methods:** We conducted an observational, retrospective, analytical study of «case-control». The research presents results of histologic, histochemical, immunohistochemical and morphometric analyses of the small intestinal mucosa in children with proven cases of celiac disease before/after a gluten-free diet. The state of main cell types providing a structural mucosa homeostasis and their impact on the remodelling of hystoarchitectonics of the small intestinal mucosa in a hyperregenerative type of atrophy was studied. Two clinical groups were formed: group I — with a complete recovery of the small intestinal mucosa ($n = 10$), and group II — with a permanent hystoarchitectonics disturbance ($n = 7$), which were put to a comparative morphometric test. **Results:** Installs: cytoarchitectonics recovery against the background of diet accompanied by a decrease of between epithelial lymphocytes to 12% ($p = 0.002$), eosinophilic granulocytes to 0.36 cells per mm^2 ($p = 0.003$), plasma cells — up to 1.9 cells per mm^2 ($p = 0.003$), increase in the number of fibroblasts to 1.64 cells per mm^2 ($p = 0.003$), and leyomiotsitov — up to 6 cells on villi ($p = 0.002$). If persistent structural violations against the background of positive dynamics of the diet was to reduce the number of eosinophilic granulocytes to 0.41 cells per mm^2 ($p = 0.009$) and plasma cells per 2.9 mm^2 ($p = 0.009$). **Conclusion:** Persistent mismatch between the cell elements — epithelial, stromal cells and smooth muscle cells in the lining of the small intestine — initially hinders the successful course of the reparative process and prolongs recovery structure of small intestinal mucosa of celiac disease.

Key words: regeneration, cells with structure-forming function, highly-specialized cells, proliferative activity, leiomyocytus.

(For citation: Kuznetsova T.A., Shirokova N.Yu., Bugrov S.N., Erzutova M.V., Davydenko D.V. Regeneration Process Markers in Hyperregenerative Type of Small Intestinal Mucosal Atrophy. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 564–568. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1440)

позволяет добиться регрессии клинических симптомов энтеропатии и приводит к восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки, предотвращая развитие тяжелых осложнений и ассоциированных с целиакией заболеваний [2–4]. Важно, что на фоне аглутеновой диеты «отклик» на проводимое лечение у больных неодинаков: у одних пациентов происходит полное восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки, тогда как у других атрофический процесс сохраняется на протяжении длительного времени [5, 6].

Постоянно ведутся поиски оптимальных соотношений клеточных популяций, отвечающих за реализацию полноценной регенерации слизистой оболочки тонкой кишки. Несмотря на достигнутые результаты, в полной мере раскрыть механизмы восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки до сих пор не удается. Существенным недостатком большинства проведенных исследований является видение проблемы регенерации ткани в основном через призму иммунологических и иммуноморфологических аспектов [7, 8]. Лишь в единичных работах по изучению регенерации слизистой оболочки тонкой кишки упомянуто о наличии кооперации клеточных популяций, способных формировать полноценные эпителиально-миоцито-стромальные взаимодействия, обеспечивая, таким образом, структурную целостность и функциональную состоятельность органа в целом. Известно, что участниками этих процессов являются фибробласты, продуцирующие коллагены разного типа, гликозаминогликаны [9, 10], тучные клетки, секретирующие гепарансульфатный протеогликан [11], высокоспециализированные бокаловидные экзокриноциты как факторы неспецифической защиты слизистой оболочки, а также лейомиоциты, обеспечивающие не только тургор и рост кишечных ворсинок, но и отражающие их регенераторный потенциал [12, 13].

Особый интерес представляет изучение распределения вышеперечисленных клеточных популяций в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки при гиперрегенераторной форме атрофии, характеризующейся резким снижением высоты ворсинок на фоне углубленных крипт. Исследование морфометрических показателей исходного уровня и в динамике восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии позволит точнее определять направленность регенерационного процесса при данном заболевании.

Целью исследования было объективизировать структурные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки у больных целиакией с определением морфометрических показателей регенераторного процесса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сплошное исследование.

Объект исследования

Учтены результаты обследования всех впервые госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет с установленным диагнозом «Целиакия» (стадия Marsh III) до и после (через 1,5–2 года) назначения им строгой аглутеновой диеты.

Условия проведения

Наблюдение осуществляли в отделении патологии тонкой кишки НИИ детской гастроэнтерологии Нижнего Новгорода.

Продолжительность исследования

Период ретроспекции — 2010–2014 гг.

Морфометрическое исследование

Биопсийный материал, полученный при проведении эзофагогастродуоденоскопии, фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 7,2–7,4) и подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, реактивом Шиффа, по методу Романовского–Гимзы, основным коричневым по Шубичу с последующим выявлением и подсчетом числа тучных клеток. Принимали во внимание зрелость клеток, степень дегрануляции и локализацию с периваскулярным, параэпителиальным расположением и нахождением в экстрацеллюлярном матриксе.

Морфофункциональную оценку биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки осуществляли в соответствии с классификацией M. N. Marsh, модифицированной G. Oberhuber [14, 15], согласно которой изменения, соответствующие гиперрегенераторной форме атрофии, определяются как стадия целиакии Marsh III.

Измерение высоты ворсинок и глубины крипт производили в микрометрах, подсчет клеточной плотности инфильтрата в строме ворсинок и межкрипально выполняли с вычислением абсолютного числа клеток в 1 мм² при помощи программного обеспечения NIS-Elements Basic Research. Просмотр и фотографирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Nikon Eclipse E400 (Япония) с использованием камеры Nikon DS-Fi2.

Иммуногистохимическое исследование

Интенсивность процессов обновления эпителия слизистой оболочки тонкой кишки исследовали с помощью антител к Ki-67-антигену MIB-1 (Novocastra, Великобритания), экспрессируемому во всех фазах клеточного цикла. Наличие гладкомышечных клеток определяли с помощью первичных антител к миозину (Novocastra, Великобритания). Демаскировку антигенов осуществляли в цитратном буфере (рН 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 30 мин. Для выявления экспрессии маркеров применяли систему визуализации Novo Link Polymer Detection System. В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера. При 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки в 10 случайно выбранных полях зрения.

Этическая экспертиза

Эндоскопическое и морфологическое исследование пациентам выполнялось строго в соответствии с алгоритмом ведения больных целиакией [16] при наличии добровольного информированного согласия пациента или лица, представляющего его интересы, на проведение медицинских манипуляций.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии (выписка из протокола заседания Ученого совета № 21 от 17.04.13 г.; протокол заседания Этического комитета № 6 от 21.05.13 г.).

Статистический анализ

Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение значений всех количественных признаков не соответствовало критериям нормального, при сравнении независимых выборок применяли крите-

рий Манна–Уитни, для парных сравнений использовали критерий Вилкоксона. Критическим уровнем значимости различий при проверке статистических гипотез принимали уровень $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и (25-го; 75-го) перцентилей. Для расчетов использовали пакет программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

В исследование включены результаты обследования 36 пациентов с установленным диагнозом «Целиакия» (22 девочки и 14 мальчиков), ранее не соблюдавших аглутеновую диету. Медиана возраста составила 7,6 лет (4; 13). По результатам обследования у 10 пациентов была определена стадия болезни Marsh IIIA, у 18 — Marsh IIIB, у 8 — Marsh IIIC.

Результаты морфологического исследования

Морфологическое исследование биоптатов тонкой кишки до и после периода соблюдения аглутеновой диеты показало полное восстановление гистоархитектоники (Marsh 0) у 10, частичное восстановление (Marsh I, IIIA) — у 19, отсутствие положительной динамики или минимальное ее проявление (Marsh IIIB, IIIC) — у 7 пациентов (табл. 1).

Группа детей с восстановлением гистоархитектоники (благоприятное течение; $n = 10$) была представлена 6 девочками и 4 мальчиками, медиана возраста 7 (4; 9) лет. Группу со стойкими нарушениями гистоархитектоники (неблагоприятное течение; $n = 7$) составили 5 девочек и 2 мальчика, медиана возраста 8 (4; 13) лет.

Сравнительный анализ морфометрических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки в результате

соблюдения диеты показал, что у пациентов с благоприятным течением болезни высота ворсинок увеличилась в 3,6 раза, глубина крипт уменьшилась в 1,8 раза (табл. 2). Эпителиальный пласт детей этой группы характеризовался снижением инфильтрации лимфоцитами в 2,8 раза, увеличением числа бокаловидных экзокриноцитов в 1,8 раза, в т.ч. с характерной для них в норме ШИК-положительной реакцией на 19% (рис. 1А). В собственной пластинке слизистой оболочки изменялось численное соотношение основных клеток инфильтрата: если до соблюдения диеты соотношение лимфоцитов и плазмочитов было приблизительно одинаковым, то на фоне диеты число плазмочитов уменьшилось на 43%, лимфоцитов — на 5%. Это привело к преобладанию лимфоцитарной инфильтрации. Изначально высокое содержание эозинофильных гранулоцитов уменьшилось на 42%. Произошло это на фоне снижения (на 27%) клеточной плотности. Установлено увеличение численности клеток фибробластического ряда на 49%, зрелых тучных клеток — на 80%. Существенное сокращение клеточной плотности, числа межэпителиальных лимфоцитов с параллельным увеличением содержания клеток-продуктов экстрацеллюлярного матрикса способствовало снижению пролиферативной активности эпителия крипт (на 32%; рис. 2). Вместе с этим отмечалось появление в основании ворсинок и их строме гладкомышечных клеток, располагающихся плотно и способных к формированию продольных тяжей, обеспечивающих тонус ворсинок и способствующих восстановлению их гистоархитектоники.

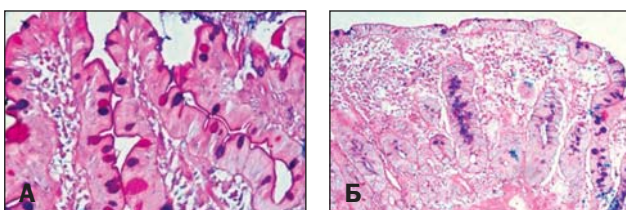
Анализ морфометрических изменений у детей с неблагоприятным течением болезни показал незначительную положительную динамику на фоне соблюдения диеты. Высота ворсинок в слизистой оболочке пациентов

Таблица 1. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки до и после соблюдения аглутеновой диеты

Исходно	После аглутеновой диеты, абс.					
	Marsh 0	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIA	Marsh IIIB	Marsh IIIC
Marsh IIIA ($n = 10$)	7	3	-	-	-	-
Marsh IIIB ($n = 18$)	3	6	-	9	-	-
Marsh IIIC ($n = 8$)	-	-	-	1	2	5

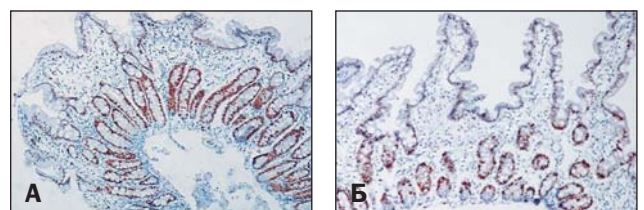
Примечание. Marsh 0 — нормальная слизистая оболочка; Marsh I — нормальная слизистая оболочка с увеличенным содержанием межэпителиальных лимфоцитов; Marsh II — слизистая оболочка с высокими ворсинками, удлиненными криптами и повышенным содержанием межэпителиальных лимфоцитов; Marsh IIIA — слизистая оболочка с частичной атрофией ворсинок и удлиненными гиперплазированными криптами; Marsh IIIB — слизистая оболочка с субтотальной атрофией ворсинок, удлиненными криптами и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией; Marsh IIIC — слизистая оболочка с полной утратой ворсинок, резко выраженной гиперплазией крипт и выраженной воспалительной инфильтрацией.

Рис. 1. Бокаловидные экзокриноциты эпителия ворсинок и крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии после применения аглутеновой диеты



Примечание. А — у детей с благоприятным течением болезни, Б — у детей с неблагоприятным течением. Комбинированная окраска альциановым синим и реактивом Шиффа. $\times 100$.

Рис. 2. Проллиферативная активность эпителия крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей с благоприятным течением болезни



Примечание. А — до лечения, Б — после лечения. Иммуногистохимический метод с использованием антител к Ki-антигену. $\times 100$.

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки у детей с целиакией до и после соблюдения аглютеновой диеты

Показатели	Благоприятное течение целиакии (n = 10)		p	Неблагоприятное течение целиакии (n = 7)		p
	Исходно	После лечения		Исходно	После лечения	
Высота ворсинок, мкм	120 (96; 148)	433 (402; 462)	0,002	89 (48; 89)	114 (80; 114)	0,102
Глубина крипт, мкм	303 (290; 314)	168 (146; 192)	0,003	360 (290; 360)	302 (262; 302)	0,045
Общая клеточная плотность, тыс. на 1 мм ²	12,4 (11,9; 12,4)	9,1 (8,8; 9,2)	0,004	13,1 (12,3; 13,1)	11,3 (10,0; 11,3)	0,064
Бокаловидные клетки ворсинок, на 100 эпителиоцитов	5 (3; 5)	9 (8; 10)	0,002	3 (2; 3)	6 (4; 6)	0,031
Бокаловидные клетки крипт, на 100 эпителиоцитов	10 (9; 10)	13 (10; 15)	0,003	8 (7; 8)	10 (7; 10)	0,176
ШИК-позитивные бокаловидные клетки, %	75 (71; 80)	94 (92; 100)	0,002	6 (4; 9)	14 (9; 18)	0,013
Смешанные бокаловидные клетки, %	20 (18; 26)	6 (4; 8)	0,002	19 (16; 23)	30 (23; 36)	0,002
Альцианофильные бокаловидные клетки, %	5 (0; 2)	2 (0; 1)	0,003	75 (62; 83)	56 (43; 68)	0,005
Межэпителиальные лимфоциты, на 100 эпителиоцитов	34 (29; 37)	12 (11; 13)	0,002	36 (32; 36)	31 (28; 31)	0,009
Пролиферативная активность, %	67 (64; 69)	52 (46; 56)	0,002	69 (66; 69)	64 (60; 64)	0,017
Лейомиоциты, на ворсинку	2,5 (2; 3)	6 (5; 7)	0,002	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,190
Фибробласты, тыс. на 1 мм ²	1,11 (0,99; 1,25)	1,64 (1,49; 1,81)	0,003	0,90 (0,87; 0,94)	1,02 (0,91; 1,05)	0,032
Тучные клетки, тыс. на 1 мм ²	0,13 (0,13; 0,15)	0,23 (0,19; 0,24)	0,003	0,08 (0,08; 0,08)	0,12 (0,07; 0,12)	0,064
Эозинофильные гранулоциты, на 1 мм ²	0,57 (0,55; 0,58)	0,36 (0,35; 0,38)	0,003	0,67 (0,62; 0,67)	0,41 (0,4; 0,42)	0,009
Плазматциты, тыс. на 1 мм ²	4,4 (4,0; 4,6)	1,9 (1,7; 2,3)	0,003	5,2 (4,6; 5,2)	2,9 (2,4; 2,9)	0,009
Лимфоциты, на 1 мм ²	4,0 (4,0; 4,2)	3,9 (3,6; 4,2)	0,193	4,2 (3,9; 4,2)	3,6 (3,3; 3,6)	0,014

этой группы увеличилась на 30%, глубина крипт уменьшилась на 20%, число межэпителиальных лимфоцитов снизилось на 16%, число бокаловидных экзокриноцитов увеличилось на 25%, среди них доля альцианофильных клеток и клеток смешанного типа оставалась преобладающей и составила 86% (рис. 1Б). Снижение клеточной плотности у детей данной группы составило лишь 14%, при этом сохранялся дефицит клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса: число фибробластов практически не изменилось (1%); пролиферативная активность снизилась на 7%. В собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки детей с неблагоприятным течением целиакии лейомиоциты в стромах ворсинок были представлены единичными клетками, а в их основании не определялись (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что восстановление структуры и функции тонкой кишки у пациентов с целиакией возможно только при соблюдении строгой аглютеновой диеты [17], но даже в этих условиях восстановление гистоархитектоники может иметь разнонаправленный характер. По данным отечественных и зарубежных исследователей, в основе таких неоднородных по результатам процессов регенерации лежат молекулярные механизмы регулирования репарации тканей [18, 19], развитие иммунологических реакций с резким увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов [20], плазматических клеток [21], концентрации провоспалительных цитокинов [22].

В настоящем исследовании результаты анализа биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки детей с целиакией продемонстрировали значительную положительную динамику морфометрических показателей на фоне соблюдения диеты при благоприятном течении заболевания. Восстановление гистоархитектоники сопровождалось уменьшением числа межэпителиальных лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, плазматических клеток, увеличением содержания фибробластов и лейомиоцитов. Положительная динамика на фоне диеты у детей со стойкими изменениями гистоархитектоники сводилась к уменьшению числа эозинофильных гранулоцитов и плазматических клеток. Стойкие структурные нарушения, провоцируемые длительно персистирующим воспалительным процессом при целиакии [23], усугублялись острым дефицитом клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса и влияли на скорость регенерации эпителиального пласта.

Результаты исследований пролиферативной активности эпителиоцитов при целиакии до настоящего времени остаются неоднозначными и зачастую противоречивыми [24, 25]. Полученные нами данные свидетельствуют об исходно высоком митотическом индексе регенераторной зоны крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания как при первичной госпитализации, так и на фоне соблюдения диеты лейомиоциты в основании ворсинок не определялись. С учетом ранее установленной зависимости высоты и тургора ворсинок

от числа лейомиоцитов в их строме, а также роста ворсинок от наличия гладкомышечных клеток в их основании [26, 27] полученные данные позволяют говорить о сниженном потенциале восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки тонкой кишки у детей с подобной морфологической картиной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходно максимально выраженные проявления воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии у детей (высокая клеточная плотность инфильтрата с преобладанием плазматических

клеток, тканевая эозинофилия, дефицит клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса, отсутствие лейомиоцитов в основании ворсинок) свидетельствуют о стойком рассогласовании эпителиально-соединительнотканых и миоцито-стромальных соотношений, что замедляет репаративные процессы и увеличивает срок восстановления структуры слизистой оболочки. Обнаруженные изменения морфологической картины могут служить не только показанием к строгому соблюдению аглютеновой диеты, но и основанием для выбора особой долгосрочной тактики ведения данного контингента больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящая работа проводилась в рамках Государственного заказа (№ 1234/2 от 24.10.14 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сабельникова Е. А. Непереносимость глютена: новая болезнь или недодиагностированная целиакия? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 3: 87–89.
2. Lebwohl B., Granath F., Ekblom A., Montgomery S. M., Murray J. A., Rubio-Tapia A., Green P. H., Ludvigsson J. F. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37 (3): 332–339.
3. Brown I. S., Smith J., Rosty C. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 138 (1): 42–49.
4. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Дзедисова Ф. С. Целиакия и ассоциированные заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 44–49.
5. Uspenskaya I. D., Shirokova N. Y. A morphometric study of the state of duodenal mucosa in children with coeliac disease in catamnesis and varying compliance with the gluten-free diet. *Bratislava Lec. Listy*. 2014; 115 (3): 150–156.
6. Maxim R., Plesa A., Ciortescu I., Gîrleanu I., Stoica O., Trifan A. V. Celiac disease: 10-year experience in a Romanian tertiary center. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2014; 118 (4): 986–991.
7. Klapp G., Masip E., Bolonio M., Donat E., Polo B., Ramos D., Ribes-Koninckx C. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56 (3): 251–256.
8. Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A. J., Camargo C. A., Jr. Predictors of duodenal bulb biopsy performance in the evaluation of coeliac disease in children. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (9): 791–794.
9. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. *М.: Медицина*. 1981. 312 с.
10. Потапова В. Б., Гудкова Р. Б. Изменения соединительнотканых структур слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 1: 237.
11. Ruger B., Dunbar P. R., Hasan Q., Sawada H., Kittelberger R., Greenhill N., Neale T. J. Human mast cells produce type VIII collagen *in vivo*. *Int. J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 397–404.
12. Кузнецова Т. А., Потехин П. П. Особенности гистоархитектоники и состояние эпителиального пласта лимфоидноассоциированных участков слизистой оболочки подвздошной кишки. *Морфологические ведомости*. 2007; 1–2: 73–76.
13. Yachha S. K., Srivastava A., Mohindra S., Krishnani N., Aggarwal R., Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (8): 1300–1305.
14. Баринов Э. Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 20 (3): 9–18.
15. Marsh M. N., Grove P. T. Morphology of the mucosal lesion in gluten Sensitivity. *Clin. Gastroenterol.* 1995; 9: 273–293.
16. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (10): 1185–1194.
17. Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Гасилина Т. В. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2004; 2 (1): 92–99.
18. Yachha S. K., Srivastava A., Mohindra S., Krishnani N., Aggarwal R., Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (8): 1300–1305.
19. Bel'mer S. V., Gasilina T. V., Usacheva Alu. Modern concepts pathogenesis of celiac disease. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2010; 1: 86–92.
20. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Целиакия: от патогенеза к лечению. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (3): 12–17.
21. Watson R. G. P., Johnston S. D. Intra-epithelial T cells in celiac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 957–962.
22. Tosco A., Maglio M., Paparo F., Rapacciuolo L., Sannino A., Miele E., Barone M. V., Auricchio R., Troncone R. Immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (3): 293–298.
23. La Scaleia R., Barba M., Di Nardo G., Bonamico M., Oliva S., Nenna R., Valitutti F., Mennini M., Barbato M., Montuori M., Porzia A., Petrarca L., Battella S., Cucchiara S., Piccoli M., Santoni A., Mainiero F., Palmieri G. Size and dynamics of mucosal and peripheral IL-17A+ T-cell pools in pediatric age, and their disturbance in celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (5): 513–523.
24. Lahdeaho M. L., Kaukinen K., Collin P., Ruuska T., Partanen J., Haapala A. M., Maki M. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (1): 44–48.
25. Килесса А. В., Загорюлько А. К., Филоненко Т. Г. Новые подходы к дифференциальной диагностике глютенной энтеропатии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (1): 53: 73–76.
26. Lisova S., Ehrmann J., Kolek A., Sedlakova E., Kolar Z. Immunohistochemical study of the apoptotic and proliferative mechanisms in the intestinal mucosa during coeliac disease. *Cesk. Patol.* 2005; 41 (3): 85.
27. Потехин П. П., Плетнева Н. Б., Широкова Н. Ю., Соколова И. Л., Кузнецова Т. А. Способ определения состояния регенерации слизистой оболочки тонкой кишки. Патент на изобретение № 2267999 от 20.01.2006 г.
28. Широкова Н. Ю., Кузнецова Т. А., Успенская И. Д., Жукова Е. А. Роль лейомиоцитов в регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. *Педиатрия*. 2014; 6: 48–53.