

УДК 616–012.2

© Коллектив авторов, 2018

<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39>

ФЕНО- И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

М. Бен Салха, Н. Б. Репина, И. А. Усачев*, М. Н. Дмитриева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Россия

*ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр», Рязань, Россия

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические, молекулярно-генетические и морфологические характеристики пациенток с диагнозом трубно-перитонеального бесплодия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ).

Материал и методы. Проанализировано 60 случаев трубно-перитонеального бесплодия. Пациенток разделили на 2 группы на основании модифицированной балльной шкалы Т. И. Кадуриной. Оценивали степень выраженности нДСТ по модифицированной шкале Т. И. Кадуриной и по шкале Т. И. Кадуриной и Л. Н. Аббамуковой. В последующем проводилось генотипирование пациенток на носительство полиморфизма генов IL6-174 C/G [rs1800795] и VEGF 634 G/C [rs2010963]. Некоторым пациенткам, из представленных групп, при оперативном вмешательстве выполняли биопсию фрагментов апоневроза передней брюшной стенки с последующим гемостазом. Для изучения структуры соединительной ткани внеклеточного матрикса срезы окрашивали по Ван Гизону и по Маллори. В образцах иммуногистохимически выявляли коллагены I и III, а также CD34⁺-структуры.

Результаты. При использовании строгих критериев (более 6 внешних фенотипов), клиническая значимость аномалий возрастает, а частота снижается до 25%. Клинические проявления признаков наследственной патологии соединительной ткани зависят от факторов внешней среды, пенетрантности генов и закономерностей генной экспрессии.

Заключение. Диагностика нДСТ возможна уже на этапе физикального обследования при комплексной оценке внешних и висцеральных фенотипических маркеров на основании шкалы Т. И. Кадуриной и Л. Н. Аббамуковой (2008) и модифицированной балльной шкалы Т. И. Кадуриной. Полиморфизм генов IL6 -174 [rs1800795] C>G C/C и VEGFA 634 [rs2010963] G>C G/C является предиктором нДСТ. Экспрессия коллагена III типа при данной патологии указывает на наличие неоформленной соединительной ткани, характеризующейся высокой степенью васкуляризации. Нарушение архитектоники соединительной ткани является основой для формирования многообразной диспластикоассоциированной патологии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; фенотипирование; генотипирование; IL6-174 C/G [rs1800795]; VEGF 634 G/C [rs2010963], коллаген I, III, CD34.

© М. Ben Salkha, N. B. Repina, I. A. Usachev*, M. N. Dmitrieva, 2018

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

*Regional Clinical Perinatal Center, Ryazan, Russia

Pheno- and Genotypic Characteristics of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

The aim of the study was to study the clinical-anamnestic, molecular-genetic and morphological characteristics of patients with tubal-peritoneal infertility on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD).

Material and methods. 60 cases of tubal-peritoneal infertility were analyzed. Patients were divided into 2 groups on the basis of a modified scoring scale by T. I. Kadurina. The degree of expression of uCTD on a modified scale by T. I. Kadurina and on the scale of T. I. Kadurina and L.N. Abbamukova was evaluated. In the following, the patients were genotyped for carriage of IL6-174 C / G gene polymorphism [rs1800795] and VEGF 634 G / C [rs2010963]. Some patients, from the groups represented, under operative intervention, performed a biopsy of fragments of the aponeurosis of the anterior abdominal wall followed by hemostasis. To study the structure of the connective tissue of the extracellular matrix, the sections were stained by Van-Geison and by Mallory. In the samples collagens I and III, as well as CD34⁺-structures were detected immunohistochemically.

Results. Using strict criteria (more than 6 external phenotypes), the clinical significance of anomalies increases, and the frequency decreases to 25%. Clinical manifestations of signs of hereditary pathology of connective tissue depend on environmental factors, gene penetrance and patterns of gene expression.

Conclusions. Diagnosis of uCTD is possible already at the stage of physical examination with a complex evaluation of external and visceral phenotypic markers on the scale of T. I. Kadurina and L.N. Abbamukova and on a modified scale by T. I. Kadurina. The polymorphism of the genes IL6 -174 [rs1800795] C> G C / C and VEGFA 634 [rs2010963] G> C G / C is a predictor of uCTD. Expression of type III collagen in this pathology indicates the presence of an unformed connective tissue, characterized by a high degree of vascularization. Violation of the architectonics of connective tissue is the basis for the formation of a multifaceted dysplasia associated pathology in patients with tubal-peritoneal infertility.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia; phenotyping; genotyping; IL6-174 C / G [rs1800795]; VEGF 634 G / C [rs2010963], collagen I, III, CD34.

Введение

Соединительная ткань (СТ) составляет более 50% массы человеческого тела, системность ее поражения во многом связана с широким распространением СТ в организме человека. Изменения СТ, вызванные нарушением синтеза и функции производных коллагеновых и эластических белков, Р. Beighton в 1983 предложил называть дисплазиями соединительной ткани (ДСТ) [10].

Соединительнотканная дисплазия является дефектом основного вещества и волокнистых структур ткани, вызывающим расстройство гомеостаза на всех уровнях жизнедеятельности организма. Своеобразная мутация генов, ответственных за синтез волокон, приводит к неспособности СТ выдерживать полноценную механическую нагрузку [4]. Отклонения в развитии ткани могут быть как в виде инсерции (когда волокна ткани слишком длинные и растяжимые), так и в виде делеции (для которой свойственны короткие, с повышенной упругостью волокна).

Все ДСТ подразделяются на дифференцированные и недифференцированные (нДСТ) [5, 6, 8]. Однако, ряд исследователей выделяют наследственные нарушения соединительной ткани и признают целесообразность диагностики отдельных диспластических синдромов и фенотипов [1, 10].

Недифференцированная ДСТ (нДСТ) имеет наследственный характер, она обусловлена мутациями белков внеклеточного матрикса в генах коллагенов и транскрипционных факторов [2, 13]. Основными причинами нДСТ являются изменение скорости синтеза и компоновки эластина и коллагена, дезорганизация коллагеновых и эластических волокон и синтезирование незрелого коллагена [12].

ДСТ морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов, в основе которых лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним.

В настоящее время с помощью молекулярно-генетических методов определены структура и локализация генов, отвечающих за синтез различных элементов СТ. Мутации генов, приводящие к дефектам СТ, способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме. Наряду с широким внедрением генетических, иммуногистохимических, биохимических методов диагностики нДСТ основное место в клинической практике отводится определению фенотипических признаков ДСТ. Отмечено, что даже при наличии генетического консульти-

рования невозможно точно классифицировать ДСТ.

У каждого пациента болезнь проявляется индивидуально, тем не менее, удалось объединить симптомы нарушения формирования СТ в несколько больших групп синдромов [3, 4, 6]:

- неврологические нарушения в виде вегетативных дисфункций;
- астенический синдром;
- клапанный синдром (миксоматозная дегенерация клапанов, пролапс клапанов сердца);
- деформации позвоночного столба (кифосколиоз, гиперкифоз и сколиоз);
- поражения кровеносных сосудов (поражение мышечной оболочки артерий, варикозное расширение вен, эндотелиальная дисфункция);
- нарушения моторики ЖКТ;
- частые заболевания органов дыхания (пневмонии, бронхиты);
- поперечное и продольное плоскостопие;
- офтальмологические нарушения (астигматизм, миопия, подвывих хрусталика, ангиопатия сетчатки, отслоение сетчатки и косоглазие).

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические, молекулярно-генетические и морфологические характеристики пациентов с диагнозом трубно-перитонеального бесплодия на фоне нДСТ.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр», г. Рязань. Проанализировано 60 пациенток с диагнозом трубно-перитонеальное бесплодие.

Критериями включения в выборку были: возраст женщин от 18 до 45 лет; наличие в анамнезе кесарева сечения, аппендэктомии или цистэктомии; наличие тазовых перитонеальных спаек, хронической тазовой боли; признаки нДСТ.

Проведена оценка выраженности нДСТ по модифицированной шкале Т.И. Кадуриной и по шкале Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббамуковой. По таблице значимости клинико-инструментальных и лабораторных показателей опорно-двигательного аппарата в диагностике тяжести ДСТ (шкала Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббамуковой (2008)) оценивались такие признаки как: степень тяжести миопии, пролапс митрального клапана (ПМК) и сколиоз [7].

Тщательно изучали жалобы больного, анамнез заболевания и жизни. Уточняли семейный анамнез: наличие у родственников 1-й степени родства вентральных грыж, варикозной болезни, миопии, сколиоза, геморроя.

Таблица 1

Распределение пациенток по возрасту

Группы на- блюдений	Возрастные интервалы (годы)				Средний возраст (лет)
	20–25	30–36	31–35	36 и более	
	Количество пациенток				
Основная группа (n=30)	10 (33%)	11 (37%)	8 (27%)	1 (3%)	28.0±3.86
Группа срав- нения (n=30)	9 (30%)	12 (40%)	7 (23%)	2 (7%)	27.93±3.87

Таблица 2

Массо-ростовые показатели в изучаемых группах

Изучаемые показатели	Основная группа	Группа сравнения
Средний рост (см)	173.5±4.1	168.1±3.7
Средний вес (кг)	61.2±2.1	61.9±2.4



Рис. 1. Дизайн исследования.

При сборе трудового анамнеза оценивали степень тяжести физического труда; занятия спортом. Антропометрические параметры включали измерение массы тела, роста, длины кисти и стопы, высоты свода стопы. Гипермобильность суставов оценивали по схеме Бэйтона. Анамнестически и при дополнительных исследованиях (ультрасонографии, фиброгастродуоденоскопии, рентгенографии) выявляли сопутствующие патологии органов дыхательной системы, ЖКТ и т. д.

В последующем проводилось генотипирование пациенток на носительство полиморфизма генов IL6 -174 C/G [rs1800795] и VEGF 634 G/C [rs2010963], задействованных в патоморфизме СТ.

Некоторым пациенткам, из представленных групп, при проведении оперативного вмешательства выполняли биопсию фрагментов апоневроза передней брюшной стенки с последующим гемостазом. Размер биоптата был не менее 0.5 см. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после общепринятой обработки изготавливали парафиновые блоки. Срезы толщиной 5–7 мкм исследовали с помощью обзорных гистологических методов (окраска гематоксилином и эозином). Для изучения структуры СТ внеклеточного матрикса срезы окрашивали по Ван Гизону и по Маллори).

При дальнейшем гистологическом исследовании проводилась сравнительная характеристика изменений, происходящих в соединительнотканной строме. Так же было выполнено 7 иммуногистохимических исследований. В качестве первичных антител использовали антитела к CD34 (Dako), коллагену I (Novocastra), III (Novocastra).

Результаты исследования обработаны с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

Пациенток разделили на 2 группы на основании модифицированной балльной шкалы Т. И. Кадуриной. В основную группу вошли 30 пациенток с выраженностью нДСТ от 10 баллов и более; в группу сравнения вошли 30 женщин с показателями от 0 до 9 включительно (рис. 1).

Возраст пациенток колебался от 23 до 36 лет и в среднем составил 28.0±3.9 года (табл. 1).

У пациенток с выраженными признаками нДСТ преобладает астенический тип телосложения, характерны общая худощавость и высокий рост (табл. 2).

Исследование сердечно-сосудистой системы (ССС) показало в основной группе высокую частоту вегетососудистой дистонии – 37% (P=0.037; CI=1.04–13.64; OR=3.76), варикозного расширения вен нижних конечностей – 27% (P=0.038; CI=0.98–26.43; OR=5.09) и пролапса митрального клапана – 17% (CI=0.63–53.01; OR=5.8) (рис. 2).

При изучении патологии органов зрения в основной группе была отмечена высокая частота миопии – 60% (P=0.008; CI=1.39–12.29; OR=4.13) и астигматизма (встречался в 3 раза чаще) – 20% (CI=0.65–18.98; OR=3.50) (рис. 3).

При анализе структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта было выявлено, что в основной группе преобладали хронический гастрит – 33% (CI=0.62–6.47; OR=2.0), хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей и хронический гастродуоденит (рис. 4).

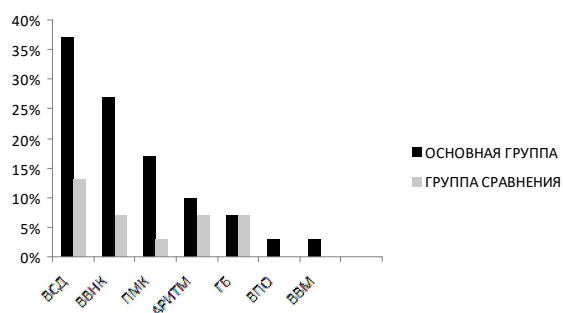


Рис. 2. Структура патологии сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах. Обозначения: ВСД – вегетососудистая дистония, ВВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей, ПМК – пролапс митрального клапана, АРИТМ – аритмия, ГБ – гипертоническая болезнь, ВПО – варикоз половых органов, ВВМ – варикоз вен матки.

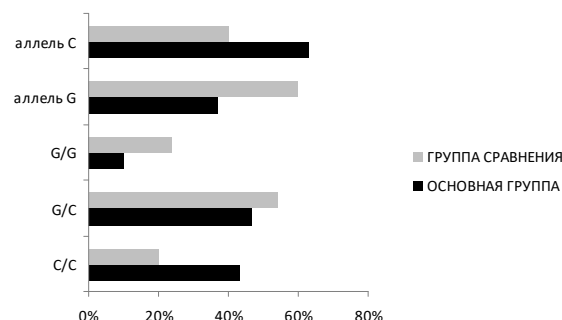


Рис. 5. Распределение генотипов и аллелей IL6 в изучаемых группах.

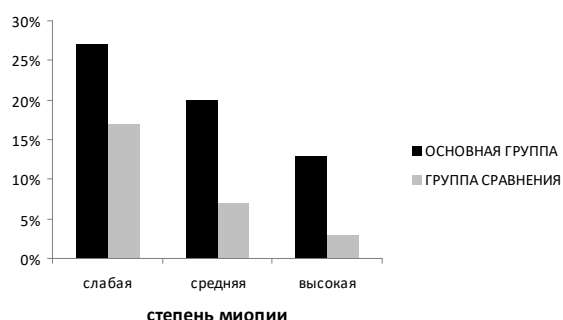


Рис. 3. Распределение миопии по степени выраженности у пациентов в исследуемых группах.

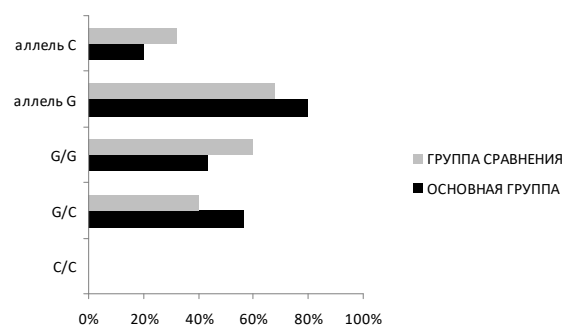


Рис. 6. Распределение генотипов и аллелей VEGFA 634 в изучаемых группах.

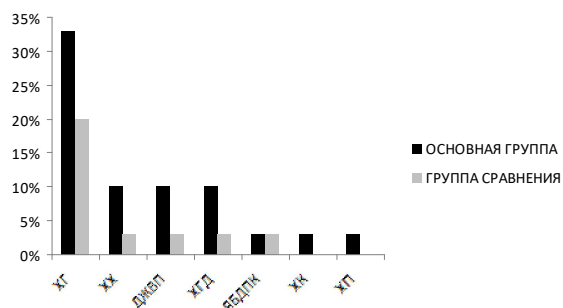


Рис. 4. Структура заболеваемости ЖКТ в исследуемых группах. Обозначения: ХГ – хронический гастрит, ХХ – хронический холецистит, ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей, ХГД – хронический гастродуоденит, ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ХК – хронический колит, ХП – хронический панкреатит.

Исследование структуры гинекологической заболеваемости показало что, в основной группе чаще диагностировалась эктопия шейки матки – 50% ($P=0.014$; $CI=1.27-12.58$; $OR=4.0$), в группе сравнения данный показатель не превышал 20%.

При изучении течения беременности, у пациенток основной группы чаще встречалась угроза прерывания беременности – 43% ($P=0.014$; $CI=1.27-12.58$; $OR=4.0$). Стоит отметить, что количество женщин с рвотой беременных в основной группе было в 2 раза больше – 53% ($P=0.016$; $CI=1.24-11.4$; $OR=3.76$).

Параллельно анализу выраженности нДСТ у пациенток оценка экспрессии генов, влияющих на биосинтез соединительной ткани, показала, что их активность находится на высоком уровне, но не равнозначна.

При анализе полиморфизма IL6 было выявлено, что в основной группе достоверно и чаще встречался генотип C/C 43.33%

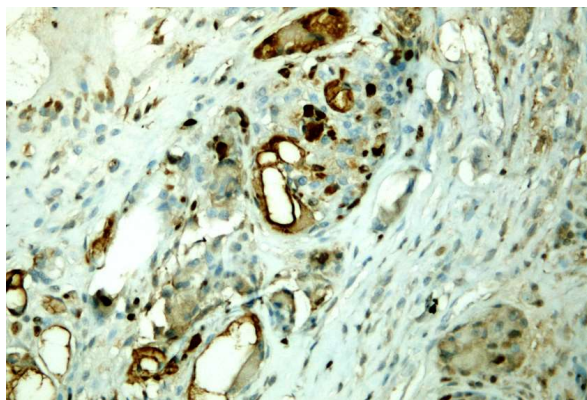


Рис. 7. Экспрессия CD34 в биоптатах апоневроза пациентов. Ув. 200.

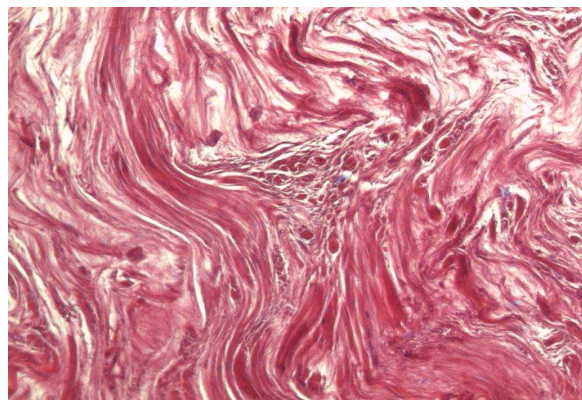


Рис. 8. Фуксинофильная строма биоптата с неравномерным расположением коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

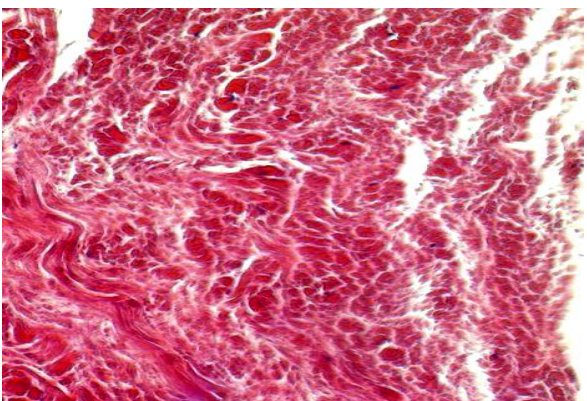


Рис. 9. Гомогенный межклеточный матрикс в биоптатах пациенток 2-й группы. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

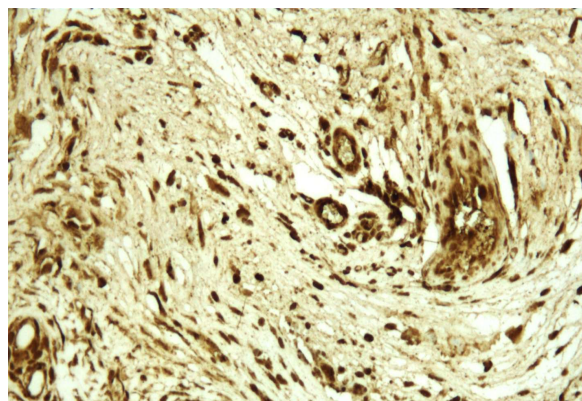


Рис. 10. Неоднородная экспрессия коллагена III типа у пациенток 2-й группы. Ув. 200.

($P=0.044$; $CI=1.01-7.25$; $OR=2.71$) и аллеля С 63.33% ($P=0.043$; $CI=1.02-6.59$; $OR=2.59$) (рис. 5).

Полиморфизм VEGFA 634 не имел достоверных различий, так как частота встречаемости аллеля G составляет 80% ($CI=0.55-4.91$; $OR=1.65$) и генотип G/C – 56.66% ($CI=0.78-4.91$; $OR=1.96$) (рис. 6).

При проведении морфологического исследования у пациенток 1-й группы в биоптатах отмечается наличие полнокровных CD-положительных сосудов (рис. 7).

Коллагеновые волокна расположены компактно, при окраске по Ван-Гизону проявляют фуксинофильность. Фибробласты имеют в основном веретеновидную форму (рис. 8). При этом иммуногистохимический анализ позволил определить, что содержание коллагена III типа было выше, чем коллагена I типа.

Во 2-й группе у пациенток в биоптатах определяется наличие компактного межклеточного матрикса. Последний имеет гомогенную структуру и состоит из коллагеновых волокон и протеогликанов с умеренно фуксинофильной окраской по Ван-Гизону, причем отдельные коллагеновые волокна в гомогенном матриксе не выявляются (рис. 9).

Сосуды CD-положительные, умеренно расширенные. При иммуногистохимическом

анализе содержание коллагена III типа также превалирует над коллагеном I типа, однако отмечается неоднородность экспрессии коллагена III (рис. 10).

Заключение

Проведенные исследования показали, что диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани возможна уже на этапе физикального обследования при комплексной оценке внешних и висцеральных фенотипических маркеров на основании шкалы Т. И. Кадуриной и Л. Н. Аббамуковой (2008) и модифицированной балльной шкалы Т. И. Кадуриной.

Полиморфизм генов IL6 [rs1800795] - 174 C>G C/C и VEGFA [rs2010963] -634 G>C G/C является предиктором недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При морфологическом исследовании, включающем как рутинные методы, так и дополнительные гистохимические и иммуногистохимические реакции с маркерами соединительной ткани (CD34, Col I, Col III), показано, преобладание экспрессии коллагена III типа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что указывает на наличие неоформленной соединительной ткани, характеризующейся высокой степенью васку-

ляризации. Нарушение архитектоники соединительной ткани является основой для формирования многообразной диспластикоассоциированной патологии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Воропай Л. А., Пирожкова Н. И., Воропай Н. Г. Метаболическая коррекция при дисплазии соединительной ткани. Медицинские науки. 2012; 3: 12–18.
2. Генова О. А., Ракицкая Е. В., Учакина Р. В. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Дальневосточный медицинский журнал. 2010; 4: 55–59.
3. Дедова В. О., Доценко Н. Я., Боев С. С. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). Медицинские науки. 2011; 2: 30–42.
4. Демидов Р. О., Лапшина С. А., Якупова С. П. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. Практическая медицина. 2015; 4(89): 37–40.
5. Земцовский Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! Врачебные ведомости. 2010; 3(53): 76–80.
6. Кадурина Т. И., Гнусаев С. Ф., Аббакумова Л. Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Москва: Педиатрия; 2014. 40.
7. Клеменов А. В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. Клиницист. 2015; 1: 42–49.
8. Ляховецкий Б. И., Глазкова Л. К., Перетолчина Т. Ф. Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012; 1(20): 30–35.
9. Мартынова А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(1): 71–75.
10. Михеев А. В., Трушин С. Н., Баскевич М. А. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани при первичном спонтанном пневмотораксе. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013; 4: 113–116.
11. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани – медикосоциальный феномен XXI века. Новости медицины и фармации. 2012; 1(5): 17–23.
12. Ji Won Kwon, Won-Jae Lee, Si-Bog Park. Generalized joint hypermobility in healthy female kore-

ans: prevalence and age-related differences. Ann Rehabil Med. 2013; 37(6): 832–838.

13. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. Areview Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010; 32(3):481–494.

References

1. Voropaj L.A., Pirozhkova N.I., Voropaj N.G. Metabolicheskaya korrekciya pri displazii soedinitel'noj tkani [Metabolic correction for connective tissue dysplasia]. Medical sciences. 2012;3:12-18 (in Russian).
2. Genova, O.A., Rakitskaya E.V., Uchakina R.V. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy u podrostkov s markerami nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [The state of the reproductive system in adolescents with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia]. Far Eastern Medical Journal. 2010;4:55-59 (in Russian).
3. Dedova VO, Docenko NYA, Boev SS, et al. Rasprostranennost' displazii soedinitel'noj tkani (obzor literatury) [Prevalence of connective tissue dysplasia (literature review)]. Medical sciences. 2011;2: 30-42 (in Russian).
4. Demidov R.O., Lapshina S.A., Yakupova S.P. Displaziya soedinitel'noj tkani: sovremennye podhody k klinike, diagnostike i lecheniyu. [Connective tissue dysplasia: modern approaches to the clinic, diagnosis and treatment]. Practical medicine. 2015;4(89):7-40(in Russian).
5. Zemcovskij Je.V. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Bez prava na diagnoz! [Undifferentiated connective tissue dysplasia. Without the right to a diagnosis !]. Medical records. 2010;3(53):76-80 (in Russian).
6. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noj tkani u detej. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proekt rossijskikh rekomendacij. [Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Algorithms of diagnostics. Tactics of reference. Draft of Russian recommendations]. Moscow: Pediatrics; 2014. 40 (in Russian).
7. Klemenov AV. Nomenklatura i algoritm diagnostiki nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani [Nomenclature and algorithm for diagnosis of hereditary disorders of connective tissue]. Clinician. 2015;1:42-49 (in Russian).
8. Lyakhovetskiy B.I., Glazkova L.K., Peretolchina T.F. Kozhnye priznaki nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani [Skin signs of undifferentiated connective tissue dysplasia]. Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology. 2012;1(20): 30-35 (in Russian).
9. Martynova A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V. Nacional'nye rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitacii pacientov s displaziyami soedinitel'noj tkani [National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue]. Medical Gazette of the North Caucasus. 2016;11(1):71-75 (in Russian).
10. Miheev A.V., Trushin S.N., Baskevich M.A. Fenotipicheskie marker displazii soedinitel'noj tkani pri

pervichnom spontanom pnevmotorakse [Phenotypic markers of connective tissue dysplasia in primary spontaneous pneumothorax]. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. 2013;4:113-116 (in Russian).

11. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noy tkani - Mediko-sotsial'nyy fenomen XXIveka [Dysplasia of connective tissue is a medical and social phenomenon of the 21st century]. Practical medicine. 2015; 4 (89):37-40 (in Russian).
12. Ji Won Kwon, Won-Jae Lee, Si-Bog Park Generalized joint hypermobility in healthy female koreans: prevalence and age-related differences. Ann Rehabil Med. 2013;37(6):832-838.
13. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010;32(3):481-494.

Сведения об авторах

Бен Салха Мехди – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: mr.bensalha@hotmail.fr

Репина Наталья Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: nrepina62@gmail.com

Усачев Илья Александрович – заведующий гинекологическим отделением ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр». E-mail: usachevi@rambler.ru

Дмитриева Марина Николаевна – канд. пед. наук, доцент кафедры математики, физики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: dmitrm05@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.

Для цитирования: Бен Салха М., Репина Н.Б., Усачев И.А., Дмитриева М.Н. Фено- и генотипические характеристики недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(1): 33–39. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39
For citation: Ben Salkha M., Repina N.B., Usachev I.A., Dmitrieva M.N. Pheno- and genotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7(1): 33–39. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39