

УДК 616.329-053:616.34-002.446:616-003.9

**Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, Д.І. Колєсник, І.С. Сокольник,
О.В. Макарова****Ендогенні поліпептидні фактори росту в дітей,
хворих на виразку дванадцятипалої кишки**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 27-31. doi 10.15574/SP.2022.122.27

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM, Koliesnik DI, Sokolnyk IS, Makarova OV. (2022). Endogenous polypeptide growth factors in children with duodenal ulcer. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 27-31. doi 10.15574/SP.2022.122.27

У цей час увага багатьох дослідників привертається до визначення особливостей регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при виразкових ураженнях як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології.

Мета — дослідити показники ендогенних поліпептидів (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α -TGF- α) у сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (ДПК).

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 56 дітей віком від 7 до 18 років (36 дітей, хворих на виразку ДПК, — основна група, 20 практично здорових дітей — група порівняння). Вміст ендогенних поліпептидів у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням наборів «Human EGF ELISA Kit» (Invitrogen, США) для EGF та «R&D system» (США) для TGF- α відповідно до інструкції фірм-виробників. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Виявлено дещо вищі рівні EGF та TGF- α у хлопчиків обох підгруп основної групи (EGF: 561,45 [391,81–699,34] пг/мл та 544,67 [411,23–569,77] пг/мл, $p > 0,05$; TGF- α : 47,91 [21,41–29,69] та 42,56 [35,45–49,21] пг/мл, $p > 0,05$). Концентрації ендогенних факторів при загостренні виразкового процесу були вищими, ніж при ремісії ($p < 0,001$), та при ремісії не досягають таких у здорових дітей, $p < 0,01$. У пацієнтів із тяжким перебігом виразки ДПК концентрації EGF та TGF- α були вищими ($p < 0,01$), що може зумовлюватися максимальним ступенем запально-деструктивного процесу.

Висновки. Перебіг виразки ДПК призводить до порушень у системі регуляції проліферативних процесів у слизовій оболонці, що проявляється підвищенням рівнів EGF та TGF- α у сироватці крові хворих дітей, при цьому чим тяжчий перебіг, тим вищі показники вказаних факторів, що можна використати для прогнозування перебігу патологічного процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, виразка ДПК, епідермальний фактор росту (EGF), трансформуючий фактор росту α (TGF- α).

Endogenous polypeptide growth factors in children with duodenal ulcer**T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, D.I. Koliesnik, I.S. Sokolnyk, O.V. Makarova**

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Currently, the attention of many researchers is drawn to determine the features of the regeneration of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in ulcers, as one of the most important protective factors in this pathology.

Purpose — to investigate the indicators of endogenous polypeptides (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α -TGF- α) in the serum of children with duodenal ulcers.

Materials and methods. The study included 56 children aged 7–18 years (36 children with duodenal ulcer — the main group and 20 healthy children (comparison group)). The content of endogenous polypeptides in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Human EGF ELISA Kit (Invitrogen, USA) for EGF and R&D system (USA) for TGF- α according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained results was carried out using parametric and non-parametric methods of evaluation of the obtained results.

Results. Slightly higher levels of EGF and TGF- α were found in boys of both subgroups of the main group (EGF: 561.45 [391.81–699.34] pg/ml and 544.67 [411.23–569.77] pg/ml, $p > 0.05$; TGF- α : 47.91 [21.41–29.69] and 42.56 [35.45–49.21] pg/ml, $p > 0.05$). Concentrations of endogenous factors in exacerbation of ulcerative process are higher than in remission ($p < 0.001$) and in remission does not reach that in healthy children, $p < 0.01$). In patients with severe duodenal ulcers, EGF and TGF- α concentrations are higher ($p < 0.01$), which may be due to the maximum degree of inflammatory-destructive process.

Conclusions. The course of duodenal ulcer leads to disorders in the regulation of proliferative processes in the mucous membrane, which is manifested by increased levels of EGF and TGF- α in the serum of sick children, the more severe the course, the higher process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, duodenal ulcer, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF- α).

Вступ

Пептична виразка є досить поширеною та складною патологією. В Україні частка пептичної виразки становить 4–10% випадків захворювань шлунково-киш-

кового тракту. Безпосередній зв'язок інфекції *Helicobacter pylori* з розвитком пептичної виразки, у тому числі в дитячому віці, зумовлює актуальність цієї проблеми, оскільки резистентність до основних антимікробних препаратів досить висока [20]. Окрім того, підвищення агресив-

них властивостей шлункового вмісту призводить до морфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травної системи [4].

Останнє десятиріччя увага багатьох дослідників привертається до визначення особливостей регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при виразкових ураженнях як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології [12,25].

Фактори росту — це поліпептиди з молекулярною масою 5–50 кДа, що подібно до гормонів мають широкий спектр біологічної дії, стимулюючи або інгібуючи мітогенез, хемотаксис, диференціювання клітин [1,21]. Враховуючи порушення репаративних процесів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту при виразковій патології дванадцятипалої кишки (ДПК), актуальним є дослідження регуляторних, у тому числі й ендогенних, механізмів відновлення цілісності слизової оболонки. Експериментальні дослідження показали, що виразкове порушення цілісності епітелію слизової оболонки призводить до підвищення продукції епідермального фактора росту (epidermal growth factor, EGF) та експресії EGF-рецепторів. Їх зв'язування між собою включає внутрішньоклітинний сигнальний каскад, що викликає збудження генної транскрипції і наступних етапів мітозу. EGF індукує проліферацію клітин, що беруть участь у регулюванні їх диференціювання, таким чином модулюючи органогенез, сприяє ангиогенезу. Біологічні ефекти EGF близькі до інших ендогенних поліпептидів росту, а саме до трансформуючого фактора росту α (transforming growth factor α , TGF- α), оскільки обидва фактори зв'язуються з одними і тими ж рецепторами, однак ефективність дії EGF на 50% вище, ніж TGF- α [13,18,19,22]. EGF та TGF- α — це універсальні ендогенні регулятори клітинного оновлення і його біохімічні маркери. Тому визначення цих факторів у сироватці крові при виразці ДПК у дітей дасть змогу отримати вагомі дані про механізми розвитку захворювання.

Мета роботи — дослідити показники ендогенних поліпептидів (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α — TGF- α) у сироватці крові дітей, хворих на виразку ДПК.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 56 дітей віком від 7 до 18 років (36 дітей, хворих на виразку ДПК — основна група; 20 практично здорових дітей — група порівняння). Проводили ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими в клініці методиками — загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограма. Інструментальні методи діагностики передбачали езофагогастроуденофіброскопію (для верифікації діагнозу виразки ДПК, виявлення ендоскопічних ознак інфікування *Helicobacter pylori* та проведення щипкової біопсії слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК за допомогою відеоендоскопічної стійки «OLYMPUS EVIS EXERA II CV-165» та відеогастрооскопа «GIF-Q165»), внутрішньошлункову Рн-метрію (для визначення кислотності шлункового соку за допомогою Рн-метра «РН-150М»), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Усі дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Діагноз виразки ДПК верифікували відповідно до протоколу [17].

Вміст ендогенних поліпептидів у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) із використанням наборів «Human EGF ELISA Kit» (Invitrogen, США) для EGF та «R&D system» (США) для ТФР- α відповідно до інструкції фірм-виробників.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховували середню арифметичну величину (М) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну по-

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Таблиця 1

Стать	Група							
	основна (n=36)				порівняння (n=20)			
	7–12 років		13–18 років		7–12 років		13–18 років	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопці	3	8,3	16	44,4	3	8,3	3	8,3
Дівчата	7	19,4	10	27,7	7	19,4	7	19,4
Усього	10	27,7	26	72,2	10	50,0	10	50,0

Таблиця 2

Показники концентрації EGF у сироватці крові обстежених дітей (M±m; Me, 25–75-й перцентилі)

Показник	Група			
	основна (n=36)		порівняння (n=20)	
	7–12 років	13–18 років	7–12 років	13–18 років
EGF, пг/мл	577,33±38,21* 542,56 [538,87–588,67]	549,24±41,9* 529,47 [518,23–567,11]	294,33±28,89 268,88 [210,56–297,02]	279,51±26,19 249,81 [212,56–283,63]

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників у групі здорових дітей, p<0,05.

Таблиця 3

Показники концентрації TGF-α у сироватці крові обстежених дітей, M±m; Me, 25-75-й перцентилі

Показник	Група			
	основна (n=36)		порівняння (n=20)	
	7–12 років	13–18 років	7–12 років	13–18 років
TGF- α, пг/мл	27,54±3,11* 23,84 [20,15–29,89]	67,81±17,23* 60,37 [59,89–72,67]	14,69±3,67 13,92 [12,15–15,98]	33,61±9,34 30,45 [15,24–45,06]

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників у групі здорових дітей, p<0,05.

милку (m%). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках — за допомогою U-критерію Манна–Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежених дітей розподіляли на підгрупи за віком і статтю (табл. 1).

Серед осіб основної групи спостереження переважали діти віком 13–18 років — 72,2%, решту становили діти віком 7–12 років — 27,7%. Результати дослідження EGF у сироватці крові дітей обох груп наведено в таблиці 2.

Дослідження концентрації EGF залежно від статеві-вікових ознак виявило дещо вищі рівні у хлопчиків обох підгруп основної групи (561,45 [391,81–699,34] пг/мл і 544,67 [411,23–569,77] пг/мл, p<0,05), (рис. 1).

Оцінка показників EGF у сироватці крові дітей із виразкою ДПК показала, що концентрація фактора при загостренні виразкового процесу в 1,5 раза вища, ніж при ремісії (604,56±34,11 і 403,51±29,92 пг/мл, p<0,01), та при ремісії не досягає такої у здорових дітей (211,92±28,71 пг/мл, p<0,01).

Найвищі показники EGF у сироватці крові відзначалися в пацієнтів із тяжким перебігом виразки ДПК — 677,45±67,31 пг/мл, що у 2,7 раза вище за відповідний показник у здорових дітей та у 1,83 раза в дітей із перебігом хвороби середнього ступеня тяжкості (p<0,01).

Аналогічна спрямованість відзначалася і в показниках концентрації TGF-α у сироватці

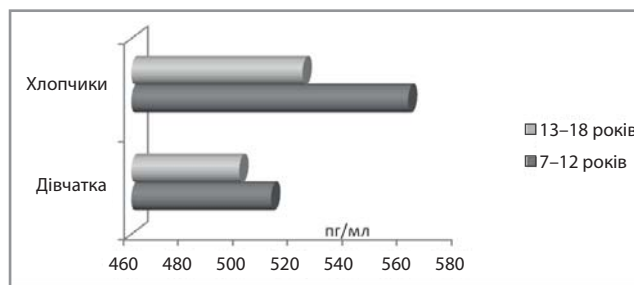


Рис. 1. Показники концентрації EGF у сироватці крові обстежених дітей залежно від віку та статі

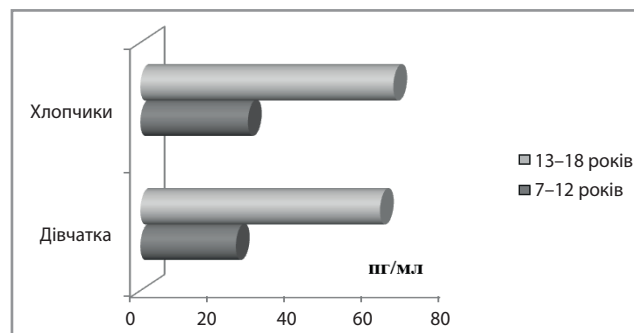


Рис. 2. Показники концентрації TGF-α у сироватці крові обстежених дітей залежно від віку та статі

крові обстежених дітей (табл. 3 і рис. 2). Виявлено дещо вищі рівні TGF-α у хлопчиків обох підгруп основної групи 47,91 [21,41–29,69] та 42,56 [35,45–49,21] пг/мл, p>0,05.

Отже, незважаючи на великий досвід, накопичений під час дослідження виразки ДПК у дитячому віці, численні проблеми щодо патогенезу залишаються не вирішеними. Нашу увагу привернуло визначення особливостей регенерації слизової оболонки ДПК як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології. Особливо важливим для відновлення слизової оболонки є наявність ендогенних регенераторних факторів, зокрема EGF та TGF-α, що прискорюють міграцію та проліферацію епітелію й посилюють ангиогенез [6,11,14].

До стимуляторів ангиогенезу також належать: васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF), ангиогенін, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), (TGF- α) і β (TGF- β), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), інтерлейкін-8 і неспецифічні фактори, такі як матриксні металопротеїнази (MMPs) [2,5,9,15,16,23,24]. Встановлено, що здатність виробляти EGF мають мононуклеарні лейкоцити — лімфоцити, моноцити, макрофаги, а також клітини епітелію, ендотелію, перицити [10].

Натепер першочергове значення у формуванні запально-деструктивних захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема виразки ДПК, надається специфічному інфекційному агенту — *Helicobacter pylori*. Дані наукової літератури вказують, що при виразкоутворенні, особливо в асоціації з *Helicobacter pylori*, за умов масивної інфільтрації міжепітеліальними лімфоцитами спостерігається активна проліферація епітелію, з накопиченням у цій зоні EGF [7]. *Helicobacter pylori* стимулює апоптоз і за законом зворотного зв'язку посилює проліферацію з транслокацією неповністю диференційованих клітин на місце спеціалізованих із відповідними функціональними наслідками. Гомеостаз відновлюється, але з більш високим темпом клітинного оновлення.

З іншого боку, існує думка, що *Helicobacter pylori* блокує EGF-рецептори, а це може призводити до зниження проліферації, затримки репарації епітелію і, як наслідок, до провокації несприятливого перебігу захворювання. При вираженій колонізації *Helicobacter pylori* рівновага може порушуватися й апоптоз перевищуватиме синтез нових клітин. Це може слугувати причиною утворення виразки в гострій стадії та атрофії в хронічній. Тривала стимуляція проліферації знижує можливості репарації ДНК. Механізми розвитку дисрегенерації при *Helicobacter pylori* інфекції можуть бути прямими (активація Fas-рецепторів епітеліоцитів,

дія на клітини ліпополісахаридів, оксиду азоту, уреазу) і опосередкованими через запальний інфільтрат (система FasL — FasR міжепітеліальних CDS-лімфоцитів, продукція цитокінів, факторів росту) [3,8]. З огляду на ці дані важливим було б визначити участь усіх регенераторних факторів у патологічному процесі при колонізації *Helicobacter pylori*.

У нашому дослідженні визначено тільки окремі з цих факторів, а саме EGF та TGF- α , та показано, що дисрегенераторні порушення збільшуються при несприятливому перебігу виразки, що може бути зумовлено максимальним ступенем запально-деструктивного процесу. У дітей із виразкою ДПК тяжкий перебіг захворювання асоціювався з підвищенням EGF та TGF- α . При гострій стадії зареєстровано значне підвищення концентрації ендогенних пептидних факторів у сироватці крові, що може свідчити про єдність механізмів підвищення їх продукції клітинами травного тракту, ендотелієм судин, а також клітинами місцевого мононуклеарного інфільтрату. З переходом у стадію ремісії спостерігається зниження цих показників, можливо, унаслідок зменшення потреби в інтенсивних темпах проліферації клітин гастродуоденальної слизової оболонки, які були необхідні в гострій стадії захворювання.

Висновки

Виразка ДПК призводить до порушень у системі регуляції проліферативних процесів у слизовій оболонці, що проявляється підвищенням рівнів EGF та TGF- α у сироватці крові хворих дітей, при цьому чим тяжчий перебіг, тим вищі показники вказаних факторів, що можна використати для прогнозування перебігу патологічного процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Стаття раніше не була опублікована та не знаходиться на розгляді в іншій редакції

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aihara E, Matthis AL, Karns RA et al. (2016). Epithelial Regeneration After Gastric Ulceration Causes Prolonged Cell-Type Alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2 (5): 625–647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005.
2. Amiri M, Seidler UE, Nikolovska K. (2021). The Role of pH_i in Intestinal Epithelial Proliferation-Transport Mechanisms, Regulatory Pathways, and Consequences. *Front Cell Dev Biol.* 9: 618135. doi: 10.3389/fcell.2021.618135.
3. Baj J, Forma A, Sitarz M et al. (2020). *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells.* 10 (1): 27. doi: 10.3390/cells10010027.
4. Belousova OYu, Kirianchuk NV, Pavlenko NV, Sysun LA. (2019). Echosonographic investigation of stomach in children with combined gas troesophageal reflux disease and chronic gastroduodenal pathology. *Modern pediatrics. Ukraine.* 4 (100): 3842. [Белуосова ОЮ, Кирьянчук НВ, Павленко НВ, Сьун ЛА. (2019). Эхосонграфическое исследование желудка у детей с сочетанными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хронической гастродуоденальной патологией. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (100): 3842]. doi: 10.15574/SP.2019.100.38.
5. Berlanga—Acosta J, Gavilondo—Cowley J, López—Saura P et al. (2009). Epidermal growth factor in clinical practice — a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 6 (5): 331–346. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x.

6. Beswick EJ, Pinchuk IV, Earley RB, Schmitt DA, Reyes VE. (2011). Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4+ T cell proliferation and development of regulatory T cells during Helicobacter pylori infection. *Infect Immun.* 79 (7): 2737–2745. doi: 10.1128/IAI.01146-10.
7. Blosser A, Lehours P, Wilson KT, Gobert AP. (2018). Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter.* 23 (1): e12517. doi: 10.1111/hel.12517.
8. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. (2017). Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech.* 10 (2): 89–104. doi: 10.1242/dmm.027649.
9. Cabral—Pacheco GA, Garza—Veloz I, Castruita—De la Rosa C et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 21 (24): 9739. Published 2020 Dec 20. doi: 10.3390/ijms21249739.
10. Gopcevic KR, Gkaliagkousi E, Nemcsik J et al. (2021). Pathophysiology of Circulating Biomarkers and Relationship With Vascular Aging: A Review of the Literature From VascAgeNet Group on Circulating Biomarkers, European Cooperation in Science and Technology Action 18216. *Front Physiol.* 12: 789690. doi: 10.3389/fphys.2021.789690.
11. Gunawardhana N, Jang S, Choi YH et al. (2018). Helicobacter pylori-Induced HB-EGF Upregulates Gastrin Expression via the EGF Receptor, C-Raf, Mek1, and Erk2 in the MAPK Pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 7: 541. doi: 10.3389/fcimb.2017.00541.
12. Kolesov SA. (2010). Concentration of epidermal growth factor in biosubstrates and the number of macrophages during defect healing in children and adolescents with duodenal ulcer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1: 11–12. [Колесов С.А. (2010). Концентрация эпидермального фактора роста в биосубстратах и количество макрофагов при заживлении дефекта у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1: 11–12].
13. Kosone T, Takagi H, Kakizaki S et al. (2006). Integrative roles of transforming growth factor-alpha in the cytoprotection mechanisms of gastric mucosal injury. *BMC Gastroenterol.* 6: 22. Published 2006 Aug 1. doi: 10.1186/1471-230X-6-22.
14. Leite M, Marques MS, Melo J et al. (2020). Helicobacter Pylori Targets the EPHA2 Receptor Tyrosine Kinase in Gastric Cells Modulating Key Cellular Functions. *Cells.* 9 (2): 513. doi: 10.3390/cells9020513.
15. Lu SY, Guo S, Chai SB et al. (2021). Autophagy in Gastric Mucosa: The Dual Role and Potential Therapeutic Target. *Biomed Res Int:* 2648065. doi: 10.1155/2021/2648065.
16. Masuda H, Tanaka R, Fujimura S et al. (2014). Vasculogenic conditioning of peripheral blood mononuclear cells promotes endothelial progenitor cell expansion and phenotype transition of anti-inflammatory macrophage and T lymphocyte to cells with regenerative potential. *J Am Heart Assoc.* 3 (3): e000743. doi: 10.1161/JAHA.113.000743.
17. Ministry of Health of Ukraine. (2013). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 of January 29, 2013. Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. Normative document of the Ministry of Health of Ukraine. [МОЗ України. (2013). Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Нормативний документ МОЗ України. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013].
18. Nguyen TT, Kim SJ, Park JM, Nahm KB, Lee HJ. (2015). Repressed TGF-β signaling through CagA-Smad3 interaction as pathogenic mechanisms of Helicobacter pylori-associated gastritis. *J Clin Biochem Nutr.* 57 (2): 113–120. doi: 10.3164/jcbn.15-38.
19. Owyang SY, Zhang M, El-Zaatari M et al. (2020). Dendritic cell-derived TGF-β mediates the induction of mucosal regulatory T-cell response to Helicobacter infection essential for maintenance of immune tolerance in mice. *Helicobacter.* 25 (6): e12763. doi: 10.1111/hel.12763.
20. Sorokman TV, Moldova PM, Makarova OV. (2020). Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (112): 47–54. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. (2020). Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна.* 8 (112): 47–54]. doi: 10.15574/SP.2020.112.47.
21. Tarnawski AS, Ahluwalia A. (2021). The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells.* 10 (8): 1964. Published 2021 Aug 2. doi: 10.3390/cells10081964.
22. Thomas DM, Nasim MM, Gullick WJ, Alison MR. (1992). Immunoreactivity of transforming growth factor alpha in the normal adult gastrointestinal tract. *Gut.* 33 (5): 628–631. doi: 10.1136/gut.33.5.628.
23. Zeng F, Harris RC. (2014). Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol.* 28: 2–11. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.01.011.
24. Zhang L, Yuan Y, Yeh LK et al. (2020). Excess Transforming Growth Factor-α Changed the Cell Properties of Corneal Epithelium and Stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 61 (8): 20. doi: 10.1167/iovs.61.8.20.
25. Zhukova YeA, Vidmanova TA, Viskova IN, Kolesov SA, Korkotashvili LV, Kankova NJu. (2013). Changes of Epidermal Growth Factor Level in Blood Serum, Saliva and Gastric Juice in Children with Duodenal Ulcer. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk.* 12: 36–40. [Жукова ЕА, Видманова ТА, Вискова ИН, Колесов СА, Коркоташвили ЛВ, Широкова НЮ, Канькова НЮ. (2013). Изменение содержания эпидермального фактора роста в сыворотке крови, слюне и желудочном соке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. *Вестник РАМН.* 12: 26–40].

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович — аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-0675-7077>.

Колеснік Дмитро Іванович — студент Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>.

Сокольник Ірина Сергіївна — студент Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-7632-885X>.

Макарова Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. догляду за хворими та ВМО Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.