

Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки

Е.А. Коган², Д.В. Вышегородцев¹, Н.М. Файзуллина², Т.А. Демур²,
А.М. Кузьминов¹, Ю.А. Шельгин¹, Г.Т. Сухих²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

Morphological aspects of cell-based reconstruction of rectal mucosa at surgical treatment of familial adenomatosis coli

Ye.A. Kogan², D.V. Vyshgorodtsev¹, N.M. Fayzullina², T.A. Demura², A.M. Kuzminov¹,
Yu.A. Shelygin¹, G.T. Sukhikh²

¹ Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

² Federal state-funded institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии прямой кишки и применения клеточных биотехнологий при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки (САТК).

Материал и методы. Предложен новый метод хирургического лечения САТК, который предусматривает сохранение части прямой кишки, лишенной слизистой. С целью реконструкции слизистой оболочки прямой кишки применяется клеточная аллотрансплантация. Изучены морфологические механизмы репарации слизистой оболочки у 34 больных САТК (основная и контрольная группы).

Результаты. Репарация слизистой в демукозированной прямой кишке при использовании клеточной трансплантации происходит в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой. Она совершается по толстокишечному, тонкокишечному типам, а также за счет плоскоклеточной дифферен-

Aim of investigation. To study pathogenic mechanisms and morphological signs of rectal mucosa reparation after rectal mucosectomy and application of cell-based biotechnologies at surgical treatment of *familial adenomatosis coli* (FAC).

Material and methods. The new method of FAC surgical treatment which provides preservation of part of the mucosa-deprived rectum is presented. For reconstruction of mucosa of the rectum cell-based allotransplantation was applied. Morphological mechanisms of mucosal reparation were investigated in 34 FAC patients (main and control groups).

Results. The reparation of mucosa in demucosated rectum at application of cell-based transplantation develops in shorter terms in comparison to control group. It is carried out by largeintestinal, smallintestinal types, by squamous cell differentiation and by combination of all types. At reparation cells with signs of stem cells take part.

Conclusions. Original method can be applied for

Коган Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Контактная информация: koganevg@gmail.com; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Kogan Eugeny A. — MD, PhD, professor, head of the 1st pathological department Federal state-funded institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: koganevg@gmail.com; 117997, Moscow, Akademika Oparina street, 4

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России. Контактная информация: vyshgorodtsev@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма-Адила, д. 2.

Vyshgorodtsev Dmitry V. — MD, senior research associate, department of general coloproctology Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: vyshgorodtsev@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2

цировки и путем комбинации всех типов. В процессах репарации принимают участие клетки с признаками стволовости.

Выводы. Предложенный метод может быть использован для лечения САТК, поскольку отодвигает развитие полипов и рака прямой кишки на многие годы.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, клеточная трансплантация, мезенхима, кишечный эпителий.

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) проявляется развитием множества аденоматозных полипов (АП) с последующим развитием колоректального рака в 100% случаев при отсутствии своевременного лечения [3, 6]. САТК является аутосомно-доминантным наследственным синдромом с полной пенетрантностью гена. Установлено, что к развитию САТК приводят мутации гена аденоматозного полипоза толстой кишки APC (Adenomatous Polyposis Coli), расположенного в хромосоме 5q21 [5, 8]. Общепринятым методом лечения является «профилактическая» колпроктэктомия. Однако хирургический метод имеет свои отрицательные стороны. Удаление всей толстой кишки нередко заканчивается формированием пожизненной илеостомы на передней брюшной стенке, приводя пациентов к инвалидизации. В то же время оставление части прямой кишки при формировании илеоректального анастомоза приводит к продолжающемуся росту полипов и развитию рака в прямой кишке у 7–17% больных уже в течение первых 5 лет после подобных вмешательств [7, 9, 11].

В настоящее время используется хирургический метод, позволяющий сохранить естественный кишечный пассаж после удаления всей толстой кишки у этих больных за счет формирования тазовых тонкокишечных резервуаров и наложения анастомоза с анальным каналом или небольшой частью нижнеампулярного отдела прямой кишки (1–2 см). По сведениям литературы, отдаленные результаты этих операций нередко также неудовлетворительны. Особенно это касается операций с формированием отсроченных тонкокишечных резервуаров после полного удаления толстой кишки. Подобные вмешательства приводят к инвалидизации 71% пациентов [1]. Очевидно, что оставление более протяженной части прямой кишки с сохранением нервно-рефлекторных связей и всех элементов запирающего аппарата кишки может значительно улучшить функциональные результаты лечения САТК.

Другим подходом к хирургическому лечению САТК, о котором мы сообщали ранее, является его сочетание с аллотрансплантацией суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток [4]. По данным клинических наблюдений,

treatment of FAC as it delays polyps and rectal cancer development for many years.

Key words: familial adenomatosis coli, cell-based transplantation, mesenchyma, intestinal epithelium.

метод считается эффективным, однако механизмы и источники восстановления слизистой прямой кишки в условиях применения данного метода остаются не изученными. Вопрос о том, какова доля участия вводимых аллогенных клеток и собственных стволовых клеток в репарации слизистой оболочки прямой кишки, является открытым.

Целью настоящего исследования было изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии прямой кишки и применения клеточных биотехнологий при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки.

Материал и методы исследования

Хирургический метод лечения. Использован новый метод хирургического лечения САТК с применением клеточных биотехнологий, описанный нами ранее [4], при котором сохраняется нижнеампулярный отдел прямой кишки протяженностью 6–8 см, лишенный слизистой оболочки. С целью формирования реконструированной слизистой оболочки в демукозировавшую прямую кишку осуществляется введение аллогенного клеточного материала. Для восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта накладывается анастомоз между оставшейся частью прямой кишки и сформированным тонкокишечным резервуаром.

Хирургические вмешательства по поводу САТК с использованием клеточных биотехнологий выполнены 44 пациентам (22 мужчинам и 22 женщинам) в возрасте от 17 лет до 51 года. Все они были детально информированы о характере своего заболевания и дали письменное согласие на применение у них клеточной трансплантации. Исследование было одобрено этическими комитетами Государственного научного центра колопроктологии и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Послеоперационные осложнения развились у 4 (9,1%) пациентов. У 2 человек на 7-й и 16-й день после операции возникло кровотечение из демукозированной прямой кишки, остановленное в одном случае консервативными мероприятиями, а во втором — эндоскопическим клипированием

кровоотчающего сосуда. У одной пациентки отмечена перфорация острой язвы тощей кишки, что потребовало выполнения релапаротомии. Лишь у одной больной наблюдалась несостоятельность швов анастомоза между тонкокишечным резервуаром и демукозированной прямой кишкой (проведено консервативное противовоспалительное лечение с положительным эффектом).

В настоящее исследование включены 34 пациента, перенесшие хирургическое лечение САТК с формированием тонкокишечных резервуаров. *Первую группу* составили 19 человек, прошедших все этапы нового метода с введением клеточного материала. *Вторая группа*, контрольная, была представлена 15 пациентами, которым после мукозэктомии оставшейся части прямой кишки введение клеточного материала не проводилось. Всем больным осуществлялись контрольные эндоскопические исследования и повторные биопсии слизистой прямой кишки на сроках до 1 мес (2 недели), до 3 мес (10–12 недель), до 5 мес (18–20 недель) и более 5 мес. Самый большой срок проведения биопсии после оперативного лечения составил 7 лет.

Морфологическое исследование. Клеточный, операционный и биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое выявление экспрессии Ki-67 (1:100, Dako, Denmark), Desmin (1:50, Springbioscience, USA), Vimentin (SP20, 1:200, Springbioscience, USA), CD34 (QBEnd/10, 1:100,

Cell Marque, USA), E-cadherin (EP700Y, RTU, Cell Marque, USA), Oct4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque, USA), CD117 (1:50, Dako, Denmark), CKW (1:100, Dako, Denmark) по общепринятым методикам. В качестве вторичных антител использовали кит Dako REAL EnVision Detection System (Dako, Denmark). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции.

Клеточная биотехнология. С целью создания реконструированной слизистой оболочки в мышечном футляре демукозированной прямой кишки проводилась аллотрансплантация суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками. Осуществлялось карiotипирование исходного биологического материала. В работе использовался только материал, прошедший тщательное тестирование на наличие различных вирусов и антигенов.

Срок культивирования составил 10–12 сут (3–4 пассажа) с последующей трансплантацией в демукозированную прямую кишку. Общее количество трансплантированных клеток $400\text{--}450 \cdot 10^6$. Жизнеспособность культур 85–90%. Через 14–15 дней после операции для стимуляции процессов формирования реконструированной слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке проводилось дополнительное эндоректальное введение фетальных клеток эпителиального происхождения (100 млн). Одновременно с целью доставки в очаг повреждения осуществлялось внутривенное введение мезенхимальных клеток-предшественни-

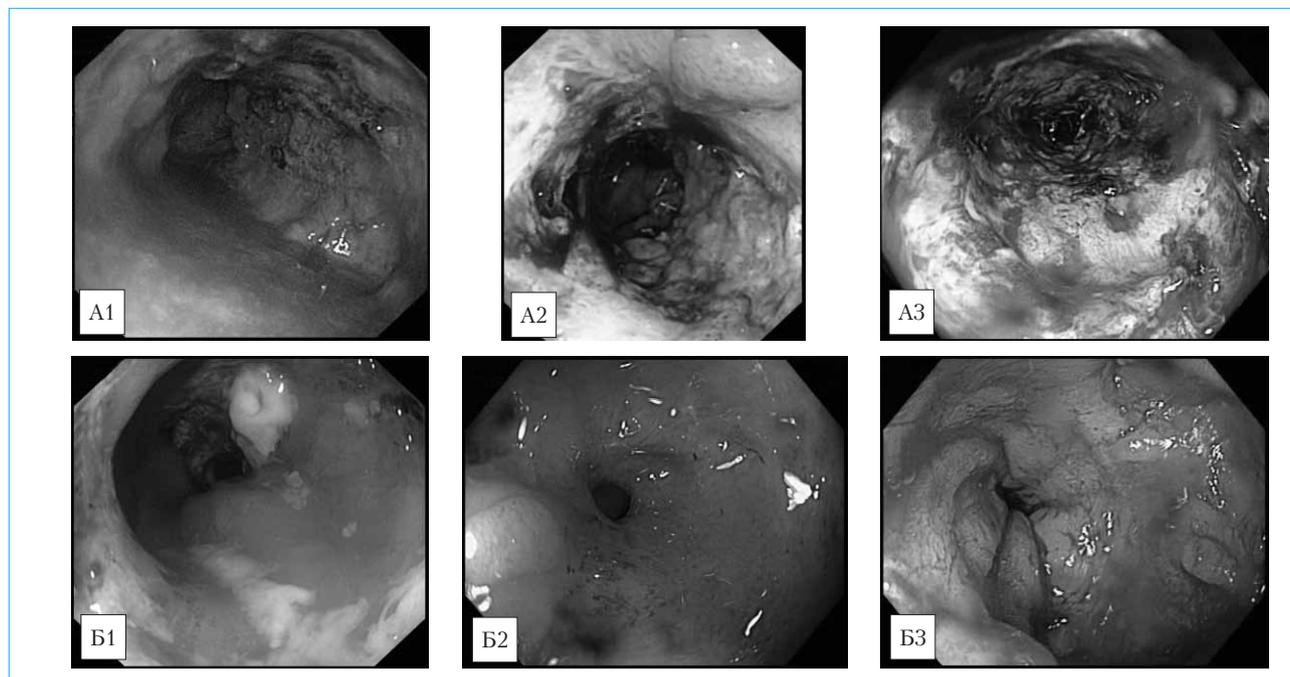


Рис. 1. Эндоскопическая характеристика репарирующей слизистой оболочки прямой кишки
 А – контроль: А1 – 2 нед после мукозэктомии прямой кишки, А2 – спустя 2 мес, А3 – через 4 мес;
 Б – опыт: Б1 – спустя 2 нед после мукозэктомии и введения клеточного трансплантата, Б2 – через 3 мес, Б3 – через 4 мес

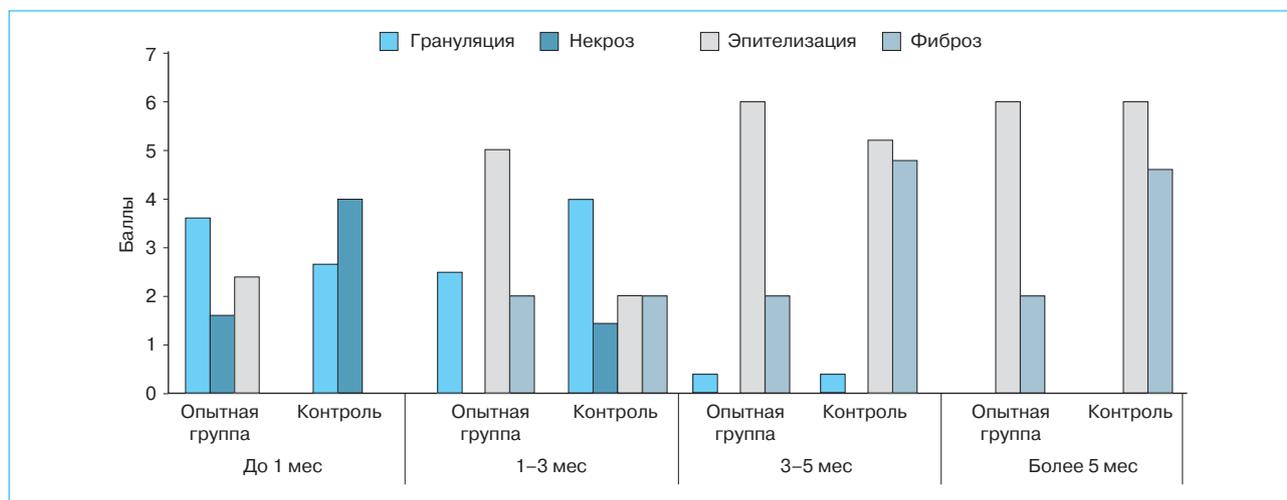


Рис. 2. Морфологическая характеристика репарации слизистой оболочки толстой кишки в опытной и контрольной группах

ков гемопоэтического происхождения (100 млн). При помощи подкожных инъекций имплантировали комплекс биологически активных ростовых факторов фетального происхождения.

Характеристика иммунофенотипов клеток клеточного аллотрансплантата. Суммарная культура фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогатившая стволовыми и прогениторными предшественниками, представлена гетерогенной группой эмбриональных клеток крупных размеров, экспрессирующих маркеры стволовости, а также маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки – Oct4, Vimentin, CD34, CD117, Desmin, E-cadherin, СКW и обладающих высокой пролиферативной активностью по Ki-67.

Результаты исследования

В процессе исследования удалось проследить репарацию слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с САТК по макроскопическим проявлениям с использованием эндоскопического метода, а также на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

Эндоскопические признаки репарации. Эндоскопическое исследование позволило выявить различия в динамике репарации слизистой в опытной и контрольной группах. Так, проведенное через 2 нед после операции эндоскопическое исследование демукозированной прямой кишки у всех 19 пациентов опытной группы показало, что уже на таком раннем сроке определяются небольшие участки слизистой без контактной ранимости, бледно-розового цвета, с гладкой поверхностью, которые являются участками формирования молодой, еще незрелой эпителиальной выстилки (рис. 1). При этом протяженность оставшихся отделов кишки составила от 3 до 11 см, просвет ее

равномерно, умеренно сужен, поверхность местами покрыта фибрином, отмечается умеренная контактная кровоточивость.

Спустя 4 нед после операции при эндоскопическом исследовании установлено, что у 15 больных опытной группы поверхность прямой кишки розовая, блестящая, без контактной ранимости и наложений фибрина. Местами уже прослеживается деформированный сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина соответствует неизменной слизистой оболочке кишки (см. рис. 1). Однако у 4 пациентов полной реконструкции слизистой оболочки не наступило. Острова слизистой чередовались с участками грануляционной ткани. Это потребовало дополнительного введения клеточного материала от 1 до 3 раз, после чего формирование реконструированной слизистой отмечено через 8–12 нед после операции. При эндоскопическом контроле слизистая оболочка выглядит неизменной (см. рис. 1).

В контрольной группе после мукоэктомии сохранившаяся часть прямой кишки представляет собой обширную раневую поверхность, основой которой является мышечный слой прямой кишки. Можно рассматривать ее как язвенную поверхность. В течение первых 4 нед после операции при эндоскопическом исследовании демукозированной прямой кишки отмечено, что ее поверхность представлена мышечными волокнами с выраженной гиперемией, контактной кровоточивостью и значительными участками наложений фибрина. Признаков эпителизации нет (см. рис. 1).

При дальнейших эндоскопических исследованиях установлено, что грануляционная ткань появилась через 6 нед после операции. Процессы эпителизации в демукозированной прямой кишке начались не ранее чем через 3 мес после операции.

При эндоскопии спустя 6–7 мес поверхность прямой кишки бледно-розового цвета, сосудистый рисунок не прослеживается. Наложений фибрина

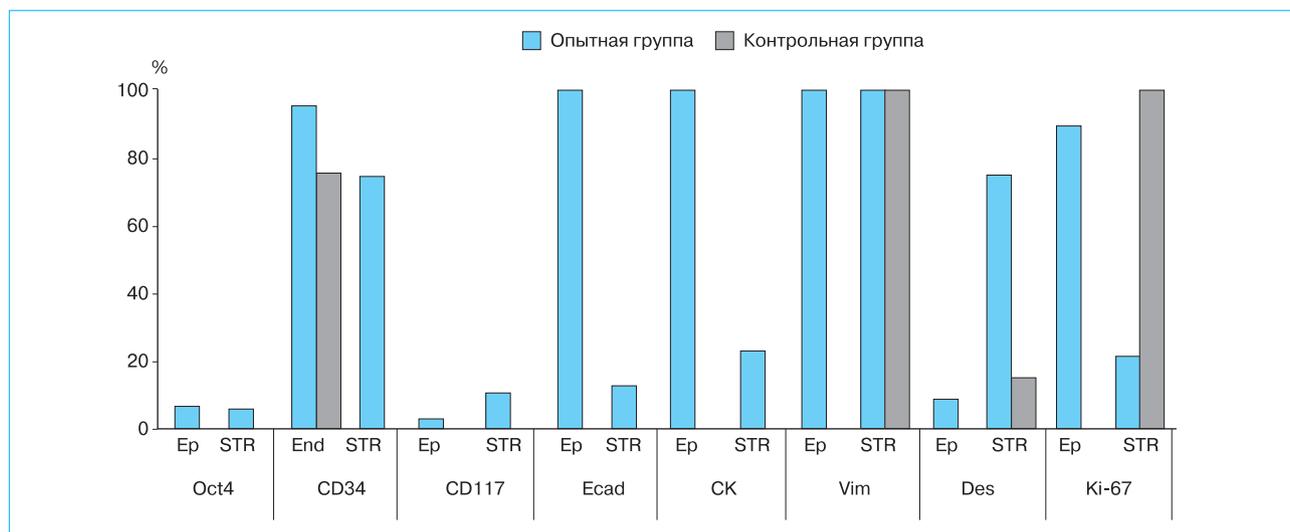


Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах (до 1 мес)

нет, однако сохраняется незначительная контактная кровоточивость. У всех пациентов зоны регенерированной слизистой оболочки чередуются с грануляционной тканью (см. рис. 1).

Морфологические признаки репарации. Морфологическое исследование позволило проследить различия не только в динамике восстановления слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах, но и установить различные типы ее репарации.

Исходно удаленная слизистая прямой кишки в обеих группах больных САТК была представлена участками, разделенными относительно сохранной слизистой, содержащими множественные аденоматозные полипы на разных стадиях формирования.

При исследовании биоптатов в первые 2 нед после хирургического лечения в опытной и контрольной группах преобладала грануляционная ткань с остатками некротических масс. Однако в опытной группе в отличие от контроля уже на 2-недельном сроке грануляции были более зрелыми, некротические массы обнаруживались в небольших количествах и, что самое главное, уже появлялись островки репарирующего эпителия на поверхности биоптатов (рис. 2).

На сроке 3 мес различия между группами также сохранялись. Так, в опытной группе в собственной пластинке слизистой грануляционная ткань в основном уже была замещена зрелой соединительной тканью с формированием коллагеновых волокон и начальными проявлениями склероза, некротическое отсутствие, а эпителизация слизистой в виде восстановления покровного эпителия и эпителия крипт занимала до 80% площади поверхности биоптата. В контрольной же группе сохранялись выраженные грануляции и реэпителизация слизистой оболочки в виде отдельных очагов на поверхности и в криптах слизистой (см. рис. 2).

На сроке в 5 мес различия между группами практически нивелировались за счет усиления репарации в контроле, однако в контрольной группе фиброз был более выражен (см. рис. 2).

В обеих исследуемых группах удалось зафиксировать четыре типа репарации слизистой оболочки прямой кишки в зависимости от характера эпителиальной выстилки: толстокишечный с формированием крипт, тонкокишечный тип выстилки, плоскоклеточный и комбинированный с сочетанием разных типов эпителия.

Резюмируя данные морфологического исследования, следует отметить, что репарация слизистой прямой кишки после мукозэктомии происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой. При этом репарация слизистой может совершаться по толстокишечному или тонкокишечному типу, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки.

Иммуногистохимическое исследование. Исследование формирующейся слизистой оболочки прямой кишки как в опытной, так и в контрольной группе позволило выявить клетки, обладающие иммуногистохимическими признаками стволовости и потенциально способные участвовать в репаративных процессах. Анализ удаленных участков слизистой, полученных при мукозэктомии, до введения аллогенных клеточных трансплантатов, показал наличие в базальных отделах крипт пролиферирующих Ki-67 положительных клеток, а также единичных клеток, экспрессирующих Oct4 и Vim и располагавшихся среди эпителия крипт. Выявлено наличие CD117 положительных клеток в собственной пластинке слизистой.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов формирующейся слизистой оболочки

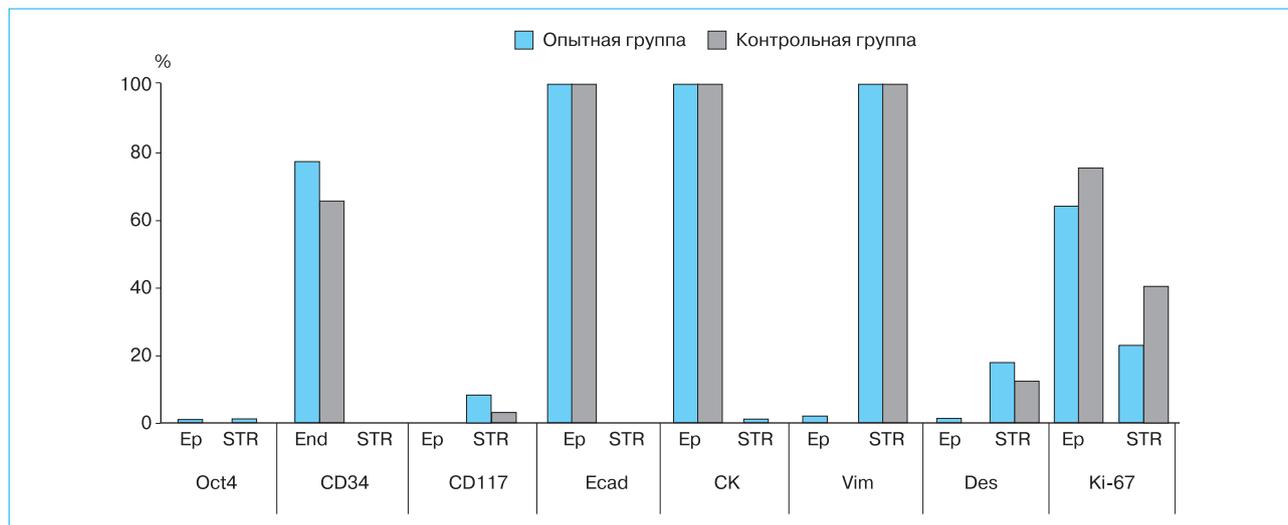


Рис. 4. Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой оболочки прямой кишки в опытной и контрольной группах (более 3 мес)

на разных сроках лечения различия в темпах репаративных процессов в опытной и контрольной группах получили свое молекулярное обоснование (см. рис. 2, рис. 3).

В основной группе индекс пролиферации по Ki-67 на ранних сроках был достоверно выше как в строме, так и в эпителии по сравнению с контролем. Количество клеток с признаками стволовости, судя по экспрессии Oct4, Vim, CD34 и CD117, также было значительно выше в группе с применением клеточных технологий, чем в контрольной группе и в исходной слизистой оболочке до ее удаления (см. рис. 3).

Через 3 мес после применения клеточной терапии индекс пролиферации по Ki-67 становится примерно одинаковым и в контрольной группе по сравнению с опытной, даже имеет тенденцию к более высоким показателям как в строме, так и в эпителии. Это, вероятнее всего, может отражать запаздывание репаративных процессов в контрольной группе и, наоборот, опережение таковых в опытной группе. Похожая тенденция относится и к количеству клеток с признаками стволовости судя по экспрессии Oct4, Vim, CD34 и CD117 (см. рис. 2–4).

Обсуждение результатов исследования

В ходе проведенного исследования установлено, что репарация слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении САТК с мукозэктомией происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой. При этом репарация слизистой может совершаться по толстокишечному, тонкокишечному типам, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки

и путем комбинации всех типов. Последнее скорее всего связано не с клеточным аллотрансплантатом, а с типом операции, уровнем резекции прямой кишки и индивидуальными свойствами тканей пациента.

Такая ускоренная репарация слизистой при введении клеточного аллотрансплантата может быть обусловлена как цитокиновой стимуляцией к пролиферации и дифференцировке собственных клеток, исходящей от введенных клеток, так и участием в репарации самих трансплантированных клеток, что названо в литературе термином микрохимеризма [2, 10, 12, 13].

Иммуногистохимическое исследование показало участие в репарации слизистой оболочки клеток с признаками стволовости. Через 2 нед после операции количество этих клеток достоверно больше в опытной группе по сравнению с контролем. Механизмы репарации слизистой прямой кишки после мукозэктомии и введения клеточного аллотрансплантата включают в себя появление клеток, несущих одновременно экспрессию маркеров мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки, таких как Vim, CD34, CKW, Ecad, обычно локализующихся в стенках сосудов грануляционной ткани и в островках репарирующего эпителия. Кроме того, в опытной группе уже через 2 нед можно было видеть островки репарирующего эпителия при реакции на цитокератины (СКW) и Ecad. В контрольной группе визуализация эпителия отодвигалась к 3 мес после операции (см. рис. 2). Анализ иммунофенотипов репарирующих клеток позволяет высказать предположение об участии механизмов мезенхимально-эпителиальной трансформации в этом процессе.

Происхождение триггерных клеток репарации с признаками стволовости в условиях примененной нами технологии может быть аутогенным.

По-видимому, эти клетки происходят из тканей или костного мозга самого пациента. Об этом свидетельствуют полученные нами данные: наличие клеток с признаками стволовости в исходной слизистой оболочке, как в эпителии крипт, так и в соединительнотканной основе собственной пластинки, а также появление большого количества клеток с признаками стволовости вблизи новообразованных сосудов, несущих черты эпителиальной и мезенхимальной дифференцировки одновременно.

В то же время мы не исключаем возможность микрохимеризма при введении клеточных трансплантатов, описанных в литературе, в том числе в экспериментах при заболеваниях толстой кишки [8, 10, 12], когда трансплантируемые клетки совместно с клетками организма-реципиента строят химерные ткани. При САТК достижение такого микрохимеризма могло бы стать методом полного излечения пациентов. Создание микрохимеризма при хирургическом лечении САТК в сочетании с применением клеточных технологий должно опираться, с одной стороны, на разработку новых видов трансплантатов [12], с другой, на улучшение качества почвы (тканевой поверхности после мукоэктомии), на которую высаживаются клетки. Однако даже восстановление слизистой после мукоэктомии за счет собственных клеток при САТК может еще на 15–20 лет отодвигать

развитие рецидива АП и на 30–40 лет рака прямой кишки.

Выводы

Репарация слизистой прямой кишки при хирургическом лечении САТК с мукоэктомией происходит на более ранних сроках при введении аллотрансплантата из эмбриональных клеток по сравнению с контрольной группой.

Репарация слизистой оболочки прямой кишки может совершаться по толстокишечному, тонкокишечному типам, а также за счет плоскоклеточной дифференцировки и путем комбинации всех типов.

Репарация слизистой оболочки прямой кишки осуществляется при участии клеток с признаками стволовости и включает развитие механизмов мезенхимально-эпителиального перехода.

Триггерные клетки репарации, обладающие признаками стволовости, в условиях примененной нами технологии происходят из тканей прямой кишки или костного мозга самого пациента и не приводят к микрохимеризму.

Предложенный хирургический метод лечения с восстановлением слизистой прямой кишки после мукоэктомии может быть использован при САТК, поскольку отодвигает развитие рецидива АП и рака прямой кишки на многие годы.

Список литературы

1. Кузьминов А.М., Чубаров Ю.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Вышегородцев Д.В. Оценка качества жизни больных семейным аденоматозом толстой кишки, перенесших операции с сохранением анальной дефекации // Колопроктология. – 2012. – № 4 (42). – С. 22–26.
1. Kuzminov A.M., Chubarov Yu.Yu., Podmarenkova L.F., Vyshegorodtsev D.V. Rating of quality of life of patients with familial adenomatosis coli, after operations with anal defecation preservation // Coloproctology. – 2012. – N 4 (42). – P. 22–26.
2. Сухих Г.Т., Малайцев В.В. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации // Бюлл. exper. биол. мед. – 2001. – Т. 131, № 3. – С. 244–255.
2. Sukhikh G.T., Malaytsev V.V. Neural stem cell: biology and prospects of neurotransplantation // Bull. eksper. biol. med. – 2001. – Vol. 131, N 3. – P. 244–255.
3. Федоров В.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. – М.: Медицина, 1985. – 203 с.
3. Fedorov V.D., Nikitin A.M. Diffuse polyposis coli. – M.: Medicine, 1985. – 203 p.
4. Шельгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В. и др. Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточной трансплантации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 6. – С. 53–58.
4. Shelygin Yu.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V. et al. Surgical treatment of familial adenomatosis coli with application of cell-based transplantation // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 6. – P. 53–58.
5. Behrends J., Jerchow B.A., Wurtele M. et al. Functional interaction of an axon homolog, conductin, with b-catenin, APC, and GSK3 // Science. – 1998. – Vol. 280. – P. 596–599.
6. Bussey H.J.R., Eysers A.A., Ritchie S.M., Thomson J.P.S. The rectum in adenomatous polyposis: The St-Mark's policy // Br. J. Surg. – 1985. – Vol. 72. – P. 29–31.
7. Church J., Burke C., McGannon E. et al. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis // Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46, N 9. – P. 1175–1181.
8. Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // Cell. – 1991. – Vol. 66. – P. 589–600.
9. Guilherme C.F., Oliva P.R., Rocco I.A. et al. Evaluating causes of death in familial adenomatous polyposis // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 14, N 12. – P. 1943–1949.
10. Hotta R., Stamp L.F., Foong J.P.P. et al. Transplanted progenitors generative functional enteric neurons in the postnatal colon // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123, N 3. – P. 1182–1191.
11. Moussata D., Nancey S., Lapalus M.G. et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 120–125.
12. Sanchez L., Gutierrez-Avander I., Ligerio H. Enrichment of human ESC-derived multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive and anti-inflammatory properties capable to protect against experimental inflammatory bowel disease // Stem Cells. – 2011. – Vol. 29. – Issue 2. – P. 251–262.
13. Wood J.D. Enteric nervous system neuropathy: repair and restoration // Curr. Opin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 27, N 2. – P. 106–111.