

Оригинальные работы

А.И. ЯЦЫНА¹, Ю.В. ВИТРУК¹,
С.В. ВЕРНИГОРОДСКИЙ¹, А.Э. СТАХОВСКИЙ¹,
А.И. ЕМЕЦ², Я.Б. БЛЮМ², Э.А. СТАХОВСКИЙ¹

¹ Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

² Институт пищевой биотехнологии и геномики НАН Украины, Киев
E-mail: yatsyna@gmail.com

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАНСФОРМАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ АРТИФИЦИАЛЬНОГО ИЛЕАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



Морфологическое изучение механизмов трансформации слизистой оболочки кишечного резервуара с использованием современных иммуно- и гистохимических методик выявило три морфологические фазы адаптации тонкокишечного эпителия – реактивно-воспалительную, компенсаторно-защитную и атрофическую. Тонкокишечный мочевой резервуар сохраняет камбиальный аппарат, свойственный тонкокишечному фенотипу, с характерной этому органу активностью апоптоза и пролиферации, что свидетельствует о низкой степени риска опухолевой трансформации.

© А.И. ЯЦЫНА, Ю.В. ВИТРУК, С.В. ВЕРНИГОРОДСКИЙ,
А.Э. СТАХОВСКИЙ, А.И. ЕМЕЦ, Я.Б. БЛЮМ,
Э.А. СТАХОВСКИЙ, 2011

Введение. Прогресс, достигнутый в реконструктивных операциях на мочевом пузыре, привел к расширению показаний для интестиноцистопластики при таких заболеваниях, как интерстициальный цистит, гиперрефлекторный нейрогенный мочевой пузырь, экстрофия мочевого пузыря, посттравматический микроцистит, неорганическое сморщивание при миелодисплазии и травмах спинного мозга, туберкулез мочевого пузыря с исходом в микроцист, рак мочевого пузыря. Подвздошная кишка наиболее предпочтительна среди других отделов кишечника для отведения мочи вследствие наименьшей реабсорбции электролитов [1–3]. Для неоциста из сигмовидной кишки и желудка характерно более высокое внутрирезервуарное давление [4], что может вести к развитию недержания мочи.

На сегодняшний день в онкоурологии одним из нерешенных вопросов, связанных с выбором метода деривации мочи, является морфофункциональное обоснование использования отрезка желудочно-кишечного тракта в качестве искусственного мочевого пузыря. До сих пор не установлено, каким образом эпителий подвздошной кишки реагирует на гиперосмолярное кислое содержимое и как со временем эта ткань, будучи включенной в мочевой тракт, изменяет свои адсорбционные и секреторные свойства. Неизученным остается баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза, который является ключевым звеном нормального функционирования клеток. Муциновый профиль слизистой оболочки кишечника искусственного мочевого пузыря упоминается в единичных работах [5]. Данные авторов противоречивы. Так, Gatti et al. [6] сообщают о превалировании продукции сиаломуцинов, другие авторы отмечают гиперсекрецию сульфомуцинов [7]. При этом Di Tonno et al. [8] предупреждают о морфологической настороженности в плане толстокишечной метаплазии.

Целью нашей работы было изучение особенностей морфофункциональных изменений в слизистой оболочке искусственного илеального мочевого пузыря у больных после проведенной цистэктомии.

Материалы и методы. Морфологическое состояние стенки подвздошной кишки было исследовано у 23 пациентов, которые перенесли цистэктомию с созданием искусственной

ального мочевого пузыря из сегмента подвздошной кишки длиной 40–50 см. Формирование илеального мочевого пузыря выполняли по разработанной в клинике методике «Double-U» [9].

Патогистологическое исследование проводили в сроки от 3 мес до 2 лет после формирования ортотопического резервуара путем проведения трансуретральной или открытой биопсии. Трансуретральную биопсию выполняли во время уретроцистоскопии со взятием биоптатов из разных участков резервуара. В течение первого года после операции взятие биоптатов проводили каждые 3, 6 и 12 мес, а затем раз в год. Открытую биопсию осуществляли во время других хирургических вмешательств на илеальном мочевом пузыре (структуры уретеро- и уретро-илеальных анастомозов). Полученный материал фиксировали в 10%-ном забуференном нейтральном формалине. После стандартной гистологической обработки готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином.

Наличие ворсинок, их число и высоту, глубину крипт, толщину мышечной оболочки оценивали с помощью полуколичественного метода. При оценке количества ворсинок и крипт проводили тщательную селекцию комплексов ворсинки/крипты при наличии верхушки ворсинки и дна крипты. Во всех препаратах оценивали процентное содержание бокаловидных клеток на 100 клеток слизистой оболочки, клеток Панета, внутриэпителиальных лимфоцитов. В строме также оценивали степень лимфоцитарной, лейкоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации. Контролем служили участки неизмененной подвздошной кишки, взятой у этих же пациентов во время радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой.

Для оценки пролиферативного потенциала и апоптотической активности эпителия использовали первичные мышечные моноклональные антитела: Ki67 (клон MIB-1, DakoCytomation) – маркер пролиферативной активности, bcl2 (клон 124, DakoCytomation) и p53 (клон DO-7, DakoCytomation) – маркеры апоптотической активности. Наличие или отсутствие трансдифференциации оценивали с помощью гомеобоксного транскрипционного фактора регуляции кишеч-

ной дифференцировки Cdx2 (NCL-CDX, Novocastra). Состояние муцинового профиля оценивалось на основании ШИК-реакции (Шифф-йодная кислота по Мак-Манусу) в комбинации с альциановым синим, которую используют для выявления мукополисахаридов. При этом нейтральные мукополисахариды окрашиваются в пурпурно-красный цвет, а кислые мукополисахариды в синий. Для обнаружения сульфомуцинов использовали альдегид фуксин, который окрашивает их в красный цвет. Выраженность фиброобразования и степень склероза определяли по ван-Гизону [10].

Критерием оценки иммуногистохимической реакции с маркером Ki67 (ядерная окраска) являлся процент позитивно окрашенных клеток при подсчете 100 клеток при $\times 40$. Критерием оценки иммуногистохимических реакций с маркерами Bcl2 (мембранно-цитоплазматическая окраска), p53 (ядерная окраска) и Cdx2 (ядерная окраска) являлось количество позитивно окрашенных клеток на 100 клеток в пяти полях зрения при $\times 40$. Если позитивная окраска наблюдалась более чем у 10 % клеток, результат оценивали как позитивный, менее чем у 10 % – как негативный [11]. В зависимости от срока, прошедшего после операции, больные были разделены на три группы: первая группа – 3 мес, вторая группа – 6 мес, третья группа – от 1 года до 2 лет.

Результаты исследований. В результате проведенных исследований было зафиксировано, что через 3 мес после формирования мочевого резервуара гистоархитектоника всех слоев кишечной стенки остается сохраненной. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в поверхностном эпителии, собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистом слое. Так, в покровном эпителии существенно изменяется соотношение количества камчатых энтероцитов и бокаловидных клеток с выраженным повышением процентного содержания последних. Отмечена также различная степень снижения высоты ворсинок, их незначительное уплотнение при одновременном неравномерном увеличении глубины крипт (рис. 1, см. вклейку).

В просветах крипт определяются десквамированные клеточные элементы. В собственной пластинке и подслизистом слое

слизистой оболочки кишечного резервуара преобладали сосудистые расстройства в виде неравномерного кровенаполнения с участками ишемии, гиперемией с периваскулярными кровоизлияниями, плазморрагией, застоем лимфы в расширенных лимфатических капиллярах. Ретикулярная строма слизистой оболочки на этом сроке исследования характеризуется неравномерным, но выраженным полнокровием, отеком, который преобладает в подслизистом слое, лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с примесью единичных сегментоядерных лейкоцитов преимущественно в собственной пластинке. Для этой группы наблюдений не были характерны деструктивные изменения слизистой. Поверхностные мелкоочаговые эрозии обнаружены лишь в 2 % наблюдений.

Учитывая преобладание гемодинамических расстройств и воспалительной реакции, можно выделить реактивно-воспалительную фазу, которая возникает в первые 6 мес после операции.

Через 6 мес гистологическая структура крипт характеризуется сохранением типовой архитектоники и клеточного состава: постоянны энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета. Число внутриэпителиальных лимфоцитов не изменено по сравнению с контролем. При этом к 6 мес отчетливо нарастает содержание бокаловидных клеток на всем протяжении крипт, и остаются постоянными в дне крипт клетки Панета. Слизистая оболочка представлена преимущественно бокаловидными клетками, которые составляют подавляющее большинство всех клеток (рис. 2, а, б и 3, б, см. вклейку). Эти клетки имеют гиперхромные ядра, расположенные в базальном отделе клетки, цитоплазму, расширенную в виде большой капли в апикальном отделе и хорошо окрашивающуюся альциановым синим (рис. 2, б и рис. 3, б).

Между слизистыми клетками располагаются цилиндрические всасывающие клетки, имеющие признаки атрофии, т.е. узкую эозинофильную цитоплазму, дающую при окраске ШИК-альциановым синим слабо позитивную реакцию и узкое гиперхромное ядро. В апикальной части ворсинок число таких атрофических клеток значительно возрастает, местами цилиндрические

клетки отсутствуют. Как правило, эти участки ворсинки оказываются уплощенными. В то же время апикальные отделы части ворсин оказываются лишенными щеточной каемки, что хорошо заметно при окрашивании ШИК-реактивом в комбинации с альциановым синим (рис. 3, б). В криптах бокаловидные клетки распространяются по всей длине. Субтотальное замещение каемчатых энтероцитов бокаловидными клетками, образующими монослой, создает морфологическое сходство с толстокишечной метаплазией. Однако результаты проведенного гистохимического анализа с использованием альдегид фуксина в комбинации с альциановым синим свидетельствуют о нарастающем числе бокаловидных клеток, содержащих сиаломуцины (рис. 4, см. вклейку), и лишь единичные железистые клетки содержат сульфомуцины в незначительном количестве. Результаты нашего исследования подтверждают мнение ряда исследователей о защитной роли гиперплазии бокаловидных клеток как об одном из проявлений адаптации в тонкокишечном мочевом резервуаре.

В отдельных участках слизистой оболочки обнаруживаются единичные ворсины и редко расположенные кишечные ямки. Соответственно снижается и число ворсин на единицу площади кишки. Строма ворсинок неравномерно инфильтрирована, степень отека по сравнению с первой группой наблюдения несколько уменьшилась. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, встречаются единичные сегментоядерные лейкоциты. Лимфоидные фолликулы по количеству и морфологической характеристике не отличаются от типовой морфологии тонкой кишки. Собственная мышечная пластинка имеет обычную топографию и морфологию. Деструктивные эрозивные изменения отсутствуют.

В связи с выраженным преобладанием замещения каемчатых энтероцитов бокаловидными клетками и умеренной воспалительной реакцией с тенденцией к ее уменьшению эту фазу адаптации слизистой оболочки подвздошной кишки к действию мочи в период от 6 до 12 мес после илеоцистопластики можно обозначить как компенсаторно-защитную.

При гистологическом анализе слизистой оболочки подвздошной кишки неоциста через 12–24 мес размеры ворсин, особенно их высота, заметно снижаются, при этом собственная пластинка слизистой оболочки истончается, но при постоянстве и тенденции к нарастанию морфологических проявлений атрофии ворсинчатых структур крипты сохраняют архитектуру, близкую к типовой. Число крипт при неравномерном распределении, различной длине и ширине значительно превышает число уплощенных и низких ворсинок, глубина их значительно уменьшается в сравнении с первичными наблюдениями до 1 года.

Эпителий как на поверхности слизистой резервуара, так и в криптах состоит из бокаловидных клеток, которые представляют собой однослойную выстилку и содержат преимущественно сиаломуцин. Среди преобладающих бокаловидных клеток на уплощенных ворсинках имеются немногочисленные и единичные каемчатые энтероциты с непостоянством гликокаликса, местами они уплощены и принимают кубическую форму. В клеточном инфильтрате собственной пластинки наблюдается явное преобладание лимфоцитов и плазмочитов, сегментоядерные лейкоциты практически не встречаются. В криптах количество клеток Панета остается на том же уровне, что и в предыдущих сроках (рис. 5, см. вклейку).

Отек подслизистого слоя уже не настолько выражен, как в шестимесячном наблюдении, но необходимо отметить наличие склероза в виде разрастания соединительнотканых волокон, которые хорошо окрашиваются пикрофуксином по ван-Гизону (рис. 6, см. вклейку). В мышечном слое определяется гипертрофия, незначительный отек.

На сроках более года после операции слизистая тонкой кишки искусственного мочевого пузыря претерпевает изменения, которые выражаются в замене всасывающих на неактивные слизеобразующие клетки, уменьшении количества сосудов и склерозе подслизистого слоя, что также в некоторой степени отражает снижение естественной всасывающей функции, гипертрофии мышечного слоя. В данном случае морфологически идентифицированная

атрофия носит компенсаторный характер, и снижение функциональной активности тонкой кишки благоприятно сказывается на течении послеоперационного периода. Учитывая преобладание атрофических изменений слизистой оболочки подвздошной кишки после 12 мес с момента илеоцистопластики, можно выделить атрофическую фазу приспособительной реакции слизистой оболочки неоциста.

При иммуногистохимическом анализе слизистой оболочки в кишечном мочевом резервуаре в ядрах клеток крипт и ворсинок выявлена выраженная экспрессия транскрипционного фактора Cdx2, отвечающего за кишечную дифференцировку, который сохраняет свою активность на всех сроках исследуемого материала. Cdx2 был выявлен как в ядрах абсорбирующих энтероцитов, так и в бокаловидных клетках, а также в поверхностных и более глубоких отделах желез (рис. 7, а, б, см. вклейку).

В нашем исследовании не обнаружено снижения или исчезновения указанного маркера. Как известно, снижение или потеря экспрессии Cdx2 является плохим прогностическим признаком и свидетельствует о нарушении дифференцировки и тенденции к онкотрансформации [12].

При исследовании Vcl-2, p53 в эпителии кишечного резервуара принципиальных отличий экспрессии этих маркеров не выявлено. При оценке антиапоптозного белка Vcl-2 выявлено позитивное окрашивание лимфоцитов в строме ворсинок. Оба маркера отсутствовали в клетках крипт и ворсинок (рис. 8, а, б, см. вклейку), что свидетельствует о сохранении высокой апоптотической активности на всех сроках.

Исследования с антителами к белку Ki-67 выявили постоянство выраженной экспрессии к этому маркеру пролиферативной активности (рис. 9, а, б, см. вклейку). В поздние сроки после операции (12 мес) имеется некоторая тенденция к усилению экспрессии со стабилизацией к 24 мес.

Обнаружение положительно окрашенных Ki-67 клеток в дне крипты — между клетками Панета может демонстрировать сохранение ими пролиферативных возможностей. Необходимо отметить тенденцию к постепенному уменьшению интенсивности

окраски от основания ворсинки к ее вершине, что совпадает с данными аналогичных исследований [13–15].

Таким образом, с помощью иммуногистохимического сравнительного исследования установлено сохранение в криптах тонкокишечного мочевого резервуара высокой апоптотической активности, которая коррелирует с постоянством маркера пролиферативной активности. Об этом свидетельствует отсутствие маркировки антиапоптозным белком Bcl-2, мутантного типа протеином p53 и наличие умеренной экспрессии Ki-67 в ядрах бокаловидных клеток и абсорбирующих энтероцитов.

Крипты в тонкокишечном мочевом резервуаре остаются камбиальными структурами с характерными для тонкой кишки регенераторными потенциалами и высоким уровнем апоптоза.

Обсуждение полученных данных. Если в эпителии неизменной стенки кишки преобладают цилиндрические клетки (до 90 %) над бокаловидными, то в стенке мочевого резервуара уменьшается количество цилиндрических клеток, а в процентном соотношении увеличивается количество бокаловидных клеток, что создает поверхность, защищающую стенки резервуара от компонентов мочи.

Такой комплекс морфологических проявлений клеточно-тканевой перестройки характерен для компенсаторно-приспособительных процессов. Это подтверждается и отсутствием во всех сроках исследования проявлений кишечной и/или уротелиальной метаплазии и дисплазии. Кубические и уплощенные клетки, возникающие на поверхности слизистой в более поздние сроки, имеют примитивный характер и также не имеют морфологических и функциональных признаков мета- и дисплазии. Полученные нами данные совпадают с анализом морфологических изменений мочевого резервуара после илеоцистопластики по прошествии трех месяцев и до семи с половиной лет [16], проведенным Аничковым Н.М. и соавт. (2005), хотя отдельные авторы указывают на наличие картины примитивного эпителия мочевых путей в отдаленные сроки после операции [17].

О высокой степени адаптационных процессов свидетельствует установленное на-

шим исследованием постоянство сохранения крипт как регенераторных зон тонкокишечного резервуара. Морфофункциональная устойчивость крипт при вариабельности их числа, формы, длины, архитектоники выявляется в 96 % наблюдений даже в поздние сроки. Особое значение при этом приобретает сохранность кишечного фенотипа крипт. Это проявляется в постоянстве содержания клеток Панета. Как известно, секреторные клетки Панета играют особую роль в гомеостазе тонкой кишки, осуществляя бактерицидные и регуляторно-пролиферативные функции [18]. Защитную направленность имеет и постоянство преобладания по всей длине крипт бокалоклеточной дифференцировки с постоянством секреции сиаломуцина. Интересен тот факт, что к 12 мес послеоперационного периода у 20 % пациентов после илеоцистопластики признаки атрофии отсутствовали.

При сравнении сроков морфологической адаптации Рогачиков [19] отмечает, что она заканчивается через три года после тонкокишечной реконструкции и в более поздние сроки – при использовании в качестве пластического материала толстой кишки, при этом к 36 мес послеоперационного периода у большинства пациентов (60 %) после сигмоцистопластики признаки атрофии отсутствовали.

В нашем исследовании установлена зависимость между длительностью существования неоциста и изменениями слизистой подвздошной кишки. Так, в сроки от 12 до 24 мес отмечается укорочение и утолщение ворсин, сглаживание ворсин собственного слоя, расширение крипт, их неравномерное распределение в собственном слое слизистой оболочки, что приводит к уменьшению слизеобразования.

Постоянство и преобладание иммунокомпетентных клеток в составе клеточного инфильтрата стромы в сочетании с редкостью деструкции слизистой и умеренным склерозом, очевидно, имеет иммунную природу и вероятно связано с длительным воздействием мочи.

Выявленная в большинстве наблюдений гипертрофия собственной мышечной пластинки также является компенсаторным процессом и возникает вследствие постоянно-

го компенсаторного напряжения стенки резервуара при накоплении и эвакуации мочи.

Кишечный резервуар утрачивает функцию всасывания; гистологически это проявляется потерей реснитчатых эпителиальных клеток. При этом сохраняются остальные морфофункциональные особенности, присущие тонкой кишке.

Совокупность полученных морфологических, гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических данных позволяет считать, что перестройка тонкой кишки в мочевом резервуаре имеет адаптационный, компенсаторно-приспособительный характер. При этом прежде всего прогрессивно снижается и утрачивается функция всасывания, сохраняются камбиальные зоны, нарастает число бокаловидных клеток с секрецией сиаломуцинов, что имеет защитно-приспособительную направленность. Кишечная пластика мочевого пузыря из изолированного сегмента подвздошной кишки при соблюдении всех клинических и технологических требований является методом выбора в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. Определены три морфологические фазы адаптации тонкокишечного эпителия (реактивно-воспалительная — до 6 мес, компенсаторно-защитная 6–12 мес и атрофическая — 12 мес и более). Несмотря на прогрессирующую атрофию, редукцию ворсинчатого аппарата и каемчатых энтероцитов, тонкокишечный мочевой резервуар сохраняет камбиальный аппарат, свойственный тонкокишечному фенотипу, с характерной этому органу активностью апоптоза, что свидетельствует о низкой степени риска опухолевой трансформации.

Таким образом, подвздошная кишка является наиболее пригодным материалом с точки зрения морфологической адаптации для проведения заместительной цистопластики.

O. Iatsyna, U. Vitruk, S. Vernygorodskiy, O. Stakhovsky, A.I. Yemets, Ya.B. Blume, E. Stakhovsky

MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL ANALYSIS OF MUCOUS MEMBRANE TRANSFORMATION OF THE ARTIFICIAL URINARY BLADDER

The performed morphologic study of transformation mechanisms of the intestinal reservoir mucous membrane

using modern immunochemical and histochemical methods revealed three morphologic phases of enteric epithelium adaptation; reactive-inflammatory, compensatory-protective and atrophic. Enteric urinary reservoir preserves the cambial apparatus typical for the enteric phenotype with an inherent apoptosis activity and proliferation which confirms a low level of tumor transformation risk.

A.I. Yatsyna, Yu.V. Vitruk, S.V. Vernygorodskiy, A.E. Stakhovskiy, A.I. Yemets, Ya.B. Blume, E.A. Stakhovskiy

МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАНСФОРМАЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ АРТИФІЦІАЛЬНОГО ІЛЕАЛЬНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

Морфологічне вивчення механізмів трансформації слизової оболонки кишкового резервуара з використанням сучасних імуно- і гістохімічних методик виявило три морфологічні фази адаптації тонкокишкового епітелію — реактивно-запальну, компенсаторно-захисну та атрофічну. Тонкокишковий сечовий резервуар зберігає камбіальний апарат, характерний для тонкокишкового фенотипу, з властивою цьому органу активністю апоптозу і проліферації, що свідчить про низький ступінь ризику пухлинної трансформації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Borden L.S.Jr., Clark P.E., Hall M.C.* Bladder cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2005. — **17**. — P. 275–280.
2. *Madersbacher S., Studer U.E.* Contemporary cystectomy and urinary diversion // *World J. Urol.* — 2002. — **20**. — P. 151–157.
3. *Orlandi G., Guizzardi S., Ferretti S., Simonazzi M., Bucci G., Gatti R.* Ultrastructural basis for the efficiency of an ileal orthotopic neobladder 27 years after surgery // *Urol. Int.* — 2004. — **69**. — P. 233–235.
4. *Lin D.W., Santucci R.A., Mayo M.E. et al.* Urodynamic evaluation and long term results of the orthotopic gastric neobladder in men // *J. Urol.* — 2000. — **164**. — P. 356–359.
5. *Gitlin J.S., Xue-ru Wu, Tung-tien Sun, Ritchey M.L., Shapiro E.* New concepts of histological changes in experimental augmentation cytoplasty: insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis // *J. Urol.* — 1999. — **162**. — P. 1096–1100.
6. *Gatti R., Ferretti S., Bucci G., Simonazzi M., Cortellini P., Orlandini G.* Histological adaptation of orthotopic ileal neobladder mucosa: 4-year follow-up of 30 patients // *Eur. Urol.* — 1999. — **36**, № 6. — P. 588–594.
7. *Parenti A., Aragona F., Bortuzzo G., De Caro R.,*

- Pagano F.* Abnormal patterns of mucin secretion in ileal neobladder mucosa: evidence of preneoplastic lesion? // *Eur. Urol.* – 1999. – **35**, № 2. – P. 98–101.
8. *Di Tonno F., Cassaro M., Bertoldin R., Vianello F., Di Pietro R., Lavelli D., Rugge M.* Colonic metaplasia in the long-term follow-up of the ileal neobladder // *Eur. Urol.* – 2001. – **39**, № 2. – P. 15–18.
9. А. с. 24870 Украина, МПК6 А 61 В 17/00/ Э.А. Станиславский и соавт. – № 97126348; заявл. 26.12.97; опубл. 06.10.98, Бюл. № 6(2). – С. 3.1.36.
10. *Автандилов Г.Г.* Основы патологоанатомической практики : Руководство (изд. 3-е дополн.) / Рос. мед. академия последиплом. образования. – М., 2007. – 480 с.
11. *Hayat M.A.* Handbook of Immunohistochemistry an in situ Hybridization of Human Carcinomas. Molecular Genetics, Gastrointestinal Carcinoma, and Ovarian Carcinoma. – Elsevier : Acad. press, 2006. – **4**. – 564 p.
12. *Qiang Liu, Ming Teh, Kosei Ito, Nilesh Shah, Yoshiaki Ito, Khay Guan Yeoh.* CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // *Modern Pathol.* – 2007. – **20**. – P. 1286–1297.
13. *Дариенко Р.О.* Клинико-морфологическая адаптация искусственного мочевого пузыря : Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2008. – 169 с.
14. *Деев Р.В., Ахмедов Т.А., Комяков Б.К.* Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки // *Клет. трансплантология и ткан. инженерия.* – 2009. – **4**, № 1. – С. 69–73.
15. *Dellis A.E., Demonakou M., Papatsoris A.G., Chrisofos M., Bamias A., Deliveliotis C.* Insight into long-term histological, proliferative and apoptotic modifications in ileal orthotopic neobladder and conduit mucosa // *Tumori.* – 2008. – **94**, № 5. – P. 701–705.
16. *Аничков Н.М., Дариенко Р.О., Иванцов А.О.* К вопросу морфологии искусственного мочевого пузыря // *Актуальные вопросы онкоурологии.* – СПб, 2005. – С. 23–25.
17. *Немытин Ю.В., Ситников Н.В., Дронов В.И., Сидоров В.А., Шугаева О.Б.* Морфофункциональные особенности кишечного мочевого резервуара // *Воен.-мед. журнал.* – 2004. – № 11. – С. 20–26.
18. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
19. *Рогачиков В.В.* Морфофункциональные особенности искусственного мочевого пузыря в зависимости от отдела кишечника, использованного при реконструкции : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 29 с.

Поступила 17.05.10