

М.Р. ЛОЗИНСЬКА

ДУ Інститут спадкової патології АМН України, Львів

E-mail: rlozynsky@lviv.gu.net

## СПЕКТР ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН У РІЗНИХ ЗА ГІСТОЛОГІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ ПОЛІПАХ ТОВСТОЇ КИШКИ



*Проведено цитогенетичне дослідження різних за гістологічною структурою поліпів товстої кишки, отриманих від 54 пацієнтів. Встановлено, що у поліпах переважали нормальні диплоїдні набори хромосом. Хромосомні аномалії виявлено у 17 (31,5 %) випадків, з яких найбільша кількість спостерігалась в аденомах, а в гамартомах вони були відсутні. Характерними цитогенетичними змінами у поліпах товстої кишки були кількісні аномалії – додаткові копії хромосом 13, 7, 20, 18 та 16 в певних комбінаціях. Поєднання додаткових копій хромосом 13, 18, 20 спостерігали в диспластично зміненій аденомі поряд з аденокарциномою. Поліпи з вираженою дисплазією епітелію у всіх випадках мали аномальний каріотип. На відміну від попередніх досліджень слизової кишки при неспецифічному виразковому коліті і хворобі Крона нами було проведено вивчення особливостей каріотипу саме запальних поліпів, у яких кількість аномалій хромосом становила 21,4 % випадків.*

© ЛОЗИНСЬКА М.Р., 2008

ISSN 0564–3783. Цитология и генетика. 2008. № 6

**Вступ.** За останні роки зазначено неухильний ріст захворюваності раком товстої кишки (РТК), який особливо часто спостерігається у населення промислово розвинутих країн. Кількість людей, які захворіли у світі на РТК, перевищує 3,5 млн. Щороку діагностується більше 875 000 випадків РТК [1, 2]. У зв'язку з цим питання ранньої діагностики та об'єктивної оцінки групи ризику для даної патології стоять особливо гостро. Розповсюдженням є уявлення про багатоетапний процес розвитку новоутвору з поліпів, що підтверджується на рівні епідеміологічних, клінічних і морфологічних досліджень. Разом з тим виникнення РТК можливе на фоні тривалих запальних процесів (неспецифічного виразкового коліту – НВК та хвороби Крона), що вказує на можливість розвитку новоутворів *de novo* [3–5].

За гістологічною структурою поліпи товстої кишки умовно розділяють на чотири групи: гіперпластичні (метапластичні) поліпи, аденоми, запальні поліпи, гамартоми [5]. Більшість дослідників зв'язують частоту малігнізації з розмірами поліпів: ризик ракового переродження новоутворів розміром понад 2 см різко збільшується [6]. Однак біля 10 % поліпів товстої кишки мають той чи інший ступінь малігнізації незалежно від їх розмірів і макроскопічного типу. Загальноприйнято, що поява аденоми є передраковим станом, причому тенденція до малігнізації частіше спостерігається у ворсинчатих аденомах. В літературних повідомленнях вказується, що частота аденом товстої кишки статистично пропорційна раку цієї локалізації [7, 8].

Існують методи, що дозволяють наблизитися до достовірної оцінки частоти виникнення і ризику малігнізації тої чи іншої гістологічної форми поліпа [5, 7]. Зокрема наявність зв'язку між структурними і функціональними змінами безпосередньо в хромосомах новоутворів та виникненням раку товстої кишки дозволило використовувати цитогенетичні маркери для ранньої діагностики онкопатології. Прогностичне значення деяких цитогенетичних аномалій, а також особливості їх спектра в різних поліпах є предметом обговорення. Цитогенетичний аналіз спорадичних аденом показав, що більшість з них є диплоїдними, а хромосомні аномалії становлять 44 % випадків [9]. В попередніх дослідженнях встановлено, що в аденомах найчастішими аномаліями були додат-

кові копії хромосом 2, 6, 7, 8, 13, 14, 20, згідно з іншими повідомленнями трисомія хромосом 7 і 13 є найбільш розповсюдженими аномаліями, а 8, 14 та 20 трапляються дещо рідше [9, 10]. Було показано, що в аденокарциномах дуже рідко спостерігається алейна втрата хромосоми 7 (приблизно в 10 % випадків) і хромосоми 13 (приблизно в 15 % випадків). У зв'язку з цим вважають, що гени, розміщені на хромосомах 7 і 13, мають позитивний вплив на збільшення росту, якщо вони присутні у додаткових копіях, однак це є недостатнім для переходу у стадію малігнізації [11].

Оцінка частоти малігнізації аденом неоднозначна і коливається в значних межах. Аденоми часто супроводжують рак, локалізуючись в інших сегментах (від 30 до 60 %) [8].

У хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) в епітелію слизової товстої кишки з ознаками дисплазії у 77 % випадків спостерігали анеуплоїдію і поліплоїдію, в недиспластичних тканинах зміни хромосом було виявлено у 6 %, а у хворих на РТК поліплоїдію виявляли і у недиспластичних тканинах. Приблизно у 10 % пацієнтів спостерігали поєднання коліту і РТК [12, 13]. Анеуплоїдію при хворобі Крона також розглядають як ознаку можливого розвитку раку, хоча є спостереження, що подібний цитогенетичний ефект характерний лише для НВК і не трапляється при хворобі Крона [14]. Спектр цитогенетичних змін конкретно у запальних поліпах не досліджувався.

Мета роботи – провести порівняльне дослідження особливостей цитогенетичних змін в аденомах, гіперпластичних і запальних поліпах та гамартомах товстої кишки.

**Матеріали та методи.** Проведено вивчення каріотипу поліпів товстої кишки у 54 пацієнтів з клінічно, ендоскопічно та гістологічно підтвердженим діагнозом. З гіперпластичними поліпами було 9 пацієнтів, з аденомами – 24 пацієнти, з гамартомами – 7 пацієнтів, із запальними поліпами – 14 пацієнтів.

Цитогенетичне дослідження 1–2 зразків біоптату розміром приблизно 0,5 см в залежності від розмірів поліпів виконувалося без тривалого культивування і синхронізації клітин метотрексатом, що може спотворювати об'єктивність результату, викликаючи селек-

цію клітин певного типу. Аналізували 8–15 метафазних пластинок зі зразка.

Зразки біопсійного матеріалу поліпів спочатку механічно та ферментативно подрібнювали, відмивали у сольовому розчині Хенкса, а потім поміщали у культуральне середовище RPMI з ембріональною телячою сироваткою. Препарати метафазних хромосом з поліпів отримували за методом Longy et al. [10] із власною модифікацією етапів фіксації клітин, а із запальних поліпів (псевдополіпів) – за власним методом [15]. Використовували розчин колхіцину в кінцевій концентрації 0,5 мкг/мл. Проводили гіпотонізацію клітин у суміші розчину хлористого калію (0,075 М) і 1%-ного цитрату натрію у співвідношенні 2 : 1 та фіксацію і мацерацію клітин у розчині оцтової кислоти. Препарати фарбували диференціально розчином барвника Романовського-Гімзи у фосфатному буфері (рН 6,8) з додаванням 0,25%-ного розчину трипсину.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Провели забір 1–2 зразків біоптатів гіперпластичних поліпів (ГПП) товстої кишки у 12 пацієнтів. Препарати метафазних хромосом отримали у 9 пацієнтів (у 6 чоловіків і 3 жінок) в зв'язку з низьким мітотичним індексом у трьох випадках. В ряді досліджень вказується на переважання ГПП порівняно з іншими поліпами (від 20 до 80 %), однак інші автори на значному матеріалі доказують більшу частоту аденом (до 70 % новоутворів) [5]. Питання про можливість малігнізації ГПП залишається відкритим. Відповідь на нього дають повідомлення про виявлення (до 5 %) ГПП з вогнищами аденоматозу, що супроводжуються дисплазією, на фоні яких може виникати РТК.

Всі пацієнти з ГПП були мешканцями Львівської області віком від 50 до 65 років (вікова медіана – 57,5 років). За локалізацією гіперпластичних поліпів товстої кишки спостерігали наступний розподіл хворих: сліпа кишка – 1 хворий (11 %), низхідний відділ – 1 хворий (11 %), сигмоподібна кишка – 5 хворих (56 %), пряма кишка – 2 хворих (22 %).

У 3 пацієнтів з 9 (30 %) виявлено аномальні біядиплоїдні клони клітин (табл. 1). Найчастіше траплялися додаткові копії хромосоми 20 (4 випадки), хромосом 7 і 13 по 2 випадки, а також додаткові копії хромосом 16, 17 та 19.

Таблиця 1

Кількість і особливості хромосомних аномалій у різних за гістологічною структурою поліпах товстої кишки

Гістологічна структура поліпів	Всього досліджено	Кількість випадків з аномаліями хромосом		Комбінації додаткових копій хромосом в різних за гістологічною будовою поліпах
		абс. число	%	
Гіперпластичні поліпи	9	3	30,0	+7, +19, +20 (рисунок) +13,+20,+20,+mar; +7, +8q,+13,+16,+17, +20
Тубулярні аденоми	9	3	30,0	+7; +7,+13 +3,+13
Тубулярно-ворсинчаті аденоми	8	4	40,0	+13,+20; +13,+18,+20; +7,+8,+13+14,+15,+20
Ворсинчаті аденоми	7	4	57,1	+13,+20; +7,+13,+20
Гамартоми	7	0	0	—
Запальні поліпи	14	3	21,4	+3,+6,+7,+16,+17,+22,+X, +mar1,+mar2+mar3
Всього	54	17	31,5	+3,+6,+7,+8,+13,+14,+15,+16,+17, +18,+19,+20,+22,+X

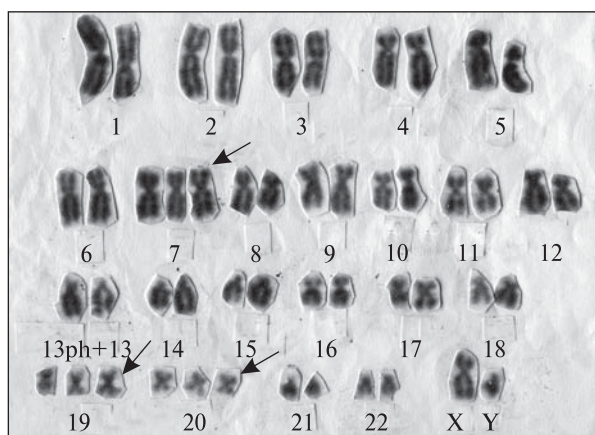
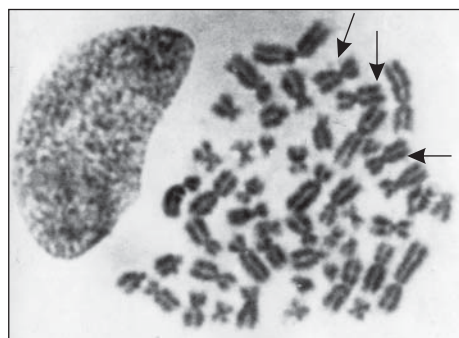
Серед структурних перебудов виявили додаткову копію довгих плечей хромосоми 8. У 10 % випадків спостерігали гіпоплоїдні набори хромосом, які виникли в результаті втрат окремих хромосом, найчастіше 18-ї та 22-ї. Розмір ГПП у випадку з аномальним каріотипом становив 1,2 см, з вогнищами аденоматозу — від 1,5 до 4 см.

Серед найбільш частих за морфологічною будовою доброякісних пухлин товстої кишки виявилися аденоми. Було досліджено каріотип аденом від 24 пацієнтів з 30 (13 осіб чоловічої статі, 11 — жіночої). У 6 випадках з 30 був низький мітотичний індекс чи неякісна морфологічна будова хромосом, що не дозволило провести аналіз препаратів. Вік пацієнтів становив від 33 до 86 років (вікова медіана — 59,5 років). У Львівській області проживали 88 % обстежених пацієнтів, у Івано-Франківській області — 8 %, у Тернопільській — 4 %.

Провели вивчення цитогенетичних особливостей тубулярних, тубулярно-воросинчатих та ворсинчатих аденом товстої кишки. За локалізацією аденом спостерігали такий розподіл хворих: низхідний відділ ободової кишки — 2 хворих (5 %), сигмоподібна кишка —

10 хворих (45 %), пряма кишка — 12 хворих (50 %). Виявили наступні явища, пов'язані з окремими аномаліями хромосом або ж з кратним чи некротним збільшенням кількості хромосомних наборів: анеуплоїдію, поліплоїдію та клітинний мозаїцизм (комбінацію різних каріотипів).

Серед 24 пацієнтів з аденомами у 11 виявлено явища, пов'язані з окремими аномаліями хромосом, що становить 45,8 % випадків. Спостерігали анеуплоїдні набори хромосом з найчастішим залученням додаткових копій 13-ї хромосоми (6 випадків), 7-ї хромосоми (5 випадків), 20-ї хромосоми (4 випадки), 18-ї хромосоми (2 випадки); 81,8 % аномальних каріотипів аденом (9 випадків) були мозаїчними з різним співвідношенням клонів. Серед аденом інколи виявляли поодинокі клони клітин з порушеною плоїдністю в поєднанні з нормальними або ж аномальними наборами хромосом. Переважало 2 клони клітин у межах зразка. Лише в 2 випадках з гіперплоїдними клонами спостерігали 3 клони клітин з різною плоїдністю. Згідно з результатами, наведеними в табл. 2, розміри аденом у випадках з аномальними каріотипами коливались в межах від 1,2 до 7 см.



Гіперпластичний поліп сигмоподібної кишки на ніжці з вогнищами аденоматозу. Каріотип: 49, XY,+7, +19, +20

Найбільший відсоток аномалій хромосом було виявлено у ворсинчатих аденомах, м'яких утворах, що легко кровоточать (табл. 1). Всі ворсинчаті аденоми, у яких виявлено аномалії хромосом, мали великі розміри (від 3 до 7 см в діаметрі). Тубулярно-ворсинчаті аденоми характеризувалися широким спектром хромосомних аномалій і виникненням від 2 до 6 додаткових копій хромосом. У цих видах аденом в 3 випадках спостерігали метафазні пластинки з повністю гіперплоїдними наборами хромосом.

Цитогенетичне дослідження гамартом було виконано 7 пацієнтам з ювенільними одиночними поліпами, які у 5 випадках знаходились в прямій кишці, у 2 – в сигмоподібній. Вік пацієнтів становив від 9 до 15 років. Розміри поліпів коливалися від 0,5 до 1,5 см. Каріотип поліпів у всіх випадках був нормальним. У одному випадку було виявлено інверсію хромосоми 9 (парафізіологічний варіант норми) та численні пошкодження хромосом хроматидного типу.

На відміну від попередніх досліджень слизової товстої кишки при НВК і хворобі Крона, описаних в літературі, нами було проведено вивчення особливостей каріотипу саме запальних поліпів (псевдополіпів) у випадках незміненої слизової і при наявності РТК. Результати вивчення каріотипу псевдополіпів у 14 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки, з яких у 9 пацієнтів був НВК і у 5 пацієнтів – хвороба Крона, показали наявність аномалій у хромосомному наборі у 3 пацієнтів (21,4 % випадків). Цитогенетичні зміни стосувалися порушення плоїдності, появи додаткових копій хромосом та виникнення хромосомної нестабільності, що проявлялась у вигляді частих пошкоджень хромосом хроматидного і хромосомного типів. У всіх обстежених пацієнтів НВК не супроводжувались РТК. В табл. 2 наведено приклади аномальних хромосомних наборів у псевдополіпах при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона. У випадку з НВК аномалії каріотипу були виявлені в 2 випадках у пацієнтів з множинними псевдополіпами різних розмірів та конфігурацій. В одному випадку в аномальному клоні клітин виявлено додаткові копії хромосом 3, 6, 7, 16, 17, 22, X, в іншому клоні – комбінацію хромосом 3 і 7, а серед структурних перебудов – делецію  $del(2q31-qter)$  та маркерні хромосоми, утворені в результаті делецій неідентифікованих хромосом. Поряд з аномальним каріотипом виявляли клітини з нормальними наборами хромосом. У другому випадку в псевдополіпі, взятому із сигмоподібної кишки, спостерігали мозаїчний гіперплоїдний каріотип. У клітинах інших псевдополіпів переважав диплоїдний каріотип поряд з гіплоїдними клонами клітин (< 46 хромосом) за рахунок втрати деяких хромосом. Чіткої закономірності і регулярності втрат хромосом не виявлено. Серед 5 пацієнтів з хворобою Крона у одного діагностували рак товстої кишки з метастазуванням у печінку. У каріотипі псевдополіпа були два клони клітин з білятриплоїдним та білятетраплоїдним набором хромосом (табл. 2).

Згідно з літературними повідомленнями частота розвитку РТК з поліпів корелює зі ступенем дисплазії поліпів. В табл. 2 наведено спектр аномалій хромосом в різних за гістологічною

Спектр аномалій хромосом в різних за гістологічною будовою поліпах в залежності від розмірів, локалізації та ступеня дисплазії епітелію

Види поліпів	Локалізація та розміри поліпа, см	Каріотип	Ступінь дисплазії епітелію
Гіперпластичні поліпи (ГПП)	Низхідний відділ (1,2 см)	48,XY,+20,+20[3]/50,XY,+13,+20,+20,+mar[5]	Помірний
ГПП з вогнищами аденоматозу	Ректосигмоїдний відділ (∅ 1,5 см)	51,XX,+7,+8q,+13,+17,+20[10]/52,XX,+7,+8q,+13,+16,+17,+20 [4]	Виражений
ГПП з вогнищами аденоматозу	Сигмоподібна кишка (∅ 4 см)	49, XY,+7, +19, -17,-18[2]/49, XY,+7, +19, +20[9];	Виражений
Тубулярні аденоми	Сигмоподібна (∅ 3 см) Пряма (∅ 2 × 3, см)	47,XX,+7[8]; 47,XY,+7[2]/48,XY,+7, +13[6]	Виражений Виражений
Тубулярно-ворсинчаті аденоми	Низхідний (2 см) Сигмоподібна (∅ 3 × 2 см) Сигмоподібна (∅ 3 × 3 см)	49,XY,+13,+20,+20[2];/48,XY,+13,+20[7] 48,XY,+13,+20[3]/49,XY,+13,+18,+20[6] 52,XY,+7,+8,+13,+14,+15,+20[3]/50, XY,+7, +13, +15,+20[8]	Виражений Виражений Виражений
	Сигмоподібна (∅ 4 см)	Модальна кількість (78–130)	Виражений із зонами карциноми in situ
Ворсинчаті аденоми	Пряма протяжність (5 см) Пряма (7 см) Сигмоподібна (4 см) Пряма (6 см)	48, XY, +7,+20[3]/49,XY,+7,+20, +mar[5]; 49,XY,+7,+13,+16[2]/48,XY,+7,+13[7] Модальна кількість (72–130) * Модальна кількість (84–95)	Виражений Виражений Виражений Виражений
Запальні поліпи			
НВК	Пряма (∅ 3 × 4 см)	56,XXY,del (2q31-qter),+3,+6,+7, +16,+17, +22,+X, +mar1,+mar2,+mar3 [4]/48,XY,+3,+7[4]	Виражений
НВК хвороба Крона	Сигмоподібна (∅ 2 × 3 см) Пряма (∅ 4 см)	67, XXY[5]/ 72,XXXYY[4] * 63, XXY[5]/ 89,XXXYY[4]	Виражений Виражений

\* Каріотип аденом у випадку поєднання з раком в інших відділах товстої кишки або з пухлинами іншої локалізації.

будовою поліпах в залежності від розмірів, локалізації та ступеня дисплазії епітелію товстої кишки.

Інколи поліпи розмішувалися біля ракової пухлини. Тому можна говорити про закономірності такого роду поєднань, тобто про високий ризик раку товстої кишки при наявності в ній поліпів [8]. У 2 випадках аденома поєднувалась з раком в інших відділах товстої кишки або з пухлинами іншої локалізації. Зокрема у пацієнтки з мозаїчним гіперплоїдним набором хромосом у ворсинчатій аденомі прямої кишки спостерігали первинно-множинний рак — РТК та рак тіла матки. У пацієнта з ворсинчатою аденомою сигмоподібної кишки на від-

стані 25 см вище поліпа було виявлено аденокарциному (табл. 2).

Серед 16 цитогенетично досліджених зразків різних за гістологічною структурою поліпів з аномаліями хромосом у 15 випадках було підтверджено виражену дисплазію епітелію товстої кишки (табл. 2). В 1 випадку з додатковою копією хромосоми 7, у 1 випадку з комбінацією лише додаткових копій хромосом 7 і 13 та в 3 випадках комбінацій додаткових копій хромосом 7 і 13 з іншими хромосомами було виявлено виражену дисплазію епітелію. Тому дискутабельним є припущення, що гени, розміщені на хромосомах 7 і 13, мають позитивний вплив лише на збільшення росту, якщо вони

присутні у додаткових копіях і не впливають на перехід у стадію малігнізації.

Отже, ступінь дисплазії епітелію в поліпах пов'язаний з розміром поліпів, конверсією аденом, збільшенням кількості хромосомних аномалій і характером їх спектра.

**Висновки.** Встановлено, що у пацієнтів з різними за гістологічною структурою поліпами товстої кишки переважали диплоїдні набори хромосом з нормальним каріотипом. Хромосомні аномалії виявлено у 31,5 % випадків, з яких найбільша кількість спостерігалась в аденомах, а в гамартомах вони були відсутні. Характерними цитогенетичними змінами у різних за гістологічною структурою поліпах товстої кишки були кількісні аномалії – додаткові копії хромосом 13, 7, 20, 18 та 16 у певних комбінаціях, хоча згідно з деякими літературними повідомленнями найчастішими аномаліями в аденомах були додаткові копії хромосом 2, 6, 7, 8, 13, 14, 20. Поєднання додаткових копій хромосом 13, 18, 20 спостерігали в диспластично зміненій аденомі поряд з аденокарциномою. Дискутабельним є припущення про те, що гени, розміщені на хромосомах 7 і 13 (якщо вони присутні у додаткових копіях), мають позитивний вплив лише на збільшення росту і не впливають на перехід у стадію малігнізації. Адаже у випадках лише однієї додаткової копії хромосоми 7 та додаткових копій хромосом 7 і 13 (табл. 2) встановлено виражену дисплазію епітелію. У всіх випадках поліпи з вираженою дисплазією епітелію мали аномальний каріотип. У каріотипі псевдополіпів також переважали нормальні диплоїдні набори хромосом, а кількісні аномалії хромосом виявлено у 21,4 % випадків. При наявності множинних псевдополіпів спектр хромосомних перебудов відзначався широким діапазоном змін, виникненням делецій та появою до десяти різних копій хромосом.

*M.R. Lozynska*

#### THE SPECTRUM OF CYTOGENETIC CHANGES IN POLYPS OF LARGE BOWEL WITH DIFFERENT HISTOLOGIC STRUCTURE

Cytogenetical study of colorectal polyps of different histological structures from 54 patients has been carried out. Domination of diploid karyotypes was shown. Abnormal karyotypes were found in 17 (31,5 %) polyps: the most frequent anomalies were in adenoma while in hamartomatous

polyps they were absent. The typical features of the karyotypes were numeric changes, such as additional copies of chromosomes 13, 7, 20, 18, 16 in some combinations. The polyps with high-grade dysplasia in all cases had abnormal karyotypes. Combinations of additional copies of chromosomes 13, 18, and 20 were observed in adenoma with dysplasia located near adenocarcinoma. We have studied the karyotype peculiarities exactly in inflammatory polyps unlike the previous studies of ulcerative colitis, Cronh's disease and found 21,4 % chromosomal anomalies.

*M.P. Lozinskaya*

#### СПЕКТР ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ПОЛИПАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Показано, что в образцах полипов преобладали диплоидные наборы хромосом с нормальным каріотипом. Хромосомные аномалии выявлены в 17 (31,5 %) случаях, наибольшее количество которых наблюдалось в аденомах; в гамартомах они отсутствовали. Характерными цитогенетическими изменениями в полипах были количественные аномалии – добавочные копии хромосом 13, 7, 20, 18 и 16 в определенных комбинациях. Сочетание добавочных копий хромосом 13, 18, 20 наблюдали в диспластически измененной аденоме наряду с аденокарциномой. Полипы с выраженной дисплазией эпителиа во всех случаях имели аномальный каріотип. В отличие от предыдущих исследований слизистой кишки при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона нами было проведено изучение особенностей каріотипа именно воспалительных полипов, где количество аномалий хромосом составляло 21,4 % случаев.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *De la Chapell A.* Genetic predisposition to colorectal cancer // *Nat. Rev.* – 2004. – 4. – P. 769–779.
2. *Winawer S.J.* A quarter of colorectal cancer. Screening Progress and Prospects // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – 19, № 18. – P. 602–612.
3. *Халиф И.Л., Лоранская И.Д.* Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): Клиника, диагностика, лечение. – М., 2004. – 88 с.
4. *Белюсова Е.А.* Язвенный колит и болезнь Крона. – М.: Триада, 2002. – 127 с.
5. *Белюс Т.А.* Патологическая физиология предраковых состояний толстой кишки // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2002. – 12, № 4. – С. 50–55.
6. *Kanamaru C. et al.* Histological study of colonic polyps // *Gastroenterol.* – 1997. – 112, Suppl., № 4. – А. 588.
7. *Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Луккин В.В.* Полипы и полипоз толстой кишки. – М.,

- Медпрактика-М, 2005. – 151 с.
8. *Владимирова А.А. и др.* Характеристика полипов у пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки // Актуальные вопросы колопроктологии. – Самара, 2003. – С. 201–202.
  9. *Griffin C.A., Lazar S., Hamilton S.R. et al.* Cytogenetic analysis of intestinal polyps in polyposis syndromes: comparison with sporadic colorectal adenomas // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1993. – **67** (1). – P. 14–20.
  10. *Longy M., Saura R., Schouler L. et al.* Chromosomal analysis of colonic adenomatous polyps // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1990. – **49**. – P. 249–257.
  11. *Miyaki M., Seki M., Okamoto M. et al.* Genetic changes and histopathological types in colorectal tumors from patients with familial adenomatous polyposis // *Cancer Res.* – 1990. – **50**. – P. 7166–7173.
  12. *Фролькис А.В.* Заболевания желудочно-кишечно-го тракта и наследственность. – С.-Петербург: Специальная литература, 1995. – 288 с.
  13. *Xavier G., Prola J., Benvenuti G. et al.* Tissue cytogenetic studies in chronic ulcerative colitis and carcinoma of colon // *Cancer.* – 1974. – **34**. – P. 684–695.
  14. *Lofberg R., Brostrom O., Karlen P. et al.* Carcinoma and DNA aneuploidy in Crohn's colitis // *Gut.* – 1991. – **32**. – P. 900–904.
  15. *Лозинська М.Р., Лозинський Ю.С.* Спосіб приготування препаратів метафазних хромосом із псевдополіпів при запальних захворюваннях товстої кишки для визначення генетичних критеріїв злоякісного переродження : Патент на корисну модель № 22280. – 2007.

Надійшла 25.06.07