

ОБЗОРЫ

© Вернигородский С.В., 2013
УДК 616-003.972

**МЕТАПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ: ОТ ВЗГЛЯДОВ КУПФЕРА
И ВИРХОВА ДО СОВРЕМЕННОСТИ**

С.В. ВЕРНИГОРОДСКИЙ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

**METAPLASIA OF GASTRIC MUCOSA IN A HISTORICAL ASPECT:
FROM KUPFFER'S AND VIRCHOW'S VIEWS TO CONTEMPORANEITY**

S.V. VERNYGORODSKYI

Vinnitsia national medical University. N.I. Pirogova

На основе анализа литературы и результатов собственных наблюдений показано формирование взглядов на проблему метаплазии слизистой оболочки желудка в историческом аспекте – от трудов Купфера и Virхова до современности.

Ключевые слова: метаплазия, слизистая оболочка желудка, история вопроса, современный взгляд.

The formation of views on the problem of gastric mucosa metaplasia in historical aspect – from Kupffer's and Virchow's proceedings to contemporaneity was studied on the basis of literature and own observations analysis.

Key words: metaplasia, gastric mucosa, history, modern view.

Одним из проявлений тканевой изменчивости в условиях патологии является метаплазия. При изучении явлений метаплазии обсуждению подвергаются не только границы воз-

можных превращений той или иной ткани, но также сущность самого феномена и причины, его вызывающие.

Проблема метаплазии традиционно рассматривается как погранич-

ная между биологией и патологией, поскольку сам феномен связан, с одной стороны, с изменчивостью тканей, с другой – предраковым процессом. Несмотря на большое количество работ о предраковых изменениях, участие метаплазии в возникновении рака остается до конца не выясненным. Значительно меньше освещена эта проблема с общебиологической точки зрения, что обусловлено некоторым отрывом патологической морфологии от биологии.

В патологической анатомии, термином «метаплазия» называют переход одной ткани в другую в пределах одного зародышевого листка вследствие нарушения дифференцировки стволовых клеток [8, 11]; патологический процесс, при котором одна вполне дифференцированная ткань замещается другой вполне дифференцированной тканью в пределах одного гистиотипа [6]. Различают метаплазию эпителиальных тканей, соединительнотканых производных и, так называемую, миелоидную. Нервным и мышечным тканям метаплазия не свойственна.

В практическом отношении наиболее важной является метаплазия эпителиальных тканей. Именно с ней связано представление о метаплазии как предраковом состоянии. Дело в том, что в эпителии принято различать два противоположных свойства - детерминацию и пластичность. Благодаря детерминации тканям свойственно сохранение своей специфической структуры после повреждения. Пластичность обеспечивает возможность различных преобразований. Детерминация и пластичность являются

проявлениями наследственности. Консерватизм наследственности обуславливает тканевую детерминацию, изменчивость наследственности - тканевую пластичность. При оценке консерватизма наследственности ткани необходимо учитывать время появления ее в филогенезе. Чем ткань детерминированней, тем она менее пластична и наоборот. Филогенетически наиболее древними являются эпителии кожи и кишечника. Их производные, в частности образованные из них железы, - моложе. Морфогенетические потенции тканей, следовательно, и границы метаплазии зависят как от консерватизма наследственности и филогенетической древности ткани, так и от различных видов патологии развития, с разной силой расшатывающих этот консерватизм.

Морфологическое исследование имеет решающее значение в изучении границ метаплазии и объема предполагаемых тканевых преобразований. Но именно здесь толкование феномена оказывается сложным и запутанным. Если проследить историю изучения метаплазии как общебиологического понятия, можно отметить противоречивость мнений исследователей: от признания самых широких межтканевых преобразований до почти полного отрицания метаплазии.

Впервые метаплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ) упоминается Купфером в 1883 году [28]. В 1884 году Вирхов ввел это понятие в медицинскую практику [42]. Как считал Вирхов, метаплазия есть изменение характера ткани при сохранности ее клеток. Он не разграничивал метапла-

зию, эмбриональные дифференцировки и изменчивость, также он выделял прямую метаплазию, возникающую без размножения клеток, и косвенную, связанную с пролиферацией.

Начиная с работ Вирхова и Купфера до настоящего времени относительно морфогенетических потенциалов эпителиальных тканей позвоночных животных и человека было высказано много различных мнений. В.П. Михайлов [5] выделял четыре основные точки зрения исследователей на метаплазию:

- Первая определяет границы метаплазии достаточно широко, признавая возможность различных изменений не только внутри эпителиальных тканей, но и превращение соединительной ткани в эпителий и наоборот;

- Вторая, самая распространенная, делает широкие преобразования внутри эпителиальных тканей, но отрицает вероятность трансформации эпителия в соединительную ткань, или соединительной ткани в эпителий;

- Третья признает возможность преобразования эпителиев только внутри отдельных гистогенетических групп, отрицая переход одного типа эпителия в другой, например энтодермального в эктодермальный.

- Четвертая вообще отрицает существование метаплазии и объясняет все случаи трансформации тканей (примеры метаплазии) развитием обособленных эмбриональных зачатков, гетероплазией, прозоплазией.

Разнообразие приведенных взглядов свидетельствует о том, что вопрос о границах метаплазии не может быть решен путем патогистологического ис-

следования. Для решения проблемы необходимо использовать концепции общебиологического порядка [4].

Еще в 1883 году Купфером впервые была высказана гипотеза о гетеротопическом происхождении кишечного эпителия в желудке, которая долгое время поддерживалась отдельными авторами. Состояла она в том, что метаплазированный эпителий желудка еще до рождения может быть сформирован как интестинальный или иметь вид недифференцированных клеток, детерминированных таким образом, что в дальнейшем они дифференцируются в кишечный эпителий. При различных заболеваниях гетеротопические элементы могут размножаться или дифференцироваться и замещать СОЖ. Эта гипотеза подтверждалась рядом эмбриологических и электронномикроскопических исследований. Так, P. Salenius et al. [35], W. Rubin et al. [36], постоянно находили кишечный эпителий в человеческих желудках (особенно часто в пилорическом и кардиальном отделах). По их данным, кишечный эпителий сохраняется у плода до момента рождения.

Но эти исследования опровергаются наблюдениями Ю.М. Лазовского и И.В. Василенко [7]. Так, по данным И.В. Василенко и соавт., которые изучили 1200 детских гастробиоптатов, ячейки кишечного эпителия были обнаружены лишь у трех человек во фрагментах СОЖ, полученных из зоны пилорической складки, что свидетельствует в пользу метапластического происхождения этих очагов.

Определение метаплазии Орта [34]: «Метаплазия есть превращение

одной достаточно характерной ткани в другую, также вполне характерную ткань, которая отличается от первой морфологически и функционально», по сей день сохраняет содержание классического. Благодаря нему удалось отделить от метаплазии ряд других, в определенной степени похожих процессов. Так, из понятия метаплазии были исключены нормальная эмбриональная дифференцировка и различные нарушения ее в виде дистопий и гетероплазий, а также гистологическая аккомодация, опухолевые изменения и различные незавершенные процессы дифференцировки, в результате которых возникают структуры, которые в дальнейшем подвергаются атрофии и гибели.

Существенное уточнение в определение метаплазии добавил Бенчини [13], который понимал метаплазию как превращение одной вполне дифференцированной ткани в другую также хорошо дифференцированную, которая морфологически и функционально отличается от первой и не находится на пути нормального развития. Последняя часть определения вносит значимую поправку в известное определение Орта. Также Бенчини подчеркивал, что многочисленные изменения тканевой дифференцировки, которые относят, как правило к метаплазии (новообразования хрящевой и костной тканей в необычном месте, «миелоидная метаплазия» при экстрамедуллярном миелопоэзе и другие), следует рассматривать как гиперплазии и дифференцировку тканей при гетеротопном и гетерохронном развитии. Наряду с метаплазией необходимо учитывать

также явления дисплазии - изменения ткани, обусловленные снижением уровня дифференцировки, и прозоплазии - его повышением по сравнению с предыдущим уровнем.

Большинство авторов связывают появление кишечного эпителия в желудке с метаплазией [1, 2, 6]. Эта гипотеза подтверждается данными, полученными с помощью современных методов исследования. Так, S. Ming et al, [31] находили клетки с тинкториальными свойствами обоих типов (желудочного и кишечного) эпителия. Они окрашивались и кармином Беста, и муцикармином, в них находили как кислые, так и нейтральные мукополисахариды. Наличие этих «переходных» клеток является достаточно убедительным доказательством того, что кишечный эпителий в СОЖ - результат метаплазии.

Часто бокаловидные и абсорбтивные клетки, свойственные кишечному эпителию, встречаются на валиках и в верхних отделах желудочных ямок. При этом в серийных срезах СОЖ не проявляются элементы кишечных крипт, из которых могли бы возникнуть энтероциты. По мнению Д.С. Саркисова и Л.И. Аруина [8], источником кишечного эпителия в желудке являются те клетки, которые обеспечивают постоянное обновление желудочного эпителия. Следовательно, его ямочный и метаплазированный эпителий образуется из одних и тех же камбиальных элементов, расположенных в глубине ямок и в шеечных отделах желез желудка.

Таким образом, можно считать, что кишечная метаплазия (КМ) вызвана

нарушением регенерации. В обычных условиях пластичность тканей ограничена их наследственными свойствами. Консерватизм наследственности, определяет специфическую тканевую дифференциацию и ответственен за то, что из недифференцированных клеток образуется только желудочный эпителий. Нарушение регенерации с преобладанием фазы пролиферации над фазой дифференцировки до некоторой степени «раскачивает» наследственность, что приводит к замене «детерминации» на «пластичность» с расширением формообразующих потенциалов ткани. Следовательно, клетки герминативной зоны могут дифференцироваться в кишечный эпителий [1]. Причины подобного искаженного хода регенерации не выяснены, дискуссионным остается вопрос об отнесении ее к вариантам репаративной или физиологической.

Учитывая возражения против вероятности развития прямой метаплазии, утвердилось представление о метаплазии как об атипической регенерации. Выделены даже этапы развития «регенерационной метаплазии», а именно: 1) упрощение строения клеток, 2) их размножения, 3) превращение в клетки другого вида. Превалирует мнение о том, что границы метаплазии зависят от потенциалов, которые сохранились в камбиальных клетках на момент регенерации. Было установлено, что искаженное направление регенерации обусловлено изменениями условий существования ткани, и возникшая метаплазированная ткань является более приспособленной к этим новым условиям.

Если понимать под регенерацией восстановление формы и функции,

то понятия «регенерация» и «метаплазия» несовместимы. И форма, и функция при метаплазии меняются. Если регенерацию сопровождает метаплазия, то следует сделать вывод, что процесс не является физиологическим. Метаплазия выступает как индикатор патологического характера регенерационного процесса.

Общепризнанным является представление о метаплазии как о процессе, который возникает, в большинстве случаев, в пределах близко родственных тканей. Относительно ткани феномен метаплазии необходимо рассматривать как нарушение нормальной для данного места и времени ее дифференцировки в пределах филогенетически обусловленной тканевой специфичности. По отношению к клетке термин «метаплазия» вряд ли может быть применен [5].

В экспериментальных работах введение в СОЖ клеток эмбриональной кишечной мезенхимы приводило к формированию кишечных ворсинок и крипт [27]. В метаплазированных железах происходила реорганизация эпителия со смещением зоны пролиферативного компартмента от перешейка желез к их основанию и модификация стромальных клеток собственной пластинки слизистой оболочки с появлением фибробластов, окружающих измененные железы кишечного типа. Данные признаки свидетельствуют о том, что КМ - процесс образования целостной ткани с трансформированными свойствами, а не только процесс нарушения дифференциации эпителия [14].

Видимо, правомерно говорить о «клеточной предетерминации», пони-

мая под этим изменения эпигенетической системы соматических клеток, вследствие чего происходит перепрограммирование их белкового синтеза, который определяет принадлежность к определенной ткани [5]. Эпигенетическими принято называть изменения активности различных групп генов, которые оставляют нетронутым сам генетический материал (ДНК).

Регенерация эпителия СОЖ, как и любой другой ткани в организме человека, включает, помимо пролиферации, его детерминацию, дифференцировку и специализацию. Согласно современным взглядам, стволовая клетка является полипотентной, развитие которой однозначно еще не детерминировано. Тканевая детерминация, или достижение специфичности, которая является проявлением наследственности, реализуется в дочерних клетках. Механизм детерминации связан с репрессией (блокировкой) и дерепрессией (деблокированием) генов. Изменения активности генетического аппарата в процессе тканевой детерминации в дальнейшем реализуются в определенных линиях специфической дифференцировки. При этом детерминация тканевых свойств клеток осуществляется на уровне синтеза иРНК, в то время, как дифференцировка происходит путем трансляции генетического кода с молекулы иРНК на специфические молекулы белка, который синтезируется.

Дифференцировка клеток представляет собой сложный процесс, при котором совершенствуются внутриклеточные структуры и функции клеток. На основе глубокого обзора ли-

тературы по клеточной дифференцировке, выполненного Д. Трумэнном [10], можно сделать вывод, что изменения и усовершенствования структуры и функции клеток при их дифференцировке возникают без изменений клеточного генома, но с активацией или репрессией различных групп генов (его составляющих).

На основе этих данных низкодифференцированные клетки генеративных зон является пулом дочерних клеток стволового эпителиоцита слизистой. Они уже имеют направление в дифференцировке в соответствии с набором активированных и репрессированных генов. Последующая дифференцировка происходит благодаря редукции одних и развития других внутриклеточных структур, осуществляются под воздействием активированных генов, транскрибируются в мРНК.

Современные данные свидетельствуют о том, что именно изменение программы дифференцировки стволовой клетки СОЖ, расположенной в зоне перешейка желез, является пусковым механизмом метаплазии [26]. Но некоторые авторы придерживаются теории дедифференцирования, согласно которой зрелая клетка СОЖ - мукоцит теряет признаки специализации и становится похожей на стволовую клетку [23]. Также существует теория развития КМ из стволовых клеток костного мозга, которые с током крови попадают в СОЖ [23].

Восстановление плюрипотентности в дифференцированных клетках и связанные с этим процессы репрограммирования генома - актуальные проблемы современной биологии. Посвя-

ценные им исследования, кроме прикладных аспектов (получение иммуносовместимых клеток для трансплантологии), причастны и к фундаментальным проблемам (регуляция активности генов, процессов индивидуального развития и др.). В течение нормального развития эмбриональные клетки при дифференцировании теряют свою первоначальную плюрипотентность, в результате чего специализированные клетки лишены потенциала преобразования в другие типы клеток. Долгое время считалось, что потеря плюрипотентности необратима. Впрочем, в экспериментах на амфибиях и млекопитающих было показано, что ядра дифференцированных клеток, изъятых у взрослого животного, после пересадки в энуклеированные ооциты способны обеспечить полное развитие организма [41], полное репрограммирование ядра терминально дифференцированной соматической клетки также происходит при слиянии зрелой специализированной клетки с эмбриональной стволовой [32, 33]. Эти данные свидетельствуют о том, что ядра отдельных дифференцированных клеток могут быть репрограммированы цитоплазматическими факторами ооцита [10].

Феномен репрограммирования ядра зрелой соматической клетки интенсивно изучается в последнее время в связи с перспективой получения «пациент-специфических» плюрипотентных клеток, подобных эмбриональным стволовым. При реализации этого феномена под влиянием неизвестных факторов в ядре соматической клетки происходит активация генов раннего эмбриогенеза и ингибирование генов,

ответственных за дифференцировку и специализацию. При полном репрограммировании теряется как специализированная генетическая, так и эпигенетическая информация, и клетка приобретает свойства плюрипотентной.

Механизмы и факторы, регулирующие реализацию репрограммирования ядра дифференцированной соматической клетки, остаются неизученными. До сих пор считалось, что дифференцированные клетки могут возникать из зародышевых или стволовых клеток. Но сейчас известно, что путем трансдифференцировки зрелые клетки одного фенотипа могут превращаться в полностью дифференцированные клетки другого [18].

Метаплазия, в широком аспекте использования термина, может возникать, таким образом, как в результате нарушения дифференцировки стволовых клеток, так и трансдифференцировки (прямой конверсии) уже дифференцированных клеток.

Трансдифференцировка - это разновидность метаплазии, которая характеризуется необратимым переходом уже дифференцированных клеток в другой тип, вследствие утраты одного фенотипа и появления другого.

Трансдифференцировка может происходить двумя основными путями:

- 1) с привлечением клеточного деления, дедифференцировки через промежуточный тип клеток и появлением нового фенотипа без свойств первичной дифференцированной клетки (преобразование пигментных эпителиальных клеток радужки глаза в хрусталик);
- 2) прямой трансдифференцировки без клеточного деления (например,

превращение клеток поджелудочной железы в гепатоциты) [12, 15, 19, 39].

В норме дедифференциация и клеточное деление являются существенными промежуточными процессами развития клетки, но они не обязательны для всех случаев. Трансдифференцировка ассоциирована с изолированным изменением в программе экспрессии генов и является прямым прототипом связи между двумя клеточными линиями (видам).

Таким образом, метаплазию можно рассматривать как потенциально обратимое изменение, при котором дифференцированные типы клеток замещаются другими дифференцированными типами клеток, как правило, лучше приспособленных к трансформированным условиям среды [37].

На молекулярном уровне причиной трансдифференцировки, вероятно, является изменения в экспрессии главного гена-переключателя (гомеотического гена), который способен различать две клеточные линии при нормальном развитии.

О тесной патогенетической связи метаплазии с системой генетической детерминации тканей свидетельствуют и результаты опытов с использованием *Cdx2*-трансгенных мышей [16, 22, 24, 28], а также исследований гастробиопсий в клинике [20, 21].

После того, как были открыты и изучены гомеозисные гены дрозофилы, похожие гены были найдены у всех других многоклеточных организмов от нематоды до человека.

Большое количество транскрипционных факторов многоклеточных организмов вовлечены в обеспечение их развития. Определяющая черта этих

факторов - наличие в их составе одного или более ДНК-связывающих доменов, которые взаимодействуют с определенными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов. Гомеодоменные белки связывают гомеобокс (особый участок ДНК) и играют критическую роль в индивидуальном развитии организмов - онтогенезе [25]. В геноме человека обнаружено более 2600 белков, имеющих ДНК-связывающий домен, и большинство из них - факторы транскрипции [38]. Поэтому они составляют наибольшее семейство белков человека.

Многие гены регулируются корпоративным взаимодействием различных факторов транскрипции, что создает уникальность регуляции каждого гена в процессе развития организма.

Сегодня до конца не выяснено, как происходит спецификация (специализация, детерминация) кишечной энтодермы. Считается, что она дифференцируется локально на ранних стадиях эмбриогенеза и спецификация детерминируется во взаимодействии с окружающей мезенхимой. Согласно переднезадней оси тела, модель экспрессии гомеобоксных генов (*Нох*), как полагают, ответственна за спецификацию различных органов. Гены *Нох* кодируют белки, регулируют транскрипцию и определяют структуры тела и их расположение в переднезаднем направлении. Работая в соответствии с генетической программой, они инициируют или подавляют транскрипцию определенных генов в ответ на внешние воздействия, что приводит к изменению морфологии, дифференциации клеток, морфогенеза, органогенеза.

Cdx1 и Cdx2 – это каудально связанные гомеобоксные транскрипционные факторы с селективной локализацией в ядрах эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой и толстой кишки плодов и взрослых. В неизменной слизистой оболочке желудка они не экспрессируются. В слизистой оболочке здорового кишечника Cdx2 экспрессируются преимущественно в дифференцированных энтероцитах ворсин, а Cdx1 – в недифференцированных клетках пролиферативного компартмента крипт [14]. Многочисленные исследования показали, что aberrантная экспрессия Cdx1 и Cdx2 в СОЖ может иметь ключевую роль в развитии кишечной метаплазии. Так, P.Mesquita, et al [29] доказали, что Cdx2 активирует экспрессию кишечного муцинового гена MUC2 в желудочных клетках, индуцируя интестинальную трансдифференцировку как в участках кишечной метаплазии, так и в отдельных типах рака желудка.

В дифференцировке желудочного эпителия также участвуют гены Runx3, Sox2, Shh и Ptc. Потеря их функции, вероятно, также может приводить к трансдифференцировке клеток желудочного типа в кишечный. В нормальной СОЖ экспрессия Cdx2 может прямо или косвенно подвергаться супрессии при участии Runx3, Sox2, Shh и Ptc [40]. Молекулярно-биологические исследования показывают, что Cdx2 путем активации собственного промотора может закреплять кишечный фенотип за клетками, что противоречит концепции обратимости метаплазии.

Таким образом, дальнейшие исследования феномена КМ могут прояснить

молекулярно-генетические механизмы ее развития и уточнить наши представления о проблеме метаплазии в целом.

Литература

1. Аруин Л.И. О морфогенезе кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка: сб. трудов / Л.И. Аруин; под ред. акад. АМН СССР В.Х. Василенко и проф. А.С. Логинова // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – М., 1972. – С. 103-108.
2. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: «Триада-Х», 1998. – 496 с.
3. Баттулин Н.Р. Экспрессия эпителлелей генов OCT4 и NANOG, ответственных за поддержание плюрипотентности, и тканеспецифичных генов в межвидовых эмбриональных стволовых гибридных клетках: автореф. дис. канд. биол. наук / Н.Р. Баттулин. – Новосибирск, 2010. – 20 с.
4. Головин Д.И. О Метаплазии эпителиев: автореф. дис. д-ра мед. наук / Д.И. Головин. – Ленинград, 1953. – 28 с.
5. Михайлов В.П. Современные представления о метаплазии. Метаплазия тканей / В.П. Михайлов. – М.: «Наука», 1970. – 198 с.
6. Пальцев М.А. Патология человека: учебник: в 2-х т. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2009. – Т. 1: Общий курс. – С. 164.
7. Предрак и рак желудка: этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз / И.В. Василенко [и др.]. – К.: Книга плюс, 2001. – 232 с.

8. Саркисов Д.С. Обновление структур организма: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов, Л.И. Аруин; под ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – С. 49-57.
9. Струков А.И. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – 5-е изд., стер. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с.
10. Трумэн Д. Биохимия клеточной дифференцировки / Д. Трумэн. – М.: Изд-во «Мир», 1976. – 188 с.
11. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – НОВА КНИГА, 2004. – 768 с.
12. Beresford W.A. Direct transdifferentiation: Can cells change their phenotype without dividing? / W.A. Beresford // *Cell Differ. Dev.* – 1990. – № 29. – P. 81-93.
13. Bencicni B. Basi biologiche, dottrina e interpretazione dei fenomeni metaplastici / B. Bencicni // *Pathologica.* – 1936. – № 28. – P. 531.
14. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice / H. Mutoh [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1416-1423.
15. Chia-Ning Shen. Transdifferentiation, Metaplasia and Tissue Regeneration. Review / Shen Chia-Ning, Z.D. Burke, D. Tosh // *Organogenesis.* – 2004. – №1, 2. – P. 36-44.
16. Development of Gastric Carcinoma from Intestinal Metaplasia in Cdx2-transgenic Mice / M. Hiroyuki [et al.] // *Cancer Research.* – 2004. – Vol. 64. – P. 7740-7747.
17. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia / T. Tsukamoto [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 130, № 3. – P. 135-145.
18. Eberhard D. Transdifferentiation and metaplasia as a paradigm for understanding development and disease / D. Eberhard, D. Tosh // *Cellular and molecular life sciences CMLS.* – 2008. – Vol. 65, Issue: 1. – P. 33-40.
19. Eguchi G. Introduction: Transdifferentiation / G. Eguchi // *Semin. Cell Biol.* – 1995. – №6. – P. 105-108.
20. Expression of CDX2 and L-cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach / K. Samuel [et al.] // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 4242.
21. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia / A. Eda [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, №2. – P. 94-100.
22. Fukamachi H. Runx3 controls growth and differentiation of gastric epithelial cells in mammals / H. Fukamachi // *Dev. Growth and Differ.* – 2006. – Vol. 48, №1. – P. 1-13.
23. Gastric cancer origination from bone marrow-derived cells / J. Houghton, [et al.] // *Science.* – 2004. – Vol. 306. – P. 1568-1571.
24. Gastrointestinal differentiation marker Cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene CDX1 / W.M. Carol Chan [et al.] // *PNAS.* – 2009. – Vol. 106, № 6. – P. 1936-1941.
25. Gehring W.J. Homeodomain proteins. Annual review of biochemistry / W.J. Gehring, M. Affolter, T. Bürglin // – 1994. – Vol. 63. – P. 487-526.
26. Gutierrez-Gonzalez L. Biology of intestinal metaplasia in 2008: More than

- a simple phenotypic alteration / L. Gutierrez-Gonzalez, N.A. Wright // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40. – P. 510-522.
27. Intestine-like remodeling of adult mouse glandular stomach by implanting of fetal intestinal mesenchyme / Y. Sakagami [et al.] // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44. – P. 5845-5849.
28. Kupffer C. Epithel und Drüsen des menschlichen Magens / C. Kupffer. – *Festschr. Arztl. Ver., München*, 1883. – 22 p.
29. Metaplasia – A Transdifferentiation Process that Facilitates Cancer Development: The Model of Gastric Intestinal Metaplasia / P. Mesquita [et al.] // *Critical Reviews™ in Oncogenesis.* – 2006. – Vol. 12(1-2). – P. 3-26.
30. Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis / T. Kirchner [et al.] // *Virchows Arch.* – 2001. – Vol. 439, №4. – P. 512-522.
31. Ming S.C. Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Light and electron microscopic study / S.C. Ming, H. Goldman, D.G. Frieman // *Cancer.* – 1967. – Vol. 20. – P. 1418-29.
32. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells / C.A. Cowan [et al.] // *Science.* – 2005. – Vol. 309. – P. 1369-73.
33. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells / M. Tada [et al.] // *Curr. Biol.* – 2001. – № 11. – P. 1553.
34. Orth. Ruckblicke / Orth // *Virch. Arch.*, 1910.
35. Salenius P. On the ontogenesis of the human gastric epithelial glands // *Acta anat.* – 1962. – Vol. 5. – Suppl. 46.
36. Some physiologic properties of heterotopic intestinal epithelium: Its role in transporting lipid into the gastric mucosa / W. Rubin [et al.] // *Lab. Invest.* – 1967. – Vol. 16. – P. 813-827.
37. Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 556-564.
38. Structure and evolution of transcriptional regulatory networks / M.M. Babu [et al.] // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2004. – Vol. 3, № 14. – P. 283-291.
39. Tosh D. How cells change their phenotype / D. Tosh, J.M.W. Slack // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2002. – №3. – P. 187-194.
40. Transcription of Sonic Hedgehog, a Potential Factor for Gastric Morphogenesis and Gastric Mucosa Maintenance, Is Up-regulated in Acidic Conditions / A. Dimmler [et al.] // *Laboratory investigation.* – 2003. – Vol. 83, №12. – P. 1829-1837.
41. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells / I. Wilmut [et al.] // *Nature.* – 1997. – Vol. 385 (6619). – P. 810-813.
42. Virchow R. *Über Metaplasie* // *Virch. Arch.* – 1884, 97.

Сведения об авторах

С.В. Вернигородский – канд. мед. наук, доц. кафедры патанатомии с курсами судебной медицины и права Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.
Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, д. 56.
E-mail: vernsot@rambler.ru.