

## Кишечная трансдифференциация слизистой оболочки желудка при предраковых состояниях

С.В. Вернигорский, М.В. Мнихович\*

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина;

\*ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, г. Москва, Россия

Авторами обследовано 98 пациентов, которые были направлены в эндоскопические отделения и кабинеты Винницкой области для уточнения клинического диагноза.

Проведён анализ экспрессии транскрипционного фактора кишечной дифференциации CDX2 в материале гастробиопсий. Установлено, что CDX2 путём активации собственного промотора способен закреплять кишечный фенотип за клетками слизистой оболочки желудка (СОЖ). Потеря CDX2-экспрессии в ядрах метаплазированного эпителия может служить ранним маркёром малигнизации СОЖ.

**Ключевые слова:** хронический атрофический гастрит, слизистая оболочка желудка, кишечная метаплазия СОЖ, малигнизация

**Введение.** 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.

Полное репрограммирование ядра терминально дифференцированной соматической клетки доказано экспериментально. Оно возникает при его переносе в энуклеированную неоплодотворённую яйцеклетку [1] и при слиянии зрелой специализированной клетки с эмбриональной стволовой [2,3]. В октябре 2012 года Джон Гардон и Синья Яманака получили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии за исследования репрограммирования клеток [4]. Однако до сих пор остаются неизученными механизмы и факторы, регулирующие реализацию этого биологического феномена.

До сих пор считалось, что дифференцированные клетки могут возникать из зародышевых или стволовых клеток. Но сейчас известно [5], что путём трансдифференциации зрелые клетки одного фенотипа могут превращаться в полностью дифференциро-

ванные клетки другого. В норме дедифференцировка и клеточное деление являются существенными промежуточными процессами развития клетки, но они не обязательно возникают во всех случаях. Трансдифференциация, ассоциированная с изолированным изменением в программе экспрессии генов, является прямым прототипом связи между двумя клеточными линиями (видам).

Сегодня до конца не выяснено как происходит спецификация (специализация, детерминация) кишечной энтодермы. Считается, что кишечная энтодерма дифференцируется локально на ранних стадиях, а спецификация детерминируется во взаимодействии с окружающей мезенхимной тканью. Согласно модели переднезадней оси тела экспрессия гомеобоксных генов (Hox), как полагают, специфицирует различные органы. Hox кодируют белки, регулирующие транскрипцию и определяют структуры тела и их расположение в переднезаднем направлении. Работая в соответствии с генетической программой, они иницируют или подавляют транскрипцию определённых генов под влиянием внешних факторов, что вызывает изменения структуры и дифференциации клеток, органогенеза [6].

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 неизменённой (нормальной) слизистой оболочке желудка (СОЖ) они отсутствуют. В слизистой оболоч-



ке здорового кишечника CDX2 экспрессируется преимущественно в дифференцированных энтероцитах крипт и на ворсинках, а CDX1 – в недифференцированных клетках пролиферативного компартмента крипт [7]. Однако aberrантная его экспрессия в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, как доказали многочисленные исследования, может быть важным патогенетическим звеном кишечной метаплазии (КМ) СОЖ. Так, Mesquita et al. [8] показали, что CDX2 активирует экспрессию кишечного муцинового гена MUC2 в желудочных клетках, индуцируя интестинальную трансдифференциацию как в участках кишечной метаплазии, так и в отдельных разновидностях желудочного рака.

О тесной патогенетической связи метаплазии с системой генетической детерминации тканей свидетельствуют и современные труды иностранных авторов в опытах на CDX2-трансгенных мышах [6,7] и гастробиопсиях, полученных от пациентов [9,10].

**Цель работы** – установить роль транскрипционного фактора CDX2 в возникновении кишечной метаплазии СОЖ. Обосновать диагностическую и прогностическую ценность и исследовать перспективность использования CDX2 в качестве иммуногистохимического маркера отдельных типов кишечной метаплазии.

**Материал и методы.** За 6 лет в динамике обследовано 98 пациентов, которые были направлены в эндоскопические отделения и кабинеты Винницкой области для уточнения клинического диагноза. За основную группу принято 68 больных с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) с кишечной метаплазией (КМ) из-за тесной ассоциации последней с этим заболеванием. В группу сравнения вошли 30 человек, больных ХАГ без КМ. Средний возраст пациентов, которые были обследованы в динамике, составил  $52,96 \pm 1,13$ , средняя длительность заболевания на момент диагностики КМ –  $2,6 \pm 0,63$  года.

В процессе фиброэзофагогастродуоденоскопии и хромоэндоскопии с 0,5% водным раствором метиленового синего выполняли множественные биопсии (по два биоптата из тела и антрального отдела желудка и один – с участка угла желудка) с учётом требований модифицированной Сиднейской системы диагностики хронического гастрита и покрашенных участков СОЖ с последующим гистологическим изучением биоптатов. Биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и после общепринятой обработки готовили парафиновые блоки, а из них – срезы толщиной 5-7 мкм.

Для определения метапластических изменений СОЖ использовали следующие методики: общепринятые (окраска гематоксилином и эозином, по ван Гизону), гистохимические (окраска железистым диамином по Спейсер, орсеином в сочетании с альциановым

синим, альдегид фуксином по Гомори, альциановым синим при pH 1,0 и 2,5 в сочетании с ШИК-реакцией).

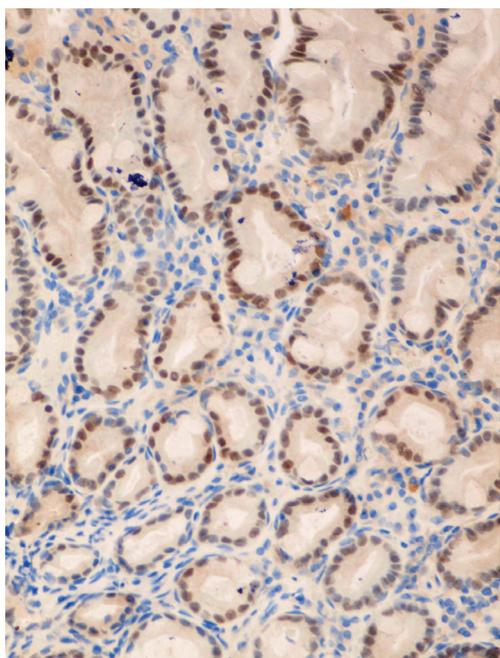
Определение персистенции *H.pylori* в СОЖ проводилось быстрым уреазным тестом, цитологическим методом по Папенгейму, гистологическим – окраской по Романовскому-Гимзе и толуидиновым синим.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием стрептавидин-биотинового метода («ДАКО», Дания, LSAB2 Systems, HRP). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере с pH 6,0. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 15-60 сек.

Экспрессию транскрипционного фактора кишечной дифференциации CDX2 оценивали с помощью мышиных моноклональных антител к ядерному антигену CDX2 («ДАКО», клон ДАК-CDX2, Дания), муциновый профиль определяли с использованием антител MUC5AC, MUC2 и MUC6 (клоны CLH2, Ccp58 и CLH5, «Novocastra», Великобритания). В препаратах при 400-кратном увеличении микроскопа определяли показатель кишечной дифференциации (ядерная метка CDX2) в 5 случайно выбранных полях зрения ( $\geq 500$  клеток) как долю в процентах положительно окрашенных ядер эпителиоцитов СОЖ в трех компартментах (I – поверхностный и ямочный эпителий, II – перешеечная зона, III – основа желёз, средняя и нижняя треть желёз базальных отделов). Для оценки экспрессии муцинов (MUC5AC, MUC2, MUC6) в СОЖ, в аналогичных участках использовалась полуколичественная шкала оценки интенсивности окраски: 0 (отсутствует) – отсутствие положительной реакции в клетках, 1 (слабая) – до 30% клеток отреагировали положительно, 2 (умеренная) – 31-60%, 3 (сильная) – 60% и более окрашенных клеток [11].

**Результаты и их обсуждение.** При иммуногистохимическом анализе случаев с морфологически неизменённой СОЖ и у больных с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ) и ХАГ без КМ экспрессия CDX2 не определялась. В гастробиоптатах антрального отдела и тела желудка 68 больных ХАГ с метаплазией были выявлены участки замещения клеток специализированных желудочных желёз метаплазированным эпителием (кишечная и пилорическая метаплазия).

У больных ХАГ с КМ очаги полной кишечной метаплазии (ПКМ) характеризовались высоким уровнем экспрессии кишечного фактора транскрипции CDX2 ядрами бокаловидных клеток (БК) и столбчатых эпителиоцитов (СЭ) со щётчатой каёмкой (рис.1). В БК при гистохимическом исследовании преобладали кислые сиаломуцины, а иммуногистохимически выявляли кишечный муцин MUC2, в столбчатых эпителиоцитах отсутствовали гликопротеины, кислые сиало- и сульфомуцины, MUC5AC.



**РИС. 1. ВЫРАЖЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ CDX2 В ЯДРАХ ЖЕЛУДОЧНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ, ЯДРАХ БОКАЛОВИДНЫХ КЛЕТОК И СТОЛБЧАТЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ СО ЩЁТОЧНОЙ КАЁМКОЙ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ МАРКИРОВКА CDX2 X 200**

У пациентов с полной КМ (ПКМ) и инфекцией *H. pylori* уровень экспрессии CDX2 был достоверно выше в сравнении с *H. pylori*-отрицательной группой и составлял  $0,89 \pm 0,01$ ,  $p < 0,001$  (табл.).

**ТАБЛИЦА. ЭКСПРЕССИЯ CDX2 ПРИ ХАГ С КМ (M±m)**

Нозология	Уровень экспрессии в группах	
	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -
Норма	–	–
ХАГ	–	–
ХАГ с ПКМ	$0,89 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,040^*$
ХАГ с НКМ	$0,24 \pm 0,06^{**}$	$0,16 \pm 0,016^{**}$

**Примечание:** *H. pylori* (+) – *H. pylori*-положительный гастрит,  
*H. pylori* (-) – *H. pylori*-отрицательный гастрит;  
\* –  $p < 0,001$  относительно *H. pylori* +;  
\*\* –  $p < 0,001$  относительно ПКМ

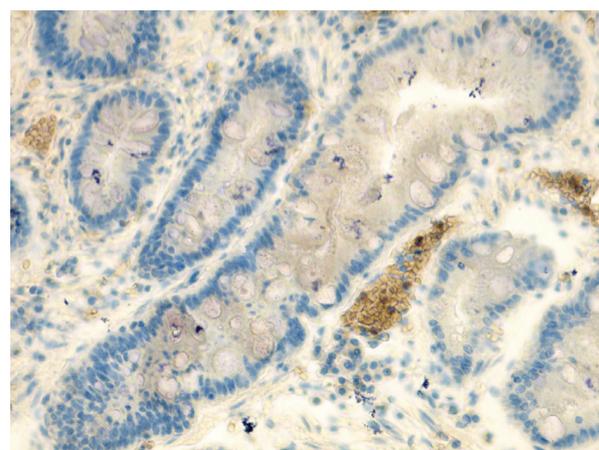
Нам удалось обнаружить умеренную иммуногистохимическую реакцию на присутствие фактора кишечной дифференциации CDX2 в ядрах поверхностных и желудочных эпителиоцитов и щечных мукоцитов на раннем этапе развития КМ, ещё до появления бокаловидных клеток.

Отметим, что экспрессия CDX2 была характерна как для дифференцированных поверхностных эпителиоцитов, так и клеток генеративного компартмента. Это может свидетельствовать о прямой трансдифференциации желудочных эпителиоцитов и вовлечении стволовых клеток в процесс дифференциации.

После эрадикации инфекции *H. pylori* количество желудочных эпителиоцитов с CDX2-положительными ядрами уменьшалось, что указывает на вероятную ингибицию ядерного репрограммирования эпителия СОЖ при своевременной ликвидации бактерий.

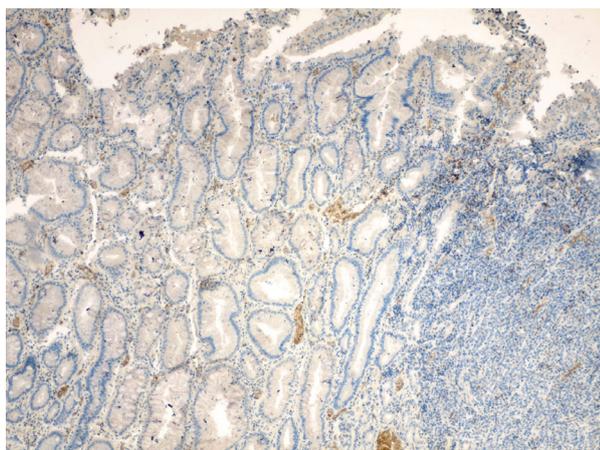
Заметим, что на экспрессию CDX2 в ядрах БК в участках ПКМ эрадикация инфекции не влияла, что свидетельствует о закреплении кишечного фенотипа метаплазированного эпителия.

Неполная КМ (НКМ) характеризовалась слабой экспрессией транскрипционного фактора CDX2 в сравнении с ПКМ и у 75% больных вообще отсутствовала (рис.2). Одновременно, в участках КМ с диспластически изменённым эпителием также наблюдали исчезновение экспрессии CDX2.



**РИС. 2. ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ CDX2 В ОЧАГАХ НЕПОЛНОЙ КИШЕЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ МАРКИРОВКА CDX2 X 200**

При сравнении результатов исследования у больных ХАГ с *H. pylori*-отрицательной и *H. pylori*-положительной группами преобладание положительной иммуногистохимической реакции с CDX2, которая была очагово выраженной, отмечалось у больных при наличии инфекции. Характерным феноменом было исчезновение CDX2-маркировки ядер эпителиоцитов СОЖ в прилегающих к раковой опухоли участках в 98% наблюдений. При этом отсутствие экспрессии CDX2 наблюдалось как в случаях полной так и неполной КМ, но не коррелировало с наличием/отсутствием *H. pylori* (рис. 3).



**РИС. 3. ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ МАРКИРОВКА CDX2 В ОЧАГАХ ПОЛНОЙ КИШЕЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОКРАСКА CDX2 X 100**

В группе пациентов с раком желудка только у двух человек с умеренно дифференцированной аденокарциномой наблюдалась слабая экспрессия CDX2, но в прилегающих участках с КМ она отсутствовала. В 96% больных с низкодифференцированной аденокарциномой и перстневидно-клеточным раком желудка мы не наблюдали CDX2 маркировки.

Следует отметить, что у больных с КМ в анамнезе более 3-4 лет (преимущественно НКМ) CDX2-маркировка поражённых участков была отрицательной, как при отсутствии инфекции *H. pylori*, так и при её наличии.

Присутствие CDX2 в ядрах метаплазированного эпителия СОЖ свидетельствует о формировании так называемого гастроинтестинального фенотипа эпителиоцитов. Он характеризуется тем, что между CDX2-положительными бокаловидными экзокриноцитами, которые синтезируют кишечный муцин MUC2 и желудочный муцин MUC5AC, располагаются цилиндрические CDX2-положительные и CDX2-отрицательные эпителиоциты с экспрессией MUC5AC и наличием кислых (сиало-, сульфомуцинов) и нейтральных муцинов, которые идентифицируются рутинными гистохимическими методами.

Иммуногистохимическое выявление положительной экспрессии транскрипционного фактора CDX2 в ядрах поверхностных эпителиоцитов и шеечных мукоцитов метаплазированного СОЖ, ещё до появления БК, может свидетельствовать об изменении клеточного фенотипа с желудочного на кишечный и служить ранним маркёром возникновения КМ.

Выраженная экспрессия CDX2 в ядрах БК и СЭ участков ПКМ указывает на завершение процесса метаплазии и закрепления кишечного фенотипа эпителиоцитов.

При повышении уровня экспрессии CDX2 КМ становится полной, что подтверждает исчезновение экспрессии желудочного муцина (MUC5AC) в цилиндрических клетках, появление в них щётчатой каёмки и, по данным Dimmler et al. [12], исчезновение экспрессии желудочного фактора дифференциации Shh. В то же время, при снижении уровня экспрессии CDX2 фенотип железистого эпителия желудка остаётся смешанным (НКМ), который, кроме гликопротеинов, секретирует в столбчатых эпителиоцитах сульфомуцины. Такой тип КМ (тип III, неполная, толстокишечная) чаще выявлялся при длительных (более 2-4 лет) атрофических изменениях СОЖ у больных с инфекцией *H. pylori*. Он характерный, по нашим данным, для хронического атрофического пангастрита.

Наряду с кишечным фенотипом необходимо выделять гастроинтестинальный фенотип КМ, возникающий вследствие персистенции *H. pylori*. Выделение гастроинтестинального фенотипа КМ имеет важную роль в дальнейшем лечении и прогнозе КМ.

По данным Sho Asonuma et al. (2009) и Harry et al. (2001), ведущую роль в трансдифференциации фундаментальных и пилорических экзокриноцитов в кишечный эпителий играет нарушение регуляции семейства транскрипционных факторов Sox2, Cdx2, Pdx1, Sonic hedgehog и Oct1, которые занимают ключевое место в эмбриональном развитии тканей [13,14].

Одной из причин, которая непосредственно может повлиять на функцию транскрипционных факторов, является инфекция *H. pylori*. Функция Sox2 регулируется интерлейкином (IL-4) через активацию фактора транскрипции STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription) в желудочном эпителии, и эта регуляция может подавляться непосредственно *H. pylori*. Под влиянием *H. pylori* происходит угнетение экспрессии Sox2 и активация транскрипционного фактора кишечной дифференциации CDX2 в желудочных эпителиоцитах, с подавлением гена MUC5AC и индукцией гена MUC2.

Потеря маркировки CDX2 в участках КМ (полной и неполной), особенно в прилегающих участках к раку, может служить неблагоприятным прогностическим признаком малигнизации, поскольку такие изменения, как известно, свидетельствуют о нарушении дифференциации клеток и тенденции к онкотрансформации [15].

С учётом данных литературы, отсутствие CDX2-маркировки у 96% больных раком желудка в наших наблюдениях, очевидно подтверждает антионкогенные свойства этого транскрипционного фактора. Так, Vonhonne C. et al. наблюдали аналогичные свойства CDX2 в колоректальных аденокарциномах [16].

Таким образом, маркировка транскрипционного фактора CDX2 может быть широко использована для



ранней диагностики КМ и онкотрансформации СОЖ. Наши предположения об антионкогенных свойствах этого транскрипционного фактора требуют дальнейшего изучения.

Цитология эпителиоцитов при КМ зависит не только от ее типа, но и значительно от характера фонового процесса в СОЖ. Исходя из этого, дифференцированный подход с использованием молекулярно-биологических маркёров к феномену КМ представляет не просто научный интерес, а является фундаментальной основой для разработки методов прогнозирования и лечения больных с КМ СОЖ.

Таким образом, молекулярно-биологические исследования показывают, что CDX2, путём активации собственного промотора, может закреплять кишечный фенотип за клетками, что противоречит концепции обратимости метаплазии. Поэтому дальнейшие исследования этого феномена должны выяснить, идентичны ли молекулярные механизмы возникновения КМ при различных патологических процессах.

#### ВЫВОДЫ:

1. Кишечная метаплазия СОЖ является гетерогенным состоянием. Метапластические преобразования желудочного эпителия в кишечный могут возникать не менее чем из двух различных клеточных популяций. Первая из возможных – это прямой переход дифференцированных клеток при отсутствии клеточной пролиферации – трансдифференциация. Альтернативный путь – метаплазия может возникать вследствие преобразования «стволовых» или «плюрепотентных клеток», то есть из клеток, которые обладают способностью к неограниченному и длительному самовоспроизведению.
2. Кишечная метаплазия СОЖ является необратимой при закреплении кишечного фенотипа эпителиоцитов (полностью сформированных бокаловидных клеток). По нашим данным, обратимость КМ возможна при репрограммировании ядер желудочных эпителиоцитов до завершения полной гистохимической дифференцировки клеток.
3. CDX2 является пусковым транскрипционным фактором репрограммирования ядер с кишечным типом и может быть использован для ранней диагностики КМ. Максимальная экспрессия CDX2 идентифицируется при полной кишечной метаплазии в сочетании с потерей экспрессии MUC5AC столбчатыми эпителиоцитами, продукцией MUC2 бокаловидными экзокриноцитами и свидетельствует о закреплении кишечного фенотипа эпителия.
4. Экспрессия кишечного фактора транскрипции CDX2 с продукцией кишечного муцина MUC2 и желудочного муцина MUC5AC БК и СЭ является маркёром формирования гастроинтестинального фенотипа эпителия СОЖ - неполной кишечной метаплазии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wilmut I. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells / I.Wilmut, A.E.Schnieke, J.McWhir [et al.] // Nature. – 1997. – V.385. – P. 810-813
2. Tada M. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells / M.Tada, Y.Takahama, K.Abe [et al.] // Curr. Biol. – 2001 – V.11. – P. 1553
3. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells / C.A.Cowan, J.Atiensa, D.A.Melton, K.Eggan // Science. – 2005. – V.309. – P. 1369-73
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 jointly to John B. Gurdon and Shinya Yamanaka for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2012/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/)
5. Eberhard D. Transdifferentiation and metaplasia as a paradigm for understanding development and disease / D.Eberhard, D.Tosh // Cellular and molecular life sciences CMLS. - 2008. -V.65, Issue 1. - P. 33-40
6. Carol Chan W.M. Gastrointestinal differentiation marker Cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene CDX1 / W.M.Carol Chan, A.Wong Newton, L.Yinget [et al.] // PNAS. – 2009. –V.106, №6. – P.1936-1941
7. Mutoh H. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice / H. Mutoh, S. Sakurai, K. Satoh [et al.] // Gut. – 2004. – V.53. – P.1416-1423
8. Metaplasia - A Transdifferentiation Process that Facilitates Cancer Development: The Model of Gastric Intestinal Metaplasia / Patricia Mesquita, Almeida Raquel, Nuno Lunet [et al.] // Critical ReviewsTM in Oncogenesis. - 2006. - V.12(1-2). - P. 3-26
9. Eda A. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia / A. Eda [et al.] // J. Gastroenterol. – 2002. – V.37(2). – P. 94-100
10. Ko S. Expression of CDX2 and Li-cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach / S.Ko [et al.] // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. – 2004. – V.45. – P. 4242
11. Cassaro M. Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype/ M.Cassaro, M.Rugge, C.Tieppo [et al.] // J Clin Pathol. – 2007. –V. 60. – P. 615-621
12. Dimmler A. 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. – V.83, №12. – P.1829-1837



13. Sho Asonuma Helicobacter pylori induces gastric mucosal intestinal metaplasia through the inhibition of interleukin-4-mediated HMG box protein Sox2 expression / Sho Asonuma [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. –V. 297, №2. – 312-22
14. Helicobacter pylori: physiology and genetics / edited by Harry L.T. [et al.]. –Washington, DC: ASM Press. – 2001. – 608 p.
15. Qiang L. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer / L.Qiang [et al.] // Modern Pathology. – 2007. – V.20. – P. 1286-1297
16. Bonhomme C. The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development / C.Bonhomme [et al.] // Gut. – 2003. –V.52. – P. 1465-1471

## Summary

# Intestinal transdifferentiation of the gastric mucosa in precancerous lesions

S.V. Vernygorodski, M. V. Minkhovich

Vinnitsa National Medical University named after NI Pirogov, Ukraine;

\* FSBI «Research Institute of Human Morphology» RAMS; SBEI HPE «Russian National Research Medical University named after NIPirogov «Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The authors examined 98 patients who were referred to endoscopy department and study rooms of Vinnitsa region to clarify the clinical diagnosis.

The analysis of intestinal differentiation transcription factor CDX2 in the gastric mucosa biopsies is carried out. Found that CDX2 by activating its own promoter is able to fix the intestinal phenotype of the gastric mucosa (GM) cells. The loss of CDX2 expression in nuclei of metaplastic epithelium can serve as an early marker of GM malignancy.

**Key words:** chronic atrophic gastritis, gastric mucosa, intestinal metaplasia of gastric mucosa, malignancy

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мнихович Максим Валерьевич** – ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека РАМН; Российская Федерация, г. Москва, ул. Цюрупы, 3  
E-mail: mnichmaxim@yandex.ru