

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ У ТРАНСДИФЕРЕНЦІЮВАННІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

С.В. ВЕРНИГОРОДСЬКИЙ¹, Л.В. ДЕГТЯРЬОВА², О.І. ЯЦИНА³, Я.Б. БЛЮМ⁴, А.І. ЄМЕЦЬ⁴

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
E-mail: vernset@rambler.ru

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

³ Національний інститут раку, Київ

⁴ Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України, Київ

Проведено аналіз експресії транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 у матеріалі гастробіопсій. Встановлено, що CDX2 шляхом активації власного промотора здатний закріплювати кишковий фенотип за клітинами слизової оболонки шлунка. Втрата CDX2-експресії в ядрах метаплазованого епітелію може слугувати раннім маркером малігнізації слизової оболонки шлунка.

Ключові слова: транскрипційні фактори, трансдиференціація, слизова оболонка шлунка.

Вступ. Феномен репрограмування ядра зрілої соматичної клітини інтенсивно вивчається в останній час у зв'язку з перспективою отримання «пацієнт-специфічних» плюрипотентних клітин, подібних ембріональним стовбуровим. При реалізації цього феномена під впливом деяких факторів в ядрі соматичної клітини відбувається активація генів раннього ембріогенезу та інгібування генів, відповідальних за диференціювання та спеціалізацію. При повному репрограмуванні втрачається як спеціалізована генетична, так і епігенетична інформація, і клітина набуває властивості плюрипотентної. Повне репрограмування ядра термінально диференційованої соматичної клітини доведено експериментально. Воно виникає при його переносі в енуклеювану незапліднену яйцеклітину [1] та при злитті зрілої спеціалізованої клітини з ембріональною стовбуровою [2, 3]. У жовтні 2012 р. Джон Гардон та Сінья Яманакі отримали Нобелівську премію у галузі медицини та фізіології за дослідження репрограмування клітин [4], проте й досі тривають дослідження механізмів і факторів, що регулюють реалізацію цього біологічного феномена.

Дотепер вважалося, що диференційовані клітини можуть виникати із зародкових або стовбурових клітин. Але зараз відомо, що шляхом трансдиференціації зрілі клітини одного фенотипу можуть перетворюватися в повністю диференційовані клітини іншого [5]. Дедиференціювання та клітинний поділ в нормі є істотними проміжними процесами розвитку клітини, але вони не обов'язково виникають в усіх випадках. Трансдиференціювання, асоційоване з ізольованою зміною в програмі експресії генів, є прямим прототипом зв'язку між двома типами клітин.

На сьогодні до кінця не з'ясовано, як відбувається спеціалізація кишкової ентодерми. Вважається, що кишкова ентодерма диференціюється локально на ранніх стадіях і що спеціалізація детермінується у взаємодії з оточуючою мезенхімною тканиною. Відповідно до передньо-задньої осі тіла експресія гомеобоксних генів (Hox), як вважають, специфікує різні органи. Ці гени кодують білки, котрі регулюють транскрипцію і визначають структури тіла та їхнє розташування в передньо-задньому напрямку. Працюючи відповідно до генетичної програми, вони ініціюють або пригнічують транскрипцію певних генів під впливом зовнішніх чинників, що спричиняє зміни структури і диференціації клітин та органогенезу [6].

CDX1 та CDX2 – це каудально зв'язані гомеобоксні транскрипційні фактори з селективною локалізацією в ядрах епітеліоцитів слизової оболонки тонкої та товстої кишок людини. У незмінній (нормальній) слизовій оболонці шлунка вони відсутні. У слизовій оболонці зорового кишківника CDX2 експресується переважно в диференційованих ентероцитах крипт та на ворсинках, а CDX1 – в недиференційованих клітинах проліферативного ком-

партменту крипт [7]. Проте його аберантна експресія у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, як довели численні дослідження, може бути важливою патогенетичною ланкою кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка. Так, продемонстровано, що CDX2 активує експресію кишкового муцинового гена *MUC2* в шлункових клітинах, індукуючи інтестинальну трансдиференціацію як в ділянках кишкової метаплазії, так і в окремих різновидах шлункового раку [8]. Про тісний патогенетичний зв'язок метаплазії з системою генетичної детермінації тканин свідчать і результати досліджень, проведених на *Cdx2*-трансгенних мишах [6, 7] та гастробіопсіях, отриманих від людей [9, 10].

Мета роботи – встановити роль транскрипційного фактора CDX2 у виникненні кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка, обґрунтувати діагностичну і прогностичну цінність та дослідити перспективність використання CDX2 як імуногістохімічного маркера окремих типів кишкової метаплазії.

Матеріали та методи. Упродовж шести років обстежено 336 пацієнтів, направлених в ендоскопічні відділення та кабінети Вінниччини для уточнення клінічного діагнозу. Чоловіків серед них було 192 (57 %), жінок – 144 (43 %). За основну групу прийнято 68 хворих на хронічний атрофічний гастрит з кишковою метаплазією через переважну асоціацію останньої з цим захворюванням. До групи порівняння увійшло 30 осіб, хворих на хронічний атрофічний гастрит без кишкової метаплазії. Середній вік пацієнтів, обстежених в динаміці, становив $52,96 \pm 1,13$, середня тривалість захворювання на момент діагностування кишкової метаплазії – $2,6 \pm 0,63$ років.

У процесі фіброезофагогастродуоденоскопії та хромоендоскопії з 0,5%-ним водним розчином метиленового синього виконували множинні біопсії (по два біоптати з тіла й антрального відділу шлунка та один – з ділянки кута шлунка) з урахуванням вимог модифікованої Сіднейської системи діагностики хронічного гастриту та профарбованих ділянок слизової оболонки шлунка з наступним гістологічним вивченням біоптатів. Біопсійний матеріал фіксували у 10%-ному нейтральному формаліні та після загальноприйнятої обробки виготовляли парафінові блоки, а з них – зрізи 5–7 мкм

завтовшки. Для визначення метапластичних змін слизової оболонки шлунка використовували наступні методики: загальногістологічні (фарбування гематоксиліном і еозином та за ван Гізеном), гістохімічні (забарвлення залозистим діаміном за Спайсером, орсеїном у поєднанні з альціановим синім, альдегід-фуксином за Гоморі, альціановим синім при рН 1,0 та 2,5 у поєднанні з ШИК-реакцією (PAS)).

Визначення персистенції *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці шлунка здійснювали за допомогою швидкого уреазного тесту, цитологічно – за Папенгеймом, гістологічно – шляхом забарвлення за Романовським-Гімза і толудіновим синім. Імуногістохімічні дослідження виконували на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-біотинового методу візуалізації («Дако», Данія). Демаскування антигена проводили в цитратному буфері при рН 6,0. Як первинні антитіла застосовували мишачі та кролячі моноклональні антитіла. Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Майєра впродовж 15–60 с.

Експресію гена транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигена CDX2, клон DAK-CDX2 («Дако», Данія). Муциновий профіль визначали з використанням антитіл MUC5AC, MUC2 та MUC6 (клони CLH2, Csp58 та CLH5) («Novocastra», ОК). В препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали показник кишкової диференціації (ядерна мітка CDX2) у п'ятьох випадково вибраних полях зору (≥ 500 клітин) як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів слизової оболонки шлунка в трьох компартментах (I – поверхневий та ямковий епітелій; II – перешийкова зона, III – основа залоз, середня та нижня третина залоз до базальних відділів). Для оцінки експресії муцинів (MUC5AC, MUC2, MUC6) у слизовій оболонці шлунка в аналогічних ділянках використовували напівкількісну шкалу оцінки інтенсивності забарвлення: 0 (відсутня) – відсутність позитивної реакції в клітинах, 1 (слабка) – до 30 % клітин, що відреагували позитивно, 2 (помірна) – 31–60 %, 3 (сильна) – 60 % і більше забарвлених клітин [11].

Результати досліджень та їх обговорення. При імуногістохімічному аналізі випадків з морфо-

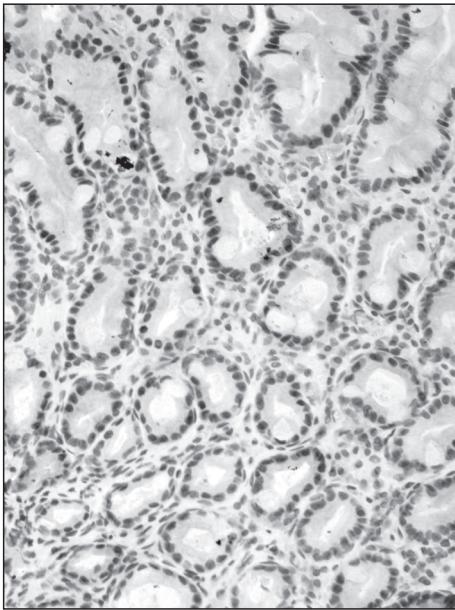


Рис. 1. Виражена експресія транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 в ядрах ямкових шлункових епітеліоцитів, ядрах келихоподібних клітин та стовпчастих епітеліоцитів з посмугованою облямівкою. Імуногістохімічне маркування CDX2. 36. 200

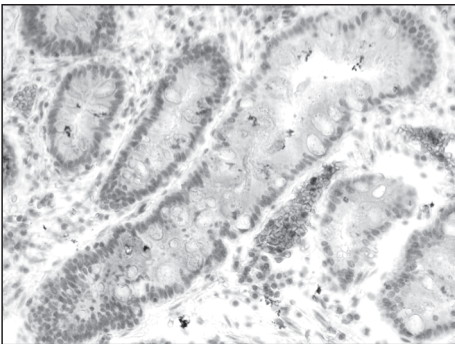


Рис. 2. Негативне маркування CDX2 в осередках неповної кишкової метаплазії. Імуногістохімічне маркування CDX2. 36. 200

логічно незміненою слизовою оболонкою шлунка та у хворих на хронічний неатрофічний гастрит і хронічний атрофічний гастрит без кишкової метаплазії експресію CDX2 не спостерігали. У гастробіоптатах з антрального відділу і тіла шлунка від 68 хворих на хронічний атрофічний гастрит з метаплазією виявлено ділянки заміщення клітин спеціалізованих шлункових залоз метаплазованим епітелієм (кишкова і пілорична метаплазія).

У хворих на хронічний атрофічний гастрит з кишковою метаплазією вогнища повної кишкової метаплазії характеризувались високим рівнем експресії кишкового фактора транскрипції CDX2 ядрами келихоподібних клітин та стовпчастих епітеліоцитів з посмугованою облямівкою (рис. 1). В келихоподібних клітинах при гістохімічному дослідженні переважали кислі сіаломуцини, а імуногістохімічно виявляли кишковий муцин MUC2. В стовпчастих епітеліоцитах були відсутні нейтральні глікопротеїни, кислі сіало- та сульфомуцини і MUC5AC.

У хворих з повною кишковою метаплазією та наявною інфекцією *H. pylori* рівень експресії CDX2 був достовірно вищим щодо *H. pylori*-негативної групи та становив $0,89 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) (таблиця). Нам вдалося виявити помірну імуногістохімічну реакцію на присутність фактора кишкової диференціації CDX2 в ядрах поверхневих та ямкових епітеліоцитів слизової оболонки шлунка і шийкових мукоцитів на ранньому етапі розвитку кишкової метаплазії ще до появи келихоподібних клітин. Зазначимо, що експресія CDX2 є характерною як для диференційованих поверхневих епітеліоцитів, так і клітин генеративного компартменту. Це може свідчити про пряму трансдиференціацію шлункових епітеліоцитів і залучення стовбурових клітин до процесу диференціації.

Після ерадикації інфекції *H. pylori* кількість шлункових епітеліоцитів з CDX2-позитивними ядрами зменшувалася, що вказує на імовірне попередження ядерного репрограмування епітелію слизової оболонки шлунка при своєчасному знищенні бактерій. Зауважимо, що на експресію CDX2 в ядрах келихоподібних клітин у ділянках повної кишкової метаплазії ерадикація інфекції не впливала, що свідчить про закріплення кишкового фенотипу метаплазованого епітелію. Неповна кишкова метаплазія характеризувалася слабшою експресією транскрипційного фактора CDX2 щодо повної кишкової метаплазії та у 75 % хворих взагалі була відсутня (рис. 2). Водночас в ділянках кишкової метаплазії з диспластично зміненим епітелієм також спостерігали зникнення експресії CDX2.

При порівнянні результатів дослідження у хворих на хронічний атрофічний гастрит з *H. pylori*-негативної та *H. pylori*-позитивної груп переважання позитивної імуногістохімічної ре-

акції, яка вогнищево була вираженою, відзначалось у хворих при наявності інфекції. Характерним феноменом виявилось зникнення CDX2-маркування ядер епітеліоцитів слизової оболонки шлунка в ділянках, прилеглих до ракової пухлини, у 98 % спостережень. При цьому відсутність експресії CDX2 спостерігалась як у випадках повної, так і неповної кишкової метаплазії та не корелювала з наявністю/відсутністю гелікобактерної інфекції (рис. 3).

В групі пацієнтів, хворих на рак шлунка, лише у двох осіб з помірно диференційованою аденокарциномою спостерігалась слабка експресія CDX2, але в прилеглих ділянках з кишковою метаплазією вона була відсутня. У 96 % недужих з низькодиференційованою аденокарциномою та перснеподібно-клітинним раком шлунка маркування CDX2 не встановлено. Слід зазначити, що у хворих з тривалим існуванням кишкової метаплазії (понад 3–4 років) та переважно неповної кишкової метаплазії CDX2-маркування уражених ділянок було негативним як при відсутності інфекції *H. pylori*, так і при її наявності.

Присутність CDX2 в ядрах епітелію слизової оболонки шлунка свідчить про формування так званого гастроінтестинального фенотипу епітеліоцитів. Він характеризується тим, що між CDX2-позитивними келихоподібними екзокриноцитами, які синтезують кишковий муцин MUC2 і шлунковий муцин MUC5AC, розташовуються циліндричні CDX2-позитивні та CDX2-негативні епітеліоцити з експресією MUC5AC і наявністю кислих (сіало-, сульфомуцинів) та нейтральних муцинів, котрі можна виявити рутинними багатокольоровими гістохімічними методами.

Імуногістохімічне виявлення позитивної експресії транскрипційного фактора CDX2 в ядрах поверхневих епітеліоцитів та шийкових мукоцитів метаплазованої слизової оболонки шлунка ще до появи келихоподібних клітин може свідчити про зміну клітинного фенотипу з шлункового на кишковий і слугувати раннім маркером виникнення кишкової метаплазії. Виражена ж експресія CDX2 в ядрах келихоподібних клітин та стовпчастих епітеліоцитів ділянок повної кишкової метаплазії вказує на завершення процесу метаплазії та закріплення кишкового фенотипу епітеліоцитів.

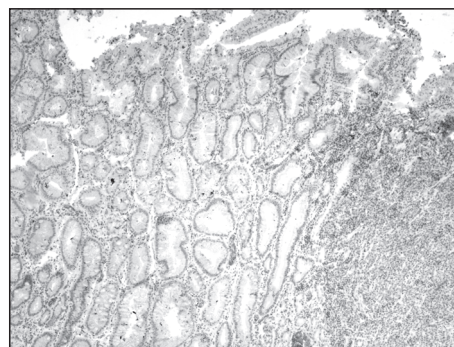


Рис. 3. Негативне маркування CDX2 в осередках повної кишкової метаплазії та аденокарциноми. Імуногістохімічне маркування CDX2. 36. 100

При підвищенні експресії CDX2 кишкова метаплазія стає повною, що підтверджує зникнення експресії шлункового муцину (MUC5AC-позитивного) в циліндричних клітинах, появу в них посмугованої облямівки та, за даними Dimmler et al. [12], зникнення експресії шлункового фактора диференціації Shh. Водночас при зниженні експресії CDX2 фенотип залозистого епітелію шлунка залишається змішаним (неповна кишкова метаплазія). Крім секретії нейтральних глікопротеїнів, він виробляє сульфомуцини в стовпчастих епітеліоцитах. Такий тип кишкової метаплазії (тип III, неповна товстокишкова) частіше виявлявся при тривалих (понад 2–4 роки) атрофічних змінах слизової оболонки шлунка, у хворих з інфекцією *H. pylori* і був найхарактернішим, за нашими даними, для хронічного атрофічного пангастриту.

Експресія CDX2 у хворих на хронічний атрофічний гастрит з кишковою метаплазією ($M \pm m$)

Нозологія	Рівень експресії в групах хворих	
	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
Норма	—	—
Хронічний атрофічний гастрит з ПКМ	$0,89 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,040 *$
з НКМ	$0,24 \pm 0,06 **$	$0,16 \pm 0,016 **$

Примітка. (+) – позитивний гастрит, (–) – негативний гастрит. ПКМ – повна кишкова метаплазія; НКМ – неповна кишкова метаплазія. * $p < 0,001$ щодо *H. pylori*(+); ** $p < 0,001$ щодо ПКМ.

Поряд з кишковим фенотипом необхідно виділяти гастроінтестинальний фенотип кишкової метаплазії, який виникає внаслідок персистенції гелікобактерної інфекції. Відокремлення гастроінтестинального фенотипу кишкової метаплазії має надзвичайне значення при подальшому лікуванні та прогнозі кишкової метаплазії.

Встановлено, що провідну роль в трансдиференціації фундаментальних та пілоричних екзокриноцитів в кишковий епітелій відіграє порушення регуляції родини транскрипційних факторів Sox2, Cdx2, Pdx1, Sonic hedgehog та Oct1, які займають ключове місце в ембріональному розвитку тканин [13, 14]. Одним з чинників, що безпосередньо може впливати на функцію транскрипційних факторів, є інфекція *H. pylori*. Функція Sox2 регулюється інтерлейкіном (IL-4) через активацію фактора транскрипції STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription) в шлунковому епітелії, і ця регуляція може подавлятися безпосередньо *H. pylori*. Під впливом *H. pylori* відбувається пригнічення експресії Sox2 та активація транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 в шлункових епітеліоцитах, з інгібуванням гена MUC5AC та індукцією гена MUC2.

Втрата маркування CDX2 в ділянках кишкової метаплазії (повної і неповної) може слугувати несприятливою прогностичною ознакою щодо малігнізації, оскільки такі зміни, як відомо, свідчать про порушення диференціації клітин та тенденції до онкотрансформації [15]. З урахуванням даних літератури відсутність CDX2-маркування у 96 % хворих на рак шлунка у наших спостереженнях вочевидь підтверджує антионкогенні властивості цього транскрипційного фактора. Аналогічні властивості CDX2 спостерігали в колоректальних аденокарциномах [16]. Отже, маркування транскрипційного фактора CDX2 може бути широко використане для ранньої діагностики кишкової метаплазії та онкотрансформації слизової оболонки шлунка. Наші припущення щодо антионкогенної властивості цього транскрипційного фактора потребують подальшого вивчення.

Клітинно-біологічні особливості епітеліоцитів при кишковій метаплазії залежать не тільки від її типу, але в значній мірі від характеру фонового процесу в слизовій оболонці

шлунка. Виходячи з цього, диференційований підхід із використанням молекулярно-біологічних маркерів до феномена кишкової метаплазії представляє не просто науковий інтерес, а є фундаментальною основою для розробки методичних підходів прогнозування та лікування хворих з кишковою метаплазією слизової оболонки шлунка.

Таким чином, результати молекулярно-біологічних досліджень свідчать про те, що CDX2 шляхом активації власного промотора може закріплювати кишковий фенотип за клітинами, що суперечить концепції зворотності метаплазії. Тому подальші дослідження цього феномена мають з'ясувати, чи ідентичні молекулярні механізми виникнення кишкової метаплазії при різних патологічних процесах.

Висновки. Кишкова метаплазія слизової оболонки шлунка є гетерогенним станом. Метапластичне перетворення шлункового епітелію в кишковий може виникати від різних клітинних популяцій. Перша з можливих — це прямий перехід диференційованих клітин при відсутності клітинної проліферації, так звана трансдиференціація. Альтернативний шлях — метаплазія — може виникати внаслідок перетворення «стовбурових» або «плюрипотентних клітин», тобто з клітин, які мають здатність до необмеженого та тривалого самовідтворення.

Кишкова метаплазія слизової оболонки шлунка є незворотною при закріпленні кишкового фенотипу епітеліоцитів (повністю сформованих келихоподібних клітин). За нашими даними зворотність кишкової метаплазії імовірна при репрограмуванні ядер шлункових епітеліоцитів до завершення повного диференціювання клітин.

CDX2 є пусковим транскрипційним фактором репрограмування ядер за кишковим типом та може бути використаний для ранньої діагностики кишкової метаплазії. Максимальна експресія CDX2 має місце при повній кишковій метаплазії у поєднанні з втратою експресії MUC5AC стовпчастими епітеліоцитами і продукцією MUC2 келихоподібними екзокриноцитами та свідчить про закріплення кишкового фенотипу епітелію.

Експресія кишкового фактора транскрипції CDX2 з продукцією кишкового муцину MUC2 і шлункового муцину MUC5AC келихоподібними клітинами та стовпчастими епітеліоци-

тами є маркером формування гастроінтестинального фенотипу епітелію слизової оболонки шлунка – неповної кишкової метаплазії. Негативне маркування CDX2 в ядрах кишкового епітелію може слугувати раннім маркером їх малігнізації, на що вказує його зникнення в ядрах келихоподібних клітин та абсорбтивних клітин у зонах дисплазії слизової оболонки шлунка та на ділянках, прилеглих до ракової пухлини, у 98 % хворих.

ROLE OF TRANSCRIPTION FACTORS IN TRANSDIFFERENTIATION OF THE GASTRIC MUCOSA

S.V. Vernygorodskiy, L.V. Degtiarova, O.I. Iatsyna, Ya.B. Blume, A.I. Yemets

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University
E-mail: vernset@rambler.ru
Bogomolets National Medical University, Kyiv
National Cancer Institute, Kyiv
Institute of Food Biotechnology and Genomics NAS of Ukraine; Kyiv

The analysis of intestinal differentiation transcription factor CDX2 in the gastric mucosa biopsies has been carried out. It was established that CDX2 by itself promoter activation pathway can obtain intestinal phenotype for gastric mucosa cells. The loss of CDX2 expression in the nuclei of metaplastic epithelium may serve as a predictor of gastric mucosa malignization.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

С.В. Вернигородский, Л.В. Дегтярева, А.И. Яцина, Я.Б. Блюм, А.И. Емец

В материале гастробиопсий проведен анализ экспрессии транскрипционного фактора кишечной дифференциации CDX2. Установлено, что CDX2 путем активации собственного промотора может закреплять кишечный фенотип за клетками слизистой оболочки желудка. Потеря CDX2-экспрессии в ядрах метаплазированного эпителия может служить ранним маркером малигнизации слизистой оболочки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Wilmot I., Schnieke A.E., McWhir J. et al.* Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells // *Nature*. – 1997. – **385**. – P. 810–813.
2. *Tada M., Takahama Y., Abe K. et al.* Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells // *Curr. Biol.* – 2001. – **11**. – P. 1553–1558.
3. *Cowan C.A., Atienza J., Melton D.A., Eggan K.* Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human

embryonic stem cells // *Science*. – 2005. – **309**. – P. 1369–1373.

4. *Colman A.* Profile of John Gurdon and Shinya Yamanaka, 2012 Nobel laureates in medicine or physiology // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2013. – **110**, № 15. – P. 5740–5741.
5. *Eberhard D., Tosh D.* Transdifferentiation and metaplasia as a paradigm for understanding development and disease // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – **65**, № 1. – P. 33–40.
6. *Chan C.W.M., Wong N.A., Liu Y. et al.* Gastrointestinal differentiation marker Cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene CDX1 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2009. – **106**, № 6. – P. 1936–1941.
7. *Mutoh H., Sakurai S., Satoh K. et al.* Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice // *Gut*. – 2004. – **53**. – P. 1416–1423.
8. *Mesquita P., Raguel A., Nuno L. et al.* Metaplasia — a transdifferentiation process that facilitates cancer development: the model of gastric intestinal metaplasia // *Crit. Rev. Oncog.* – 2006. – **12**, № 1/2. – P. 3–26.
9. *Eda A., Osawa H., Yanaka I. et al.* Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia // *J. Gastroenterol.* – 2002. – **37**, № 2. – P. 94–100.
10. *Ko S., Chu K.-M., Luk J. M.-C. et al.* CDX2 colocalizes with liver-intestine cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach // *J. Pathol.* – 2005. – **205**, № 5. – P. 615–622.
11. *Cassaro M., Rugge M., Tieppo C. et al.* Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – **60**. – P. 615–621.
12. *Dimmler A., Brabletz T., Hlubek F. et al.* Transcription of sonic hedgehog, a potential factor for gastric morphogenesis and gastric mucosa maintenance, is up-regulated in acidic conditions // *Lab. Invest.* – 2003. – **83**, № 12. – P. 1829–1837.
13. *Asonuma S., Imatani A., Asano N. et al.* *Helicobacter pylori* induces gastric mucosal intestinal metaplasia through the inhibition of interleukin-4-mediated HMG box protein Sox2 expression // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – **297**, № 2. – P. 312–322.
14. *Helicobacter pylori: physiology and genetics* / Eds H.L.T. Mobley et al. – Washington : ASM press, 2001. – 608 p.
15. *Qiang L., Ming T., Kosei I. et al.* CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // *Modern Pathol.* – 2007. – **20**. – P. 1286–1297.
16. *Bonhomme C., Duluc I., Martin E. et al.* The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development // *Gut*. – 2003. – **52**. – P. 1465–1471.

Надійшла 14.04.14