

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ К КЛИНИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ

Степанченко М.А.¹, Мозговой С.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, ogmapath@mail.ru

Резюме:

Рак желудка по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, соответственно вторичная его профилактика является одной из актуальных проблем в медицине. В 90% случаев стартовой площадкой для развития рака желудка является атрофия слизистой оболочки желудка. Метаплазия слизистой оболочки желудка также относится к атрофическим изменениям, поскольку утрачивается физиологическая функция желез. В настоящий момент из всего спектра метаплазий слизистой оболочки желудка в рутинной практике оценивается только кишечная метаплазия без учета уже описанных к данному моменту UACL (Ulcer Associated Cell Line), пилорической, псевдопилорической и SPEM (spasmolytic peptide expressing metaplasia) метаплазии, что негативно сказывается на предиктивном аспекте оценки гастробиоптатов. Вопрос о видах метаплазии пилорического типа, их дефинициях, методах оценки и прогностической ценности будет рассмотрен в рамках данного обзора литературы.

Ключевые слова: Рак желудка, Хронический гастрит, метаплазия слизистой оболочки желудка, Псевдопилорическая метаплазия, SPEM.

Введение

Несмотря на многолетние усилия по разработке методов диагностики и лечения, рак желудка по-прежнему занимает первые места в структуре заболеваемости и смертности. Тем не менее, намечается положительная тенденция, и рак желудка сместился с третьего на четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире, и 3 место в структуре смертности от онкологических заболеваний. В Российской Федерации за 2020 год выявлено 1126467 новых случаев рака желудка [11], и 796675 летальных случаев. Ранняя диагностика предраковых изменений с использованием современных классификаций призвана обеспечить реализацию вторичной профилактики, представляющей собой комплекс мер, направленных на выявление заболеваний с предупреждением их дальнейшего развития. С целью вторичной профилактики рака желудка в 1996 году опубликована модифицированная Сиднейская система оценки воспаления слизистой оболочки желудка, а вслед за ней в 2008 году - система OLGA (Operative Link for Gastric Assessment). С точки зрения предиктивной оценки модифицированная Сиднейская система значительно уступает классификации OLGA, которая помимо оценки степени воспаления, позволяет оценить стадию атрофии слизистой оболочки желудка.

В настоящий момент не проводится рутинной оценки псевдопилорической метаплазии в гастробиоптатах, что может исказить предиктивный аспект морфологической оценки.

Историческая справка

Метаплазии слизистой оболочки желудка описывались патологоанатомами еще в XIX веке, а на исходе XX века Lee et al. [12] был впервые отмечен феномен так называемой «псевдопилорической метаплазии». Тогда этот феномен выделили в аспекте естественного течения хронического гастрита с циклами повреждения и репарации, и обратили внимание на появление нескольких клеток и даже линий клеток, которые были ассоциированы.

На тот момент вопрос о предиктивной или прогностической ценности этих находок не рассматривался; более подробно феномен метаплазии в желудочно-кишечном тракте стал рассматриваться начиная с 1980-х годов [9], начиная с обнаружения новой клеточной линии, связанной с репарацией.

Виды метаплазий в желудочно-кишечном тракте

UACL

В желудочно-кишечном тракте существует множество механизмов, ответственных за защиту от повреждений и последующую репарацию тканей. UACL – язвенно-ассоциированная клеточная линия впервые была обнаружена и тщательно исследована у пациентов с болезнью Крона. Многократные циклы повреждения и последующей репарации приводят к так называемой «пилорической метаплазии» слизистой оболочки кишки - феномен, характеризующийся появлением желез пилорического типа (желез с клетками с обильной пенистой, богатой муцинами цитоплазмой, и уплощенными базально расположенными ядрами) вне антрального отдела желудка. Вслед за повреждением слизистой оболочки следует ряд изменений, направленных на ее реституцию: из основания кишечных крипт пролиферирует новая клеточная линия, образующая сначала простые, затем - более сложные по своей гистоархитектонике тубулярные структуры, стремящиеся к просвету кишки. Согласно N.Wright, в ответ на повреждение стимулируется формирование в тканях, непосредственно прилежащих к краю дефекта, ШИК-положительных «почек» клеток, в итоге полностью замещающих собой изначальный эпителий. При этом реализуется несколько молекулярных событий: возрастает и становится aberrантной экспрессия TFF-пептидов (Trefol factor - трилистник фактор), а также гиперэкспрессируются рецепторы к эпидермальному фактору роста [3, 18]. Установлено, что этот, или схожий с ним

механизм реализовывался на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Белки семейства TFF (TFF1, TFF2, TFF3) отмечаются характерным повторяющимся мотивом четырехмерной структуры белка, напоминающим трилистник, и в норме являются относительно органоспецифичными для отделов желудочно-кишечного тракта. Однако любопытно, что вне зависимости от места появления UACL - пищевод, двенадцатиперстная или толстая кишка - демонстрировался не органоспецифичный профиль с экспрессией всех трёх белков. Ранее, в 1993 году группа авторов опубликовала еще одну работу, в которой продемонстрировали наличие UACL в неповрежденном эпителии желудка с характерным паттерном [7]

Пилорическая и псевдопилорическая метаплазия

Взгляды на терминологию метаплазий претерпели ряд изменений: в XX веке фокусы желез антрального типа, которые встречались вне желудка, называли пилорической или желудочной метаплазией [4, 9, 18], в то время как морфологически идентичные железы в теле желудка - псевдопилорической метаплазией. Обнаружение и подробное исследование феномена UACL внесло некоторую путаницу в терминах, которая еще более усугубилась с момента открытия феномена SPEM — метаплазии с экспрессией спазмолитического пептида. С тех пор многие специалисты используют термины «пилорический» и «псевдопилорический» взаимозаменяемо, или вовсе объединяя их в одно множество. Приравнивают Кроме того, многие приравнивают SPEM к псевдопилорической метаплазии на основании одинаковой морфологической картины. Более того, вплоть до настоящего времени не существует консенсуса в отношении термина SPEM, поскольку данный вид метаплазии впервые был обнаружен у животных, и использование этого термина в отношении людей не является корректным.

За последние 3 года проведен ряд исследований [5, 6, 15, 17, 20], которые в той или иной степени внесли вклад в формирование современной концепции: так, выделение того или иного вида метаплазии пилорического типа должно основываться не на локализации в желудочно-кишечном тракте, на основании данных иммуногистохимического (в рутинной практике) исследования с определением характерного профиля экспрессии (табл.1).

Экспрессия пепсиногенов в разных отделах слизистой оболочки желудка варьирует: пепсиноген 1 секретируется главными и лежечными клетками слизистой оболочки тела и дна желудка, тогда как пепсиноген 2 секретируется всеми клетками слизистой оболочки желудка во всех отделах. Другой подход основывается на иммуногистохимического (ИГХ) профиле экспрессии различных белков. Так, например, любая железа в теле желудка, фенотипически определяющаяся как железа пилорического типа, в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии пепсиногена-1 (PG-1), будет отнесена к категории псевдопилорической или пилорической соответственно [16, 17].

SPEM

Отдельный вид метаплазии, которому выделяется большое внимание - метаплазия с экспрессией спазмолитического белка (SPEM). Морфологически этот вид метаплазии также неотличим от желёз антрального типа, единственный способ идентификации этого вида метаплазии - выявление экспрессии уже упоминавшегося белка TFF-2. Помимо TFF-2, клетки в данном виде метаплазии экспрессируют MUC6, муцины антрального отдела желудка, CD44v9, GSII, clusterin, а также эксклюзивный для SPEM маркер, HE4. Существует точка зрения, что SPEM можно рассматривать как молекулярную форму пилорической и псевдопилорической метаплазии [10]. При этом авторы, придерживающиеся обеих точек зрения,

сходятся в одном - СПЕМ - феномен, развивающийся в слизистой оболочке после ее острого повреждения. Отсутствие стройной концепции классификации феноменов метаплазии желудка не вполне позволяют четко определить дальнейший потенциал ее развития и вносят путаницу в понимание развития репаративных изменений в слизистой оболочке желудка.

Механизмы развития метаплазий пилорического типа

В ответ на повреждение слизистой оболочки желудка, приводящее к утрате желез тела желудка, развивается цепь молекулярных событий, проиллюстрированных в ряде исследований как на животных моделях [2, 20], так и при ретроспективных исследованиях на людях [8]. В эксперименте, направленном на изучение функции белка TFF2, использованы две группы мышей - мыши с нарушенной секрецией TFF2 демонстрировали резкое увеличение секреции соляной кислоты и сниженную пролиферацию клеток в ответ на повреждение, чем мыши контрольной группы, что свидетельствует о защитной роли TFF2, проявляющейся в регуляции степени выработки соляной кислоты, и стимуляции пролиферации клеток в ответ на действие повреждающего фактора [2]. У пациентов, длительно страдающих хроническим гастритом, при исследовании биопатогенных слизистой оболочки желудка, взятых из тела, в 86% случаев была выявлена СПЕМ [8].

Таким образом, с учетом морфологической идентичности пилорической и псевдопилорической метаплазий, идентификацию следует производить с использованием методов гистохимии и иммуногистохимии: псевдопилорическая метаплазия, в отличие от пилорической, будет характеризоваться положительной экспрессии пепсиноген-1, отчасти сохраняя характеристики желез тела желудка.

Ассоциация псевдопилорической метаплазии с инфекцией *Helicobacter pylori*

В одном из первых исследований, определившего ассоциацию инфекции *H. pylori* с развитием псевдопилорической метаплазии, выявлена аберрантная экспрессия MUC6 и TFF2 в слизистой оболочке тела желудка в отсутствие язвенных повреждений [19]. Таким образом, получены первые косвенные доказательства влияния *H. pylori* на профиль экспрессии TFF2 при хроническом гастрите еще до момента формирования острого повреждения.

В 2007 году N.Yoshizawa et исследовали возникновение СПЕМ у монгольских песчинок, инфицированных *H. pylori*. На тот момент были проведены эксперименты на животных линиях, однако у на мышинных моделях было невозможно оценить взаимосвязь кишечной метаплазии и СПЕМ, развивающихся в ответ на инфицирование *H. pylori*. Результаты показали, что уже на ранних неделях после заражения в теле желудка песчанок развивалась СПЕМ, интенсивность которой (определявшаяся путём оценки экспрессии TFF2), снижалась по прошествии времени. Кроме того, обнаружилось, что на 24-39 неделях с дня инфицирования, среди СПЕМ определяются отдельные фокусы кишечной метаплазии с наличием бокаловидных клеток. Таким образом, наблюдалась явная динамика трансформации одного вида метаплазии в другой. В качестве клетки-источника метаплазии ученые предположили главные клетки [20]. Существенным недостатком проведённого исследования являлось прерывание эксперимента до развития рака желудка, однако статья, опубликованная в 2010, дополнила данные об экспрессии TFF2 при раке желудка, выявив достоверно более низкую экспрессию TFF2 в раке желудка по сравнению с нормальными тканями [3].

Связь псевдопилорической метаплазии и рака желудка

Несмотря на то, что исследование на монгольских песчанках в значительной мере предоставило доказательства взаи-

мосвязи *H.pylori*, SPEM и кишечной метаплазии [5] значительным недостатком этого исследования, как и других исследований на животных моделях [2, 20], является недостаточная длительность эксперимента, в результате чего нет доказательств развития дисплазии слизистой оболочки желудка и/или рака желудка. В 2003г было проведено ретроспективное исследование, направленное на выявления связи SPEM и развития неоплазии желудка в Исландии [8]. В результате SPEM была обнаружена в 62% раннего рака желудка, а в материале, взятом на расстоянии от фокуса рака - в 76% случаев. Кроме этого, было проведено сравнение частоты встречаемости кишечной метаплазии и SPEM у пациентов, у которых впоследствии развился рак желудка - и корреляция с кишечной метаплазией была слабее, чем со SPEM, что согласуется с известными данными о развитии островков кишечной метаплазии в зрелой SPEM.

В 2019 году Y.Wada et al. опубликовали своё проспективное исследование, направленное на изучение морфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, прошедших эрадикацию *H.pylori* [6, 16]. Результаты показали принципиальную реверсивность пилорической и псевдопилорической метаплазии. Кроме того, было продемонстрировано неполное совпадение SPEM, пилорической и псевдопилорической метаплазии, тем самым опровергая уже устоявшуюся точку зрения, о SPEM как молекулярном выражении псевдопилорической метаплазии [10]. Кроме того, были приведены свидетельства трансформации одного вида метаплазий в другую у одного пациента: так, псевдопилорическая метаплазия трансформировалась в пилорическую, но подобный переход был продемонстрирован не у всех пациентов.

Роль атрофии слизистой оболочки желудка в канцерогенезе не подвергается сомнению, по имеющимся данным, порядка 90% спорадического рака желудка

развивается из атрофии слизистой оболочки желудка [8]. Установление корреляции SPEM и псевдопилорической метаплазии с развитием рака желудка может в перспективе стать ещё одним предиктивным маркёром при оценке биопсийного материала у пациентов с хроническим гастритом [14]. Однако существует все еще ряд ограничений, связанных с качеством предиктивный, и одним из них является недостаточная частота взятия материала по системе OLGA[1]. Таким образом, имеющиеся на данный момент сведения свидетельствуют о вероятной сильной ассоциации псевдопилорической метаплазии и SPEM и рака желудка, однако пул данных несколько разобщен, и отсутствие четкого консенсуса не позволяет сделать однозначных выводов. Остаётся открытым вопрос о преимуществах и последовательном развитии видов метаплазий желудка.

Ассоциация псевдопилорической метаплазии, SPEM и аутоиммунного гастрита

Помимо гастрита, ассоциированного с инфекцией *H.pylori*, при аутоиммунном гастрите также развивается ряд метапластических изменений.

Аутоиммунный гастрит - хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся выраженной деструкцией париетальных клеток слизистой оболочки желудка. По мере развития гастрита, наблюдается появление различных типов метаплазии: кишечной, панкреатической метаплазии, а также псевдопилорической метаплазии. В 2021 году Y.Wada et al. опубликовали проспективное исследование, показавшее не только факт развития псевдопилорической метаплазии в теле желудка в исходе аутоиммунного гастрита, но и давшее основания предполагать существование некоего «метапластического континуума»: по мере прогрессирования атрофии, псевдопилорическая метаплазия постепенно сменялась пилорической. В отличие от вышеперечисленных типов

метаплазии, так называемая SPEM метаплазия, оцениваемая типом и силой экспрессии TFF2 в железах слизистой оболочки желудка, корреляции со степенью атрофии и активностью гастрита выявлено не было, что не позволяет включить SPEM в парадигму метапластического континуума. При этом было выявлено, что экспрессия TFF2 была достоверно выше в пилорической метаплазии по сравнению с псевдопилорической метаплазией [17].

Таким образом, метапластические изменения слизистой оболочки желудка универсальны как для аутоиммунного, так и для H.pylori-ассоциированного гастрита, следовательно можно говорить о единой образии репаративных механизмов в ответ на повреждение.

Предиктивная и прогностическая ценность

В структуре заболеваемости раком желудка более 90% случаев возникает на фоне атрофии слизистой оболочки желудка [7]. В настоящий момент широко распространены и валидированы 2 системы оценки биоптатов: OLGA и ее специализированный вариант, с акцентом на оценку кишечной метаплазии - OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia). Несмотря на достаточно длительное время существования этих систем, процент гастробиоптатов, оцениваемых по любой из них, не превышает 3,9-4% [1] ввиду несовершенства техники забора материала и трудоемкости аналитического этапа. Таким образом, на данный момент нельзя говорить о качественной и всеобъемлющей оценке гастробиоптатов, и, в особенности, об оценке атрофии, в частности, метапластической, что фактически сводит на нет предиктивный аспект исследования [13]. Из всех видов метаплазий желудка в системы OLGA и OLGIM входит оценка только кишечной метаплазии. Так, учёт пилорической и псевдопилорической метаплазий позволило бы значительно улучшить предиктивный аспект оценки за счёт повышения балла по системе OLGA [14], что в перспективе

может повысить эффективность вторичной профилактики рака желудка.

Выводы

Феномен метаплазии слизистой оболочки желудка пилорического типа развивается в ассоциации с воспалением, в результате которого формируется особая клеточная линия – UACL, которая далее формирует зрелые железы, морфологически идентичные антральным.

В течение последних лет произошла существенная эволюция взглядов на феномен так называемой «антрализации» желез тела желудка: с развитием методов диагностики, пилорическая метаплазия была разделена на псевдопилорическую, пилорическую, и метаплазию с экспрессией спазмолитического пептида. Определение каждого вида основывается на выполнении иммуногистохимического исследования, с использованием ограниченной панели маркёров – PGI, TFF2, MUC6. Принципиально новым открытием последнего десятилетия стало выделение видов метаплазий пилорического типа и постепенное формирование единой терминологической системы, в рамках которой их определение основывается не на локализации в разрыхления отделах желудочно-кишечного тракта, как ранее, а на определении специфического иммуногистохимического профиля.

Установлено, что псевдопилорическая метаплазия все-таки не тождественна SPEM, как считалось ранее, но несмотря на более четко формируемые определения, остаётся открытым вопрос, как называть метаплазию, ассоциированную с экспрессией спазмолитического белка (SPEM).

Ряд исследований опровергнул ранее установившуюся точку зрения о персистенция и неизменчивости феномена псевдопилорической метаплазии, с предоставлением данных об ее регрессии у пациентов как с аутоиммунным, так и H.pylori-ассоциированным гастритом.

Учитывая значимую роль атрофии, в том числе, метапластической, слизистой оболочки желудка в канцерогенезе, целесообразно рассмотреть вопрос о включении оценки псевдопилорической метаплазии и SPEM в ряд критериев, оцениваемых с целью предикции рака желудка. По-

скольку детекция разных видов метаплазий пилорического типа происходит на основании ИГХ-сигнатуры, следует разработать диагностическую панель для реализации прикладного подхода в работе с биопсийным материалом.

Таблица 1. Сравнительная характеристика метаплазий тела желудка

	UACL	Пилорическая метаплазия	Псевдопилорическая метаплазия	SPEM	Кишечная метаплазия
Морфологическая характеристика	Незрелые тубулярные и тубулоацинарные структуры разной сложности	Железы пилорического типа	Железы пилорического типа	Железы пилорического типа	Бокаловидные клетки, заполненные муцином ± щеточная клетка в эпителиоцитах
Локализация	В двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке; возникают на периферии острого повреждения слизистой оболочки	Тело желудка	Тело желудка	Тело желудка	Антральный отдел желудка, тело желудка, /желчный пузырь/
Гистохимические и Иммуногистохимические свойства	EGF/URO TFF1 (pS2), TFF3 (ITF) [18] ШИК+[18] MUC5AC [10]	PG1- MUC6+ ШИК+	PG1+ MUC6+ ШИК+	PG1+/- TFF2+ CD44v9 GSII -lectin HE4 (WFDC2) MUC5AC ШИК+	MUC2, альциановый синий

EGF/URO - epidermal growth factor/urogastron (эпидермальный фактор роста/урогастрон) TFF1 - trefoil factor 1 (фактор трилистника 1) TFF3 - trefoil factor 3 (фактор трилистника 3), PG1- pepsinogen-1 (пепсиноген1) HE4 - protease inhibitor (ингибитор протеазы) TFF2 - trefoil factor 2 (фактор трилистника 2) GSII-lectin (лектин GSII)

ЛИТЕРАТУРА

1. Кононов А.В. и соавт. Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизмов генов цитокинов при хроническом гастрите. Уральский вестник 2019; 10:81-85. Doi: [10.25694/URMJ.2019.10.10](https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.10.10).
2. Farrell J.J., Taupin D., Koh T.J., et al. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. *J Clin Invest*. 2002; 109 (2): 193-204. doi:10.1172/JCI12529.
3. Ge Y., Ma G., Liu H., et al. MUC1 is associated with TFF2 methylation in gastric cancer. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):37. Published 2020 Mar 2. doi:10.1186/s13148-020-00832-6.
4. Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol*. 2018; 245 (2): 132-137. doi:10.1002/path.5066.
5. Graham D.Y., Rugge M., Genta R.M. Diagnosis: gastric intestinal metaplasia - what to do next?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35 (6): 535-543. doi:10.1097/MOG.0000000000000576.
6. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34 (6): 458-464. doi:10.1097/MOG.0000000000000472.
7. Hanby A.M., Poulson R., Singh S., et al. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. *Gastroenterology*. 1993; 105 (4): 1110-1116. doi:10.1016/0016-5085(93)90956-d.
8. Halldórsdóttir A.M., Sigurdardóttir M., Jónasson J.G., et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(3): 431-441. doi:10.1023/a:1022564027468.
9. Hattori T., Helpap B., Gedigk P. The morphology and cell kinetics of pseudopyloric glands. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1982; 39 (1): 31-40. doi:10.1007/BF02892834.
10. Hu G.Y., Yu B.P., Dong W.G., et al. Expression of TFF2 and Helicobacter pylori infection in carcinogenesis of gastric mucosa. *World J Gastroenterol*. 2003; 9 (5):910-914. doi:10.3748/wjg.v9.i5.910.
11. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J CLIN*. 2021; pp. 1-41.
12. Lee F.D. Pyloric metaplasia in the small intestine. *J Pathol Bacteriol*. 1964; 87: 267-277. doi:10.1002/path.1700870207.
13. Nam K.T., O'Neal R.L., Coffey R.J., Finke P.E., et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) in the gastric oxyntic mucosa does not arise from Lgr5-expressing cells. *Gut*. 2012; 61 (12): 1678-1685. doi:10.1136/gutjnl-2011-301193.
14. Rugge M. Biologic profiles meet clinical priorities: incorporating pseudopyloric, and spasmolytic-expressing metaplasia in the assessment of gastric atrophy. *Virchows Arch*. 2020; 477 (4): 487-488. doi:10.1007/s00428-020-02814-8.
15. Rugge M., Sacchi D., Genta R.M., et al. Histological assessment of gastric pseudopyloric metaplasia: Intra- and inter-observer consistency. *Dig Liver Dis*. 2021; 53 (1): 61-65. doi:10.1016/j.dld.2020.09.003.
16. Wada Y., Kushima R., Kodama M., et al. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *Virchows Arch*. 2020; 477(4): 489-496. doi:10.1007/s00428-020-02805-9.
17. Wada Y., Nakajima S., Kushima R., et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: a case series of 22 Japanese patients. *Virchows Arch*. 2021; 10.1007/s00428-021-03033-5. doi:10.1007/s00428-021-03033-5.
18. Wright N.A. Migration of the ductular elements of gut-associated glands gives clues to the histogenesis of structures associated with responses to acid hypersecretory state: the origins of "gastric metaplasia" in the duodenum of the specialized mucosa of barrett's esophagus and of pseudopyloric metaplasia. *Yale J Biol Med*. 1996; 69 (2): 147-153.
19. Xia H.H., Yang Y., Lam S.K., et al. Aberrant epithelial expression of trefoil family factor 2 and mucin 6 in Helicobacter pylori infected gastric antrum, incisura, and body and its association with antralisation. *J Clin Pathol*. 2004; 57 (8): 861-866. doi:10.1136/jcp.2003.015487.
20. Yoshizawa N., Takenaka Y., Yamaguchi H., et al. Emergence of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. *Lab Invest*. 2007; 87 (12): 1265-1276. doi:10.1038/labinvest.3700682.