

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.018;591.8;611.013;591.4;591.3; 576.3;576.385;616–091
 doi:10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98
 1.5.22 – клеточная биология



Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты

Н. Н. Шевлюк✉

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. В статье в дискуссионном плане освещены различные аспекты концепции эпителиально-мезенхимального перехода и сопоставлены основные положения этой концепции с классическими представлениями биологии тканей. Впервые представление об эпителиально-мезенхимальном переходе было выдвинуто Элизабет Хей (1927–2007) в 1968 году на основе анализа формирования третьего зародышевого листка в эмбриогенезе птиц. В конце 80-х – начале 90-х годов XX века концепция эпителиально-мезенхимального перехода приобрела в нашей стране сторонников среди патоморфологов, которые использовали эту концепцию для объяснения механизмов многих патологических процессов. Насколько обоснована концепция эпителиально-мезенхимального перехода? Следует обратить внимание на то, что ряд ее базисных оснований был небесспорным. Так, вряд ли корректно считать клетки наружного зародышевого листка эпителиальными клетками, поскольку иммуногистохимические маркеры клеток эпителиальных тканей ими не экспрессируются. То есть, клетки с истинно эпителиальным фенотипом на этой стадии эмбриогенеза еще не представлены. Следует также учитывать, что все обоснования эпителиально-мезенхимального перехода базируются на косвенных иммуноцитохимических данных (снижение экспрессии эпителиальных маркеров, повышение экспрессии маркеров тканей мезенхимного генеза). При использовании термина «эпителиально-мезенхимальный переход» оперируют не конкретными клетками, а клеточными популяциями, что далеко не одно и то же. Исходя из всего вышеотмеченного, вопрос о том, действительно ли существует эпителиально-мезенхимальный переход, нуждается в дополнительном исследовании и более объективной аргументации.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход; ткани; клетки; стабильность и пластичность тканей; дифференцировка; дедифференцировка

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шевлюк Н.Н. Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №2. С. 90–98. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98>

REVIEW ARTICLES

Review article

Epithelial-Mesenchymal Transition: the History of the Concept, Debatable Issues

Н. Н. Shevlyuk✉

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The paper discusses diverse aspects of the concept of epithelial-mesenchymal transition and compares the basics of this concept with the classical concepts of tissue biology. The idea of the epithelial-mesenchymal transition was first suggested by Elizabeth Hay (1927–2007) in 1968 based on the analysis of tridermogenesis in the development and growth of the avian embryo. In the late 80s – early 90s of the twentieth century, the concept of epithelial-mesenchymal transition won supporters-pathomorphologists in our country who applied the concept to explain mechanisms of multiple pathological processes. The controversial issue arises: to which extent the concept of epithelial-mesenchymal transition is validated. It should be noted that a number of its basic principles are open to question. Thus, it is hardly correct to consider the cells of the ectoderm as epithelial cells, since they do not express immunohistochemical markers of epithelial tissue cells. That is, cells with a true epithelial phenotype are not yet represented at this stage of embryogenesis. It should also be taken into account that all evidence for the epithelial-mesenchymal transition is based on indirect immunocytochemical findings (decreased expression of epithelial markers, increased expression of markers of mesenchymal tissue genesis). Moreover, saying about the “epithelial-mesenchymal transition” specialists mean cell populations and not specific cells, which is hardly the same. All the above allows arguing the existence of the epithelial-mesenchymal transition; this issue needs additional research and more fact-based support.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition; tissues; cells; stability and plasticity of tissues; differentiation; dedifferentiation

Conflict of interests: the author declares no conflict of interests.

For citation: Shevlyuk N.N. Epithelial-mesenchymal transition: the history of the concept, debatable issues. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №2. P. 90–98. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98>*

Введение

В 50-е годы XIX века Рудольфом Келликером и Францем Лейдигом была создана первая научная классификация тканей, которая в незначительно измененном виде используется и современными гистологами. Значительный вклад в биологию тканей в XX веке внесли советские и российские гистологи А.А. Заварзин, Н.Г. Хлопин, В.П. Михайлов, А.Г. Кнорре, И.Н. Борисов, П.В. Дунаев, Р.К. Данилов и ряд других. Отечественные и зарубежные классики гистологии в XIX–XX веках постулировали наличие в организме человека и животных системы тканей, причем каждая ткань обладает стабильной структурой, а переход одной ткани в другую в физиологических условиях не допускался [5, 6, 7, 8, 11, 12, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 26].

При этом и в середине XX века были известны мнения о том, что ткани обладают более широкими возможностями изменчивости. Так, член-корреспондент АМН СССР П.Г. Светлов на конференции «Детерминация и пластичность тканей в нормальных, экспериментальных и патологических условиях» (Ленинград, 15–18 апреля 1959 г.) в докладе «Детерминация как центральная проблема экспериментальной эмбриологии» отметил, что «представление об ограничении морфогенетических потенций тканей и их специфичности становится эмпирическим фактом, лишенным теоретического смысла, а метаплазия – явлением принципиально возможным. Опираясь на достижения генетики, П.Г. Светлов указывал, что отсутствие ограничений потенций в геноме тканевых клеток постулируется современной теорией наследственности» [4, 24].

Известный советский и российский гистолог Л.В. Полежаев также полагал, что тканям свойственна более высокая пластичность, более широкие пределы изменчивости, чем это допускали классики отечественной гистологии. Л.В. Полежаев [19–21] при описании изменений фенотипических параметров клеток делает акцент не на метаплазию, а на дедифференцировку. Он отмечал, что дедифференцировка приводит клетки в состояние формообразовательной активности, но не обязательно означает изменение потенций и метаплазии, хотя в некоторых случаях эти последние явления могут быть отмечены при дедифференцировке. По его мнению, дедифференцировка наблюдается при репаративной регенерации, бесполом размножении, малигнизации тканей, в некоторых случаях нормального онтогенеза, однако она отсутствует

при атрофии, дистрофии, гипертрофии, росте, физиологической регенерации, половом размножении и большинстве случаев эмбриональной дифференцировки. Дедифференцировка – необходимое условие репаративной регенерации [19–21]. При этом после дедифференцировки клетки тканей могут проявлять более высокую пластичность. Например, он допускал возможность появления в ходе регенерации миокарда клеток промежуточной природы между скелетной и сердечной мышечной тканью. Он также допускал возможность формирования кардиомиоцитов и скелетных мышечных волокон из немышечных элементов [19–21].

Это перекликается с разработанной в начале XXI века С. Яманака концепцией о перепрограммировании, за что ему была присуждена Нобелевская премия. При этом следует отметить, что вопросы стабильности и пластичности тканей нередко рассматриваются гистологами и патоморфологами с диаметрально противоположных позиций.

В 70-е – 80-е годы XX века среди отечественных биологов и морфологов не было сторонников концепции эпителиально-мезенхимального перехода. Эта концепция в тот период иногда рассматривалась в связи с проблемой дедифференцировки, которая широко обсуждалась отечественными биологами и патологами. Но в конце 80-х – начале 90-х годов эта концепция приобрела в нашей стране сторонников среди патоморфологов.

Во второй половине XX века стали появляться работы, выполненные преимущественно патологами, в которых авторы стали доказывать возможность перехода одних тканей в другие как в условиях патологии, так и в ходе онтогенеза.

Например, ряд авторов [2, 58, 71] на примере репаративной регенерации заднего эпителия роговицы выдвинули предположение о фибробластической метаплазии. Согласно их мнению, задний эпителий роговицы в условиях репаративной регенерации превращается в соединительную ткань, которая затем снова может дифференцироваться в задний эпителий роговицы. Подобное предположение о возможностях взаимопревращения тканей, называемое метаплазией, на примере других органов высказывал еще ряд ученых [23, 29].

Опираясь на анализ процессов эмбриогенеза, рассматривая гистогенетические процессы у эмбриона, когда, например, клетки, ранее расположенные в виде пластов, отрывались от пластов и формировали мезенхиму, все больше ученых стали говорить о том, что

в эмбриогенезе при формировании мезенхимы имеет место эпителиально-мезенхимный переход.

История формирования концепции эпителиально-мезенхимального перехода

У истоков формирования концепции эпителиально-мезенхимального перехода стояла известная американская исследовательница Элизабет Хей (1927–2007). Впервые концепция эпителиально-мезенхимального перехода была ею опубликована в 1968 году [40] на основании материалов исследования эмбрионального развития птиц. Первоначально этот процесс рассматривался ею как один из механизмов эмбриональных гистогенезов позвоночных. Процессом эпителиально-мезенхимального перехода она вначале считала образование структур 3-го зародышевого листка, которые у ряда позвоночных формировались в результате миграции клеток наружного зародышевого листка. По ее мнению, часть клеток наружного листка, расположенная в виде пласта клеток, теряла свойства эпителиальных клеток, выходила из пласта и уходила в третий зародышевый листок, формируя мезодерму и мезенхиму. Сходные процессы, по мнению ученого, имели место в эмбриогенезе в ходе миграций клеток нервного гребня в различные органы. Исследование клеточных преобразований, а также анализ продукции эпителиальными и соединительнотканными клетками различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса привел ее к убеждению о существовании в процессах эмбриональных гистогенезов явления эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition).

В базовых работах Элизабет Хей сформулировала основные положения эпителиально-мезенхимального перехода, указала на возможные факторы и механизмы его регуляции и высказала предположение о роли и значимости этого перехода для реализации процессов эмбриогенеза. Концепция эпителиально-мезенхимального перехода была привлечена ею для объяснения процессов репаративных гистогенезов при репарации различных повреждений роговицы бесхвостых амфибий, а затем перенесена на процессы репаративных гистогенезов в других органах, а также и на процессы опухолевого роста [39, 40, 41, 42, 43].

Эта выдвинутая во второй половине XX века концепция об эпителиально-мезенхимальном переходе [40] вступает в противоречие с классическими представлениями о системе тканей организма человека и животных.

Хотя само название «эпителиально-мезенхимальный переход (трансформация)» представляется не очень удачным, оно вполне

прижилось сначала в иностранной, а затем и в отечественной научной литературе. В чем, на наш взгляд, заключается неточность термина «эпителиально-мезенхимальный переход»? В этом названии соединены две неравнозначные структуры. Эпителий как ткань присутствует у всех организмов как в эмбриональном, так и в постнатальном периодах онтогенеза, а мезенхима в постэмбриональном периоде у млекопитающих животных и человека отсутствует. В этот период в организме присутствуют ее производные: кровь, лимфа, волокнистые и специализированные виды соединительных тканей, костные и хрящевые ткани.

Однако в последнее время ряд авторов смешивают понятие «мезенхима» как соединительная ткань эмбриона с понятием «производные мезенхимы» (см. термины «мезенхимальная стромальная клетка», «стволовая мезенхимальная стромальная клетка» и др.).

В последние десятилетия опубликовано много работ, посвященных вопросам эпителиально-мезенхимального перехода при различных состояниях организма [3, 22, 28, 32, 44, 49, 50, 53, 54, 60, 62, 65, 70, 75, 76 и др.].

Особого внимания заслуживают вопросы, связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом, напрямую связанные с вопросами, касающимися изменения фенотипа клеток при патологических гистогенезах, в том числе и при опухолевом процессе. Появились работы, в которых высказывается мнение о том, что многие патологические гистогенезы, например, различные виды опухолевого поражения организма [9, 13, 15, 18, 36, 45, 46, 47, 53, 56, 66, 73, 77] или фиброз [33, 48, 51, 72, 75] есть не что иное, как эпителиально-мезенхимный переход.

Количество публикаций по вопросам различных опухолевых процессов исчисляется десятками тысяч, однако ученые по-прежнему далеки от выяснения причин появления механизмов канцерогенеза как попытки приблизиться к расшифровке действия этих механизмов. Рядом ученых высказываются гипотетические предположения о возможности приложения к опухолевому процессу механизма эпителиально-мезенхимального перехода. Однако это, на первый взгляд, простое и доступное объяснение возникновения опухолевого процесса имеет слабую доказательную базу.

Современные взгляды на концепцию эпителиально-мезенхимального перехода

В ряде работ [3, 22, 25, 37, 53, 72] показано, что выделяется несколько типов процессов, которые в литературе обозначают общим термином «эпителиально-мезенхимальный переход». M.W. Klymkowsky, P. Savagner с соавт. [53] полагают, что существует эпителиально-мезенхимальный переход *sensu stricto*

(с полным переходом эпителиальных клеток в мезенхимные), имеющий место в эмбриогенезе, и эпителиально-мезенхимальный переход, т.е. подобные процессы при воспалении и канцерогенезе, которые не имеют всех признаков эпителиально-мезенхимального перехода.

Следует отметить, что в настоящее время основными доказательствами в пользу эпителиально-мезенхимального перехода большинство авторов используют иммуногистохимические реакции на выявление специфических маркеров, характерных для тех или иных тканей (снижение экспрессии одних протеинов и повышение экспрессии других) [15, 25, 31, 35, 52, 55, 59, 61, 69, 72, 74].

Так, ряд авторов [25, 72] определяют явление эпителиально-мезенхимального перехода в условиях репаративных гистогенезов в роговице. Согласно их данным, эпителиальные клетки переднего эпителия роговицы в условиях эпителиально-мезенхимального перехода теряют связь с базальной мембраной, приобретают способность перемещаться не по базальной мембране, прекращают синтез маркеров клеток эпителия (Е-кадгерина, окклюдина) и приобретают способность к экспрессии маркеров клеток мезенхимного генеза (альфа-гладкомышечного актина, виментина, N-кадгерина). Элизабет Хей При этом среди сторонников концепции эпителиально-мезенхимального перехода нет единства взглядов на возможность проявления эпителиально-мезенхимального перехода в процессах воспаления.

В.С. Репин, И.Н. Сабурова [23], С.Л. Chaffer с соавт. [32], М.В. Мнихович с соавт. [13, 14, 15] считают, что под влиянием различных факторов может происходить как изменение скорости эпителиально-мезенхимального перехода, так и противоположный ему процесс: мезенхимально-эпителиальный переход. Так, М.В. Мнихович с соавт. [14] полагают, что большинство зрелых тканей и органов в своем развитии могут проходить многократную смену процессов эпителиально-мезенхимального перехода и обратного процесса – мезенхимально-эпителиального перехода.

Ряд авторов полагают, что в ходе эпителиально-мезенхимального перехода клетки приобретают свойства стволовых клеток [14, 38, 57].

Дискуссионные аспекты концепции «эпителиально-мезенхимального перехода»

В настоящее время актуальным становится вопрос, насколько обоснована концепция эпителиально-мезенхимального перехода. Следует обратить внимание на то, что ряд ее базисных предпосылок и обоснований был небесспорным. Так, вряд ли корректно счи-

тать клетки наружного зародышевого листка эпителиальными клетками, поскольку иммуногистохимические маркеры клеток эпителиальных тканей ими не экспрессируются. То есть клетки с истинно эпителиальным фенотипом на этой стадии эмбриогенеза еще не представлены. Следует также учитывать, что все обоснования эпителиально-мезенхимального перехода базируются на косвенных иммуногистохимических данных, таких, как снижение экспрессии эпителиальных маркеров, повышение экспрессии маркеров тканей мезенхимного генеза. При этом, когда употребляют термин «эпителиально-мезенхимальный переход», имеют в виду не конкретные клетки, а клеточные популяции, т.е. совокупность клеток в том или ином континууме, что далеко не одно и то же. Исходя из всего вышесказанного, вопрос о том, действительно ли существует эпителиально-мезенхимальный переход, нуждается в дополнительном исследовании и более объективной аргументации. Может быть, в этом случае имеет место усиление пролиферации и цитодифференцировки клеток другого генеза, всегда присутствующих в эпителиальных тканях: макрофагов, лимфоцитов, меланоцитов? Нельзя исключить и проникновения в эпителиальный пласт различных видов стволовых клеток.

Являются единичными работы, в которых на основе высокочувствительных и высокоинформативных методов анализируются результаты перемещения в организме конкретных клеток или клеточных популяций, меченых в исходной точке, до начала их перемещения в конечные пункты, где они трактуются как «мезенхимальные». Разработка приборов для мониторинга перемещений клеток в организме находится в начальной стадии.

Следует также иметь в виду, что эпителиальные клетки обладают большой подвижностью. Например, это движение эпителиальных клеток при репаративной регенерации кожи, их наползание на зону дефекта в эпителии или движение эпителиальных клеток в системе «ворсинка–крипта» при перемещении дифференцирующихся клеток со дна крипты на поверхность ворсинки в тонком кишечнике. В физиологических условиях 4–6% мезотелиоцитов покидают эпителиальный пласт и оказываются взвешенными в перитонеальной жидкости [10].

В качестве одного из свойств клеток, образующихся в результате эпителиально-мезенхимного перехода, называют их способность синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Но экстрацеллюлярный матрикс синтезируют и эпителиоциты, например, компоненты базальной мембраны. Структура, напоминающая базальную мембрану, формируется вокруг интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига)

семенников, миоцитов гладкой мышечной ткани, кардиомиоцитов и миосимпластов. При этом в молекулярном составе этих мембран есть вклад элементов мышечного генеза.

В системе организма существует множество клеточных форм, которые сочетают в себе как черты эпителиальных клеток, так и особенности соединительнотканых или мышечных клеточных элементов [27, 30, 34, 63, 64, 67, 68].

Например, миоэпителиальные клетки, входящие в состав желез кожи или слюнных желез, сочетают в себе фенотипические свойства эпителиальных и мышечных клеток. Так, например, миоэпителиальные клетки концевых отделов слюнных желез человека содержат как цитокератин, так и актин, свойственные мышечным элементам [30, 34, 63, 64, 67, 68]. При этом, являясь эпителиальными по генезу, они могут участвовать и в репаративной регенерации эпителиального пласта.

Фибробластоподобные клетки в стенке извитого семенного канальца, которые входят в состав гематотестикулярного барьера, способны создавать между собой различные механические контакты [27]. Однако фибробласты соединительной ткани, как правило, являются одиночными клетками. Для них не свойственно формирование межклеточных контактов.

Миоидные клетки в стенке извитого семенного канальца при формировании гематотестикулярного барьера также образуют различные механические межклеточные контакты [27]. Но формирование межклеточных контактов не свойственно гладкомышечным клеткам.

Вопрос об эпителиально-мезенхимальном переходе и обратном мезенхимально-эпителиальном переходе – это вопрос о наличии свойств устойчивости и стабильности у тканей.

Даже для стволовых клеток возможности их дифференцировки не беспредельны. Так, по мнению П.А. Дыбана [7], взгляды авторов, которые допускают возможность трансдифференцировки стволовых клеток дефинитивных тканей, не подкреплены убедительными экспериментальными доказательствами, исключая другие интерпретации полученных данных. Исследователь полагает, что в настоящее время нет никаких оснований подвергать ревизии классические представления о том, что все изменения тканей, в частности, процессы метаплазии, осуществляются только в пределах их гистобластических потенциалов, в рамках, определенных местом в гистогенетической классификации тканей (Н.Г. Хлопин, В.П. Михайлов).

Следует также отметить, что появившиеся в последние десятилетия сообщения о возможностях перепрограммирования клеток приводят к расшатыванию сложившихся классических представлений о стабильности

тканей и клеточных популяций. Согласно представлениям С. Яманака, с помощью несложных манипуляций с клеткой взрослого организма вполне возможно получить индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в любые другие клетки организма.

Таким образом, несмотря на большое число публикаций, посвященных проблеме эпителиально-мезенхимального перехода, эта концепция вызывает много дискуссионных вопросов и нуждается в дополнительной аргументации, дополнительном достаточном обосновании. Следует также отметить, что в последнее десятилетие интерес к проблеме эпителиально-мезенхимального перехода начал снижаться, о чем свидетельствует некоторое уменьшение числа публикаций по данной тематике.

При знакомстве с литературой, касающейся эпителиально-мезенхимального перехода, возникает много вопросов, в том числе следующие:

1. Действительно ли возможны эпителиально-мезенхимальный переход и мезенхимально-эпителиальный переход в физиологических условиях во взрослом организме или эти процессы могут возникать только при патологических состояниях организма (ткани)? Большинство публикаций по вопросу эпителиально-мезенхимального перехода выполнены на биологических объектах, возникающих в ходе патологических процессов.
2. Тождественны ли процессы эмбриональной дифференцировки тканей процессам их патологической трансформации?
3. Возможно ли использование классификации нормальных тканей интактных организмов для описания процессов в тканях, образующихся при патологических гистогенезах?
4. Существуют ли четко определенные тканевые группы, переход между которыми невозможен?
5. Обоснование закономерностей репаративных гистогенезов, основанное на эпителиально-мезенхимальном переходе, вступает в противоречие с концепцией стволовых клеток как структур, в значительной степени определяющих репаративные гистогенезы. Так, разве клетки фибробластического дифферона, которые сформировались в ходе репарации и которые по своему фенотипу отличаются от фибробластов, изначально расположенных в зоне повреждения, не могли возникнуть на основе пролиферации и цитодифференцировки соответствующих стволовых клеток и их потомков?
6. В качестве одного из признаков эпителиально-мезенхимального перехода называют наличие высокой подвижности эпителиальных клеток. Однако эти клетки

изначально обладают высокой подвижностью. Например, клетки эпителия желудка и кишечника в ходе физиологической регенерации покровного и железистого эпителия этих органов проходят за сутки несколько миллиметров. Например, клетки из области дна крипты перемещаются за этот срок на вершину ворсинки или из области шейки железы на поверхность желудка, либо в область дна железы. Другой пример такой подвижности – репаративная регенерация покровного эпителия кожи за счет эпителиоцитов концевых отделов и выводных протоков потовых желез. При этом эти клетки в процессе движения постоянно продолжают сохранять эпителиальный фенотип.

Заключение

Актуальной представляется постановка вопроса о том, является эпителиально-мезенхимальный переход естественным, необходимым атрибутом процесса эмбриональных и постнатальных морфо- и гистогенезов, либо одним из возможных вариантов процесса репаративных гистогенезов, либо концепция эпителиально-мезенхимального перехода является абстракцией, методическим приемом, рабочей гипотезой для объяснения ряда патологических процессов. Автор склоняется к истинности последнего предположения, не исключая того, что многие положения концепции эпителиально-мезенхимального перехода являются дискуссионными и нуждаются в дополнительном фактическом обосновании.

Список источников / References

1. Борисов И.Н. Дунаев П.В., Бажанов А.Н. Филогенетические основы тканевой организации животных. Новосибирск: Наука; 1986. Borisov IN, Dunaev PV, Bazhanov AN. Filogeneticheskie osnovy tkanevoi organizatsii zhivotnykh. Novosibirsk: Nauka; 1986 (In Russ.).
2. Войно-Ясенецкий В.В. Разрастание и изменчивость тканей глаза при его заболеваниях и травмах. Киев: Вища школа; 1979. Voino-Yasensetskii VV. Razrastanie i izmenchivost' tkanei glaza pri ego zabolevaniyakh i travmakh. Kiev: Vishcha shkola; 1979 (In Russ.).
3. Галишон П., Гертг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? Нефрология. 2013;17(4):9–16. Galishon P, Hertig A. Epithelial to Mesenchymal Transition as a Biomarker in Renal Fibrosis: are we ready for the Bedside. Nephrology. 2013;17(4):9–16 (In Russ.).
4. Герловин Е.Ш. Детерминация и пластичность тканей в нормальных, экспериментальных и патологических условиях. Архив анатомии. 1969;37(12):104–18. Gerlovina ES. Determinatsiya i plastichnost' tkanei v normal'nykh, eksperimental'nykh i patologicheskikh usloviyakh. Arkhiv anatomii. 1969;37(12):104–18 (In Russ.).
5. Данилов Р.К. Раневой гистогенез: гистогенетические основы. СПб.: Изд-во ВМедА; 2008. Danilov RK. Ranevoi gistogeneiz: gistogeneticheskie osnovy. Saint-Petersburg: Izd-vo VMedA; 2008 (In Russ.).
6. Данилов Р.К., Одинцова И.А. Гистогенетический анализ как основа для понимания механизмов реактивности, регенерации и патологии органов и систем. Вопросы морфологии тканей XXI века. 2018;37–39. Danilov RK, Odincova IA. Gistogeneticheskii analiz kak osnova dlya ponimaniya mekhanizmov reaktivnosti, regeneratsii i patologii organov i sistem. Voprosy morfologii tkanei XXI veka. 2018;37–9 (In Russ.).
7. Дыбан П.А. Трансдифференцировка стволовых клеток дефинитивных тканей: миф или реальность. Морфология. 2006;129(4):48. Dyban PA. Transdifferentsirovka stvolovykh kletok definitivnykh tkanei: mif ili real'nost'. Morphology. 2006;129(4):48 (In Russ.).
8. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамики тканей. Л.: Наука; 1986. Zavarzin AA. Trudy po teorii parallelizma i evolyutsionnoi dinamiki tkanei. Leningrad: Nauka; 1986 (In Russ.).
9. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода Е-кадгерина и виментина при разных иммуногистохимических вариантах карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2014;2(116):29–32. Zasadkevich YM, Brilliant AA, Sazonov SV. Features of expression of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and Vimentin in different immunohistochemical subtypes of breast cancer. Ural Medical Journal. 2014;2(116):29–32 (In Russ.).
10. Иванова В.Ф. Эпителий серозных оболочек. В кн.: Руководство по гистологии. Под ред. Р.К.Данилова. 2-е издание, испр. и доп. СПб: «СпецЛит»; 2011. Ivanova VF. Epiteli seroznykh obolochek. V kn.: Rukovodstvo po gistologii. Pod red. R.K.Danilova. 2-e izdanie, ispr. i dop. SPb: «SpetsLit»; 2011 (In Russ.).
11. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина; 1984. Klishov AA. Gistogeneiz i regeneratsiya tkanei. Leningrad: Meditsina; 1984 (In Russ.).
12. Кноппе А.Г. Эмбриональный гистогенез: морфологические очерки. Л.: Медицина; 1971. Knorre AG. Embrional'nyi gistogeneiz: morfologicheskie ocherki. Leningrad: Meditsina; 1971 (In Russ.).
13. Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Буньков К.В., Васин И.В., Снегур С.В. Комплексная морфологическая оценка эпителиально-мезенхимального перехода в карциномах молочной железы. Морфология. 2020;157(2–3):143. Mnikhovich MV, Bezuglova TV, Bunkov KV, Vasin IV, Snegur SV. Comprehensive Morphological Assessment of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Carcinomas. Morphology. 2020;157(2–3):143 (In Russ.).

14. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему. Морфологические ведомости. 2017;25(3):14–21.
Mnikhovich M, Vernigorodsky S, Bun'kov K. Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: modern view on the problem. Morphological Newsletter. 2017 Sep 30;25(3):14–21 (In Russ.).
15. Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Безуглова Т.В., Мидибер К.Ю., Загребин В.П., и др. Изменение экспрессии мембран-ассоциированных белков, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом при прогрессии рака молочной железы. Морфология. 2018;153(3):185–6.
Mnikhovich MV, Kakturskiy LV, Bezuglova TV, Midiber KYu, Zagrebina VP, et al. Changes in the expression of membrane-associated proteins related to epithelial-mesenchymal transition in breast cancer progression. Morphology. 2018;153(3):185–6 (In Russ.).
16. Михайлов В.П., Катинас Г.С. Об основных понятиях гистологии. Архив анатомии. 1977;73:11–26.
Mikhailov VP, Katinas GS. Ob osnovnykh ponyatiyakh gistologii. Arkhiv anatomii. 1977;73:11–26 (In Russ.).
17. Одинцова И.А., Данилов Р.К. Учение о тканях – основа гистологии как триединой учебной и научной дисциплины. Вопросы морфологии тканей XXI века. 2021;17–25.
Odintsova IA, Danilov RK. Teaching About Tissue - The Basis of Histology as a Triune of Educational and Scientific Discipline. Voprosy morfologii tkanei XXI veka. 2021;17–25 (In Russ.).
18. Пасечник Д.Г. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в генезе хронической болезни почек и почечно-клеточного рака (проблемы и перспективы). Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету. 2014;6:30–3.
Pasechnik DG. Rol' epiteliial'no-mezenkhimal'nogo perekhoda v geneze khronicheskoi bolezni pochek i pochechno-kletochnogo raka (problemy i perspektivy). Naukovii visnik mizhnarodnogo humanitarnogo universitetu. 2014;6:30–3 (In Russ.).
19. Полежаев Л.В. Регенерация и дедифференцировка. Архив анатомии. 1974;66(2):102–14.
Polezhaev LV. Regeneratsiya i dedifferentsirovka. Arkhiv anatomii. 1974;66(2):102–14 (In Russ.).
20. Полежаев Л.В. О дискуссии в учении о регенерацию. Архив анатомии. 1980;78(5):87–97.
Polezhaev LV. O diskussii v uchenii o regeneratsiyu. Arkhiv anatomii. 1980;78(5):87–97 (In Russ.).
21. Полежаев Л.В. Факторы регенерации нерегенерирующих органов и тканей. Вестник РАН. 2000;70(7):597–603.
Polezhaev LV. Faktory regeneratsii neregeneriruyushchikh organov i tkanei. Vestnik RAN. 2000;70(7):597–603 (In Russ.).
22. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный процесс в норме и патологии. Архив патологии. 2015;77(1):75–83.
Puchinskaya MV. Epiteliial'no-mezenkhimal'nyi protsess v norme i patologii. Arkhiv patologii. 2015;77(1):75–83 (In Russ.).
23. Репин В.С., Сабурина И.Н. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2006;1(3):64–72.
Repin VS, Saburina IN. Reversible Epithelio-Mesenchymal Transformations of Cells in Embryogenesis and Postnatal Tissue Regeneration. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2006;1(3):64–72 (In Russ.).
24. Светлов П.Г. 1959 (цит. по Герловин, 1959).
Svetlov PG. 1959 (tsit. po Gerlovin, 1959) (In Russ.).
25. Смирский В.Н. Регенерация и фиброз роговицы. Онтогенез. 2014;45(5):314–25.
Simirskii VN. Regeneration and Fibrosis of Corneal Tissues. Ontogenez. 2014;45(5):314–25 (In Russ.).
26. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.: Изд-во АН СССР; 1946.
Khlopin NG. Obshchebiologicheskie i eksperimental'nye osnovy gistologii. Moscow: Izd-vo AN SSSR; 1946 (In Russ.).
27. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Клетки Лейдига семенников позвоночных (онтогенез, ультраструктура, цитофизиология, факторы и механизмы регуляции). Оренбург: Изд-во ОрГМА; 2010.
Shevlyuk NN, Stadnikov AA. Kletki Leidiga semennikov pozvonochnykh (ontogenez, ul'trastruktura, tsitofiziologiya, faktory i mekhanizmy regul'yatsii). Orenburg: Izd-vo OrGMA; 2010 (In Russ.).
28. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2009 Jun 1;119(6):1438–49. doi: 10.1172/jci38019
29. Bard JBL, Hay ED, Meller SM. Formation of the endothelium of the avian cornea: A study of cell movement in vivo. Developmental Biology. 1975 Feb;42(2):334–61. doi: 10.1016/0012-1606(75)90339-5
30. Bilal H, Handra-Luca A, Bertrand JC, Fouret PJ. p63 Is Expressed in Basal and Myoepithelial Cells of Human Normal and Tumor Salivary Gland Tissues. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2003 Feb;51(2):133–9. doi: 10.1177/002215540305100201
31. Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, et al. The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nature Cell Biology. 2000 Jan 13;2(2):76–83. doi: 10.1038/35000025
32. Chaffer CL, Thompson EW, Williams ED. Mesenchymal to Epithelial Transition in Development and Disease. Cells Tissues Organs. 2007;185(1-3):7–19. doi: 10.1159/000101298
33. Chapman HA. Epithelial-Mesenchymal Interactions in Pulmonary Fibrosis. Annual Review of Physiology. 2011 Mar 17;73(1):413–35. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142225

34. Dardick I, Rippstein P, Skimming L, Boivin M, Parks WR, Dairkee SH. Immunohistochemistry and ultrastructure of myoepithelium and modified myoepithelium of the ducts of human major salivary glands: Histogenetic implications for salivary gland tumors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1987 Dec;64(6):703–15. doi: 10.1016/0030-4220(87)90173-3
35. Do TV., Kubba LA, Du H, Sturgis CD, Woodruff TK. Transforming Growth Factor-1, Transforming Growth Factor-2, and Transforming Growth Factor-3 Enhance Ovarian Cancer Metastatic Potential by Inducing a Smad3-Dependent Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Molecular Cancer Research*. 2008 May 1;6(5):695–705. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-07-0294
36. Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, Sgarra C, Antonaci S. Laminin-5 With Transforming Growth Factor- β 1 Induces Epithelial to Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2005 Nov;129(5):1375–83. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.055
37. Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *Journal of Cell Biology*. 1982 Oct 1;95(1):333–9. doi: 10.1083/jcb.95.1.333
38. Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, et al. Endothelial–Mesenchymal Transition in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010 Aug;43(2):161–72. doi: 10.1165/rcmb.2009-0031oc
39. Hay ED. Cytological studies of dedifferentiation and differentiation in regenerating amphibian limbs. In: *Regeneration*. Ed.: D. Rudnik. New York: The Ronald Press Co. 1962.
40. Hay ED. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In *Epithelial-Mesenchymal Interactions*; 18th Hahneemann Symposium (Eds. R. Fleischmajer & R.E. Billingham). Williams & Wilkins; Baltimore: 1968.
41. Hay ED. Theory for epithelial-mesenchymal transformation based on the “fixed cortex” cell motility model. *Cell Motility and the Cytoskeleton*. 1989;14(4):455–7. doi: 10.1002/cm.970140403
42. Hay ED. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Developmental Dynamics*. 2005;233(3):706–20. doi: 10.1002/dvdy.20345
43. Hay ED. An Overview of Epithelio-Mesenchymal Transformation. *Cells Tissues Organs*. 1995;154(1):8–20. doi: 10.1159/000147748
44. Hay ED, Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 1995 Oct 1;26(4):678–90. doi: 10.1016/0272-6386(95)90610-x
45. de Herreros AG, Peiró S, Nassour M, Savagner P. Snail Family Regulation and Epithelial Mesenchymal Transitions in Breast Cancer Progression. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2010 May 9;15(2):135–47. doi: 10.1007/s10911-010-9179-8
46. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial–mesenchymal transition during tumor progression. *Current Opinion in Cell Biology*. 2005 Oct;17(5):548–58. doi: 10.1016/j.ceb.2005.08.001
47. Jiang YG, Luo Y, He D, Li X, Zhang L, Peng T, et al. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of human prostate cancer induced by hypoxia-inducible factor-1 α . *International Journal of Urology*. 2007 Aug 29;14(11):1034–9. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01866.x
48. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Dec 15;112(12):1776–84. doi: 10.1172/jci200320530
49. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*. 2009 Jun 1;119(6):1420–8. doi: 10.1172/JCI39104
50. Kang P, Svoboda KKH. Epithelial-Mesenchymal Transformation during Craniofacial Development. *Journal of Dental Research*. 2005 Aug;84(8):678–90. doi: 10.1177/154405910508400801
51. Kida Y, Asahina K, Teraoka H, Gitelman I, Sato T. Twist Relates to Tubular Epithelial-Mesenchymal Transition and Interstitial Fibrogenesis in the Obstructed Kidney. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2007 Mar 19;55(7):661–73. doi: 10.1369/jhc.6a7157.2007
52. Kim K, Lu Z, Hay ED. Direct evidence for a role of β -catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT. *Cell Biol Int*. 2002;26(5):463–76. doi: 10.1006/cbir.2002.0901
53. Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe. *Am J Pathol*. 2009 May;174(5):1588–93. doi: 10.2353/ajpath.2009.080545
54. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014 Mar;15(3):178–96. doi: 10.1038/nrm3758
55. Li Y, Yang J, Dai C, Wu C, Liu Y. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Aug 15;112(4):503–16. doi: 10.1172/jci200317913
56. Meier S, Hay ED. Control of corneal differentiation by extracellular materials. Collagen as a promoter and stabilizer of epithelial stroma production. *Developmental Biology*. 1974 Jun;38(2):249–70. doi: 10.1016/0012-1606(74)90005-0
57. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704–15. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.027
58. Matsuda H. Endothelial Cells in Alkali-Burned Corneas. *Archives of Ophthalmology*. 1973 May 1;89(5):402–9. doi: 10.1001/archophth.1973.01000040404010
59. Medici D, Hay ED, Goodenough DA. Cooperation between snail and LEF-1 transcription factors is essential for TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Molecular Biology of the Cell*. 2006 Apr 1;17(4):1871–9. doi: 10.1091/mbc.e05-08-0767
60. Miner JH, Li C, Mudd JL, Go G, Sutherland AE. Compositional and structural requirements for laminin and basement membranes during mouse

- embryo implantation and gastrulation. Development. 2004 May 15;131(10):2247–56. doi: 10.1242/dev.01112
61. Nakajima A, Tanaka E, Ito Y, Maeno M, Iwata K, Shimizu N, et al. The expression of TGF- β 3 for epithelial-mesenchyme transdifferentiated MEE in palatogenesis. Journal of Molecular Histology. 2010 Oct 22;41(6):343–55. doi: 10.1007/s10735-010-9296-0
62. Ohta S, Suzuki K, Tachibana K, Tanaka H, Yamada G. Cessation of gastrulation is mediated by suppression of epithelial-mesenchymal transition at the ventral ectodermal ridge. Development. 2007 Dec 15;134(24):4315–24. doi: 10.1242/dev.008151
63. Ogawa Y. Immunocytochemistry of myoepithelial cells in the salivary glands. Progress in Histochemistry and Cytochemistry. 2003 Jan;38(4):343–426. doi: 10.1016/s0079-6336(03)80001-3
64. Redman RS. Myoepithelium of salivary glands. Microscopy Research and Technique. 1994 Jan 1;27(1):25–45. doi: 10.1002/jemt.1070270103
65. Robson EJ, Khaled WT, Abell K, Watson CJ. Epithelial-to-mesenchymal transition confers resistance to apoptosis in three murine mammary epithelial cell lines. Differentiation. 2006 Jun;74(5):254–64. doi: 10.1111/j.1432-0436.2006.00075.x
66. Sarrió D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, Cano A, Moreno-Bueno G, Palacios J. Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Relates to the Basal-like Phenotype. Cancer Research. 2008 Feb 15;68(4):989–97. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-2017.
67. Saveria AT, Gown AM, Zarbo RJ. Immunolocalization of three novel smooth muscle-specific proteins in salivary glands pleomorphic adenoma: assessment of the morphogenetic role of myoepithelium. Mod. Pathol. 1997 Nov;10(11):1093–100.
68. Scarpellini F, Marucci G, Foschini MP. Myoepithelial differentiations markers in salivary gland neoplasia. Pathologica. 2001;93(6):662–7.
69. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, Yang CQ, Kalluri R, Müller GA, et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. Kidney International. 2002 May;61(5):1714–28. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00333.x
70. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2006 Feb;7(2):131–42. doi: 10.1038/nrm1835
71. Waring GO, Labson PR, Rodrigues M. Clinical and pathologic alterations of Descemet's membrane with emphasis of endothelial metaplasia. Surv. Ophthalmol. 1974;18(5) 325–68.
72. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. Nature Medicine. 2012 Jul;18(7):1028–40. doi: 10.1038/nm.2807
73. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. Developmental Cell. 2008 Jun;14(6):818–29. doi: 10.1016/j.devcel.2008.05.009
74. Zagris N, Chung AE, Stavridis V. Entactin and laminin gamma1-chain gene expression in the early chick embryo. The International Journal of Developmental Biology. 2005;49(1):65–70. doi: 10.1387/ijdb.041812nz
75. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. Journal of Molecular Medicine. 2004 Mar 1;82(3):175–81. doi: 10.1007/s00109-003-0517-9
76. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. Journal of Clinical Investigation. 2009 Jun 1;119(6):1429–37. doi: 10.1172/jci36183
77. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of Endothelial to Mesenchymal Transition as a Source for Carcinoma-Associated Fibroblasts. Cancer Research. 2007 Nov 1;67(21):10123–8. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-3127

Информация об авторах

✉ Шевлюк Николай Николаевич – д-р. биол. наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета; ул. Советская, 6, Оренбург, 460000; Россия; k_histology@orgma.ru
https://orcid.org/0000-0001-9299-0571

Information about the authors

✉ Nikolai N. Shevlyuk – Doct. Sci. (Biol.), Prof., Professor of histology, cytology and embryology department of the Orenburg State Medical University; ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000; Russia; k_histology@orgma.ru
https://orcid.org/0000-0001-9299-0571

Статья поступила в редакцию 20.01.2023; одобрена после рецензирования 3.04.2023; принята к публикации 21.04.2023.
Submitted 20.01.2023; Revised 3.04.2023; Accepted 21.04.2023.