

3. Миронов А. А., Комиссарчик Я. Ю., Миронов В. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. 1995.
4. Онищенко Л. С., Гайкова О. Н., Гневашев Е. Н., Рашидов Н. А. Морфологические изменения в кожно-мышечном лоскуте при травматической плечевой плексопатии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». СПб., 2014. С. 201–203.
5. Рашидов Н. А., Онищенко Л. С., Яковлев Е. В., Климкин А. В. Особенности восстановления ультраструктуры седалищного нерва крыс после лечения экспериментальной невропатии ипидакрином // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы современной неврологии». СПб., 2009. С. 19.

*Русакова С. Э.*

### **ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТИЧЕСКОГО ДИФФЕРОНА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА В РЕГЕНЕРАЦИОННОМ ГИСТОГЕНЕЗЕ КОЖИ**

*Кафедра гистологии с курсом эмбриологии (заведующая – проф. И. А. Одинцова)  
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург,  
e-mail: rusakova-svetik@mail.ru*

---

Восстановление целостности кожных покровов после огнестрельного ранения является актуальной медико-биологической проблемой. Относительная биологическая устойчивость плотной неоформленной соединительной ткани дермы кожи к повреждающему воздействию огнестрельного снаряда (по сравнению с другими тканями), менее выраженные явления первичного некроза, наличие клеток, сохранивших жизнеспособность в зоне, прилегающей к раневому каналу, определяют соединительную ткань как «передний край» регенерации [2].

Проблема регенерации тканей кроме ее прикладного значения для практической медицины представляет и большой общегистологический интерес. Н. Г. Хлопин (1946) и его сотрудники внесли существенный вклад в разработку этой проблемы, обосновав нанесение дефекта ткани как один из методов экспериментальной гистологии для выяснения гистобластических потенций и детерминированности тканей.

Весь фактический материал, полученный школой академика Н. Г. Хлопина, подтверждает одно из правил регенерации, а именно, что в процессе регенерации каждая ткань производит себе подобную, при этом детерминационные механизмы играют главную роль.

Анализ литературных данных, характеризующих восстановление экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани после повреждения показал, что они очень скудны. В основном исследуется «поведение» клеток, их взаимоотношения и взаимное влияние в культуре тканей и *in vivo*. Подробная морфологическая и биохимическая характеристика состояния волокнистого компонента и интегративно-

буферной метаболической среды (основного вещества) представлена в работе Н. П. Омеляненко и Л. И. Слуцкого [8], где приводится количественная характеристика экстрацеллюлярного матрикса разных соединительных тканей [7]. Однако нет количественных данных, описывающих изменения клеточного состава и экстрацеллюлярного матрикса, гистотопографию волокнистого компонента соединительных тканей кожи в динамике заживления после огнестрельного ранения.

Цель работы — дать количественную оценку процессам пролиферации состояния и жизнеспособности межклеточного вещества на этапах регенерационного гистогенеза кожи после огнестрельного повреждения.

**Материалы и методы исследования.** Исследование регенерации кожной раны проводили на модели огнестрельной раны кожи спины крысы. Эксперимент проводился на 27 белых беспородных крысах массой 150–200 г. Огнестрельное ранение наносили под эфирным ингаляционным наркозом, в складку кожи спины каудальнее межлопаточной области из пистолета Марголина пулей калибра 5,6 мм в упор через 15–20 слоев марли.

Для световой микроскопии брали кусочки из области, непосредственно прилежащей к зоне дефекта входной и выходной огнестрельной раны. Взятие материала проводилось через 6 ч, 24 ч, 3, 6, 15 и 25 суток от начала опыта (по 3 животных на каждый срок).

Использовались методы гистоавтордиографии, световой, поляризационной микроскопии, цитофотометрии. Все исследования проводились с учетом гистотопографии кожи от базальной пластинки эпидермиса и удаленности от раневого канала. Цифровой материал обрабатывался стандартными статистическими методами. По результатам измерений строили графики и гистограммы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования о закономерностях регенерационного гистогенеза соединительной ткани кожи в условиях экспериментального огнестрельного повреждения соответствуют гистогенетическому и клеточно-дифференциальному подходу к проблеме регенерации, согласно которому ведущую роль в восстановительном процессе играют закономерности нормального гистогенеза, определяющие развитие и состояние тканей до повреждения.

Главным вопросом при регенерации эпителия и соединительных тканей кожи является вопрос об источниках образования новых гистологических структур. Стремительное накопление клеток фибробластического дифферона в грануляционной ткани при относительно редко встречающихся митозах фибробластов нуждается в объяснении. По классическим литературным данным, источниками возникновения «раневых фибробластов» являются: сохранившие жизнеспособность «местные» фибробласты, периваскулярные клетки и потомки стволовой стромальной клетки [2, 6].

В эпидермисе интактной кожи индекс меченых ядер (ИМЯ) клеток росткового слоя составляет  $0,8 \pm 0,2 \%$ , в эпителии волосяных влагалищ —  $0,24 \pm 0,07 \%$  [1, 5]. В соединительных тканях интактной кожи меченые клетки обнаруживаются только в гиподерме и составляют  $0,4 \pm 0,1 \%$ .

При поляризационно-оптическом и цитофотометрическом исследованиях интактной кожи во фронтальной плоскости среза выявляются два пика максимума оптической анизотропии: первый на глубине 100 мкм, второй — на глубине 250–300 мкм

от базальной пластинки (БП) эпидермиса (рис. 1). В субэпидермальной области, образованной тонким слоем рыхлой соединительной ткани, пучки коллагеновых волокон ориентированы под углом 25–300 к БП и имеют низкую степень оптической анизотропии по сравнению с толстыми коллагеновыми волокнами глубоких слоёв сетчатого слоя дермы [3, 5]

Цитофотометрическое исследование оптической плотности белков в дерме интактной кожи выявило, что на глубине до 300 мкм от БП эпидермиса показатель равен 0,252 отн. ед., на глубине 300–600 мкм – 0,267 отн. ед., а на глубине более 600 мкм – 0,133 отн. ед. (рис. 2).

В исследовании процессов пролиферации [1, 5] клетки, меченные  $H^3$  тимидином, впервые обнаруживаются через 24 часа после ранения в эпителии волосяных влагалищ в радиусе 3 мм от зоны некроза (перинекротической области). Индекс меченых ядер (ИМЯ) составляет  $42,0 \pm 0,2 \%$ . В соединительной ткани впервые меченые клетки регистрировались на этот же срок, но в глубоких слоях гиподермы [9] ИМЯ –  $3,4 \pm 0,6 \%$ . Клетки, находящиеся в S-периоде клеточного цикла, больше нигде не наблюдались.

Огнестрельное ранение приводит к глубоким деструктивным изменениям межклеточного вещества гистиона соединительной ткани в перинекротической области [4, 10]. Содержание суммарного белка в дерме увеличивается по сравнению с контролем с 3-х по 6-е сутки эксперимента, а затем начинает снижаться вплоть до 25-х суток (см. рис. 2). Увеличение суммарного белка связано с фазой воспаления и началом пролиферативной фазы. Снижение белка связано с постепенным переходом фазы воспаления в фазу пролиферации и дифференциации с образованием незрелого рубца и его адаптивной перестройкой, которая никогда не приводит к образованию органотипической структуры кожи.

К 3-м суткам после ранения происходит увеличение пролиферативной активности. ИМЯ кератиноцитов росткового слоя эпидермиса (1,5–5,5 мм от зоны некроза) составляет  $43,3 \pm 0,5 \%$ , эпителиа волосяных влагалищ  $39,4 \pm 0,4 \%$  соответственно. В субэпителиальной соединительной ткани дермы кожи на этот срок ИМЯ равняется  $10,9 \pm 2,5 \%$  в глубоких слоях в области кожной мышцы –  $17,3 \pm 1,6 \%$  [9].

На 6-е сутки ИМЯ росткового слоя эпидермиса составляет  $12,1 \pm 0,3 \%$  (на 30 % ниже, чем на 3-и сутки) и на 50 % ниже, чем ИМЯ эпителиоцитов волосяных влагалищ –  $64,1 \pm 0,5 \%$  на этот же срок. В соединительной ткани перинекротической области ИМЯ клеток фибробластического дифферона по глубине кожи отличается незначительно и составляет около 10 %.  $H^3$  тимидин включается как в свободные фибробласты, так и в периваскулярные клетки. Число меченых периваскулярных клеток в грануляционной ткани в 1,5–1,7 раза больше, чем в перинекротической области раны. Сходные результаты по исследованию пролиферативной активности клеток тканей кожи мышей после повреждения методом иммуногистохимического анализа получены в работе М. Н. Чепурненко [11].

Исследования процесса пролиферации в репаративном регенерате, который начинает формироваться с 3-х суток и представлен «провизорным» гипертрофированным эпителием и грануляционной тканью, показали, что в ростковом слое эпидермиса ИМЯ равен  $24,1 \pm 2,0 \%$ . В грануляционной ткани тетраплоидными являются  $7,4 \pm 0,6 \%$  клеток фибробластического дифферона. Следует отметить,

что ДНК-синтезирующие фибробласты локализуются преимущественно в поверхностных слоях. Доля меченых периваскулярных клеток кровеносных сосудов, растущих перпендикулярно базальной пластинке эпидермиса, составляет во входной ране 46,6 %, в выходной — 38,6 %, что в 1,5–1,75 раза выше доли периваскулярных клеток дермы перинекротической области раны.

В последнее время в литературе появились сведения, авторы которых приводят данные об эктодермальном происхождении части фибробластов, особенно так называемых активных фибробластов, участвующих в образовании волокон межклеточного вещества. Высказывается мнение о возможности некоего эпителиально-мезенхимального превращения (перехода) [19].

Программа эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition, EMT) или иначе трансдифференциации [12, 13] состоит в том, что эпителиальные клетки утрачивают характерные для них полярность и взаимную адгезию, дезинтегрируются межклеточные контакты (десмосомы), благодаря которым клетки могли образовывать организационные слои или пласты. В окружении экстрацеллюлярного матрикса клетки обретают изолированность и относительную подвижность, свойственную большинству мезенхимальных клеток. Исследуются факторы роста и молекулярные механизмы, запускающие эпителио-мезенхимные переходы [15, 16, 17]. Главным пусковым фактором молекулярных механизмов трансдифференциации (как и при дифференциации фиброцитов) называют сигнальные молекулы суперсемейства TGF- $\beta$  [21]. Под воздействием TGF- $\beta$  возникает последовательность сигнальных реакций, которые обеспечивают ремоделирование цитоскелета. Кератиновая сеть, связанная с гемидесмосомами эпителиальных клеток, замещается сетью волокон, богатых виментином, которые соединяются с образующимися фокальными контактами, обеспечивающими взаимодействие клеток с экстрацеллюлярным матриксом [14]. В наших исследованиях эпителиомезенхимальные трансформации не обнаружены.

В результате индуцируемых TGF- $\beta$  интрацеллюлярных взаимодействий, в которых принимают участие многие другие белки — трансмиттеры сигналов и факторы транскрипции, изменяется экспрессия столь многих генов, что происходит радикальное изменение фенотипа эпителиальных клеток. Это названо изменением «транскриптомы» (это понятие производное от понятия «геном», объединяет все транскрипты генов, образующихся в клетке) [18]. Фенотип становится фибробластоподобным («фибробластоподобным») или приобретает черты фенотипа миофибробластов [20]. Самое существенное следствие при этом — трансдифференцированные клетки начинают экспрессию коллагенов I и III типов и других макромолекулярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Прошедшие эпителиально-мезенхимный переход фибробласты сохраняют определенные фенотипические признаки своих предшественников. Эти данные, по мнению авторов, подтверждают значение эпителиально-мезенхимного перехода как одного из факторов фенотипической гетерогенности фибробластического дифферона.

В соответствии с теорией эволюционной детерминированности четырех тканевых систем (А. А. Заварзин, Н. Г. Хлопин), генетической системой тканей Н. Г. Хлопина, клеточно-дифферонной организацией гистогенеза (С. И. Щелкунов,

А. А. Клишов, Р. К. Данилов) невозможно преобразование клеток ткани, возникшей из одного эмбрионального зачатка, в клетки ткани, возникшей из иного эмбрионального зачатка. По мнению большинства гистологов-эволюционистов, никаких гистогенетических предпосылок для эпителино-мезенхимальных «переходов» не существует.

В настоящее время экспериментально доказано существование трех разновидностей эпидермальных стволовых клеток. В эпидермисе обнаружены только клетки первой разновидности, которые, участвуя в регенерации эпидермиса, дают начало клеткам эпидермальной пролиферативной единицы. В бугорках наружных волосяных влагалищ (под устьем выводных протоков сальных желез) имеются все три разновидности стволовых клеток: первой, дающей начало клеткам эпидермиса, второй, являющейся источником развития волоса, и третьей, служащей источником развития эпителиоцитов наружного волосяного влагалища. Вспышка пролиферативной активности эпителиоцитов наружного волосяного влагалища, регистрируемая Г. Я. Графовой [1] на 3-и (ИМЯ  $39,4 \pm 0,4$ ) и 6-е (ИМЯ  $64,1 \pm 0,5$ ) сутки после

огнестрельного повреждения методом гистоавторадиографии, совпадает с результатами работы М. Н. Чепурненко [11], которая методом иммуногистохимического анализа на 3-и сутки заживления кожи мышей обнаружила  $37 \pm 8 \%$ , а на 6-е сутки —  $70 \pm 0,5 \%$  PCNA-позитивных клеток среди эпителиоцитов наружных волосяных влагалищ. Возникает вопрос, какие стволовые клетки вступают в процесс

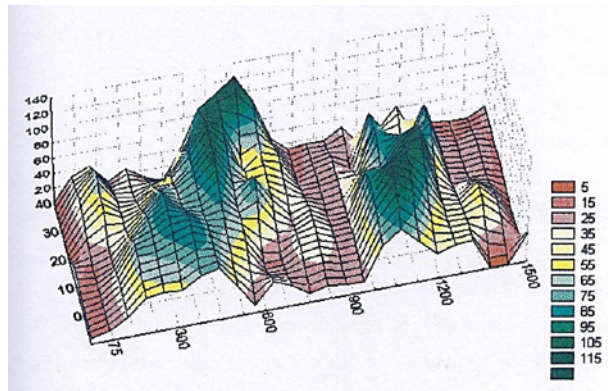


Рис. 1. Трехмерная диаграмма оптической анизотропии коллагеновых волокон кожи спины интактной крысы.

По оси X — расстояние от базальной мембраны эпидермиса (мкм), по оси Y — угол поворота анализатора градусы), по оси Z и по цветовой шкале — величина оптической анизотропии (отн. ед.)

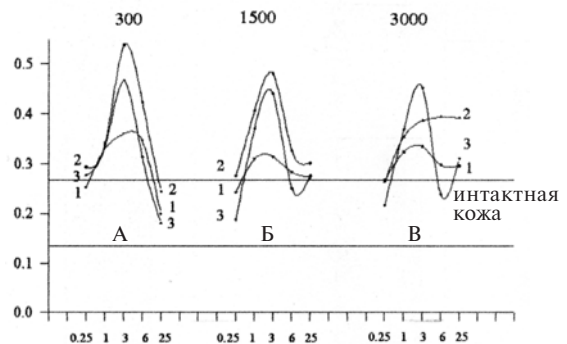


Рис. 2. Динамика изменения оптической плотности белков коллагеновых волокон соединительной ткани дермы перинекротической области входной огнестрельной раны кожи крысы.

По оси: абсцисс — сроки опыта (сутки); ординат — оптическая плотность (отн. ед.). Графики А, Б, В — измерения на расстоянии 300, 1500, 3000 мкм от зоны некроза. Графики 1, 2, 3 — соответственно измерения на глубине 0-300, 300-600, 600 и более мкм от базальной мембраны эпидермиса



пролиферации? Все три или какая-то одна? По нашим наблюдениям, в регенерате к концу сроков заживления (25-е сут) не регистрировалось образование новых производных кожи (волос, сальных и потовых желёз). Отсутствие в регенерате волос, сальных и потовых желез позволяет предположить, что стволовые клетки второго и третьего типов либо не участвовали в процессе пролиферации, либо они дифференцировались в направлении образования эпителиоцитов эпидермиса для обеспечения быстрого закрытия раневого дефекта. Можно предположить, что места расположения стволовых клеток для эпителия (базальный слой эпидермиса и бугорки наружных волосяных влагалищ, располагающиеся под устьем выводных протоков сальных желез) являются не только нишами стволовых тканевых клеток эпидермиса и его производных, но и местом нахождения стволовых стромальных клеток (или, как принято их называть международным обществом клеточной терапии, — мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (ММСК)). Способность клеток Лангерганса (эпидермальных макрофагов), клеток Меркеля, внутриэпидермальных лимфоцитов к трансэпителиальной миграции ни у кого не вызывает сомнения. Возможно, что эпителио-мезенхимные переходы не связаны с трансдифференцировкой эпителиоцитов в фибробласты, а имеет место пролиферация стволовых клеток — предшественников фибробластов, располагающихся в особых «нишах» среди эпителиоцитов базального слоя эпидермиса или в «нишах» среди базальных эпителиоцитов в бугорках наружных волосяных влагалищ. Дивергентная дифференцировка этих предшественников затем приводит к образованию двух популяций фибробластов: фибробластов — продуцентов межклеточного вещества и миофибробластов, участвующих в контракции раны. Феномен стремительного увеличения количества клеток фибробластического дифферона в грануляционной ткани, вероятно, связан не только с пролиферацией и центростремительной миграцией малодифференцированных фибробластов, периваскулярных клеток, гематогенных стволовых предшественников фибробластов, но и с пролиферацией и миграцией предшественников фибробластов, располагающихся в вышеописанных «нишах». Подбор достоверных специфических маркеров и поиск критериев для идентификации этих клеток позволит решить этот интересный и во многих аспектах спорный вопрос.

Результаты поляризационно-оптического и цитофотометрического исследования состояния коллагеновых волокон межклеточного вещества свидетельствует, что на ранних сроках регенерационного гистогенеза тинкториальные свойства волокон изменены. Оптическая плотность белков межклеточного вещества увеличена до 3-х суток как результат нарушения микроциркуляторного русла и уменьшения оптической анизотропии коллагеновых волокон, которая не связана с заметной переориентировкой волокон, а является следствием бокового удара, возникающего при прохождении огнестрельного снаряда (см. рис. 2). Со снижением воспалительной реакции с 3-х по 6-е сутки связано уменьшение оптической плотности белков межклеточного вещества соединительной ткани. Низкая степень оптической анизотропии, регистрируемая в различных участках перинекротической области кожи с 6 часов до 3-х суток регенерационного гистогенеза, по-видимому, свидетельствует об отсроченных изменениях оптических свойств волокон, а возможно, и их гибели в связи с центробежным и отсрочен-

ным во времени распространением повреждающего воздействия огнестрельного снаряда.

На 6-е сутки после ранения раневой канал заполняется грануляционной тканью. Результаты поляризационно-оптического исследования свидетельствуют, что оптические свойства коллагеновых волокон формирующегося регенерата значительно отличаются от свойств волокон интактной кожи. Сканирование регенерата показало, что волокна имеют низкие значения степени оптической анизотропии — в 2–2,5 раза меньше, чем в интактной коже. Максимумы в субэпидермальной и глубокой частях отсутствуют, это свидетельствует об одинаковой толщине волокон в разных частях грануляционной ткани. Оптическая плотность белков уменьшается по сравнению с ранними сроками, но остается выше контроля, то есть воспалительная реакция и нарушения микроциркуляции сохраняются к этому сроку.

Сравнение общего характера динамики изменения оптических свойств коллагеновых волокон входной и выходной огнестрельной раны показало, что этот процесс протекает сходно в обоих случаях. Незначительные отличия максимумов оптической плотности белков и значений оптической анизотропии зависят от описанных выше особенностей поражающего воздействия огнестрельного снаряда, связанных с тем, что ранение производилось в складку кожи выстрелом в упор, поэтому максимум разрушающей энергии пришелся на ткани входной раны и гиподерму выходной раны. Увеличение оптической плотности белков коллагеновых волокон, связанное с образованием коллагена «раневыми фибробластами» и формированием коллагеновой основы кожи, регистрируется на 6-е сутки опыта в глубоких слоях кожи только входной раны. В гиподерме выходной раны отмечается наличие осложнений в виде гнойников и лейкоцитарной инфильтрации. Эти осложнения, вероятно, влияют на пролиферацию (индекс меченых ядер в выходной ране в 1,5–2 раза выше чем во входной ране на этот срок) и дифференцировку клеток фибробластического ряда, что не расходится с имеющимися литературными и клиническими данными о том, что заживление выходной раны чаще всего идет по патологическому пути.

Для адаптивной фазы регенерационного гистогенеза соединительной ткани кожи характерно увеличение в регенерате клеток ведущего фибробластического дифферона и постепенное снижение (к 25-м суткам) внутридифферонной гетероморфии, преобладающими формами становятся зрелые фиброциты. Оптическая плотность и оптическая анизотропия белков коллагеновых волокон регенерата не достигает контрольного уровня. Регенерат представлен тонкими незрелыми коллагеновыми волокнами, ориентированными параллельно поверхности кожи. Следовательно, к 25-м суткам адаптационные процессы не завершились, регенерат окончательно не сформирован.

Поляризационно-оптическое и цитофотометрическое исследование коллагеновых волокон соединительнотканной основы кожи при заживлении огнестрельной раны показало, что на всех этапах заживления оптические свойства волокон и оптическая плотность белков отличаются от свойств волокон интактной кожи. Изменение степени оптической анизотропии волокон в ранние сроки после повреждения связано с повреждающим воздействием огнестрельного снаряда. Низкая степень анизотропии волокон соединительнотканного регенерата

свидетельствует об их незрелости, отличии их химического состава от волокон интактной кожи. Характер изменения оптической плотности белков в течение регенерационного гистогенеза соединительной ткани кожи показывает, что до 15-х суток опыта в большинстве участков идет накопление белка, а к 25-м суткам происходит уменьшение его количества (рис. 2).

Изменение оптических свойств волокон и содержания белка в разных частях регенерата может служить одним из критериев оценки течения восстановительного процесса.

Таким образом, регенерационный гистогенез соединительной ткани в огнестрельной ране характеризуется рядом морфофункциональных особенностей. В частности, поврежденная ткань полностью не реализует свои восстановительные свойства, не формирует дефинитивные структуры исходного тканевого состава и свои производные в те сроки, которые исследовались. В регенерате дериватов кожи нами не наблюдалось, а сведения, встречающиеся в литературе об органотипической регенерации кожи, можно трактовать как результат втягивания в область регенерата волос неповрежденной кожи в результате раневой контракции. Органотипическая регенерация кожи и восстановление производных эпидермиса, по-видимому, возможны, но не при огнестрельном её повреждении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Графова Г. Я.* Регенерация эпидермиса после огнестрельного ранения кожи // *Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии: гистогенез и регенерация тканей.* Труды Военно-медицинской академии / Под ред. Р. К. Данилова. СПб.: ВМедА, 2004. Т. 257. С. 68–76.
2. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА, 2008.
3. *Данилов Р. К., Гололобов В. Г., Русакова С. Э.* Поляризационно-оптический метод исследования коллагеновых волокон интактной и регенерирующей волокнистой соединительной и костной тканей // *Морфология.* 1997. Т. 112. № 4. С. 83–86.
4. *Данилов Р. К., Одинцова И. А., Григорян Б. А. и др.* Гистионная организация ткани в ходе регенерационного гистогенеза. Материалы IX Конгресса международной ассоциации морфологов. Бухара, 14–17 мая 2008 г. // *Морфология.* 2008. Т. 133. Вып. 2. С. 38–39.
5. *Данилов Р. К., Одинцова И. А., Мурзабаев Х. Х. и др.* Методы оценки жизнеспособности клеток и тканей при моделировании огнестрельной кожно-мышечной раны и костных переломов // *Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии: Гистогенез и регенерация тканей.* Труды Военно-медицинской академии. / Под ред. Р. К. Данилова. СПб.: ВМедА, 2004. Т. 257. С. 48–66.
6. *Данилов Р. К., Хилова Ю. К., Русакова С. Э.* Морфофункциональные особенности регенерации соединительной ткани дермы крыс после огнестрельного повреждения // *Морфология.* 1997. Т. 111. № 1. С. 70–74.
7. *Омельяненко Н. П., Жеребцов Л. Д., Хорошков Ю. А.* Особенности пространственной организации коллагеновых волокон ахиллова сухожилия человека // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1983. Т. 84. № 8. С. 77–82.



8. *Омельяненко Н. П., Слуцкий Л. И.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Том I / Под ред. академика РАН и РАМН С. П. Миронова. М.: Издательство «Известия», 2009.
9. *Русакова С. Э., Графова Г. Я.* Сравнительная характеристика пролиферации эпителия и соединительной ткани кожи крыс после огнестрельного повреждения // Вопросы морфологии XXI века. Сб. науч. тр. к 80-летию со дня рождения Алексея Андреевича Клишова / Под ред. Р. К. Данилова, С. В. Костюкевича, И. А. Одинцовой. СПб.: ДЕАН, 2010. С. 152–159.
10. *Хилова Ю. К., Григорян Б. А., Русакова С. Э. и др.* Современные представления о процессах посттравматической регенерации тканей кожи // Материалы докладов X конгресса Международной ассоциации морфологов, г. Ярославль, 29–30 сентября, 2010 // Морфология. 2010. Т. 137. Вып. 4. С. 205.
11. *Чепурненко М. Н.* Пролиферативная активность клеток тканей кожи в регенерационном гистогенезе. Вопросы морфологии XXI века. Сб. науч. тр. к 80-летию со дня рождения Алексея Андреевича Клишова / Под ред. Р. К. Данилова, С. В. Костюкевича, И. А. Одинцовой. СПб.: ДЕАН, 2010. С. 185–189.
12. *Iwano M. P., Plieth D., Danoff T. M. et al.* Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 119. № 3. P. 341–350.
13. *Kalluri R., Neilson E. G.* Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 112. № 12. P. 1776–1784.
14. *Kokkinos M. I., Wafai R., Wong M. K. et al.* Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer – observations in vitro and in vivo // Cells Tissues Organs. 2007. Vol. 185. P. 191–203.
15. *Konradi S., Yasmin N., Haslwanter D. et al.* Langerhans cell maturation is accompanied by induction of N-cadherin and the transcriptional regulators of epithelial-mesenchymal transition ZEB1/2 // Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44. № 2. P. 553–560.
16. *Kong W., Li S., Liu C. et al.* Epithelial-mesenchymal transition occurs after epidermal development in mouse skin // Exp. Cell Res. 2006. Vol. 12. № 19. P. 3959–3968.
17. *Stoll S. W., Rittié L., Johnson J. L., Elder J. T.* Heparin-binding EGF-like growth factor promotes epithelial-mesenchymal transition in human keratinocytes // J. Invest. Dermatol. 2012. Vol. 132. № 9. P. 2148–2157.
18. *Venkov C. D., Link A. J., Lennings J. L. et al.* A proximal activator of transcription in epithelial-mesenchymal transition // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 2. P. 482–491.
19. *Wynn T. A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // J. Pathol. 2008. Vol. 214. P. 375–87.
20. *Yang L., Hashimoto K., Tohyama M. et al.* Interactions between myofibroblast differentiation and epidermogenesis in constructing human living skin equivalents // Dermatol Sci. 2012. Vol. 65. № 1. P. 50–57.
21. *Zavadil J., Böttinger E. P.* TGF- $\beta$  and epithelial-to-mesenchymal transitional // Oncogene. 2005. Vol. 24. P. 5764–5774.