

*Русакова С. Э., Бирин В. В., Камардин Е. В.*

## **МЕЗЕНХИМА, ЭПИТЕЛИИ И «ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ПЕРЕХОДЫ»**

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

---

В последние десятилетия в научном сообществе происходит настоящий бум в области изучения так называемых «эпителиально-мезенхимальных переходов» (ЭМП). При введении ключевого слова «Epithelial-mesenchymal transition» поисковая система Pubmed дает ссылки более чем на 17 500 англоязычных источников, в последние годы стали появляться работы на русском языке, но они малочисленны. В 2015 году в «Архиве патологии» вышел обзор М. В. Пучинской [9], где довольно подробно отражаются все направления изучения этого процесса. Изучением ЭМП занимаются морфологи, эмбриологи, патогистологи, цитологи, иммунологи, биохимики, генетики и молекулярные биологи [11, 12, 13, 16, 18, 28]. Имеются работы, посвященные исследованию клинического значения ЭМП [24]. Большинство научных работ поддержаны различными грантами, что косвенно свидетельствует об их востребованности и актуальности этой темы.

Позволим себе заметить сразу, что общепринятый термин «Epithelial-mesenchymal transition» с точки зрения эволюционной гистологии и учения о тканях неудачен. В самом названии этого процесса подразумевается возможность перехода дифференцированной эпителиальной ткани в эмбриональный зачаток — мезенхиму, что, с точки зрения классической гистологии, является недопустимым фактом. Многообразие понятий, неоднозначный перевод их на русский язык, надуманные классификации — всё это приводит к путанице, непониманию, порой просто вводит в заблуждение, особенно начинающих исследователей. Всё вышеизложенное вызвало желание разобраться с так называемыми «эпителиально-мезенхимальными переходами», что и является целью данной работы.

Эпителиальные ткани (эпителии) обладают рядом общих свойств: состоят только из клеток, которые при помощи адгезионных контактов интегрируются в пласты клеток; эпителии всегда располагаются на базальной мембране, которая является производным как эпителия, так и подлежащей рыхлой соединительной ткани; между клетками эпителия нет (или очень мало) межклеточного вещества и сосудов; клетки однослойных эпителиев обладают гетерополярностью; для многослойных эпителиев характерна вертикальная анизоморфия. Эпителии строго детерминированы. В соответствии с гистогенетической классификацией Н. Г. Хлопина и органоспецифической классификацией А. А. Заварзина различают всего пять типов эпителиев, источником развития которых являются различные эмбриональные зачатки. Невозможен в норме переход эпителия одного гистогенетического типа в эпителий другого гистогенетического типа, метаплазия эпителиев допускается только для эпителиев, развивающихся из одного эмбрионального зачатка.

Термин «мезенхима» (от греч. *mesos* – средний и *enchyma* – заполняющая масса) был предложен братьями Гертвигами в 1881 году. Мезенхима – полипотентный эмбриональный зачаток (по данным других авторов – эмбриональная ткань). Различают энтомезенхиму, клеточные элементы которой образуются в процессе дифференцировки дерматома, склеротома, париетального и висцерального листков спланхнотома, и эктомезенхиму, источником развития клеток которой является ганглиозная пластинка (нервный гребень). Отростчатые подвижные аполярные клетки мезенхимы и межклеточная жидкость составляют внутреннюю среду зародыша. Мезенхима, как известно, существует только в эмбриональный период развития человека и полностью расходуется в эмбриогенезе, а после рождения в организме человека остаются только некоторые малодифференцированные (полипотентные) клетки в составе рыхлой соединительной ткани – адвентициальные клетки, способные дивергентно дифференцироваться в различных направлениях (фибробластическом, хондробластическом, остеобластическом, адипобластическом), но в пределах одной тканевой системы [3, 4].

Эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) в англоязычной литературе называют временную утрату клетками эпителиального фенотипа и временное приобретение ими фенотипа мезенхимальных клеток, для увеличения миграционной способности этих клеток в эмбриогенезе, инвазивности в опухолевом росте и при фиброзировании тканей. Термин «эпителиально-мезенхимальный переход» был утвержден научным сообществом в 2007 году в Польше и в марте 2008 года Cold Spring Harbor Laboratories [18], также было предложено выделить три различных типа ЭМП.

Возникновение понятия «ЭМП» имеет свою историю. Первоначально как отечественные, так и иностранные исследователи говорили об эпителиально-соединительнотканном взаимодействии, затем в 1968 году выходит работа Элизабет Хей (E. D. Hay, 1968, 1995, 2005) [15], в которой миграцию клеток эпибласта куриного эмбриона в процессе гаструляции и формирования зародышевых листков и эмбриональных зачатков, а также миграцию клеток нервного гребня предложено назвать термином «эпителиально-мезенхимальная трансформация». Под «эпителиально-мезенхимальной трансформацией» Э. Хэй подразумевала изменение эпителиоподобного фенотипа клеток, компактно интегрированных в составе эпибласта, на фенотип мигрирующих (дезинтегрированных) фибробластоподобных клеток. Впоследствии этот процесс стали называть трансдифференцировкой, а после описания обратного процесса, так называемой «мезенхимо-эпителиальной трансформации», было решено использовать термин «transition» (переход), который, по мнению ученых, наиболее полно отражает обратимый характер этого процесса. Описанный E. D. Hay ЭМП в эмбриогенезе стали считать ЭМП 1-го типа.

Второй тип ЭМП [2, 14, 17, 19, 29] наблюдается при заживлении ран и фиброзировании тканей таких органов, как почка, печень, легкие. Интересно, что в работе Каллури и соавторов [18] даже приводятся количественные данные, демонстрирующие вклад фибробластов различного генеза в формирование соединительной ткани при фиброзе почки у мышей. По сведениям авторов, 12 % фибробластов имеют костномозговое происхождение, около 30 % образуются че-

рез ЭМП клеток эпителия почечных канальцев и 35 % фибробластов получается в результате эндотелиально-мезенхимального перехода [18]. Однако четких доказательств авторы не приводят, и трудно понять, как именно они установили, что 30 % клеток до того, как стать фибробластами, были эпителиоцитами почечных канальцев.

Выделяют полный ЭМП и частичный ЭМП. Миграцию в эмбриогенезе группы клеток, объединенных в один пласт, а также движение эпителиального пласта в процессе эпителизации раны относят к частичному эпителиально-мезенхимальному переходу, в противоположность так называемому полному ЭМП, когда мигрируют отдельные клетки. В литературе нам не встречались микрофотографии гистологических препаратов, демонстрирующие отделение эпителиоцитов и выход их через базальную мембрану эпителия при фиброзировании почек или легких. Некоторые авторы критически относятся к идее ЭМП, в частности, при почечном фиброзе, одним из их аргументов является наличие неточностей в проведении исследований и в сомнительной интерпретации полученных результатов [21]. Отсутствие единой точки зрения среди научного сообщества свидетельствует, что вопрос окончательно еще не решен. Возможно, необходимо создать специальные экспериментальные модели, подобрать специфические маркеры, так как на биопсийном материале при почечном фиброзе невозможно достоверно и точно установить природу коллагенсинтезирующих клеток.

Наибольший клинический интерес представляет третий тип ЭМП, который встречается при опухолевой прогрессии [22, 27]. Отмечается, что молекулярные механизмы, регулирующие ЭМП в опухолях, сходны с молекулярными механизмами в эмбриогенезе. В литературе чаще всего встречается описание ЭМП при раке молочной железы. ЭМП опухолевых клеток осуществляется в несколько этапов. Инициацией ЭМП является получение клеткой сигнала извне на специальный рецептор (индукция появления этого сигнала может быть разнообразной, воспаление в том числе), затем происходит перестройка активности генов и изменение синтеза белков. Постепенно снижается или полностью прекращается синтез белков клеточной адгезии (кадгеринов) и начинается синтез ряда других белков, изменяющих цитоскелет клетки. Иницированная клетка дезинтегрируется из пласта клеток, разрушает с помощью различных металлопротеиназ базальную мембрану и мигрирует в подлежащую рыхлую соединительную ткань, при этом временно приобретает фибробластоподобный вид. Затем клетки (опухолевые) могут проникнуть в лимфатические или кровеносные сосуды, по которым разносятся на значительные расстояния, где, покинув сосуды, совершают обратный мезенхимо-эпителиальный переход (МЭП) и формируют вторичную опухоль.

Считают, что ЭМП и обратный ему МЭП лежат в основе инвазии и метастазирования опухолей с формированием вторичных злокачественных опухолей, устойчивых к лучевой и химической терапии. Существует мнение, что не все клетки способны совершать ЭМП, а в опухоли, например, это совершают опухолевые стволовые клетки, на этих клетках обнаружены маркеры стволовых клеток [20, 23]. В пользу того, что в ЭМП участвуют стволовые опухолевые клетки, говорит тот факт, что вторичная опухоль не всегда бывает той же тканевой принадлежности,

что и первичная, часто такие опухоли не дифференцируются. Рассматривается возможность использования этих знаний в клинической медицине, например, путем подбора фармакологических препаратов для таргетной терапии с целью блокировки ЭМП путем воздействия на специфические рецепторы, запускающие ЭМП в опухолевых клетках.

Объяснение понятия «эпителиально-мезенхимальный переход» в русскоязычном переводе международной номенклатуры (2009 г.) отсутствует [26]. В официальном издании эмбриологической терминологии со списком русских эквивалентов (2014 г.) встречается только термин «эпителиально-мезенхимальная трансформация» [25], объяснения понятия «эпителиально-мезенхимальный переход» нет. Однако, в ссылках *Terminologia Embryologica* поясняется, что «...как результат эпителио-мезенхимального преобразования, имеется два типа тканевых предшественников: эпителиальные и мезенхимальные. Эти типы тканей не соответствуют первичным зародышевым листкам: эктодерме, энтодерме и мезодерме». Напрашивается вопрос: «А чему они соответствуют?».

Если обратиться к классикам отечественной биологии и гистологии, то можно увидеть, что уже начиная с гипотезы И. И. Мечникова о возникновении многоклеточных организмов («теория фагоцителлы») отражена способность поверхностных клеток (покровного эпителия) мигрировать в глубь гипотетического многоклеточного организма и обратно на поверхность. В соответствии с теорией эволюции тканей А. А. Заварзина, в филогенезе эпителиальные ткани возникали одновременно с соединительными тканями и поэтому находятся в постоянной физиологической связи. Эпителии обеспечивают кроющую – защитную – функцию, а подлежащая соединительная ткань участвует в обеспечении трофики эпителиев. При культивировании эпителиальных тканей происходит изменение эпителиального фенотипа на «фибробластоподобный», именно так описывает изменение фенотипа эпителия в культуре классик отечественной гистологии профессор А. А. Максимов. В соответствии с концепцией системно-структурной организации гистогенеза (А. А. Клишов, А. Г. Кнорре), последний включает в себя ряд процессов: увеличение числа клеток путем их митотического деления (пролиферацию), клеточный рост, перемещения (иммиграцию) отдельных клеток и клеточных комплексов, детерминацию клеток (предопределение путей их дальнейшего развития), дифференциацию клеток и их неклеточных производных, межклеточные взаимодействия, приводящие к интеграции (объединению в единое целое – эмбриональный зачаток, тканевую систему, орган, организм), отмирание клеток [7, 8].

Непонятно, почему современному научному сообществу понадобилось общепринятое название закономерно протекающих гистогенетических процессов называть по-другому и преподносить это как вновь открытое явление. Биохимики, иммунологи, занимаясь изучением клеток на молекулярном уровне, на основании изменения экспрессии белков видят ЭМП там, где его нет и не может быть. Дивергентная дифференцировка эмбриональных стволовых клеток (клеток внутренней клеточной массы бластоцисты) рассматривается как результат ЭМП [20].

Особенности поведения изолированных клеток эпителиальных и соединительных тканей в культуре на различных подложках, а также влияние культураль-

ной среды, кондиционированной фибробластами, на культуру эпителиальных клеток, хорошо описаны в известной работе Васильева «Клетка как чудо архитектуры» [1]. Автор, описывая «эпителио-мезенхимальную трансформацию», осторожно говорит о превращении эпителиальных клеток в клетки «типа фибробластов».

Из вышеизложенного следует, что все процессы, которые укладываются в современное понятие «эпителио-мезенхимальных переходов», были давно описаны с использованием тех методов исследования, которые были доступны в те времена. Появление новых методов позволяет глубже изучить гистогенетические процессы, дифференцировку клеток, межтканевые взаимодействия на различных уровнях организации живой материи. Как показывают данные литературы, исследования последних лет направлены на поиск биомаркеров ЭМП [28], критериев дифференциальной диагностики клеток, способных совершать ЭМП, изучение транскрипционных факторов, активирующих ЭМП, и механизмов их действия; достоверной демонстрации о том, что снижение экспрессии белков – маркеров эпителиальных клеток и повышение экспрессии белков – маркеров фибробластоподобных клеток («мезенхимальных») происходит в одних и тех же клетках, что эти функциональные изменения наблюдаются в клетках, действительно, совершивших так называемый «ЭМП». Стимулом для проведения работ является интерес клиницистов и фармакологов, но без решения общих вопросов гистогенеза, реактивности, камбиальности и регенерации тканей невозможно решать частные вопросы.

Представители научной гистологической школы Военно-медицинской академии очень внимательно относятся к использованию терминологии. Поведение клеток, укладывающееся в современное понятие «ЭМП», наблюдали на нашей кафедре при культивировании тканей (Максимов А. А., Хлопин Н. Г.), при изучении малигнизации тканей (Графова Г. Я., Шавлаев З. Ф.), при заживлении ожоговых, механических и огнестрельных ран [5]. Однако о превращении эпителия в мезенхиму никогда речь не шла. В настоящее время в ряде англоязычных литературных источников утверждается существование только эпителиальных тканей (на основании компактного расположения клеток) и мезенхимных (на основании рыхлого расположения клеток). Когда некоторые зарубежные авторы возвращаются к старой гистологической номенклатуре, вновь возникает противоречивое суждение о том, что существуют только два типа тканей.

Об этом академик Н. Г. Хлопин писал: «Первоначально, в соответствии с общепринятой в гистологии номенклатурой, различались два основных типа клеточных соединений: мезенхимный или соединительнотканый и эпителиальный...» [10]. К мезенхимному типу соединения относились все клеточные соединения с рыхлым взаимным расположением клеточных элементов отростчатой, веретеновидной «фибробластоподобной» формы. К эпителиальному типу – структуры с преобладающим комплексным, компактным, «тесным» расположением клеток «угловатой» формы. В дальнейшем выяснилось, что не все мезенхимоподобные и эпителиоподобные структуры тождественны друг другу, что в отношении целого ряда клеточных соединений (синаптические контакты между нейронами, синцитии) эти обозначения мало приемлемы.

Таким образом, вопросы классификации, трактовки основополагающих понятий, терминов и процессов являются важной составляющей гистологии и эмбриологии [6]. От четкости определения ключевых понятий, таких как «ткань», «эмбриональный зачаток», «стволовая клетка», установления иерархических связей между различными уровнями организации живого зависит понимание процессов межтканевого взаимодействия в эмбриогенезе, постнатальном гистогенезе, при реактивных изменениях и регенерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев М. Ю.* Клетка как чудо архитектуры // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7, № 11. С. 2–6.
2. *Волков К. С., Крамар С. Б.* Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе заживления кожных ран // Морфология. 2015. Т. 9, № 2. С. 7–10.
3. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. *Данилов Р. К.* Гистология. Эмбриология. Цитология. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.
5. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2008.
6. *Данилов Р. К.* Учение о камбиальности тканей как о гистогенетической основе познания механизмов раневого процесса // Вопросы морфологии XXI века. Вып. 2. Сборник научных трудов / Под ред. Р. К. Данилова, С. В. Костюкевича, И. А. Одинцовой. СПб.: Издательство ДЕАН, 2010. С. 34–39.
7. *Клишов А. А.* Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984.
8. *Кнорре А. Г.* Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина, 1971.
9. *Пучинская М. В.* Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии // Архив патологии. 2015. № 1. С. 75–83.
10. *Хлопин Н. Г.* Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд. АН СССР, 1946.
11. *Bates R. C., Deleo Lii M. J., Mercurio A. M.* The epithelial-mesenchymal transition of colon carcinoma involves expression of IL-8 and CXCR-1-mediated chemotaxis // Exp. Cell. Res. 2004. Vol. 299. P. 315–324.
12. *Carstens J. L., Lovisa S., Kalluri R.* Microenvironment-dependent cues trigger miRNA-regulated feedback loop to facilitate the EMT/MET switch // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. P. 1458–1460.
13. *Ferrer-Vaquero A., Viotti M., Hadjantonakis A.* Transition between epithelial and mesenchymal states and the morphogenesis of the early mouse embryo // Cell Adhesion and Migration. 2010. Vol. 4. P. 447–457.
14. *Iwano M., Plieth D., Danoff T. M., Xue C., Okada H., Neilson E. G.* Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 110. P. 341–350.

15. *Hay E. D.* The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it // *Developmental Dynamics*. 2005. Vol. 233. P. 706–720.
16. *Kalluri R.* EMT: When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119. P. 1417–1419.
17. *Kalluri R., Neilson E. G.* Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1776–1784.
18. *Kalluri R., Weinberg R. A.* The basic of epithelial-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119. P. 1420–1428.
19. *Kalluri R., Zeisberg E. M.* Exploring the connection between chronic renal fibrosis and bone morphogenic protein-7 // *Histol. Histopatol.* 2003. Vol. 18. P. 217–224.
20. *Kim Y-S., Yi B-R., Kim N-H., Choi K-C.* Role of epithelial-mesenchymal transition and its effects on embryonic stem cells // *Experimental & Molecular Medicine*. 2014. Vol. 46. P. 1–6.
21. *Kriz W., Kaissling B., Le Hir M.* Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 468–474.
22. *Liu J., Shen J. X., Hu J. L., Dou X. W., Zhang G. J.* Role of epithelial-mesenchymal transition in invasion and metastasis of breast cancers // *OA Cancer*. 2013. Dec. 30. P. 1–6.
23. *Mani S. A., Guo W., Liao M. J. et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells // *Cell*. 2008. Vol. 133. P. 704–715.
24. *Steinestel K., Eder S., Schrader A. J., Steinestel J.* Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition // *Clinical and Translational Medicine*. 2014. Vol. 3. P. 1–17.
25. *Terminologia Embryologica.* Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Под ред. Л. Л. Колесникова, Н. Н. Шевлюка, Л. М. Ерофеевой. ГЭОТАР-Медиа, 2014.
26. *Terminologia Histologica.* Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Под ред. В. В. Банина, В. Л. Быкова. ГЭОТАР-Медиа, 2009.
27. *Thiery J. P., Acloque H., Huang Y. J., Nieto M. A.* Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *J. Cell*. 2009. Vol. 139. P. 871–890.
28. *Zeisberg E. M., Neilson E. G.* Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119. P. 1429–1437.
29. *Zeisberg E. M., Potenta S. E., Sugimoto H., Zeisberg M., Kalluri R.* Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 2282–2287.