

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД I ТИПА КАК ВАЖНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

И.А. Дворяшина¹, Ю.И. Великородная², А.В. Терентьев¹, В.Л. Загребин¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии;

² ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

Эпителиально-мезенхимальный (ЭМП) и мезенхимально-эпителиальный (МЭП) переходы играют значительную роль в процессах эмбрио-, органогенеза и клеточной дифференцировке. Эпителиально-мезенхимальный переход также способствует регенерации поврежденных тканей, но в случае его aberrантной активации может инициировать и усугублять течение таких патологических процессов, как фиброз, метастазирование и канцерогенез. В обзоре мы рассмотрели основные исторические этапы изучения данных процессов в контексте эмбрионального развития, а также обсудили проблемы терминологии и разные взгляды на представления о детерминированности зрелых клеток.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, эмбриогенез, мезенхима, эктодерма.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-37-45

TYPE I EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AS AN IMPORTANT BIOLOGICAL PROCESS IN EMBRYOGENESIS

I.A. Dvoryashina¹, Yu.I. Velikorodnaya², A.V. Terentev¹, V.L. Zagrebina¹

¹ FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of histology, embryology, cytology;

² SBI «Volgograd Medical Research Center»

Epithelial-mesenchymal (EMT) and mesenchymal-epithelial (MEP) transitions play a significant role in the processes of embryogenesis, organogenesis and cell differentiation. The epithelial-mesenchymal transition also promotes the regeneration of damaged tissues, but in the case of its aberrant activation, it can initiate and aggravate the course of pathological processes such as fibrosis, metastasis, and carcinogenesis. In this review, we described the history of the study of these processes in the context of embryonic development, and also discussed the problems of terminology and different views on the concept of the determinism of the pathway of mature cells.

Key words: epithelial-mesenchymal transition, embryogenesis, mesenchyme, ectoderm.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – сложный динамический процесс, в результате которого эпителиальные клетки постепенно приобретают обратимый мезенхимальный фенотип. Данный термин был предложен и утвержден в 2007 г. в Польше и в 2008 г. в Cold Spring Harbor Laboratories [42].

История изучения ЭМП как биологического феномена начинается в 1968 г., при этом количество опубликованных научных работ, посвященных данной тематике, было относительно невелико. Но, начиная с 2000 г., наблюдается взрывной интерес к ЭМП и его роли в физиологических и патологических процессах. Так, число поисковых запросов «эпителиальный переход в мезенхиму» в базе данных PubMed увеличилось с 31 в 2001 до 244 в 2005 г., в 2010 г. их было уже 942, а в 2020 г. – 5188 (рис. 1).

Впервые ЭМП был охарактеризован как трансформация эпителиальных клеток в мезенхимальные [30], при этом утверждалось, что переход является «билетом в один конец» и что детерминированы

только два клеточных фенотипа: эпителиальный или мезенхимальный.

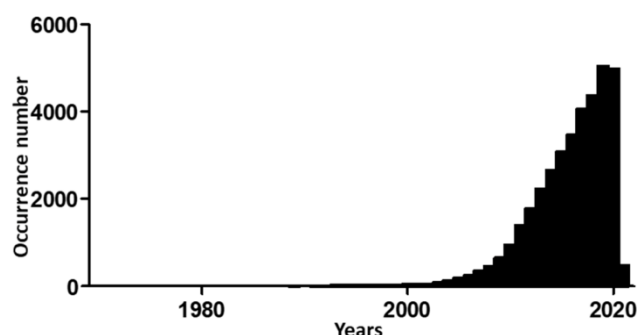


Рис. 1. Количество статей по запросу ЭМП на ресурсе PubMed

В настоящее время установлено, что клетки претерпевают только морфофункциональные изменения, не затрагивающие генетический аппарат клетки, вследствие чего ЭМП является обратимым процессом [2].

Кроме того, сам ЭМП включает в себя ряд промежуточных трансформационных стадий от эпителиального до мезенхимального фенотипов, между которыми могут переключаться клетки после внеклеточных стимулов прогрессивным и обратимым образом [64].

Несмотря на то, что ЭМП опосредуется множеством молекулярных механизмов, основные общие черты процесса включают в себя потерю клеткой эпителиальных свойств (межклеточные взаимодействия и апико-базальная полярность) с одновременным усилением мезенхимальных признаков (цитозольное расширение, задняя-передняя полярность и повышенная миграция/способность к инвазии) [46].

Эпителиально-мезенхимальный переход может инициироваться как при физиологических (эмбриональное развитие, заживление ран), так и патологических (фиброз, рак) процессах и обычно классифицируется в соответствии с внеклеточным контекстом, а не молекулярными механизмами. Также выделяют полный и частичный ЭМП. К частичному ЭМП относят, например, эпителизацию ран, когда миграции подвергается эпителиальный пласт, а при полном ЭМП происходит миграция отдельных клеток [3].

Каллури с соавторами [42] выделяют 3 разновидности ЭМП. ЭМП I типа наблюдается преимущественно при эмбриологическом развитии, механизмы ЭМП II типа включаются во время заживления ран и фиброза, а ЭМП III типа характерен для процессов онкогенеза.

В данном обзоре будут представлены основные этапы в истории изучения ЭМП и рассмотрены молекулярные аспекты ЭМП I типа и его роль во время эмбрионального развития. Также более подробно остановимся на проблеме «признания» ЭМП как биологического явления.

«Фенотипический» этап изучения эпителиально-мезенхимального перехода

Элизабет Декстер «Бетти» Хэй (1927–2007, Гарвардская медицинская школа), вероятно, была первой, кто описал ЭМП, а позже использовал этот термин. Элизабет Хэй впервые изучала регенерацию конечностей амфибий и подробно описала дедифференцировку хрящевых клеток конечностей эмбриона саламандры, которые участвовали в формировании новых конечностей путем повторной дифференцировки, что напоминало своего рода ЭМП [49].

В дальнейшем, изучая роль внеклеточного матрикса (ВКМ) в дифференцировке эпителиальных клеток, она показала, что состав ВКМ влияет на дифференцировку эпителиальных клеток роговицы и секрецию белков ВКМ, таких как коллаген и гликозаминогликаны [53].

Затем Элизабет Хэй, используя модели куриных эмбрионов, определила и перечислила различные клеточные фенотипы в процессе их развития. Во время

своего выступления на 18-м симпозиуме Ганемана в Балтиморе в 1968 г. она описала, как мезенхимальные ткани выделяются из эпителиальных клеток во время миграции клеток нервного гребня при формировании нервной трубки [37].

Хэй и ее команда впервые использовали термин «трансформация эпителия в мезенхиму» в 1982 г. в публикации, впервые описывающей зрелые клетки, подвергающиеся ЭМП. Они показали, что культура эпителиальных клеток хрусталика цыпленка (взрослых или эмбриональных), суспендированных в коллагеновых гелях, может приводить к цитозольному расширению у псевдопод. Эти клетки затем могут индивидуально перемещаться в коллагеновой матрице и обладают мезенхимальным фенотипом [32]. В 1981 г. R. Dulbecco с соавторами опубликовали статью в журнале «*Cell Biology*», в которой был описан «переход клеток от кубовидной формы к веретенообразной» [20]. Они заметили, что кубовидные эпителиальные клетки опухоли молочной железы крыс, индуцированные однократной внутривенной инъекцией N-нитрозометилмочевины, могут приводить к образованию веретенообразных клеток, морфологически схожих с фибробластами при культивировании. В другой работе [8] аналогичные изменения отмечали у изолированных клеток, выделенных от разных крыс. В 1982 году швейцарские и немецкие исследователи [24] показали, что первые мезенхимные клетки, появляющиеся во время эмбриогенеза мышей, происходят из эпителиальных клеток, которые теряют десмосомы, а цитокератиновые филаменты замещаются виментиновыми. Они не использовали термин ЭМП, но охарактеризовали данный процесс как «быстрое изменение эпителиального характера на мезенхимальный».

Команда Э. Хэй продолжила работу над изучением ЭМП, начав с морфологического исследования цитоскелета во время ЭМП, используя только световую и электронную микроскопию. В 1986 г. с помощью метода вестерн-блоттинга им удалось показать, что в эпителиальных клетках хрусталика курицы происходило снижение коллагена IV типа, составляющего остов базальной пластинки, и γ -кристаллина, но при этом появлялся коллаген I типа, характерный для соединительных тканей [31]. При изучении ЭМП в щитовидной железе было продемонстрировано, что в тимочитах данный процесс сопровождался глобальным ремоделированием цитоскелета, включая активацию синтеза виментина, сопровождающееся снижением тиреоглобулина, что косвенным образом указывало на дедифференцировку клеток [31]. В течение следующих лет лаборатория под руководством Э. Хэй работала над изучением процессов эмбрионального развития и предложила «теорию фиксированной коры»

для объяснения миграции клеток нервного гребня [9, 33]. В публикации [38] авторами особо подчеркивалась важность межклеточных взаимодействий для миграции мезенхимальных клеток.

В дальнейшем научная группа Э. Хэй выяснила, что ЭМП задействован и в другом процессе во время развития эмбриона: небном слиянии, когда эпителиальные клетки из медиального края эмбрионального неба мигрируют с каждой стороны, обеспечивая слияние неба [23].

«Молекулярный» этап изучения эпителиально-мезенхимального перехода

В начале 1990-х годов первыми изученными молекулярными структурами, индуцирующими ЭМП, были белки семейства TGF (*trans growth factor*, трансформирующий фактор роста): TGF- α , TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 . Так, показано, что избыточная экспрессия TGF- α приводит к усилению мезенхимальных и инвазивных свойств в клетках рака простаты крыс [25]. В 1991 году Поттс с соавторами продемонстрировали важное значение TGF- β_3 в ЭМП эндотелиальных клеток сердца эмбриона [68], а в 1994 году они показали, что эпителиальные клетки молочных желез, обработанные TGF- β , могут подвергаться ЭМП [54].

В последующие годы, благодаря усовершенствованию соответствующих методов исследования, более подробно были изучены молекулярные механизмы, регулирующие ЭМП. Команда Э. Хэй привела доказательства важности белков семейства TGF- β , в том числе TGF- β_3 , во время ЭМП при сращении неба эмбриона цыпленка [75]. В дальнейшем при более детальном изучении они установили, что в регуляцию TGF- β -индуцированного ЭМП вовлечены белки семейства SMAD (*Similar to Mothers Against Decapentaplegic*) [58, 59]. Данное наблюдение получило подтверждение в 1999 г. в лаборатории под руководством Р. Dijke (Ludwig Institute for Cancer Research, Уппсала, Швеция), где установили и детализировали роль белков SMAD в индукции ЭМП после активации рецептора TGF- β [68]. Уже в 2008 г. команда Э. Хэй, работая с клеточными линиями, полученных из опухолей, показала, что семейство белков SNAIL в синергии с EMT-ATF (активированный фактор транскрипции эпителиально-мезенхимального перехода) может индуцировать экспрессию TGF- β_3 [52]. Одновременно с этим и другие исследователи описали ЭМП при работе с линиями опухолевых клеток, но с использованием других моделей.

Анализируя и суммируя полученную информацию, Э. Хэй с соавторами опубликовали обзор [36], в котором они изложили известные на тот момент молекулярные механизмы индукции ЭМП, гены, регулируемые или регулирующие ЭМП, а также участие ЭМП

в патологических процессах, особенно при метастазировании. В другой обзорной статье, опубликованной в том же году, они впервые использовали термин «переход от эпителия к мезенхиме», и описали отдельные гены, участвующие в ЭМП или обратном феномене, переходе от мезенхимы к эпителию (мезенхимально-эпителиальный переход, МЭП) [40].

Современное представление о молекулярных механизмах эпителиально-мезенхимального перехода

Многочисленные исследования, посвященные изучению ЭМП, в значительной мере способствовали пониманию молекулярных механизмов, управляющих данным процессом. Однако за последнее десятилетие многие механизмы были полностью пересмотрены и актуализированы [63, 27]. Здесь будет представлено краткое изложение современных знаний о путях молекулярной индукции факторов транскрипции в ЭМП.

Как было уже показано, первый описанный механизм индукции ЭМП был опосредован белками семейства TGF- β , который и в настоящее время не потерял своей актуальности [35]. Так, рецептор TGF- β может активировать несколько внутриклеточных путей ЭМП, таких как канонический путь с участием SMAD, что приводит к экспрессии EMT-ATF [86]. Другие неканонические пути, такие как Rho-GTPase [80, 16], PI3K/AKT [43] и MAPK [85, 6], также активируются рецептором TGF- β и могут индуцировать ЭМП. Все эти пути являются избыточными и могут действовать вместе или по отдельности, что объясняет множество фенотипов ЭМП.

Установлены и другие пути, приводящие к индукции ЭМП независимо от TGF- β . Так, TNF- α -опосредованный путь транскрипционного фактора NF κ B или путь EGF (эпидермальный фактор роста) может действовать в синергии с TGF- β [48, 22]. Кроме того, другие факторы роста, такие как FGF (фактор роста фибробластов) [76], HGF (фактор роста гепатоцитов) [34], IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1) [28], PDGF (фактор роста тромбоцитов) [91] и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [87], также могут потенцировать PI3K/AKT и сигнализацию MAPK. К еще одним индукторам ЭМП, выявленным на разных клеточных линиях, относятся сигнальные пути Wnt [60], Hedgehog [12] и Notch [83, 61].

Кроме того, в условиях гипоксии и в присутствии интерлейкинов 6 и 8 (IL-6 и IL-8) в опухолевых клетках также активизируется процесс ЭМП.

Многие сигнальные пути ЭМП приводят к активации экспрессии транскрипционного фактора EMT-ATF. Первыми описанными регуляторами EMT-ATF были Snail и Slug (позже названные *Snail 1* и *Snail 2*) [72, 62], которые могут репрессировать или активировать

транскрипцию гена EMT-ATF в ответ на индукцию ЭМП. Впервые механизм ингибирования ЭМП *in vivo*, реализованный через блокаду *Snail* или *Slug*, был показан Nieto с соавторами в 1994 [64], а также в других исследованиях [15, 84].

EMT-ATF представлено двумя основными семействами. Семейство ZEB (*Zinc finger E-box-binding homeobox*) было описано в 2001 г. [17] и включает двух представителей: *ZEB1* и *ZEB2*, которые одновременно являются активаторами или репрессорами транскрипции. В 2004 г. было установлено второе семейство факторов транскрипции EMT-ATF: Twist (*Twist 1* и *Twist 2*) [90].

Данные транскрипционные факторы могут непосредственно репрессировать экспрессию гена E-cadherin во время ЭМП [17, 88, 14, 21].

Снижение белка E-cadherin в клетке является центральным явлением в этом феномене, и это одно из первых молекулярных событий, которое позволило связать ЭМП с онкогенезом [7, 10, 66].

На рис. 2 наглядно представлены основные молекулярные механизмы, задействованные в ЭМП. Анализируя даже эту краткую схему, можно понять, насколько сложным и динамическим процессом является эпителиально-мезенхимальный переход.

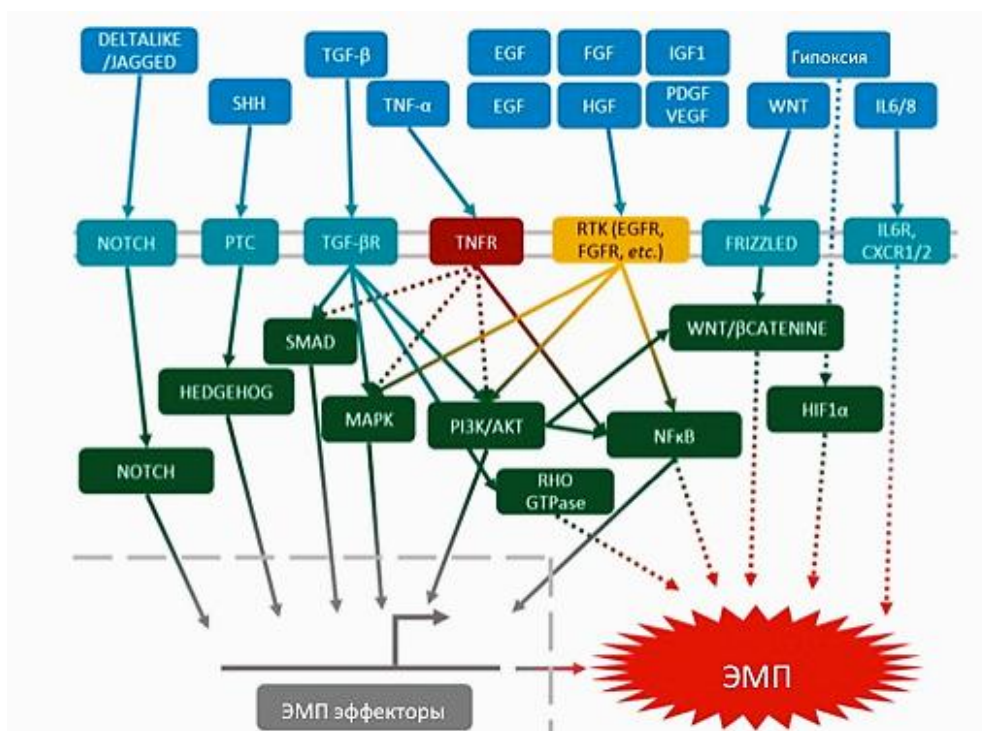


Рис. 2. Основные сигнальные пути регуляции ЭМП. Адаптировано из Lachat (2021)

Эпителиально-мезенхимальный переход во время эмбрионального развития

Впервые ЭМП наблюдали в процессе эмбрионального развития. Здесь представлены основные этапы эмбриогенеза и органогенеза, в которых значительная роль принадлежит ЭМП.

Гастрюляция

В начале третьей недели развития эмбрион состоит из эмбрионального диска, включающего два слоя: гипобласт (примитивная энтодерма) и эпибласт (примитивная эктодерма). Некоторые клетки эпибласта подвергаются ЭМП и перемещаются между двумя слоями, образуя третий слой: мезодерму [79, 57].

Формирование нервной трубки

В конце третьей недели эмбрионального развития эмбрион состоит из трех эмбриональных слоев:

эктодермы, мезодермы и энтодермы. Нервная пластинка соответствует толстому участку эктодермы, где клетки быстро делятся. Края этой пластинки растут, образуя нервную бороздку, по обе стороны от которой расположены нервные гребни. В дальнейшем клетки нервного гребня перемещаются к медиальному краю, что и обеспечивает слияние нервных гребней. В процессе слияния клетки нервного гребня подвергаются ЭМП, и они рассеиваются в мезодерме [70, 13], а нервная трубка отделяется от эктодермы.

Слияние нёба эмбриона

В течение девятой недели эмбриогенеза эмбриональные нёбные полки (по одной с каждой стороны) перемещаются, чтобы встретиться медиальными краями и слиться. Эпителий медиальных краев парного нёба сначала слипается, а затем исчезает, когда его

эпителиальные клетки подвергаются ЭМП и рассеиваются в соседней мезенхиме [26]. Вначале было выдвинуто предположение, что апоптоз может быть причиной исчезновения медиального краевого эпителия нёба [28, 55]; однако другие авторы показали, что апоптотические клетки были частью поверхностного слоя этого эпителия. Этот поверхностный слой под влиянием апоптотических стимулов позволяет клеткам базальных слоев сливаться и подвергаться ЭМП [23, 58]. Недавно было продемонстрировано, что эти клетки не рассеиваются, а вместе мигрируют в направлении ротовой полости. Они могут подвергаться лишь частичному ЭМП, что приводит к поддержанию некоторых межклеточных соединений. Клетки с выраженным мезенхимальным фенотипом могут способствовать миграции группы клеток [49]. Это явление наблюдается и при образовании метастазов раковыми клетками.

Гастрюляция, формирование нервной трубки и эмбриональное слияние нёба являются основными этапами эмбрионального развития с вовлечением ЭМП. Однако ЭМП также участвует и в комплементарных процессах: ЭМП совместно с МЭП контролируют образование сомитов [19, 56, 77] и образование сердечных клапанов из эмбрионального эндокарда [69, 67, 71].

ЭМП при фиброзе

Одно из первых описаний ЭМП при фиброзе было сделано группой Эрика Нилсона в 2002 г. (Нэшвилл, Теннесси, США) [41]. На модели фиброза почек они показали, что фибробласт-подобные клетки могут появляться локально в результате ЭМП во время фиброгенеза. Позже команда Рагху Каллури (Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США) предоставила доказательства того, что ЭМП (или переход от эндотелия к мезенхиме) также способствует появлению фибробласт-подобных клеток в печени и при фиброзе сердца [90, 91]. При этом в вопросе происхождения миофибробластов исследователи не пришли к общему знаменателю. Так, авторы в недавно опубликованной работе [47] опровергли происхождение миофибробластов из эпителиоцитов почки в процессе фиброза, однако в других работах представлены новые доказательства в необходимости частичного ЭМП эпителиальных клеток почки для аттракции мезенхимальных клеток из костного мозга и миофибробластов, участвующих в фиброзе [85, 86, 87]. Также значительный вклад ЭМП в процессы фиброгенеза обсуждался и в других работах [28, 88, 89].

Таким образом, основные стратегии лечения фиброза различных органов и тканей нацелены на прерывание каскада реакций ЭМП [28].

Признаки эпителиально-мезенхимального перехода

При ЭМП в клетках изменяется активность генов, что проявляется синтезом определенных белков, которые могут использоваться в качестве маркеров ЭМП. К числу маркеров ЭМП можно отнести как изменение количества эпителиальных/мезенхимальных маркеров, так и регуляторных белков, участвующих в запуске и осуществлении программ ЭМП [1]:

Морфологические маркеры:

- изменение формы клеток на более вытянутую;
- потеря связи с соседними клетками;
- потеря связи с базальной мембраной и ее разрушение.

Молекулярные и иммуногистохимические маркеры:

- снижение экспрессии генов цитокератина, E-кадгерина, ZO-1;
- экспрессия генов виментина, N-кадгерина, фибронектина;
- ядерная транслокация β -катенина;
- нарушение межклеточных контактов;
- перестройка цитоскелета;
- изменение уровней экспрессии транскрипционных факторов, белков плотных контактов, матриксных металлопротеиназ.

Функциональные маркеры:

- способность отделяться от окружающих клеток;
- повышенная подвижность;
- повышенная инвазивность, способность разрушать базальную мембрану;
- устойчивость к апоптозу;
- устойчивость к химиотерапии;
- приобретение признаков раковых стволовых клеток;
- способность синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Проблема эпителиально-мезенхимального перехода

Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию ЭМП, а также организованной Международной Ассоциации ЭМП, существует ряд исследований, ставящих под сомнение существование этого явления в норме [45]. Так, Круз с соавторами отметили неточности в постановке и интерпретации результатов эксперимента в работе Ивано с соавторами [51], а также поставили под сомнение достоверность полученных результатов. В своей статье группа ученых из Массачусетса под руководством Хамфриса приводят опровержения как способности эпителиоцитов в нормальных условиях превращаться в миофибробласты, так и существование самого явления ЭМП [5].

Климковский с соавторами выдвинули предположение, что процесс ЭМП представляет собой совокупность нескольких сходных процессов и предлагает различать ЭМП с полным переходом эпителиальных клеток в мезенхимальные (в эмбриогенезе), и ЭМП-подобные процессы без всех характерных признаков в канцерогенезе [44].

Так как большое количество существующей научной литературы по ЭМП опубликовано на английском языке, это вызывает дополнительные трудности в корректной интерпретации используемой терминологии [4]. Также ряд вопросов вызывает сам русскоязычный термин «эпителиально-мезенхимальный переход» из-за неоднозначности перевода общепринятого термина «Epithelial-mesenchymal transition». Так, в русскоязычном переводе международной номенклатуры за 2009 г. [82] определения «эпителиально-мезенхимальный переход» нет. В издании международных терминов по эмбриологии с официальным списком русских эквивалентов есть термин «эпителиально-мезенхимальная трансформация», однако объяснения этого термина также отсутствуют [81]. Вследствие чего некоторые российские ученые высказывают сомнения в необходимости данной терминологии [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интерес исследователей к ЭМП не ослабевает, а данное направление в медико-биологических науках не теряет своей актуальности и значимости. Вопросы о механизмах, роли, доказательствах и терминологии ЭМП до сих пор остаются дискуссионными, несмотря на более чем 50-летнюю историю изучения данного вопроса во многих странах мира. Дальнейшее изучение механизмов ЭМП и его роли в физиологических и патологических процессах поможет установить взаимосвязи между ними и послужит основой для разработки новых терапевтических стратегий коррекции заболеваний, опосредованных индукцией процесса «переход от эпителия к мезенхиме».

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Потапов В. Е., Синельник Е. А., Акименко М. А. и др. / Potapov V.E., Sinel'nik E.A., Akimenko M.A., et al. Современные представления о роли эпителиально-мезенхимального перехода в развитии почечного фиброза / *Sovremennye predstavleniya o roli epithelial'no-mezenhimal'nogo perekhoda v razvitiy pochechnogo fibroza* [Modern concepts of the role of the epithelial-mesenchymal transition in the development of renal fibrosis] // Молодой ученый / *Molodoy uchenyj* [Young scientist]. – 2016. – № 15.2 (119.2). – С. 28–33.

2. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В., Мишина Е.С. / Mnihovich M.V., Vernigorodskij S.V., Bun'kov K.V., Mishina E.S. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему / *Epithelial'no-mezenhimal'nyj perekhod, transdifferenciaciya, reprogramirovanie i metaplaziya: sovremennyy vzglyad na problemu* [Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: a modern view of the problem] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова / *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogova]. – 2018. – № 2. – 2018.

3. Русакова С.Э., Бирин В.В., Камардин Е.В. / Rusakova S.E., Birina V.V., Kamardin E.V. Мезенхима, эпителии и «эпителиально-мезенхимальные переходы» / *Mezenhima, epitelii i "epithelial'no-mezenhimal'nye perekhody"* [Mesenchyme, epithelium and "epithelial-mesenchymal transitions"] // Вопросы морфологии XXI века : Сборник трудов / *Voprosy morfologii XXI veka : Sbornik trudov* [Questions of morphology of the XXI century: Collection of works]. – 2018. – С. 40–46.

4. Сазонов С.В., Конышев К.В., Казанцева Н.В. и др. / Sazonov S.V., Konyshev K.V., Kazanceva N.V., et al. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии / *Epithelial'no-mezenhimal'nyj perekhod v norme i patologii* [Epithelial-mesenchymal transition in health and disease] // Архив патологии / *Arhiv patologii* [Archive of pathology]. – 2015. – Т. 77, № 1. – С. 75–83.

5. Humphreys B.D., Lin S.L., Kobayashi A. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis // *Am. J. Pathol.* – 2010. – No. 176. – P. 85–97.

6. Bakin A.V., Rinehart, C., Tomlinson A.K., Arteaga C.L. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGFbeta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration // *J. Cell Sci.* – 2002. – No. 115. – P. 3193–3206.

7. Battle, E., Sancho, E., Franci, C., et al. The transcription factor Snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells // *Nat. Cell Biol.* – 2000. – No. 2. – P. 84–89.

8. Bennett D.C., Peachey L.A., Durbin H., Rudland P.S. A possible mammary stem cell line // *Cell.* – 1978. – No. 15. – P. 283–298.

9. Bilozur M.E., Hay E.D. Cell migration into neural tube lumen provides evidence for the "fixed cortex" theory of cell motility // *Cell Motil.* – 1989. – No. 14. – P. 469–484.

10. Birchmeier C., Brand-Saheri B., Birchmeier W., Brand-Saheri B. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Cancer Progression // *Cells Tissues Organs.* – 1996. – No. 156. – P. 217–226.

11. Borges F.T., Melo S.A., Özdemir B.C., et al. TGF-β1-Containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – No. 24. – P. 385–392.

12. Briscoe J., Théron P.P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2013. – No. 14. – P. 416–429.

13. Bronner M.E. Formation and migration of neural crest cells in the vertebrate embryo // *Histochem. Cell Biol.* – 2012. – No. 138. – P. 179–186.

14. Cano A., Pérez-Moreno M.A., Rodrigo I., et al. The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression // *Nat. Cell Biol.* – 2000. – No. 2. – P. 76–83.
15. Carver E.A., Jiang R., Lan Y., et al. The mouse snail gene encodes a key regulator of the epithelial-mesenchymal transition // *Mol. Cell Biol.* – 2001. – No. 21. – P. 8184–8188.
16. Cho H.J., Yoo J. Rho activation is required for transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells // *Cell Biol. Int.* – 2007. – No. 31. – P. 1225–1230.
17. Comijn J., Berx G., Vermassen P., et al. The two-handed e box binding zinc finger protein sip1 downregulates E-cadherin and induces invasion // *Mol. Cell.* – 2001. – No. 7. – P. 1267–1278.
18. Cuervo R., Covarrubias L. Death is the major fate of medial edge epithelial cells and the cause of basal lamina degradation during palatogenesis // *Development.* – 2004. – No. 131. – P. 15–24.
19. Duband J.L., Dufour S., Hatta K., et al. Adhesion molecules during somitogenesis in the avian embryo // *J. Cell Biol.* – 1987. – No. 104. – P. 1361–1374.
20. Dulbecco R., Henahan M., Bowman M., et al. Generation of fibroblast-like cells from cloned epithelial mammary cells *in vitro*: A possible new cell type // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1981. – No. 78. – P. 2345–2349.
21. Eger A., Aigner K., Sonderegger S., et al. DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells // *Oncogene.* – 2005. – No. 24. – P. 2375–2385.
22. Ellerbroek S.M., Halbleib J.M., Benavidez M., et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association // *Cancer Res.* – 2001. – No. 61. – P. 1855–1861.
23. Fitchett J.E., Hay E.D. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse // *Dev. Biol.* – 1989. – No. 131. – P. 455–474.
24. Franke W.W., Grund C., Kuhn C., et al. Formation of cytoskeletal elements during mouse embryogenesis. III. Primary mesenchymal cells and the first appearance of vimentin filaments // *Differentiation.* – 1982. – No. 23. – P. 43–59.
25. Gavrilovic J., Moens G., Thiery J.P., Jouanneau J. Expression of transfected transforming growth factor alpha induces a motile fibroblast-like phenotype with extracellular matrix-degrading potential in a rat bladder carcinoma cell line // *Cell Regul.* – 1990. – No. 1. – P. 1003–1014.
26. Gibbins J.R., Manthey A., Tazawa Y.M., et al. Midline fusion in the formation of the secondary palate anticipated by upregulation of keratin K5/6 and localized expression of vimentin mRNA in medial edge epithelium // *Int. J. Dev. Biol.* – 1999. – No. 43. – P. 237–244.
27. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition // *Sci. Signal.* – 2014. – Vol. 7 (344), re8. – DOI:10.1126/scisignal.2005189.
28. Graham T.R., Zhau H.E., Otero-Marah V.A., et al. Insulin-like growth factor-i-dependent up-regulation of ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells // *Cancer Res.* – 2008. – No. 68. – P. 2479–2488.
29. Grande M.T., Sánchez-Laorden B., López-Blau C., et al. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease // *Nat. Med.* – 2015. – No. 21. – P. 989–997.
30. Greenburg G., Hay E. Cytodifferentiation and tissue phenotype change during transformation of embryonic lens epithelium to mesenchyme-like cells *in vitro* // *Dev. Biol.* – 1986. – No. 115. – P. 363–379.
31. Greenburg G., Hay E. Cytoskeleton and thyroglobulin expression change during transformation of thyroid epithelium to mesenchyme-like cells. *Development.* – 1988. – No. 102. – P. 605–622.
32. Greenburg G., Hay E.D. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells // *J. Cell Biol.* – 1982. – No. 95. – P. 333–339.
33. Bilozur M.E., Hay E.D. Neural crest migration in 3D extracellular matrix utilizes laminin, fibronectin, or collagen // *Dev. Biol.* – 1988. – No. 125. – P. 19–33.
34. Grotegut S., Von Schweinitz D., Christofori G., Lehembre F. Hepatocyte growth factor induces cell scattering through MAPK/Egr-1-mediated upregulation of Snail // *EMBO J.* – 2006. – No. 25. – P. 3534–3545.
35. Hao Y., Baker D., Dijke P.T. TGF- β -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – No. 20. – P. 2767.
36. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation // *Acta Anat.* – 1995. – No. 154. – P. 8–20.
37. Hay E.D. Organization and Fine Structure of Epithelium and Mesenchyme in the Developing Chick Embryo. In *Epithelial-Mesenchymal Interactions* // 18th Hahnemann Symposium / R. Fleischmajer, R. Billingham (Ed.); The Williams and Wilkins Company. – Baltimore, MD, 1968. – P. 31–55.
38. Hay E.D. Role of cell-matrix contacts in cell migration and epithelial-mesenchymal transformation // *Cell Differ. Dev.* – 1990. – No. 32. – P. 367–375.
39. Hay E.D. The Fine Structure of Blastema Cells and Differentiating Cartilage Cells in Regenerating Limbs of Amblystoma Larvae // *J. Cell Biol.* – 1958. – No. 4. – P. 583–592.
40. Hay E.D., Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: Normal, pathological, and experimentally induced // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – No. 26. – P. 678–690.
41. Iwano M., Plieth D., Danoff T.M., et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis // *J. Clin. Investig.* – 2002. – No. 110. – P. 341–350.
42. Kalluri R., Weinberg R. A. The basic of epithelial-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* – 2009. – No. 119. – P. 1420–1428.
43. Kattla J.J., Carew R.M., Heljić M., et al. Protein kinase B/Akt activity is involved in renal TGF- β 1-driven epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and *in vivo* // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2008. – No. 295. – P. F215–F225.
44. Klymkowsky M.W., Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition. A cancer researcher's conceptual friend and foe // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174 (5). – P. 1588–1593.

45. Kriz W., Kaissling B., Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121 (2). – P. 468–474.
46. Lachat C., Peixoto P., Hervouet E. Epithelial to Mesenchymal Transition History: From Embryonic Development to Cancers // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11 (6). – P. 782.
47. LeBleu V.S., Taduri G., O'Connell J., et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis // *Nat. Med.* – 2013. – No. 19. – P. 1047–1053.
48. Liao S.-J., Luo J., Li D., et al. TGF- β 1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation // *J. Cell Commun. Signal.* – 2019. – No. 13. – P. 369–380.
49. Logan S.M., Benson M.D. Medial epithelial seam cell migration during palatal fusion // *J. Cell. Physiol.* – 2020. – No. 235. – P. 1417–1424.
50. Lovisa S., LeBleu V.S., Tampe B., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis // *Nat. Med.* – 2015. – No. 21. – P. 998–1009.
51. Iwano M., Plieth D., Danoff T.M. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis // *J. Clin. Invest.* – 2002. – No. 110. – P. 341–350.
52. Medici D., Hay E.D., Olsen B.R. Snail and Slug Promote Epithelial-Mesenchymal Transition through β -Catenin-T-Cell Factor-4-dependent Expression of Transforming Growth Factor- β 3 // *Mol. Biol. Cell.* – 2008. – No. 19. – P. 4875–4887.
53. Meier S., Hay E.D. Control of corneal differentiation by extracellular materials. Collagen as a promoter and stabilizer of epithelial stroma production // *Dev. Biol.* – 1974. – No. 38. – P. 249–270.
54. Miettinen P.J., Ebner R., Lopez A.R., Derynck R. TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: Involvement of type I receptors // *J. Cell Biol.* – 1994. – No. 127. – P. 2021–2036.
55. Mori C., Nakamura N., Okamoto Y., Osawa M., Shiota K. Cytochemical identification of programmed cell death in the fusing fetal mouse palate by specific labelling of DNA fragmentation // *Anat. Embryol.* – 1994. – No. 190. – P. 21–28.
56. Nakaya Y., Kuroda S., Katagiri Y.T., et al. Mesenchymal-epithelial transition during somitic segmentation is regulated by differential roles of Cdc42 and Rac1 // *Dev. Cell.* – 2004. – No. 7. – P. 425–438.
57. Nakaya Y., Sheng G. Epithelial to mesenchymal transition during gastrulation: An embryological view // *Dev. Growth Differ.* – 2008. – No. 50. – P. 755–766.
58. Nawshad A., LaGamba D., Hay E. Transforming growth factor β (TGF β) signalling in palatal growth, apoptosis and epithelial mesenchymal transformation (EMT) // *Arch. Oral Biol.* – 2004. – No. 49. – P. 675–689.
59. Nawshad A., Medici D., Liu C.-C., Hay E.D. TGF β 3 inhibits E-cadherin gene expression in palate medial-edge epithelial cells through a Smad2-Smad4-LEF1 transcription complex // *J. Cell Sci.* – 2007. – No. 120. – P. 1646–1653.
60. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2012. – No. 13. – P. 767–779.
61. Niessen K., Fu Y., Chang L., Hoodless P.A., et al. Slug is a direct Notch target required for initiation of cardiac cushion cellularization // *J. Cell Biol.* – 2008. – No. 182. – P. 315–325.
62. Nieto M., Bennett M., Sargent M., Wilkinson D. Cloning and developmental expression of *Sna*, a murine homologue of the *Drosophila* snail gene // *Development.* – 1992. – No. 116. – P. 227–237.
63. Nieto M.A., Huang R.Y.-J., Jackson R.A., Thiery J.P. EMT: 2016 // *Cell.* – 2016. – Vol. 166. – P. 21–45.
64. Nieto M.Á., Sargent M.G., Wilkinson D., Cooke J. Control of cell behavior during vertebrate development by *Slug*, a zinc finger gene // *Science.* – 1994. – No. 264. – P. 835–839.
65. Pastushenko I., Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis // *Trends Cell Biol.* – 2019. – No. 29. – P. 212–226.
66. Perl A.T., Wilgenbus P., Dahl U., et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma // *Nat. Cell Biol.* – 1998. – No. 392. – P. 190–193.
67. Person A.D., Klewer S.E., Runyan R.B. Cell Biology of Cardiac Cushion Development // *Int. Rev. Cytol.* – 2005. – No. 243. – P. 287–335.
68. Piek E., Moustakas A., Kurisaki A., et al. TGF-(beta) type I receptor/ALK-5 and Smad proteins mediate epithelial to mesenchymal transdifferentiation in NMuMG breast epithelial cells // *J. Cell Sci.* – 1999. – No. 112. – P. 4557–4568.
69. Potts J.D., Dagle J., Walder J.A., et al. Epithelial-mesenchymal transformation of embryonic cardiac endothelial cells is inhibited by a modified antisense oligodeoxynucleotide to transforming growth factor beta 3 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – No. 88. – P. 1516–1520.
70. Rogers C.D., Saxena A., Bronner M.E. Sip1 mediates an E-cadherin-to-N-cadherin switch during cranial neural crest EMT // *J. Cell Biol.* – 2013. – No. 203. – P. 835–847.
71. Runyan R.B., Heimark R.L., Camenisch T.D., Klewer S.E. Epithelial-Mesenchymal Transformation in the Embryonic Heart. In *Rise and Fall of Epithelial Phenotype: Concepts of Epithelial-Mesenchymal Transition* / Savagner, P. (Ed.). – Boston, MA, USA. – 2005. – P. 40–55.
72. Smith D., del Amo F.F., Gridley T. Isolation of *Sna*, a mouse gene homologous to the *Drosophila* genes *snail* and *escargot*: Its expression pattern suggests multiple roles during postimplantation development // *Development.* – 1992. – No. 116. – P. 1033–1039.
73. Stone R.C., Pastar I., Ojeh N., et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis // *Cell Tissue Res.* – 2016. – No. 365. – P. 495–506.
74. Strippoli R., Moreno-Vicente R., Battistelli C., et al. Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis // *Stem Cells Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–11.
75. Sun D., Vanderburg C., Odierna G., Hay E. TGFbeta3 promotes transformation of chicken palate medial edge epithelium to mesenchyme *in vitro* // *Development.* – 1998. – No. 125. – P. 95–105.
76. Sun X., Meyers E.N., Lewandoski M., Martin G.R. Targeted disruption of *Fgf8* causes failure of cell migration in the gastrulating mouse embryo // *Genes Dev.* – 1999. – No. 13. – P. 1834–1846.

77. Takahashi Y., Sato Y., Suetsugu R., Nakaya Y. Mesenchymal-to-epithelial transition during somitic segmentation: a novel approach to studying the roles of rho family GTPases in morphogenesis // *Cells Tissues Organs*. – 2005. – No. 179. – P. 36–42.
78. Tam P., Beddington R. The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis // *Development*. – 1987. – No. 99. – P. 109–126.
79. Tam P.P.L., Williams E.A., Chan W.Y. Gastrulation in the mouse embryo: Ultrastructural and molecular aspects of germ layer morphogenesis // *Microsc. Res. Tech.* – 1993. – No. 26. – P. 301–328.
80. Tavares A.L.P., Mercado-Pimentel M.E., Runyan R.B., Kitten G.T. TGF beta-mediated RhoA expression is necessary for epithelial-mesenchymal transition in the embryonic chick heart // *Dev. Dyn.* – 2006. – No. 235. – P. 1589–1598.
81. Terminologia Embryologica. International terms in human embryology with an official list of Russian equivalents / L. L. Kolesnikov, N. N. Shevlyuk, L. M. Erofeeva (Ed.). – Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014.
82. Terminologia Histologica. International terms in human cytology and histology with an official list of Russian equivalents / V. V. Banina, V. L. Bykova (Ed.). – Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009.
83. Timmerman L.A., Grego-Bessa J., Raya A., et al. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation // *Genes Dev.* – 2004. – No. 18. – P. 99–115.
84. Tran H.D., Luitel K., Kim M., et al. Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer // *Cancer Res.* – 2014. – No. 74. – P. 6330–6340.
85. Xie L., Law B.K., Chytil A.M., et al. Activation of the erk pathway is required for TGF- β 1-Induced EMT *in vitro* // *Neoplasia*. – 2004. – No. 6. – P. 603–610.
86. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition // *Cell Res.* – 2009. – No. 19. – P. 156–172.
87. Yang A.D., Camp E.R., Fan F., et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells // *Cancer Res.* – 2006. – No. 66. – P. 46–51.
88. Yang J., Mani S.A., Donaher J.L., et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis // *Cell*. – 2004. – No. 117. – P. 927–939.
89. Yang L., Lin C., Liu Z.-R. P68 RNA helicase mediates PDGF-induced epithelial mesenchymal transition by displacing Axin from beta-catenin // *Cell*. – 2006. – No. 127. – P. 139–155.
90. Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M., et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis // *Nat. Med.* – 2007. – No. 13. – P. 952–961.
91. Zeisberg M., Yang C., Martino M., et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition // *J. Biol. Chem.* – 2007. – No. 282. – P. 23337–23347.

Контактная информация

Дворяшина Ирина Александровна – старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: germionna@yandex.ru