

К.С.Волков
С.Б.Крамар

ГВУЗ «Тернопольский
государственный меди-
цинский университет
имени И.Я.Горбачев-
ского МЗ Украины»

Ключевые слова: кожа,
заживление ран, меха-
низмы, эпителиально-
мезенхимальный пере-
ход.

Надійшла: 22.05.2015

Прийнята: 12.06.2015

УДК 616-001.4

РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬ- НОГО ПЕРЕХОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН

Реферат. В статье освещена роль эпителиально-мезенхимального перехода, как фундаментального процесса гистогенеза и регенерации тканей, в механизмах патогенеза раневого процесса. Дана сравнительная характеристика частичного эпителиально-мезенхимального перехода при заживлении раневой поверхности и завершенного эпителиально-мезенхимального перехода при патологических процессах. Описаны такие разновидности эпителиально-мезенхимального перехода как эндотелиально-мезенхимальный переход и обратный, мезенхимально-эпителиальный переход и их роль в раневом процессе.

Morphologia. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 7-10.

© К.С.Волков, С.Б.Крамар, 2015

Volkov K.S., Kramar S.B. Role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of dermal wound healing.

ABSTRACT. Background. Investigation of mechanisms of wound healing remains relevant. It remains unknown the role of epithelial to mesenchymal transition in the regeneration. Epithelial to mesenchymal transition is a fundamental process, that leads epithelial cells to lose their polarization and specialized junctional structures, to undergo cytoskeleton reorganization, and to acquire morphological and functional features of mesenchymal-like cells. Epithelial to mesenchymal transition has been originally described in embryonic development, regeneration and several pathophysiological conditions. **Objective** is to investigate the role of epithelial to mesenchymal transition in wound healing. **Results.** The key points in the implementation mechanisms of epithelial to mesenchymal transition are described. The initiating role of growth factors and signaling pathways, participates in the development of epithelial to mesenchymal transition, are indicated. The comparative characteristic of incomplete epithelial to mesenchymal transition in the wound healing and completed epithelial to mesenchymal transition during pathological processes are given. Such kinds of epithelial to mesenchymal transition as endothelial-mesenchymal transition and back-mesenchymal to epithelial transition and their role in the wound healing process are enlightened. **Conclusion.** Epithelial to mesenchymal transition is a fundamental mechanism of histogenesis and tissue regeneration. Understanding the epithelial to mesenchymal transition and the factors involved in will help to create a theoretical framework for the development of new approaches to rational therapy of wound healing.

Key words: skin, wound healing, mechanisms, epithelial to mesenchymal transition.

Citation:

Volkov KS, Kramar SB. [Role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of dermal wound healing]. *Morphologia*. 2015;9(2):7-10. Russian.

В связи со спецификой боевых травм и травм мирного времени проблема заживления и лечения ран продолжает оставаться одной из актуальных медико-биологических и социальных проблем, которая охватывает важнейшие общие и частные вопросы теоретической и практической медицины. Несмотря на наличие большого фактического материала, в современной научной литературе нет однозначного решения вопроса о клеточных источниках развития тканей, об участии различных клеточных дифферонов в регенерационном процессе, межтканевых взаимодействиях в ходе формирования регенерата. Также

не до конца выясненной остается роль эпителиально-мезенхимального перехода в механизме патогенеза заживления ран.

Одним из основных процессов, происходящих во время нормальной регенерации тканей, является превращение эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, из мезенхимальных клеток – в эпителиальные. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – сложный процесс изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный, происходящий в процессе эмбрионального развития, при заживлении ран, а также при ряде патологических

процессов [1]. Показано, что ЭМП свойственен нормальному эпителию в процессе его развития, особенно на этапах эмбриогенеза, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. Данное явление также имеет место при травматических повреждениях ткани. В результате эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами и участвуют в регенераторных процессах [2]. В настоящее время известен ряд ключевых моментов в реализации механизмов ЭМП, среди которых:

- подавление экспрессии гена E-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами;

- увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин, гладкомышечный актин, фибронектин;

- усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета;

- повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны.

Кроме эпителиально-мезенхимального перехода выделяют эндотелиально-мезенхимальный и, обратный, мезенхимально-эпителиальный переходы. Следует отметить, что ЭМП является обратимым процессом, чему способствуют цитокины макрофагов альтернативного M2 фенотипа [3].

ЭМП индуцируется сигналами, поступающими извне клетки, в том числе теми, которые возникают вследствие воспаления и повреждения тканей. К числу молекул-индукторов ЭМП относятся растворимые факторы роста (эпидермальный, фактор роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобные, трансформирующие), а также целый ряд молекул внеклеточного матрикса. Все эти факторы активируют сигнальные пути, ведущие к реализации генетической программы ЭМП, которые активируют ряд транскрипционных факторов (Snail, Twist, Slug, ZEB1, ZEB2, Lef-1 и др.), которые связываются с промоторами генов ответственных за ЭМП [4]. В результате ингибируется экспрессия генов, кодирующих белки плотных контактов (в том числе E-кадгерин), в то время как транскрипция генов компонентов цитоскелета и генов белков внеклеточного матрикса, наоборот, активируется. Таким образом, ЭМП сопровождается утратой характерных черт эпителия (структуры ткани, клеточных взаимодействий, контроля специфическими факторами роста). Клетки изменяют свою форму, приближаясь к фибробластоподобной, приобретают подвижность.

Заживление ран представляет собой сложный многоэтапный процесс, в который вовлечены различные клетки, включая клетки эпидерми-

са и дермы, сосудистой и иммунной системы, а также начальную воспалительную реакцию, что сопровождается высвобождением цитокинов и факторов роста [5]. В частности, лиганды для рецептора EGFR, в том числе EGF, гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста (HB-EGF), и трансформирующий фактор роста α (TGF- α), вероятно, играют важную роль вместе с фактором роста кератиноцитов (FGF7) и TGF 1 [6]. Эти полипептидные лиганды, а также механические раздражители, отвечают за активацию базальных и супрабазальных кератиноцитов и реэпителизацию, что является решающим механизмом успешного заживления ран в результате уплотнения эпидермиса раны и восстановления барьерной функции.

Во время ре-эпителизации, мигрирующие кератиноциты претерпевают ряд морфологических и функциональных изменений, которые напоминают ЭМП. Действительно, в кератиноцитах на краю раневой поверхности происходит очевидная реорганизация актинового цитоскелета и соединительных структур, что приводит к потере полярности и нарушению межклеточных контактов и частичной или полной деградации базальной мембраны. Те же клетки затем приобретают способность мигрировать от края эпидермиса раны в области ре-эпителизации. Однако, ре-эпителизация в заживлении ран рассматривается как процесс частичного ЭМП, так как она включает в себя клетки, которые остаются соединенными с друг другом, но подвижными [7]. Действительно, мигрирующие кератиноциты остаются частью пласта сплоченных клеток, так как они сохраняют некоторые межклеточные контакты; в течение последних стадий реэпителизации, кератиноциты претерпевают дальнейшие изменения, постепенно возвращая эпителиальные характеристики.

Что касается роли ЭМП, данные Savagner [8], опубликованные в последние годы, раскрыли важную роль SNAI2 в регулировании ре-эпителизации. SNAI2, но не SNAI1, как правило, избыточно экспрессируется в мышечных и человеческих кератиноцитах на краю раны эпидермиса и приводит к увеличению распространения клеток и разрушению десмосом. Однако, отмечая последовательную разницу между стандартным процессом ЭМП и частичным ЭМП, показанным на реэпителизации, экспрессия E-кадгерина, оказалось, незначительно снижена в мигрирующих кератиноцитах, как показано после микродиссекции и иммулокализации (рис. 1).

Согласно литературным данным, SNAI2 является непосредственным медиатором EGFR в человеческих кератиноцитах [4], который имеет отношение к реэпителизации. Так EGFR, как известно, активируется при заживлении ран. Кроме того, было установлено, что миграцию кератиноцитов зависит от фосфорилирования

Erk5 [8]. Наконец, было также показано, что индуцирование миграции кератиноцитов несколькими лигандами, способными сигнализировать через EGFR (TGF 1, KGF, TGF α , EGF, стаурос-

порином) включает аутокринную экспрессию HB-EGF и критически требует гликогенсинтазыкиназы 3 α [9].

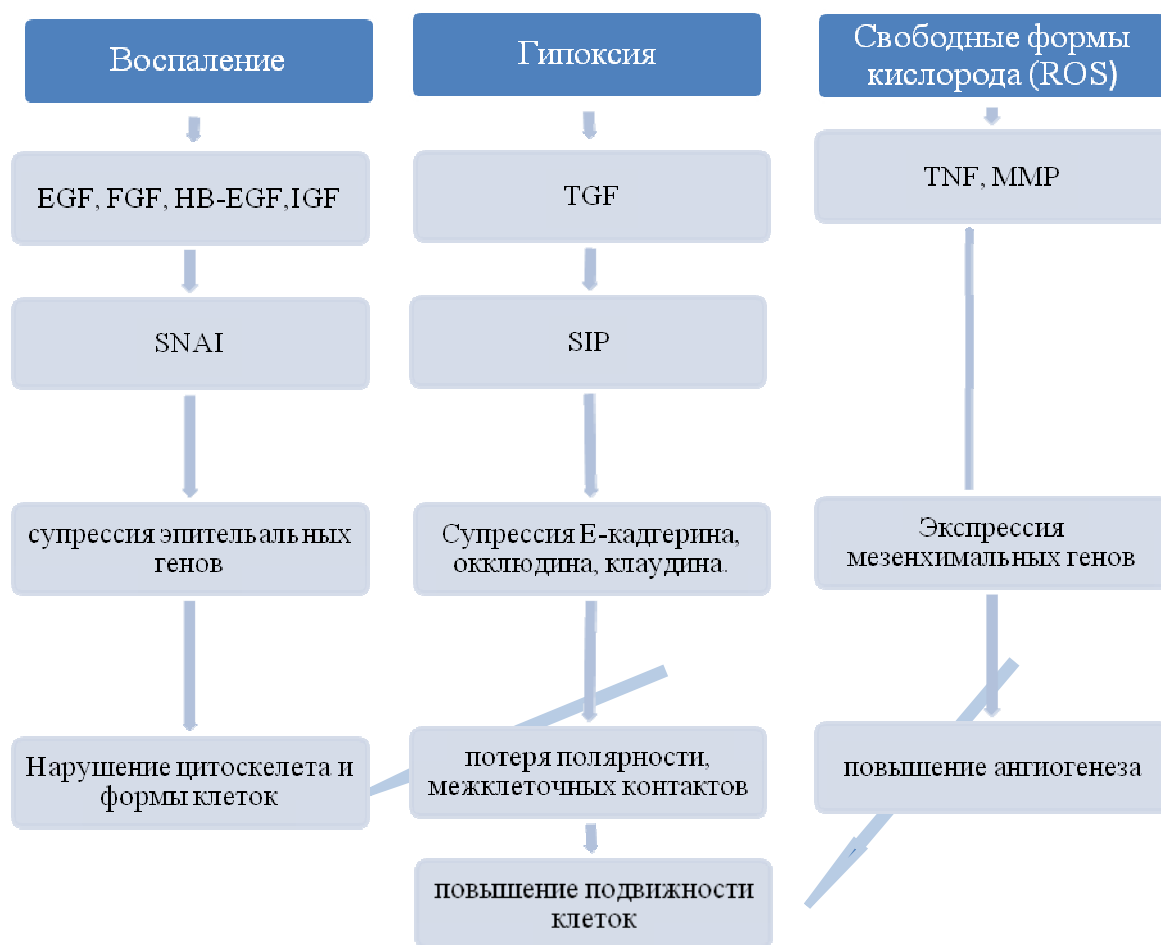


Рис. 1. Схема взаимодействия при ЭМП.

Эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭндМП) – это процесс, который, как правило, классифицируется как своеобразная форма ЭМП, в котором эндотелиальные клетки претерпевают ряд скоординированных морфофункциональных изменений для того, чтобы потерять эндотелиальную организацию и приобрести мезенхимальный фенотип. Этот механизм, являющийся ведущим при эмбриогенезе сердца, может принимать участие и в других процессах, таких как

канцерогенез, заживление ран и фиброз [10]. Предполагается, что ЭндМП также может играть дополнительную роль в ангиогенезе, способствуя стабилизации перicyтами новых сосудов.

Таким образом, ЭМП является фундаментальным механизмом гистогенеза и регенерации тканей. Понимание процесса ЭМП и участвующих в нем факторов поможет создать теоретическую основу для разработки новых подходов к рациональной терапии раневого процесса.

Литературные источники References

1. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15:178-96.
2. Huang RY, Guilford P, Thiery JP. Early

- events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition. *J. Cell Sci*. 2012;125:4417-22.
3. Nakaya Y, Sheng G. EMT in developmental morphogenesis. *Cancer Lett*. 2013;341(1):9-15.

4. Jeon HM, Lee SY, Ju MK, Park HG, Kang HS. Early growth response 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via Snail. *Journal of Life Science*. 2013;23:970-7.
5. Zhadinsky NV, Zhadinsky AN [Sanogenetic and pathological aspects of wound healing process (review)]. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2010;2:158-62. Russian.
6. Wrighton KH. Wound healing: ESCRTs help repair membranes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15:151.
7. Guarino M, Tosoni A, Nebuloni M. Direct contribution epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum. Pathol*. 2009;10:1365-76.
8. Savagner P. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon. *Ann Oncol*. 2010;21:89-92.
9. Zhang J, Tian XJ, Zhang H, Teng Y, Li R, Bai F, Elankumaran S, Xing J. TGF-beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition proceeds through stepwise activation of multiple feedback loop. *Sci. Signal*. 2014;7(345):91-5.
10. Cannito S, Novo E, Valfrè di Bonzo L, Busletta C, Colombatto S, Parola M. Epithelial-mesenchymal transition: from molecular mechanisms, redox regulation to implications in human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;12(12):1383-430.

Волков К.С., Крамар С.Б. Роль епітеліально-мезенхімального переходу в патогенезі загоєння шкірних ран.

Реферат. У статті висвітлена роль епітеліально-мезенхімального переходу, як фундаментального процесу гістогенезу і регенерації тканин, у механізмах патогенезу раневого процесу. Дана порівняльна характеристика часткового епітеліально-мезенхімального переходу при загоєнні поверхні рани і завершеного епітеліально-мезенхімального переходу. Описані такі різновиди епітеліально-мезенхімального переходу як ендотеліально-мезенхімальний перехід і зворотній мезенхімально-епітеліальний перехід та їх роль в раневому процесі.

Ключові слова: шкіра, загоєння ран, механізми, епітеліально-мезенхімальний перехід.