

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНО-МАТРИКСНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

А. В. Хоринко\*, Д. Г. Амарантов, П. В. Косарева

\*ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», г. Пермь, Россия

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»  
Минздрава РФ, г. Пермь, Россия

Легкие являются одним из наиболее уязвимых органов для формирования фибропластических процессов вследствие наличия большого количества клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями. Знание механизмов нарушения межклеточных взаимодействий и механизмов ремоделирования внеклеточного матрикса при пневмофиброзе различной этиологии лежит в основе разработки эффективных методов лечения этих заболеваний. На современном этапе важная роль отводится концепции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Исследования идут в направлении поиска основных молекулярных посредников ЭМП – факторов роста, цитокинов. Тем не менее, в настоящее время неизвестно большинство ключевых моментов в реализации механизмов ЭМП. До настоящего времени не решен вопрос, является ли ревазуляризация патогенетическим механизмом, способствующим прогрессированию фиброза легких, или компенсаторным механизмом при повреждении ткани легкого. Анализ этих закономерностей открывает новые возможности терапии различных заболеваний, сопровождающихся пневмосклерозом.

*Ключевые слова:* пневмосклероз, внеклеточный матрикс, эпителиально-мезенхимальный переход.

© A.V. Khorinko, D.G. Amarantov, P.V. Kosareva, 2016

Perm Territorial Oncology Dispensary, Perm, Russia

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

The Role of the Disorders of Cell Matrix Interactions in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis Progression

Lungs are one of the most vulnerable for fibroplastic processes organs due to the presence of a large number of target cells with strong cell-cell interactions. Knowledge of the mechanisms of violation of intercellular interactions and mechanisms of the remodeling of extracellular matrix in fibrosis of various etiologies is the basis of the development of effective treatment for these diseases. At the present stage, an important role belongs to the concept of epithelial-mesenchymal transition (EMT). The studies extend in a direction of molecular mediators of EMT – growth factors, cytokines. However, at present the most key points in the implementation of EMT mechanisms are not known. Today, the issue is not resolved, revascularization is a pathogenic mechanism contributing to the progression of pulmonary fibrosis, or a compensatory mechanism in damaged lung tissue. The analysis of these regularities opens up new possibilities for the treatment of various diseases associated with pulmonary sclerosis.

*Keywords:* pulmonary sclerosis, extracellular matrix, epithelial-mesenchymal transition.

Легкие являются одним из наиболее уязвимых для фибропластических процессов органов в связи с присутствием большого количества клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями [1].

В настоящее время ключевыми эффекторными клетками в пневмофиброзе различной этиологии признаны миофибробласты; поэтому основной прогресс в понимании болезни заключается в выяснении механизмов накопления и дифференцирования миофибробластов с целью идентификации новых молекулярных мишеней для терапевтического вмешательства, например, направленных на подавление пролиферации фибробластов и миофибробластов [2].

Путь трансформации фибробласта включает множество клеток-предшественников, и миофибробласты являются вершиной фибротического фенотипа. Миофибробласты обеспечивают повышенную продукцию внеклеточного, или экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), и являются чрезвычайно чувст-

вительными к действию цитокинов, хемокинов и факторов роста клетками, а также обладают сократительным аппаратом, позволяющим им манипулировать волокнами ЭЦМ [2]. Помимо продукции компонентов ЭЦМ, фибробласты выполняют ряд сопутствующих биологических функций, таких как участие в репарации тканей при заживлении ран, воспалении и ангиогенезе, которые, в свою очередь, также тесно связаны с процессами фиброобразования [2]. В связи с этим множество вариантов потенциальных методов терапии фиброза преследуют таргетную фибробластическую терапию [2]. К примеру, интерферон-гамма обладает способностью ограничивать пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена непосредственно, в связи с чем он может рассматриваться в качестве эффективной терапевтической мишени [3].

Фибробласты могут продуцировать коллагены I и II типов, протеогликан, фибронектин, некоторые факторы роста: основной фактор роста фибробластов (bFGF), который сам

стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами (фибронектина и коллагена), хемотаксис фибробластов и выработку ими новых волокон коллагена, эластина и фибронектина; трансформирующий ростовой фактор-бета (TGF- $\beta$ ), также стимулирующий хемотаксис фибробластов и продукцию ими коллагена и фибронектина; трансформирующий ростовой фактор-альфа (TGF- $\beta$ ), влияющий на ангиогенез; эпидермальный фактор роста (EGF), усиливающий пролиферацию и миграцию кератиноцитов; фактор роста кератиноцитов (KGF), усиливающий заживление и эпителизацию ран; кроме того, фибробласты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса: нидоген, ламинин, тинасцин, хондроитин-4-сульфат, протеогликан [4]. В физиологических условиях этот процесс происходит непрерывно, и, благодаря ему, межклеточное вещество постоянно обновляется [4].

Миофибробласты уже давно рассматриваются в качестве основного типа клеток, участвующих в фиброгенезе, поскольку они способны к синтезу коллагена и других компонентов ЭЦМ [5]. При культивировании *in vitro* миофибробласты более устойчивы к апоптозу [6]. Биологический смысл этого явления, по видимому, состоит в том, что таким образом обеспечивается сохранение высоко активных клеток в местах повреждения.

Миофибробласты характеризуются экспрессией гладкомышечного  $\alpha$ -актина ( $\alpha$ -SMA) [5], который ответственен за инициацию клеточного апоптоза и может отражать терминальные процессы дифференцировки [7].

В связи с этими свойствами, коллаген-секретирующие  $\alpha$ -SMA-позитивные миофибробласты провоцируют повреждение мембран клеток альвеолярного эпителия и их апоптоз [2], вместе с гиперплазированными эпителиальными и эндотелиальными клетками они способны продуцировать металломатриксные протеиназы (MMPs), которые разрушают базальную мембрану и дополнительно привлекают клетки воспалительного инфильтрата к месту повреждения [8]. В результате избыточная продукция MMP 1, 2, 7 и относительная недостаточность TIMP-4, относящегося к семейству тканевых ингибиторов металлопротеиназ, приводит к дисбалансу между MMPs и TIMPs и глубокой необратимой деструкции легочной ткани [9].

Вследствие того, что эти факторы, с одной стороны, приводят к продолжающему повреждению и хроническому персистирующему воспалению, а с другой стороны, вызывают чрезмерное накопление компонентов ЭЦМ и избыточный синтез коллагена миофибробластами, нормальная ткань легкого замещается постоянной рубцовой тканью [10]. Сами миофибробласты также способны высвобождать многочисленные профиброзные посредники,

или профиброгенные факторы (другие протеазы, факторы роста, ангиогенные факторы) [10, 11]. В результате клетки воспалительного инфильтрата активируются и начинают секрецию профиброгенных цитокинов и факторов роста, в том числе PDGF, что приводит к новой активации макрофагов и фибробластов [8]. Пролиферация фибробластов и дифференцировка их в миофибробласты осуществляется также с помощью аутокринного производства PDGF при участии TGF- $\beta$  [12, 13].

TGF- $\beta$  является сильнейшим стимулятором экспрессии гена, управляющего синтезом интерстициального коллагена [14]. Известно, что TGF- $\beta$  обладает тремя основными функциями: изменение пролиферации клеток, усиление формирования внеклеточного матрикса за счет активации синтеза его компонентов и подавления деградации, иммуносупрессивное действие [15]. Уникальный характер биологической активности TGF- $\beta$  особенно ярко проявляется в регуляции защитных реакций в ткани легких. В легкие постоянно попадает большое количество патогенов, активирующих механизмы врожденного иммунитета и развитие воспаления; гиперактивация воспалительной реакции может привести к отеку, а в случае хронического воспаления – к фиброзу; для нивелирования этого процесса существует механизм регуляции воспалительной реакции, связанный с продукцией TGF в ткани легких [15]. TGF, с одной стороны, ограничивает активацию клеток иммунной системы, не позволяя воспалительной реакции перейти в гиперергическую фазу, а с другой стороны, активирует метаболизм соединительной ткани для быстрого восстановления исходной структуры ткани и недопущения развития фиброобразования [15].

В эксперименте установлено, что избыточная экспрессия TGF- $\beta$ 3 в легких крыс способна индуцировать фиброзную реакцию, но эти изменения менее серьезные, чем при экспрессии TGF- $\beta$ 1; TGF- $\beta$ 1 является самым мощным индуктором фибробластов ЕСМ, также способствует дифференциации фибробластов в миофибробласты [16]. Тем не менее, выявлены пациенты, для которых влияние TGF- $\beta$ 2 может быть доминирующим; при этом профибротические эффекты TGF- $\beta$  сводятся к роли в стимулировании производства ЭЦМ фибробластами и дифференциации миофибробластов [17].

В ремоделировании респираторных отделов легочной ткани участвуют не только клетки воспалительного инфильтрата и миофибробласты, но и гиперплазированный альвеолярный и бронхиолярный эпителий посредством механизма стимуляции деструкции внеклеточного матрикса, пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза [18]. При этом сначала клетки воспалительного инфильтрата вместе с миофибробластами и гиперплазиро-

ваным эпителием выполняют главную роль в ремоделировании легочной ткани и раннем формировании миофибротических фокусов; по мере развития фиброза миофибробласты приобретают апоптоз-резистентный фенотип и способность к персистенции в ткани легких, стимуляции апоптоза рядом расположенных альвеолоцитов, и становятся центральными клетками, ответственными за прогрессирование фиброза легких [19].

Бронхиоло-альвеолярная переходная зона, являющаяся нишей стволовых клеток, где происходит созревание клеток и стыкуются разные виды эпителия, в связи с чем эта зона становится «locus minoris resistenciae», подобно эпителию пищевода и шейки матки [9]. Повреждение базальной мембраны эпителия и сосудов и нарушение ее целостности является ключевым моментом в инициации ремоделировании легочной ткани при фиброзе легких, так как из общей патологии известно, что если страдает базальная мембрана, то, как правило, репарация носит характер субституции и при этом развивается дисрегенерация эпителия, проявляющаяся его гиперплазией [9].

Существуют экспериментальные данные, показывающие, что нормальный вновь образованный эпителий (после повреждения) может способствовать подавлению чрезмерной активации фибробластов – посредством синтеза фермента циклооксигеназы II (COX-II), от которой зависит синтез простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> является основным простагландином, который синтезируется в легких несколькими типами клеток, в том числе фибробластами и эпителиальными клетками [3] и оказывает основные антифиброзные эффекты – от подавления пролиферации фибробластов, дифференцировки их в миофибробласты [20] до подавления синтеза ими коллагена [2]. Известно, что у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом концентрация PGE<sub>2</sub> в ткани легких уменьшается, в то время как концентрация лейкотриенов, синтезируемых посредством не циклооксигеназного, а липооксигеназного пути, увеличивается [2]. При этом синтез COX-II происходит в ответ на действие провоспалительных и профибротических посредников, в том числе TGF- $\beta$  [21]. Также было показано, что PGE<sub>2</sub> играет центральную роль в опосредовании антифиброзных эффектов плазминогена [22].

Низкая концентрация PGE<sub>2</sub> в ткани легких, помимо ослабления антифиброзных эффектов, также способствует повышению устойчивости миофибробластов к апоптозу, на фоне повышенного апоптоза эпителиальных клеток [3].

Простаглицин (PGI<sub>2</sub>) является еще одним метаболитом арахидоновой кислоты; подобно PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> обладает рядом антифиброзных свойств [2].

В настоящее время растут доказательства того, что источником миофибробластов являются не только резидентные фибробласты, но также и эпителиальные и эндотелиальные клетки; согласно современным представлениям, пневмофиброз – это «болезнь эпителиальных фибробластов» [2].

Превращение (трансформация) эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, из мезенхимальных клеток – в эпителиальные является одним из основных процессов, характерных для нормальной регенерации тканей и эмбрионального развития [23]. Концепция эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) была признана более 20 лет назад, и доказательства в настоящее время продолжают накапливаться. Так, миофибробласты могут быть получены в условиях *in vitro* из эпителиальных клеток в процессе ЭМП; при этом одним из основных фиброгенных посредников при культивировании на питательных средах является TGF- $\beta$ 1 [24].

Между этими двумя основными фенотипами клеток (эпителиальным и мезенхимальным) имеются существенные отличия: эпителиальные клетки плотно связаны друг с другом и с внеклеточным матриксом – базальной мембраной эпителия; мезенхимальные клетки расположены в толще внеклеточного матрикса и обладают другой полярированностью, а это в свою очередь означает, что они имеют другое расположение цитоскелета и распределение внутриклеточных органелл [25]. Известно, что ЭМТ свойственна нормальному эпителию в процессе его развития, особенно в эмбриогенезе, на этапе приобретения эпителием подвижности и его активном внедрении в подлежащие слои [26]. Подобное явление также имеет место при травматических повреждениях ткани; в результате эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами и принимают активное участие в регенеративных процессах [27].

В настоящее время известен ряд ключевых моментов в реализации механизмов ЭМП, среди которых доминирующими являются подавление экспрессии гена E-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиальными клетками; увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин, гладкомышечный актин, фибронектин, белок-1 фибробластов и  $\alpha$ -SMA [28], увеличение клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета; повышение экспрессии генов, кодирующих MMP, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны [29]. ЭМТ индуцируется сигналами, поступающими извне клетки, в том числе теми, которые возникают вследствие воспаления и повреждения тканей – цитоки-

ны, гипоксия [30]. К числу молекул-индукторов ЭМТ относятся растворимые факторы роста (эпидермальный, фактор роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобные, трансформирующие), индуцируемый гипоксией фактор (HIF), а также ряд молекул внеклеточного матрикса – все эти факторы активируют сигнальные пути, ведущие к реализации генетической программы ЭМТ [31], 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 [32].

Первый этап ЭМТ представляет собой разрушение эпителиальных межклеточных контактов, плотных соединений, десмосом и щелевых контактов [33], а также нарушение клеточной полярности [34]. Экспрессия эпителиальных генов подавляется одновременно с активацией экспрессии мезенхимальных генов [35]. После этого происходит реорганизация структуры актина, и клетки приобретают подвижность и инвазивный потенциал за счет формирования псевдоподий, а также благодаря экспрессии матриксных металлопротеиназ, воздействующих на межклеточное вещество [36]. Таким образом, ЭМТ сопровождается утратой характерных черт эпителия (структуры ткани, клеточных взаимодействий, контроля специфическими факторами роста); клетки изменяют свою форму, приближаясь к фибробластоподобной, приобретают подвижность, прекращают образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей, снижается их пролиферативная активность, инактивируется процесс созревания [35]. В результате такие клетки приобретают свойства стволовых с их полипотентностью, также увеличивается выживаемость клеток, появляется резистентность к апоптозу и независимость от территории роста [23, 37, 38, 39]. При этом с точки зрения потенциала для клинической практики существенно, что такие трансформированные клетки претерпевают сугубо физиологическое, а не генетическое превращение, так как процесс ЭМТ обратим; существует и обратный процесс – мезенхимально-эпителиальная трансформация, позволяющая клеткам, которые подверглись ЭМТ, вернуться в состав эпителиальной ткани [32].

Вторая гипотеза о происхождении фибробластов и миофибробластов при фиброзе легких предполагает, что эти клетки могут быть получены из циркулирующих фиброцитов, происходящие, в свою очередь, из гемопоэтических стволовых клеток [40, 41].

Капиллярный эндотелий легких также может трансформироваться в фибробласты посредством эндотелиально-мезенхимального перехода [42]. Таким образом, клетки могут

быть получены из нескольких клеточных источников, в дополнение к резидентным фибробластам, что открывает множество новых возможностей терапевтического вмешательства.

Ангиогенез сопровождает фазу фиброплазии и очень важен для процесса формирования рубца, т.к. рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану и обеспечивать их метаболические нужды [43]. Структурная перестройка сосудов в легких по своей выраженности и срокам развития следует за динамикой развития пневмосклероза [44].

Двухфазная динамика новообразования соединительной ткани в легких отражает особенности тканевого распределения ключевых клеток, принимающих участие в формировании пневмосклероза [1]. Первичным стимулом для неоваскуляризации грануляционной ткани является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов 2 (FGF2), также известный как основной фактор роста фибробластов (bFGF) [45].

До настоящего времени не решен вопрос, является ли реваскуляризация патогенетическим механизмом, способствующим прогрессированию фиброза легких, или компенсаторным механизмом при устранении альвеолярной травмы [46, 47].

### Заключение

Таким образом, фибробласты осаждают белки внеклеточного матрикса; одновременно происходит активация ангиогенеза. На заключительном этапе ремоделирования ткани апоптоз устраняет фибробласты и лишние кровеносные сосуды, и строение ткани должно напоминать оригинальное. Фиброз возникает при несоответствии результатов ремоделирования ткани и избыточного осаждения ЭЦМ из-за выживания миофибробластов или отсутствия протеолитической деградации ЭЦМ. Анализ этих механизмов может дать новые цели терапии воспалительных заболеваний легких и плевры.

### Список литературы

1. *Итмезех А.* Механизмы развития пневмопатии при различных путях проникновения эндотоксинов в легочную ткань / А. Итмезех, Ю.В. Дегтярь // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2005. № 1. С. 34–35.
2. *Datta A.* Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis Pulmonary fibrosis British Journal of Pharmacology / A. Datta, C.J. Scotton, R.C. Chambers // Themed Issue: Respiratory Pharmacology. 2011. V. 163. P. 141–172.
3. *Maher T. M.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis / T.M. Maher // Drugs Today (Barc). 2010. Vol. 46. P. 473–482.
4. *Survival of Apligraf in acute human wounds / M. Griffiths [et al].* // Tissue Eng. 2004. Vol. 10. No 7–8. P. 1180–1195.

5. *Scotton C.J.* Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus / C.J. Scotton, R.C. Chambers // *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 1311–1321.
6. *Moodley Y.P.* Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis / Y.P. Moodley, P. Caterina, A.K. Scaffidi // *J. Pathol*. 2004. Vol. 202. P. 486–495.
7. Covering by a flap induces apoptosis of granulation tissue myofibroblasts and vascular cells / S. Garbin [et al.] // *Wound Repair Regen*. 1996. Vol. 4. No 2. P. 244–251.
8. *Tuong V.* Markers of cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in Remodeling of bronchoalveolar duct junctions. Polish Histochemical et Cytological Society / V. Tuong, S. Demoura, E. Kogan // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2008. V. 46, N 2. P. 62.
9. *Demoura S.* Apoptosis, cell proliferation and angiogenesis in progression of different variants of idiopathic interstitial pneumonia / S. Demoura, V. Tuong, E. Kogan // *European Respiratory journal*. 2007. Vol. 30. No 51. P. 3405.
10. *Kogan E.* Initiating morphological and molecular events at bronchoalveolar duct junctions in progression of idiopathic pulmonary fibrosis / E. Kogan, V. Tuong, S. Demoura // *Histopathology*. 2008. Vol. 53. No 1. P. 350–351.
11. *Moodley Y.P.* Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/ gp130-mediated cell signaling and proliferation / Y.P. Moodley, A.K. Scaffidi, N.L. // *Misso Am J Pathol*. 2003. Vol. 163. P. 345–354.
12. *Scotton C.J.* Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury / C.J. Scotton, M.A. Krupiczkoj, M.J. Konigshoff // *Clin Invest*. 2009. Vol. 119. P. 2550–2563.
13. *Moustakas A.* TGF $\beta$  and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition / A. Moustakas, P. Heldin // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2014. Vol. 1840. No 8. P. 2621–2634.
14. *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
15. *Кетлинский С.А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
16. *Subramanian S.V.* Induction of vascular smooth muscle alpha-actin gene transcription in transforming growth factor beta1-activated myofibroblasts mediated by dynamic interplay between the Pur repressor proteins and Sp1/Smad coactivators / S.V. Subramanian, J.A. Polikandriotis, R.J. Kelm // *Mol Biol Cell*. 2004. Vol. 15. P. 4532–4543.
17. *Leask A.* Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma / A. Leask. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009. Vol. 1. P. 115–122.
18. *Kogan E.* Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in Remodeling of bronchoalveolar duct junctions / E. Kogan, V. Tuong, S. Demoura // *Polish Histochemical et Cytological Society. Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2008. Vol. 46. No 2. P. 98: P3.44.
19. *Kogan E.* MMPs and TIMP-4 in remodeling of extracellular matrix, fibrosis, cell proliferation in different variants of idiopathic chronic interstitial pneumonias / E. Kogan, V. Tuong, S. Demoura // *Virchows archive*. 2007. Vol. 451. No 2. P. 21–25.
20. *Kolodsick J.E.* Protection from fluorescein isothiocyanate-induced fibrosis in IL-13-deficient, but not IL-4-deficient, mice results from impaired collagen synthesis by fibroblasts / J.E. Kolodsick, G.B. Toews, C. Jakubzick // *J. Immunol*. 2004. Vol. 172. P. 4068–4076.
21. *Xaubet A.* Cyclooxygenase-2 is up-regulated in lung parenchyma of chronic obstructive pulmonary disease and down-regulated in idiopathic pulmonary fibrosis / A. Xaubet, J. Roca-Ferrer, L. Pujols // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2004. Vol. 21. P. 35–42.
22. *Bauman K.A.* The antifibrotic effects of plasminogen activation occur via prostaglandin E2 synthesis in humans and mice / K.A. Bauman, S.H. Wettlaufer, K. Okunishi // *J. Clin Invest*. 2010. Vol. 120. P. 1950–1960.
23. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // *Cell*. 2009. Vol. 139. No 5. P. 871–890.
24. *Kim K.K.* Epithelial cell alpha3beta1 integrin links beta-catenin and Smad signaling to promote myofibroblast formation and pulmonary fibrosis / K.K. Kim, Y. Wei, C. Szekeres // *J. Clin. Invest*. 2009. Vol. 119. P. 213–224.
25. *Котенко К.* Эпителиально-мезенхимальный переход и опухолевая прогрессия / К. Котенко // *Онкология. Огляд*. 2014: ZU\_2014\_Onko\_3.qxd 27.06.2014 15:45; 39; [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2014\\_Onko\\_3/39.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Onko_3/39.pdf).
26. *Волков К.С.* Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе заживления кожных ран / К.С. Волков, С.Б. Крамар // *Morphologia (Морфология)*. 2015. Т. 9. № 2. С. 7–10.
27. *Wynn T.A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A. Wynn // *The Journal of Pathology*. 2008. Vol. 214. No 2. P. 199–210.
28. *Осинский С.П.* Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения / С.П. Осинский // *Здоров'я України*. 2013. № 6. С. 36–39.
29. *Gunther A.* Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis by aerosolization of heparin or urokinase in rabbits / A. Gunther, N. Lubke, M. Ermert // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol. 168. P. 1358–1365.
30. Epithelial-Mesenchymal Transition in tumor microenvironment / Y. Jing [et al.] // *Cell Biosci*. 2011. Vol. 1. P. 29.
31. *Lindsey S.* Crosstalk of Oncogenic Signaling Pathways during Epithelial–Mesenchymal Transition / S. Lindsey, S.A. Langhans // *Front. Oncol*. 2014. Vol. 4. P. 358.
32. *Lamouille S.* Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition / S. Lamouille, J. Xu, R. Derynck // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2014. Vol. 15. No 3. P. 178–196.
33. *Yang J.* Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis / J. Yang, R.A. Weinberg // *Developmental Cell*. 2008. Vol. 14. No 6. P. 818–829.

34. Royer C. Epithelial cell polarity: a major gate-keeper against cancer? / C. Royer, X. Lu // *Cell Death Differ.* 2011. Vol. 18. No 9. P. 1470–1477.
35. Xu J. TGF-induced epithelial to mesenchymal transition / J. Xu, S. Lamouille, R. Derynck // *Cell Research.* 2009. Vol. 19. P. 156–172.
36. Acquisition of Epithelial-Mesenchymal Transition phenotype of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells is linked with activation of Notch signaling pathway / Z. Wang, Y. Li, D. Kong, S. Banerjee // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. No 6. P. 2400–2407.
37. Nieto M. A. Epithelial-Mesenchymal transition in development and disease: old views and new perspectives / M.A. Nieto // *Int. J. Dev. Biol.* 2008. Vol. 52. P. 1–7.
38. Heng D. Y. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5794–5799.
39. Кудряшов А. Г. Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в карциномах почки и их связь с клиническим течением опухоли / А.Г. Кудряшов, И.В. Василенко, А.С. Малашкевич // *Український Журнал Хірургії.* 2011. Т. 6. №15. С. 147–154.
40. Moore B. B. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis / B.B. Moore, L. Murray, A. Das // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol. 35. P. 175–181.
41. Mehrad B. Fibrocyte CXCR4 regulation as a therapeutic target in pulmonary fibrosis / B. Mehrad, M.D. Burdick, R.M. Strieter // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009. Vol. 41. P. 1708–1718.
42. Hashimoto N. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis / N. Hashimoto, S.H. Phan, K. Imaizumi // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2010. Vol. 43. P. 161–172.
43. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing / N.S. Greaves, K.J. Ashcroft, M. Baguneid, A. Bayat // *J. Dermatol. Sci.* 2013. Vol. 72. No 3. P. 206–217.
44. Novikov N. Y. Pathomorphological changes acute lung injury / N.Y. Novikov, S.I. Dolomatov, T.I. Prokopenko // *J. Health Sci.* 2011. Vol. 1. No 4. P. 173–178.
45. Molecular Mediators of Angiogenesis / A.A. Ucuşian, A.A. Gassman, A.T. East, H.P. Greisler // *J. Burn. Care Res.* 2010. Vol. 31. No 1. P. 158.
46. Chow K. Dysfunctional resident lung mesenchymal stem cells contribute to pulmonary microvascular remodeling / K. Chow, J.P. Fessel, E.P. Schmidt // *Pulmonary Circulation.* 2013. Vol. 3. No 1. P. 31–50.
47. Scotton C. J. Pulmonary fibrosis *British Journal of Pharmacology* / C.J. Scotton, R.C. Chambers // 2011. Vol. 163. P. 141–172.

#### Информация об авторах

**Хоринко Андрей Витальевич** – зав. отделением химиотерапии № 1 ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер». 614066, г. Пермь, ул. Баумана, 15.

**Амарантов Дмитрий Георгиевич** – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

**Косарева Полина Владимировна** – д-р мед. наук, главный научн. сотрудник отдела морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ; доцент кафедры микробиологии, вирусологии с курсом КЛД ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Поступила в редакцию 29.02.2016 г.