

ДИСКУССИОННЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

DOI: 10.23868/202112004

МЕТАПЛАЗИЯ: ДИНАМИКА ВЗГЛЯДОВ**Р.В. Деев^{1, 2}, Ф.А. Индейкин¹**¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия² Институт Стволовых Клеток Человека, Москва, Россия

Поступила: 01.10.2021

Принята к печати: 26.12.2021

Опубликована on-line: 30.12.2021

METAPLASIA: TRANSFORMATION OF VIEWS**R.V. Deev^{1, 2}, F.A. Indeikin¹**¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University² Human Stem Cell Institute

e-mail: romdey@gmail.com

«Метаплазия» — это концепция преобразования дифференцированных клеток и тканей, обсуждаемая со второй половины XIX века. За более чем полуторавековую историю исследований предметом активной дискуссии были представления о её сущности, механизмах и значении в гистогенетических и патологических процессах. Целью настоящего обзора является критическое проследивание динамики взглядов на возможности внутри- и междифференционных преобразований клеток и тканей, не являющихся обычной дифференцировкой, начиная с наблюдений, сделанных Р. Вирховым (1858), определение их роли в патологическом гистогенезе.

Ключевые слова: метаплазия, дифференцировка, гистогенез, дисплазия, прозоплазия.

“Metaplasia” is a concept of differentiated cells and tissues transformation that has been discussed since the second half of the 19th century. The issues of the research were the essence, mechanisms and role in histogenetic and pathological process. The aim of this review is an attempt to trace and analyse the evolution of ideas about cells and tissues transformation possibilities beginning from the R. Virchow observations (1858). Also there is a need to correlate them with the modern understanding of the issues of the opportunities in cell differentiation and the underlying pathological processes.

Keywords: metaplasia, differentiation, histogenesis, dysplasia, prosoπλασία.

Введение

Начало изучения метаплазии связано с именем Рудольфа Вирхова. Этот термин он предложил в 1871 году для описания изменений в тканях, не сводимых к уже закрепившимся на тот момент количественным понятиям гипертрофии и гиперплазии [1]. Принципиально важным было понять, существует ли этот процесс, каковы его механизмы, причины и роль в физиологическом и патологическом гистогенезе. По прошествии 150 лет, несмотря на накопившийся фактологический материал эти вопросы не только не потеряли своей значимости, но и звучали с подчеркнутой актуальностью [2, 3]. Достижения молекулярной биологии, генетики, экспериментальной цитологии вновь возвращают нас к обсуждению природы метаплазии. Ее уточненная трактовка позволит приблизиться к целостному пониманию биологической сущности и роли этого процесса в организме в ходе естественного развития, при регенерации и в онкогенезе. Вероятно, понимание молекулярно-генетических механизмов гистогенетических преобразований повлечет за собой их учёт в практических решениях с целью ранней диагностики, лечения и профилактики опухолевых и неопухолевых заболеваний.

Прояснения требует вопрос о возможных диапазонах тканевых замен, а следовательно, о границах метаплазии; является ли она исключительно патологическим процессом или относится к преходящим (транзиторным) реактивным изменениям. Наконец, следует отграничить метаплазию от смежных гистогенетических явлений.

Вышеуказанные обстоятельства побуждают проследить динамику представлений о метаплазии и соотнести их с современными данными о возможных преобразованиях дифференцированных клеток.

XIX в. Предпосылки и появление понятия «метаплазия»

Исходную концепцию преобразования тканей, предшествующую понятию метаплазии, сформулировал

Рудольф Вирхов (рис. 1) [1]. В первом издании «Клеточной патологии» (1858) он предложил термин «гистологическая замена» (histological substitution), обозначающий изменение ткани в каком-либо участке тела на другую ткань, принадлежащую к той же системе тканей («In the case of all tissues of a like nature it is quite possible, even whilst confining our attention to what occurs physiologically in the various classes of animals, to find one tissue at a certain fixed point of the body replaced by an analogous one belonging to the same group, or, in other words by an histological equivalent»)*. В качестве примера Р. Вирхов привел замену формы эпителиоцитов в желудочках головного мозга с цилиндрической на плоскую (рис. 2) и аналогичное изменение в эндометрии. В качестве обобщения он предлагал рассматривать зоны с «мягким эпителием» (soft epithelium) как возможные места образования эпидермиса (“Thus, also, in places where soft epithelium ordinarily is found, epidermis may, under particular circumstances, be generated, as, for example, in the prolapsed vagina”)** [1]. Следует отметить, что конкретные условия, в которых происходят такие изменения, Р. Вирхов не приводил.

Также им предложено понятие «патологической замены» (pathological substitution). Формирующаяся при этом ткань описывалась им как относящаяся к группе, отличной от предшествующей ей нормальной ткани, даже

* «Среди тканей одной природы вполне возможно, даже в том случае, когда наши наблюдения ограничены физиологическими процессами, происходящими у разных классов животных, обнаружить в определенной точке тела ткань, замененную аналогичной тканью, принадлежащей к той же группе тканей, иными словами, гистологическим эквивалентом» (перевод авторов).

** «Таким образом, в тех местах, для которых характерен мягкий эпителий, при определенных обстоятельствах возможно появление эпидермиса, как, например, в случае пролапса влагалища» (перевод авторов).

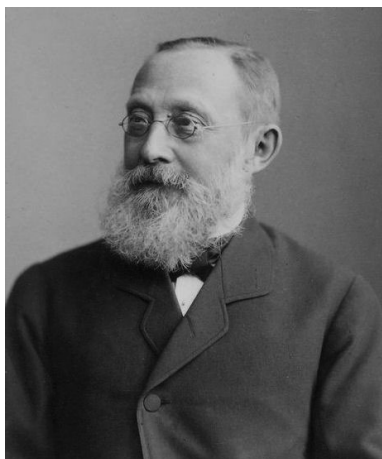


Рис. 1. Рудольф Вирхов (1821–1902)

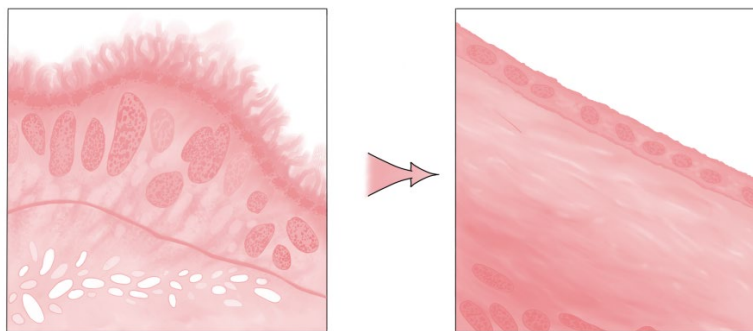


Рис. 2. Преобразование цилиндрического эпителия* желудочков головного мозга на простой плоский эпителий по представлениям Р. Вирхова (1858)

* В контексте настоящего обзора авторы не обсуждают принадлежность эпэндимы к системе эпителиальных тканей.

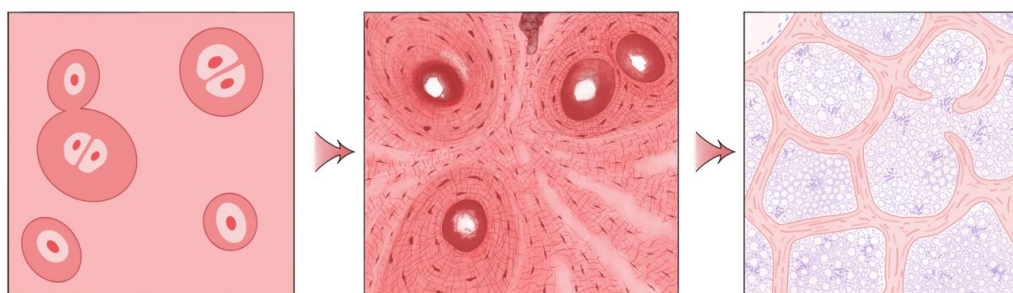


Рис. 3. Изменения, происходящие с хрящевой тканью в зависимости от выраженности метаплазии по представлениям Р. Вирхова (1871): хрящевая ткань преобразуется в костную ткань, из клеток которой формируется костный мозг

если происходила из неё. Примеры патологической замены в издании того времени продемонстрированы не были [1].

Р. Вирхов вернулся к более подробному рассмотрению вопроса о преобразовании тканей в четвертом издании «Клеточной патологии» [1871] [4], в котором, описывая преобразование подкожной «слизистой ткани» (*das subcutane Schleimgewebe*, нем.) плода в жировую ткань, он впервые использовал термин «метаплазия» (или же «метаморфоз»), определив его как «изменение характера ткани» без изменения числа клеток (*In diesen Wechselgeweben finden wir also Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters*, нем.).* В качестве другого примера метаплазии рассматривалось преобразование временного хряща (*Zeitknorpel*, нем.) в костную ткань или костный мозг во внутриутробном периоде развития. Автор указывал, что при этом происходит принципиальное изменение ткани, а не просто её кальцификация. Он подчеркивал, что этот процесс не сопровождался изменением числа клеток.

Важно отметить, что в «Клеточной патологии» метаплазия уже рассматривалась как один из путей гистогенеза [1]. Другими путями, по представлениям автора, были матрикулярный (*tela formativa*), при котором новая ткань образуется путем пролиферации клеток уже существующей ткани и путь через т.н. пре-ткани (*tela praecursoriae*), которые предшествуют дефинитивной ткани и исчезают при её формировании. Все пути автор рассматривал как происходящие в нормальном эмбриогенезе.

В фундаментальном докладе «О метаплазии» (1884) Р. Вирхов описал свои представления о биологической

сущности метаплазии и её границах [5]. Он считал, что метаплазия была гистологическим воплощением идеи трансформизма — концепции постоянного изменения живой материи. Он считал важным указать, что однажды сформированная ткань является не статичной, а способной значительно изменять свою структуру и сущность.

Как и в «Клеточной патологии» (1860), в качестве модельного процесса метаплазии рассматривалась оссификация хрящевой ткани. На нем же объяснялась возможность изменения значения метаплазии с физиологического на патологическое в зависимости от выраженности процесса. По мнению автора, образование костного мозга [медулляция] происходило при вымывании из основного вещества кости кальция (рис. 3). Если этот процесс не останавливался, формировались остеопороз и остеомалация [3].

Кроме того, обсуждалось значение метаплазии в онкогенезе. Предполагалось, что эмбриональная «слизистая ткань» (развивающаяся жировая ткань), предшествующая жировой ткани, путем метаплазии способна преобразовываться во вторичную слизистую ткань, которая путем гиперплазии преобразуется в миксому.

В работе «Transformation and Descent» (1892) Р. Вирхов суммировал свои представления о преобразовании клеток и тканей [6]. В ней он ограничил метаплазию пределами «физиологических прототипов», имея в виду, что даже при наиболее выраженных патологических изменениях формирование тканей, не характерных для организма в принципе, невозможно.

Развитием концепции метаплазии после Р. Вирхова продолжили заниматься его ученики. Отто Любарш (рис. 4) разделял псевдометаплазию и т.н. истинную метаплазию. Под псевдометаплазией он понимал пассивное изменение структуры клеток и тканей под

* «В этих взаимозаменяемых клетках мы обнаруживаем постоянство клеток при изменении характера ткани» (перевод авторов).

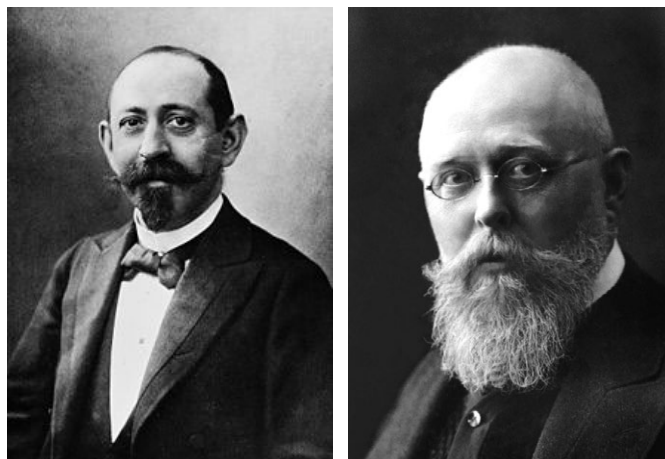


Рис. 4. Отто Любарш (1860–1933) и Давид Пауль фон Ганземанн (1858–1920)

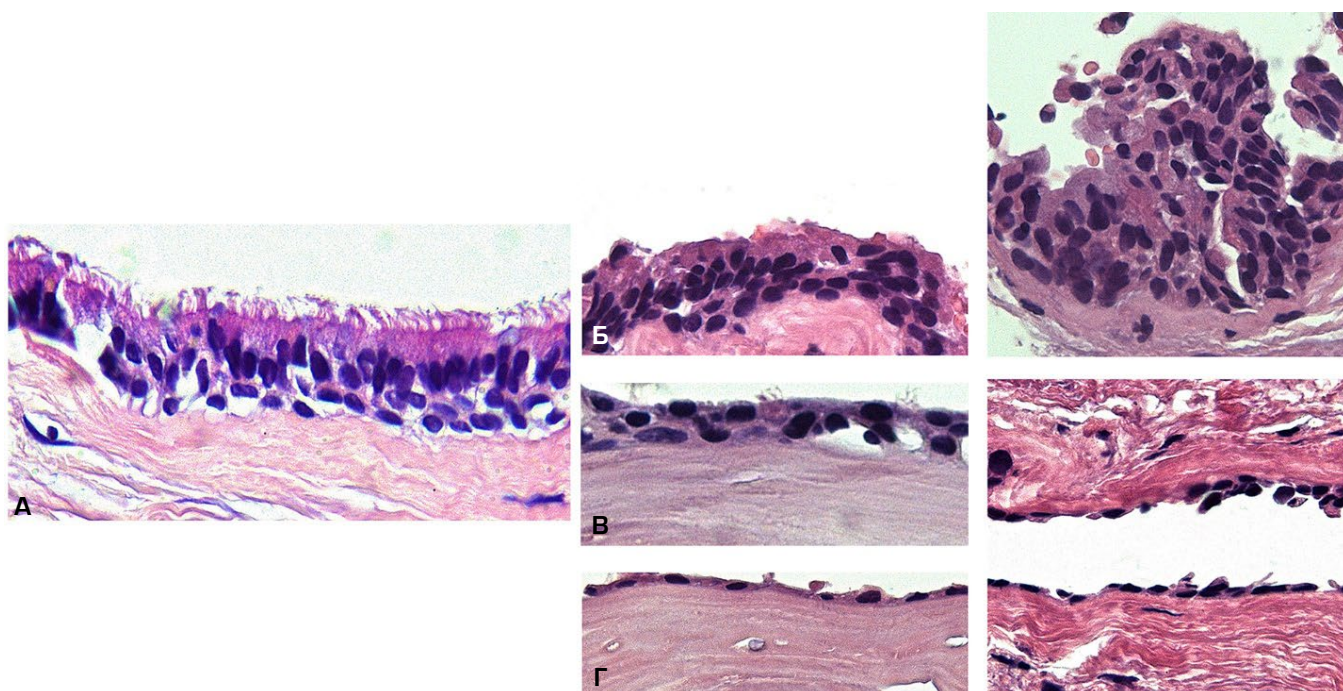


Рис. 5. Диапазон реактивных изменений однослойного многорядного мерцательного эпителия, выстилающего кисту верхнечелюстной пазухи человека: А — исходное состояние эпителия, наименее поврежденная часть выстилки; Б — многорядные-многослойные структуры; В — двурядный — двуслойный эпителий в одном из участков; Г — однослойный плоский эпителий. Современное наблюдение. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×400

воздействием внешних условий — по современной терминологии: реактивные изменения ткани [7] (рис. 5). При истинной метаплазии, по представлениям О. Любарша, клетки снижали степень своей дифференцировки, после чего дифференцировались по направлению, характерному для другого участка тела с этим типом ткани. Примером истинной метаплазии О. Любарш считал плоскостроительную метаплазию однослойного столбчатого реснитчатого эпителия при хроническом бронхите.

Другой ученик Р. Вирхова, Давид Пауль фон Ганземанн (см. рис. 4), сомневался в существовании метаплазии в принципе. Выводы о том, что одни клетки способны преобразовываться в другие, сделанные только на основе их сопредельного расположения, он считал недостаточно обоснованными [7]. Важным для него был вопрос о том, можно ли, основываясь на наблюдении изменения внешнего строения клетки, считать, что произошло изменение её типа (тканевой принадлежности)?

Ссылаясь на случаи превратной интерпретации гистологических препаратов, Д. Ганземанн отвечал

на него отрицательно. Он рассматривал т.н. истинную метаплазию как недоказанную концепцию.

Таким образом, к концу XIX века метаплазия стала предметом активной дискуссии. Но ввиду того, что концепция метаплазии часто строилась на наблюдениях секционного материала, обсуждение её сущности и механизмов основывалось в большей степени на предположениях, чем на динамических наблюдениях и экспериментальных моделях. Кроме этого, у исследователей отсутствовало единое мнение о том, возможны ли метастатические преобразования между полярными тканевыми системами — из эпителиальных тканей в соединительные ткани и наоборот.

XX век. Критический анализ накопленных наблюдений и данных экспериментальной гистологии

В начале XX в. Иоган Орт (рис. 6) обобщил существовавшие на тот момент представления о метаплазии



Рис. 6. Иоган Орт (1847–1923)



Рис. 7. Бернгард Фишер-Вазельс (1877–1941)

в работе «Rückblicke» (Ретроспектива, 1910) [8]. Он определял метаплазию как замену одной хорошо дифференцированной ткани другой, так же хорошо дифференцированной, но отличной от первой в морфологическом и функциональном отношениях.

Наиболее значимые положения его работы касались границ метаплазии. Во-первых, подчеркивалось, что метаплазия является не простым изменением внешнего строения клеток, а принципиальной переменной их фенотипа. Во-вторых, исключалась возможность преобразования эпителия в соединительную ткань и наоборот. Предполагалось, что участие метаплазии в преобразовании соединительных тканей наиболее вероятно и обосновано [8]. В том, что касалось эпителиальных тканей, автор занимал более осторожную позицию. Он отмечал, что говорить о метаплазии в этом случае можно при условии исключения других пластических процессов, например, прозоплазии (см. ниже) [8].

И. Орт (1910) выделял два вида метаплазии: клеток и тканей [8]. Это деление основывалось на предположении о том, что метаплазия может развиваться на клеточном уровне или затрагивать всю ткань с ее межклеточным веществом. Примером первой ситуации автор считал замещение однослойного цилиндрического эпителия слизистых оболочек плоским эпителием при заживлении ран. Примером второй — наблюдаемое преобразование хрящевой ткани в костную при рахите.

Описанные примеры подвергнуты критике. В первом случае за метаплазию могли быть приняты ранние этапы эпителизации, предшествующие восстановлению характерного для слизистой оболочки столбчатого эпителия. Утверждение о принципиальном отличии остеогенеза при рахите, кроме его затяжного характера, также спорно. Деление метаплазии на клеточную и тканевую в дальнейшем не нашло поддержки [9]. Вместе с тем, с современных позиций процесс «перепрограммирования» клеток в составе ткани и дальнейшая клonalная экспансия такой измененной клеточной популяции и составляет суть локальной тканевой замены, не представляется невероятным явлением. Отдельным аспектом этого вопроса является гипотеза А.А. Максимова о «полибласте», способном в реактивных условиях дифференцироваться как по гистиоцитарному, так и по фибробластическому пути (непрямая клеточная метаплазия? — *авт.*). Более того, во второй половине XX века эта концепция получила доказательное развитие в работах Н.Г. Хрущева [10, 11], а представления о фибробласте как о терминально дифференцированной клетке значительно изменились [12].

Наиболее обширный и строгий анализ имевшихся к началу XX века экспериментальных работ

по преобразованию тканей сделал Бернгард Фишер-Вазельс (рис. 7) в «Руководстве по нормальной и патологической физиологии» (1927) [9]. Его результатом стала ревизия представлений о возможных изменениях в дифференцировке клеток и тканей.

Для дифференцированных клеток Б. Фишер-Вазельс выделил две большие группы изменений: дисплазии и метаплазии.

Дисплазия — это регрессивные нарушения дифференцировки, проявляющиеся морфологическим упрощением клеток или приобретением ими фенотипа более ранних состояний дифференцировки. Ключевыми понятиями дисплазии были дедифференцировка и псевдометаплазия.

Прямого определения дедифференцировки (*Entdifferenzierung, нем.*) Б. Фишер-Вазельс не дал. Однако из его рассуждений следует, что дедифференцировка возможна там, где под воздействием повреждающих условий происходит гибель дифференцированных клеток и активация пролиферации камбиальных клеток. При продолжающемся воздействии повреждающих факторов пролиферирующие клетки не достигают уровня дифференцировки характерного для этого участка ткани. Их отличает более простое строение и неспособность к формированию более сложных структур.

Свои утверждения Б. Фишер-Вазельс основывал на исследовании Дж. Мисуми [13]. Вызывая холодное повреждение больших сальных желез анального канала кроликов, он наблюдал гибель себоцитов и изменение строения образованных ими желез. В норме двуслойные железы* утрачивали внутренний функциональный слой, а себоциты базального слоя пролиферировали, формируя несколько слоев уплотненных клеток. Через некоторое время после прекращения холодного повреждения структура желез восстанавливалась. Исходя из этого, авторы работы предполагали, что дедифференцировка — это обратимое явление.

Упрощение уже дифференцированных клеток в специализированных тканях взрослого организма автор считал невозможным, указывая, что подобные случаи не были описаны даже для беспозвоночных.

Автор предполагал, что, по-видимому, камбиальные клетки, существующие в дефинитивных тканях, содержат ряд потенциалов к развитию в отличном от характерного для этой ткани направления и активируются при определенных (в первую очередь патологических) условиях. При этом подчеркивалось, что малодифференцированные

* По современным представлениям — однослойные.

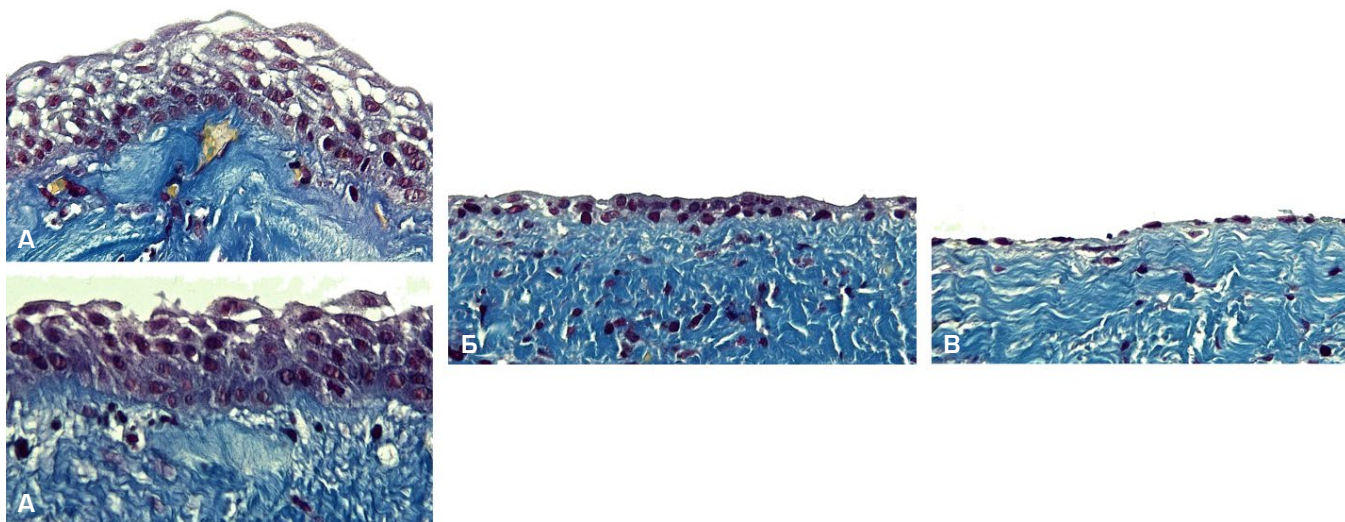


Рис. 8. Диапазон реактивных изменений многослойного плоского эпителия, выстилающего радикулярную кисту:

А — многослойный плоский эпителий; Б — двуслойный эпителий; В — однослойный плоский эпителий. Современное наблюдение. Окраска: по Маллори. Ув. $\times 400$

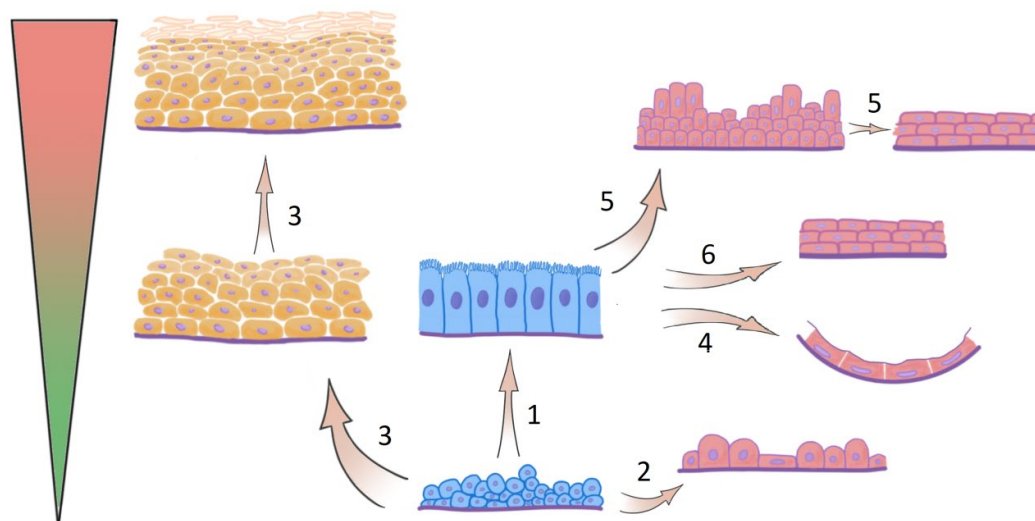


Рис. 9. Преобразования клеток и тканей, обсуждаемые в XX веке: 1 — нормальная дифференцировка клеток;

2 — дедифференцировка; 3 — прозоплазия; 4 — псевдометаплазия; 5 — непрямая метаплазия; 6 — прямая метаплазия

камбиальные клетки, обнаруживаемые при регенеративных процессах, не тождественны эмбриональным клеткам. По мнению автора, предположения о существовании в дефинитивных тканях сохранившихся популяций эмбриональных клеток были основаны на наблюдении скудных морфологических характеристик клеток, доступных при светооптическом исследовании [9]. Принципиальным для определения клетки автор считал её природу*.

В отношении псевдометаплазии позиция автора совпадала со взглядами О. Любарша (рис. 8).

К предложенной им системе непосредственно метаморфических преобразований он отнес прозоплазию, прямую и непрямую метаплазию (рис. 9).

Прозоплазия — термин, используемый для обозначения повышения степени клеточной дифференцировки [9]. В контексте патологических явлений это понятие предложил использовать Г. Шридде (1907) [14].

По его представлениям, в нормальных условиях клетки обладают определенными ограничителями дифференцировки, не позволяющими им дифференцироваться дальше уровня, необходимого конкретной ткани. В патологических условиях или во время регенерации постулировалось снятие этих ограничителей и увеличение степени дифференцировки, проявляющееся кератинизацией клеток. Примерами прозоплазии он считал лейкоплакию и пахидермию. Развивая это понятие, Б. Фишер-Вазельс определил прозоплазию как аномально повышенную дифференцировку ткани. Он отнес прозоплазию к системе метаморфических преобразований, поскольку в этом случае обнаруживаются характерные для метаплазии изменения дифференцировки и связь с экстремальными условиями функционирования клеток. Исходным субстратом прозоплазии он предполагал не специализированные клетки, которые увеличивают степень своей дифференцировки, а камбиальные клетки, в патологических условиях не останавливающие свою дифференцировку на характерном для ткани уровне.

Обсуждение непосредственно метаплазии, Б. Фишер-Вазельс начал с её прямого варианта. Введенное

* Б. Фишер-Вазельс не раскрывал это понятие в тексте. По-видимому, «природу клеток» следует понимать, как её фенотип, а не её источник.

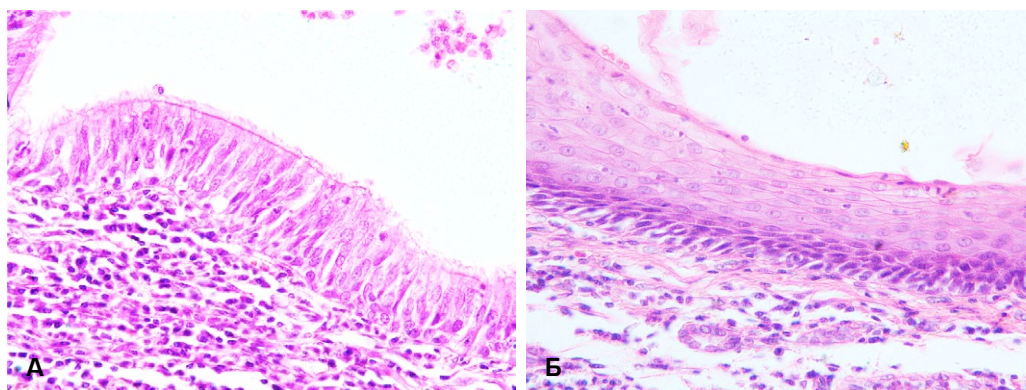


Рис. 10. Многогрядный мерцательный эпителий бронхов (А) и многослойный плоский эпителий, развившийся на его месте при хроническом бронхите (Б). Современное наблюдение. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

Р. Вирховым в 1871 году, понятие прямой метаплазии было определено как непосредственное преобразование одних дифференцированных клеток в другие в отсутствие пластических* процессов [4]. Автор указывал, что опыт наблюдения однозначных признаков прямой метаплазии у низших животных описан не был, в связи с чем наличие её у человека ещё менее вероятно. Сообщения, якобы подтверждающие существование прямой метаплазии, Б. Фишер-Вазельс предлагал рассматривать как результат некритического истолкования гистологических наблюдений и спекуляций эмбриологическими и сравнительно-морфологическими данными. Он отвергал правомерность сравнения преобразований, происходящих в эмбриональных скоплениях клеток с преобразованиями в дефинитивных тканях.

В отсутствии свидетельств прямой метаплазии между эпителиальной и соединительной тканью Б. Фишер-Вазельс указывал на необходимость отказаться от этой концепции. Тем не менее, он допускал, что прямая метаплазия возможна при преобразовании мезенхимы в кость при эндесмальном остеогенезе. В то же время, по его представлениям, описанный процесс можно было обозначить как прозоплазию по Г. Шридде.

Потенциальная способность к прямой метаплазии предполагалась и для скелетных мышц. Так, В. Ру (1895) предлагал интерпретировать образование на их концах прослоек соединительной ткани при заболевании суставов [15]. Б. Фишер-Вазельс рекомендовал относиться к этому наблюдению критично, поскольку за результат метаплазии могли быть приняты начальные части сухожилий. Кроме того, нельзя было исключить образование сухожильных волокон в результате повреждения концевых отделов мышц.

Переходя к обсуждению не прямой метаплазии, Б. Фишер-Вазельс отталкивался от определения Г. Шридде [14]. Согласно ему, не прямая метаплазия происходит, когда дифференцированная клетка утрачивает специфические признаки и приобретает способность к дифференцировке в новом направлении, сохраняя при этом принадлежность к виду ткани. Б. Фишер-Вазельс отрицал упрощение уже дифференцированной клетки и приобретение ею стволовых потенций. Согласно его представлениям, источником не прямой метаплазии были камбиальные клетки, изменявшие направление своей дифференцировки при измененных условиях.

В качестве примеров не прямой метаплазии в системе тканей внутренней среды в отношении соединительной

ткани Б. Фишер-Вазельс приводил процесс энхондрального остеогенеза и формирование хрящевой ткани из периоста и эндоста при переломе.

Применительно к клеткам крови не прямая метаплазия была попыткой объяснения экстрамедуллярного гемопоэза. По этим представлениям, источником клеток крови вне костного мозга были эндотелиоциты [16]. В то же время уже были распространены взгляды о том, что экстрамедуллярный гемопоэз происходит в результате колонизации кроветворными стволовыми клетками тканей вне костного мозга [17].

В отношении эпителиальных тканей, по мнению Б. Фишер-Вазельса, к не прямой метаплазии следовало отнести случаи формирования многослойного плоского эпителия на месте призматического эпителия в бронхах и в слизистой оболочке носовой полости при хроническом воспалении (см. рис. 5, рис. 10). Также образование плоского эпителия наблюдалось в трахее и гортани при хронически протекающих инфекционных заболеваниях — туберкулезе и сифилисе, во внутреннем ухе при хроническом среднем отите [9].

Б. Фишер-Вазельс отмечал, что для нервной и мышечной тканей случаев не прямой метаплазии описано не было. Однако он допускал потенциальную возможность не прямой метаплазии гладкой мышечной ткани в поперечно-полосатую, основываясь на работе E.J. Carey [18]. Автор исследования искусственно вызывал в мочевом пузыре у собак преобразование гладкомышечной ткани в поперечнополосатую путем введения через канюлю теплой борной кислоты. Тем не менее, полученные результаты нельзя считать однозначными. Для исследования использовались трехмесячные щенки и о преобразовании одного вида мышечной ткани в другой авторы работы судили по появлению четко выраженной поперечной исчерченности. Учитывая, что наблюдения проводились исключительно путем светоптической микроскопии, нельзя исключить ошибок в трактовке гистологических препаратов.

Таким образом, Б. Фишер-Вазельс сформировал единое представление о системе изменений дифференцировки клеток во взрослом организме и определил границы понимания этих процессов. Он разделил преобразования клеток по направлению и степени выраженности, указав, что убедительных доказательств понижения степени дифференцировки клеток не существует. Также невозможной была признана концепция прямой метаплазии, а все процессы изменения тканей возможны только за счет изменения направления дифференцировки камбиальных клеток. В качестве возможной Б. Фишер-Вазельс рассматривал исключительно не прямую

* В значении «пролиферативных».



Рис. 11. Советские морфологи: Владимир Георгиевич Гаршин (1887–1956), Николай Григорьевич Хлопин (1897–1961), Владимир Павлович Михайлов (1908–1994)

метаплазию и указал на связь процессов не прямой метаплазии и регенерации, поскольку иницирующими факторами для обоих процессов было изменение условий существования клетки.

Несмотря на то, что Б. Фишер-Вазельс, его предшественники и современники выделили несколько разных путей преобразования клеток (табл.) и описали их различия, было отмечено, что реальные границы биологических процессов, в отличие от определяющих их терминов, довольно условны.

Отечественная школа исследования метаплазии. Вторая половина XX века

В России изучением преобразования тканей, включающих метаплазию, в разные годы занимались Владимир Георгиевич Гаршин (1887–1956), Николай Григорьевич Хлопин (1897–1961) и Владимир Павлович Михайлов (1908–1994) (рис. 11). Их работы во многом преемственны по отношению к классическим исследованиям метаплазии, сделанным Р. Вирховым, И. Ортом и Б. Фишер-Вазельсом.

В.Г. Гаршин в одной из своих наиболее значимых работ «Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака» (1939) описал варианты изменения эпителия в ответ на хроническое воспаление окружающих тканей [19]. По его данным, при отсутствии выраженных процессов некроза и экссудации преобладающим явлением становится пролиферация. Фокус исследования воспалительных разрастаний эпителия кожи был сосредоточен на т.н. «гетеротопиях», под которыми он понимал прорастание эпителия в подлежащие слои ткани (рис. 12). В экспериментальных условиях в кожу кроликов вводилось шарлаховое масло, вокруг которого формировались очаги хронического воспаления. Разрастания эпителия ограничивали эти очаги и с течением времени выталкивали их наружу. Вследствие чего гетеротопические разрастания рассматривались автором как адаптивные процессы.

В.Г. Гаршин указывал, что воспалительные разрастания эпителия могут проявляться не только в виде гетеротопических, но также и в виде гиперпластических. Вторые, по его представлениям, ведут к метаплазии. Принципиальным был вопрос о возможности их малигнизации. Собственно, этот вопрос относительно медицинского значения метаплазии и сегодня сохраняет свою выраженную актуальность. По мнению исследователя,

такая перспектива носит лишь вероятностный характер. В отношении прямой метаплазии и дедифференцировки В.Г. Гаршин придерживался ставших к тому моменту общепринятыми взглядов Б. Фишер-Вазельса, который отрицал подобные преобразования.

«Детерминация тканей и явления метаплазии» — обзорно-аналитическая статья Н.Г. Хлопина, написанная для руководства «Злокачественные опухоли» (1947) [20]. В ней он провел ревизию имевшихся на тот момент представлений о клеточных преобразованиях, рассматривая их в свете теории гистологической детерминации, согласно которой детерминация тканей необратима, а дифференцировка — однонаправленна. Не приводя конкретные работы, в которых указывалось обратное, Н.Г. Хлопин характеризовал подобные взгляды как несоответствующие действительности.

Для определения метаплазии Н.Г. Хлопин использовал дефиницию И. Орта, добавляя, со ссылкой на Б. Фишер-Вазельса, возможность тканевых

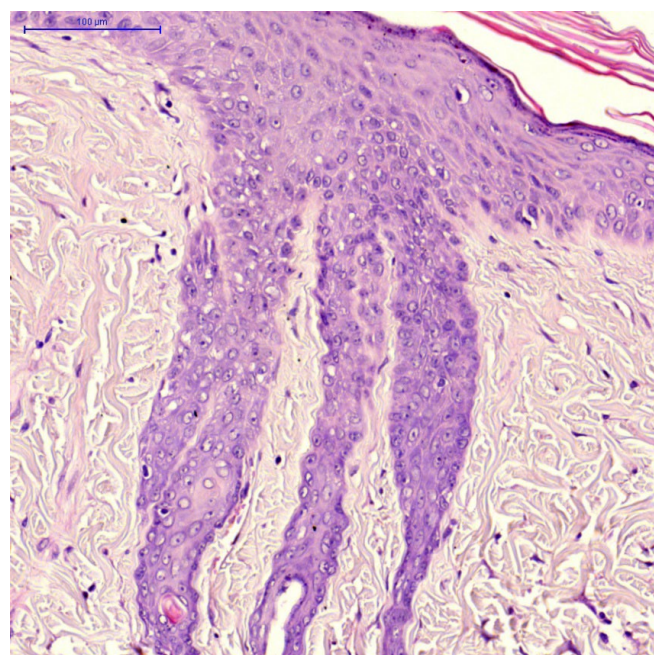


Рис. 12. Разрастание многослойного плоского эпителия кожи в крае длительно незаживающей лучевой язвы. Современное наблюдение. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

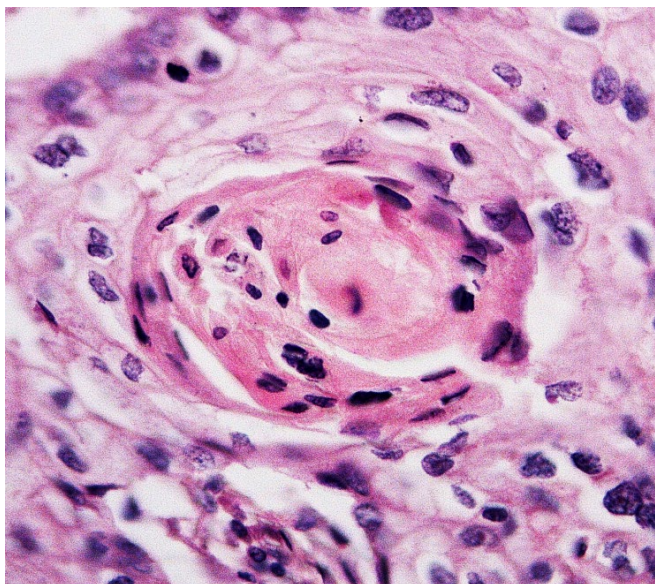


Рис. 13. Участок ороговения в раковой опухоли пищевода — «раковая жемчужина». Современное наблюдение. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

изменений прогрессивного характера (прозоплазия). При этом он обращал внимание, что трактовка наблюдаемых изменений с позиций прогрессивного значения во многом спекулятивна и требует более строгого обоснования.

Возможные изменения дифференцировки тканей Н.Г. Хлопин разделил на дисплазии и метаплазии. К дисплазиям он отнес изменения регрессивного характера, морфологически проявляющиеся упрощением строения клеток и тканей. Эти изменения он объяснял гибелью специализированных клеток и их постепенным замещением малодифференцированными клетками. Подчеркивалось, что видимое снижение дифференцировки тканей было связано не с возвращением дифференцированных клеток и тканей к недетерминированному состоянию, а с преждевременно останавливающейся дифференцировкой камбиальных клеток.

К метаплазиям Н.Г. Хлопин относил прозоплазию, а также прямую и непрямую метаплазии. В качестве примеров прозоплазии он приводил случаи ороговения многослойного плоского эпителия полости рта, пищевода, влагалища, а также преобразование многослойного мерцательного эпителия дыхательных путей в многослойный плоский ороговевающий эпителий. С современной позиции, корнизификация — ороговение, является одним из вариантов запрограммированной клеточной гибели [21], что позволяет ее расценивать, даже в составе т.н. «раковых жемчужин» [2] не только как один из вариантов прозоплазии, но и как альтернативный финал дифференцировки эктодермальных эпителиев (рис. 13).

В обсуждении понятия прозоплазии Н.Г. Хлопин приходит к мысли о том, что от этого понятия можно и отказаться, сведя это явление к непрямой метаплазии.

В отношении прямой метаплазии, Н.Г. Хлопин писал, что такое понятие вообще приходится отрицать. Существовавший опыт наблюдения преобразований хрящевой ткани в костную, который, по мнению Б. Фишер-Вазельса, был единственным возможным случаем прямой метаплазии, Н.Г. Хлопин предлагал трактовать с позиций непрямой метаплазии, поскольку убедительных данных в пользу прямого преобразования клеток, по его мнению, не было.

Непрямую метаплазию Н.Г. Хлопин иначе обозначал как «пролиферативную метаплазию» и считал наиболее обширной и интересной группой явлений, характерных преимущественно для эпителиальных тканей эктодермального и энтеродермального гистогенеза. Для тканей мезо-, цело- и нефродермального происхождения, по его мнению, метапластические изменения не характерны.

Для производных эктодермы, к которым относятся эпидермис, эпителиальная выстилка переднего отдела пищеварительной трубки и дыхательного аппарата, а также эпителий мочевыводящих, семявыносящих путей и влагалища, напротив, характерна метаплазия в направлении образования многослойных эпителиальных структур различного уровня дифференцировки.

Основываясь на данных В.Г. Гаршина и Ф.М. Лазаренко [19, 22], Н.Г. Хлопин заключил, что возможные для различных энтеродермальных тканей явления метаплазии не выходят за рамки гистологических структур, свойственных какому-либо участку этой генетически единой тканевой системы при обычных условиях. По его представлениям, случаев метаплазии энтеродермальных эпителиев в многослойные эпителии кожного типа описано не было.

В отношении мезенхимных производных предполагалось, что при распространенности процессов, которые могут быть интерпретированы как проявления метаплазии, нет возможности исключить их эктопический или гетеротопический характер, что в основном и подтвердилось в дальнейшем ранними работами А.Я. Фриденштейна (1963–1980) [23–26].

В отношении метаплазии в мышечных и нервной тканях Н.Г. Хлопин указывал, что убедительных случаев их описания нет, что делает маловероятной их принципиальную возможность.

Развитием идей, заложенных в исследованиях В.Г. Гаршина и Н.Г. Хлопина по изучению детерминации и изменчивости тканей, стали работы патологоанатома Д.И. Головина (рис. 14) [27]. Основной целью его исследований было понять, как связан объем морфогенетических потенций тканей с их происхождением и специфичностью.



Рис. 14. Дмитрий Иванович Головин (1918–1981)

Он считал, что существовавшие со времен немецких исследователей взгляды о том, что эпителиальные ткани в равной степени специфичны, были ошибочны, а представления Н.Г. Хлопина о крайне высокой роли детерминации тканей и узости их морфогенетических потенций недостаточно обоснованы. По представлениям Д.И. Головина, ограниченность выводов Н.Г. Хлопина заключалась в том, что они основывались на методе

эксплантированных культур, лишивших изучаемые таким образом ткани естественных взаимодействий, существующих в организме.

Методологическим решением этих ограничений в исследованиях автора стало создание моделей искусственной стимуляции воспалительных разрастаний эпителия *in vivo*. По его мнению, создание персистирующих патологических условий приводило к тому, что при патологической (извращенной) регенерации тканей проступали их наименее явные и филогенетически более древние морфогенетические потенции. Так, было определено, что в условиях хронического воспаления в молочных железах морских свинок регенерация железистого эпителия смещена в сторону образования многослойного плоского эпителия.

Основной вывод исследований Д.И. Головина заключался в том, что метаплазия, является приспособительным механизмом к существованию эпителия в персистирующих патологических условиях и в зависимости от выраженности патологического процесса реализует скрытые морфогенетические потенции тканей.

К началу семидесятых годов двадцатого века позиция о том, что в естественных условиях прямая метаплазия не происходит была общепринятой. Тем не менее, в это же время начали предприниматься попытки по экспериментальному созданию условий, в которых такое преобразование было бы возможным.

В нашей стране приоритет в этом направлении принадлежит Георгию Викторовичу Лопашову (1912–2010) (рис. 15), который, несомненно, опирался в своих работах на труды Г. Шпемана (1869–1941) [28, 29]. Экспериментируя на головастиках, Г.В. Лопашов описал опыт трансплантации пигментного эпителия, выделенного из мембраны Бруха, в полость глазного яблока после удаления из неё хрусталика. В тех случаях, когда масса клеток пигментного эпителия прикреплялась к сетчатке в задней камере глаза, исследователи последовательно наблюдали депигментацию клеток, их пролиферацию и образование многослойных структур с последующей стратификацией. По мнению Г.В. Лопашова, к тридцатому дню после трансплантации пигментный эпителий преобразовывался в сетчатку (нейроны), включающую ядерный и сетчатый слои, а также фоторецепторные клетки.

Похожие результаты, но с несколько меньшей воспроизводимостью, наблюдались при трансплантации пигментного эпителия сетчатки половозрелых лягушек в глаз головастика, лишенный хрусталика.

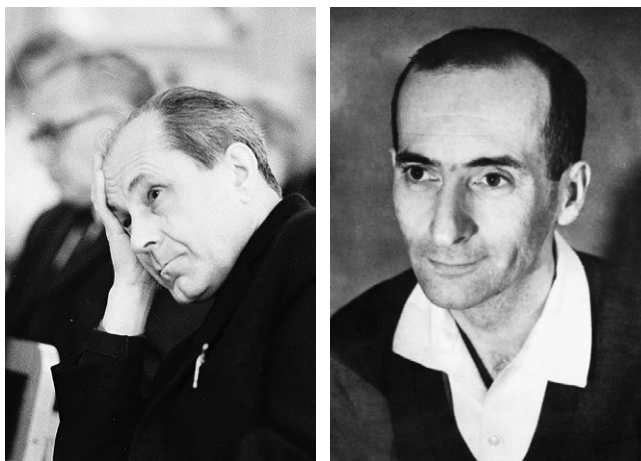


Рис. 15. Георгий Викторович Лопашов (1912–2010) и Александр Яковлевич Фриденштейн (1924–1997)

Обнаруженные преобразования Г.В. Лопашов предложил обозначить как «артифициальную метаплазию». Её условиями он считал удаление ингибирующего влияния мезенхимальных оболочек (склеры и хориоидеи), индуцирующее действие сетчатки, и масс-эффект, под которым понимался набор критической массы сгруппировано расположенных клеток. Подчеркивалось, что обязательным элементом «артифициальной метаплазии» была пролиферация клеток пигментного эпителия.

Как справедливо отмечал еще в 30-е годы врач-патологоанатом профессор Г.С. Кулеша (1866–1930), что «закону специфичности тканей» строго подчиняются в обычных биологических условиях только вполне зрелые ткани, достигшие своей полной и окончательной дифференцировки. ...У низших же животных, равно как и в период эмбрионального развития высших животных, явления закона специфичности далеко не представляются совершенно непреложным» [30].

На вопрос о возможностях артифициальной метаплазии у млекопитающих, в частности, в системе тканей внутренней среды (скелетные ткани) дают ответ работы Александра Яковлевича Фриденштейна (1924–1997) (см. рис. 15) [23–26]. В частности, им установлено, что при гетеротопической пересадке переходного эпителия часть клеток окружающего реципиентного ложа (передняя брюшная стенка и др.) дифференцируются в остеогенном направлении и способны генерировать полноценную костную ткань, что в ряде случаев влечет за собой формирование гетеротопических костно-мозговых органов. По факту, эти работы поставили точку в дискуссии о метаплазии соединительной ткани в костную, поскольку убедительно связали этот процесс не с передифференцировкой, ведущей к локальной тканевой замене, а к индукции малодифференцированных (камбиальных) клеток соединительнотканного микроокружения. В дальнейшем эти клетки получили название «стволовых стромальных клеток» (за рубежом — стволовые мезенхимальные клетки), являющихся рассредоточенным камбием для скелетных тканей фактически во всем организме, который может быть задействован в остеогенезе в т.ч. и в патологических условиях, например в эпителиальных опухолях [31].

Вторым важным следствием из этих работ стала попытка определить составляющие элементы условий индукции дифференцировки, которую ранее принимали за метаплазию, таким образом, подойдя ближе к исследованию её механизмов с позиции современных знаний о молекулярной биологии.

Пожалуй, последней крупной работой, преемственной по отношению к исследованиям первой половины XX века, является аналитическая сводка Владимира Павловича Михайлова (см. рис. 11) «Классификация тканей и явления метаплазии в свете принципа тканевой детерминации» (1972) [2].

Тематически её можно разделить на три части. Первая посвящена подходам и историческому опыту классификации тканей. Вторая — вопросам существующих преобразований клеток и вариантам метаплазии. В завершении статьи В.П. Михайлов рассуждал о генетических механизмах гистологической детерминации.

Идейной осью первой части является постановка проблемы поиска классифицирующих критериев для определения границ тканей. Концептуально в качестве наиболее практически оправданного подхода к решению этой проблемы В.П. Михайлов рассматривал создание Н.Г. Хлопиным естественной филогенетической системы тканей. Основой такого подхода было определение гистобластических потенций — реактивных возможностей

Таблица. Изменения дифференцировки клеток и тканей, трактуемые как метаплазия (тканевая замена по Р. Вирхову)

Группа дифференцировочных событий	Используемый термин, автор
Повышение уровня дифференцировки	Прозоплазия — Г. Шриdde, Б. Фишер-Везельс Прогрессивная метаплазия — Д.И. Головин
Снижение уровня дифференцировки	Тканевая аккомодация — Д.П. Ганзедан Формальная аккомодация — Г. Шриdde Псевдометаплазия — О. Любарш, Б. Фишер-Везельс Дисплазия — Б. Фишер-Везельс Регрессивная (анапластическая) метаплазия — Д.И. Головин
Прямая передифференцировка (метаплазия)	Артифициальная метаплазия — Г.В. Лопашов Трансдифференцировка — К. Селман и Ф. Кафатос
Тканевая замена через камбиальные клетки (пролиферативная или регенераторная метаплазия)	Истинная метаплазия (через дедифференцировку) — О. Любарш Непрямая метаплазия — Б. Фишер-Везельс Гетероплазия (через миграцию камбиальных клеток) — Г. Шриdde Гетеротопия (пространственное замещение) — И. Орт

тканей к изменениям при экспериментальных и патологических (экстремальных) условиях. В основу этой классификации тканей легли результаты анализа фенотипических ответов тканей; на ней же была создана эволюционная основа для изучения метаплазии.

В свете этого подхода метаплазию следует рассматривать как проявление «латентных потенциалов» тканей. В.П. Михайлов считал, что проявление этих потенциалов позволяет оценить объем «перспективного значения» ткани и, тем самым, лучше понять её детерминацию.

В.П. Михайлов использовал определение метаплазии И. Орта, однако указывал, что оно не учитывает гистогенетические отношения между тканями, подвергшимися метаплазии. Например, является ли метаплазией переход рыхлой волокнистой соединительной ткани в плотную — рубцовую? По его указаниям, эта неясность решалась за счет дополнения В. Bencini (1936), который приводил следующую версию определения: «метаплазия состоит в преобразовании одной хорошо дифференцированной ткани в другую, столь же хорошо дифференцированную ткань, которая, однако, морфологически и функционально отличается от первой и не находится на линии её нормального развития» [32]. (что, вероятно, в современных терминах соответствует понятию гистогенетический ряд или клеточный дифферон — авт.). В.П. Михайлов заключал, что у позвоночных метаплазия возможна только в пределах одной тканевой системы.

Работа В.П. Михайлова стала в определенной степени завершающей для длительного этапа осмысления метаплазии, длившегося больше века. Целью исследователей метаплазии на этом этапе было понять наиболее общие черты её природы, не ограничивающиеся отдельными тканями или органами, и рассмотреть её через оптику сравнительной эволюционной гистологии. Важно, что в ней определены рамки условий клеточных и тканевых преобразований, при которых само рассмотрение метаплазии имеет смысл. А именно, ограничение этого явления только постнатальным периодом, выводом, таким образом сложные эмбриональные преобразования этапов гастрюляции и гисто-органогенеза за рамки анализа. Кроме этого, становилось ясно, что в основе всех процессов гистогенеза лежит избирательная активация и репрессия генетических факторов в т.ч. под воздействием эпигенетического «микроокружения».

Во второй половине XX и в XXI вв. с развитием методов молекулярной биологии интерес исследователей

оказался направлен на поиски клеточных источников метапластических изменений (непрямая метаплазия) и первых попыток объяснения молекулярных механизмов метаплазии — передифференцировки (трансдифференцировки) дефинитивных клеточных элементов. Параллельно с этим расширялись представления о возможных преобразованиях клеток как в экспериментальных, так и в естественных условиях. В 1974 году для бабочки *Antheraea polyphemus* было описано преобразование клеток, синтезирующих кутикулу (cuticle-producing cells) в т.н. «клетки, выделяющие соль» (salt-secreting cells) [33]. Поскольку это преобразование не сопровождалось пролиферацией клеток, авторы предложили обозначать его как трансдифференцировку (табл.).

В конце восьмидесятых годов исследовательская группа под руководством D. Weintraub (1987) впервые смогла воспроизвести в лабораторных условиях трансдифференцировку фибробластов линии C3H10T1/2 в миобласты путем трансфекции клеток геном *MyoD* [34], что по сути стало первым примером истинной артифициальной (рукотворной) прямой метаплазии. И хотя исходные и полученные в результате преобразования под действием транскрипционного фактора *MyoD* клетки нельзя назвать дифференцированными в узком смысле, этот опыт стал примером практически воспроизведенной прямой метаплазии, существовавшей до этого лишь в виде неподтвержденной гипотезы.

Дальнейшие исследования показали, что в основе трансдифференцировки лежит активация генов, коммитирующих клетку на развитие по определенному направлению [35].

Механизм искусственно вызванной дедифференцировки в значении понижения степени дифференцировки был разработан и описан S. Yamanaka (2006) [36]. Его исследовательская группа определила набор генов транскрипционных факторов, состоявший из *Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* и *Klf4*, а также *Nanog*. Фибробласты, трансфицированные ретровирусом с этими факторами, возвращались в плюрипотентное состояние, из которого могли дифференцироваться в направлении любых клеток, кроме клеток внезародышевых органов. Фактически, этой методикой автор реализовал механизм т.н. не прямой метаплазии. Таким образом, с некоторыми оговорками, можно считать утвердительным ответ на вопрос о её возможности в целом и о молекулярных механизмах этого явления.

Ещё один тип преобразования клеток — т.н. эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), сущностью которого является временное (транзиторное) изменение фенотипа клетки с эпителиального на мезенхимальный [37–39]. Ключевыми событиями, происходящими при таком переходе, являются ремоделирование цитоскелета эпителиоцита, утрата базально-апикальной полярности, ослабление межклеточных контактов, индивидуализация клетки и приобретение ею подвижности. Процессы, происходящие при активации ЭМП исследованы недостаточно, однако роль ряда транскрипционных факторов, входящих в семейства Snail, Twist и Zeb, является общепризнанной. Такое преобразование носит преходящий (транзиторный) характер, поскольку изменения в фенотипе клетки временны и существуют только в период функциональной потребности в них. Возвращение эпителиальных характеристик клетки обозначается как мезенхимально-эпителиальный переход (MET).

Исторически первые описания ЭМТ относятся к процессам эмбрионального гистогенеза нервных гребней и клапанов сердца и регрессии Мюллеровых протоков [37–40], что, строго говоря, согласно ограничениям, предложенным В.П. Михайловым, выводит эти процессы из группы метапластических процессов, рассмотрение которых целесообразно лишь для дефинитивных структур.

Роль ЭМП в опухолевой прогрессии и метастазировании неоднозначна. С одной стороны, приобретение опухолевыми клетками способности к инвазии основывается на сдвиге их фенотипа в сторону мезенхимального [41, 42]. С другой стороны, клетки опухоли в значительной степени гетерогенны и гетероморфны, не все из их клеток приобретают отдельные признаки мезенхимального фенотипа, находясь на разных этапах ЭМП [43].

Участие ЭМП в процессе фиброобразования [39] также остается предметом дискуссии и пока не имеет достаточных экспериментальных данных для обоснованного обсуждения.

Необходимо отметить, что описать четкие границы мезенхимального фенотипа, универсальные для всех клеток, не представляется возможным. Поэтому ЭМТ и MET следует рассматривать не как переключатели, а, скорее, как смещение фенотипического равновесия в ту или иную сторону с образованием множества временных промежуточных состояний, не меняющих гистогенетическую природу (детерминацию) клеток и тканей, то есть не являющихся метаплазией.

Заключение

Процесс «взаимопревращения» клеток и тканей занимал умы исследователей-микроскопистов с самого момента утверждения клеточной теории и «целлюлярной патологии». За столетие была накоплена, как казалось, солидная библиотека примеров преобразований такого рода. Однако, как справедливо отметил П.В. Сиповский (1961): «Последующие наблюдения над рядом структурных изменений клеток и тканей, которые принимались ранее за «истинные метаплазии», оказались лишь временными структурными видоизменениями, в связи с нарушениями выполняемых ими функций и приспособлениями к новым биологическим условиям, которые при этом возникают. При нормализации — восстановлении обычных биологических условий — такие клетки и ткани восстанавливали свое строение и функции» [44]. Несмотря на неоправданно широкое использование термина «метаплазия»

в патологоанатомической практике, все же следует подвергнуть его повторной ревизии и окончательно вывести из него реактивные «замены» клеток и групп клеток в составе тканей, о которых писали многие авторы — тканевые аккомодации или «временные структурные видоизменения» по П.В. Сиповскому, тканевые модуляции по Вейссу [45]. Неслучайно В.П. Михайлов в своей фундаментальной сводке цитирует Н.Г. Хлопина: «Нормальная структура каждой ткани в составе сформированного взрослого организма является лишь одной из форм существования... Прочие формы выявляются ...под влиянием тех или иных экспериментальных и патологических воздействий» [2, 46].

Дополнительным аналитическим инструментом к трактовке понятия метаплазии может стать концепция клеточно-дифферонной организации тканей. Принимая ее, непрямая метаплазия может быть расценена как внутридифферонная замена. Безусловно, что важным лимитирующим фактором при этом становится общее понимание границ гистогенетических рядов (дифферонов). Например, считать ли клетки хондрогенной и остеогенной линии различными дифферонами или результатом дивергентной дифференцировки общей клетки-предшественницы — стволовой стромальной клетки в рамках общего механоцитарного дифферона?

К концу второй декады XXI века общепринятым стало рассматривать метаплазию исключительно в контексте системы эпителиальных тканей. Распространенными её видами принято считать т.н. плоскоклеточный и т.н. кишечный варианты. В некоторых случаях показано происхождение метаплазированных тканей из резидуальных стволовых клеток [47]. С позиции классических взглядов на метаплазию, это можно интерпретировать как проявления непрямой метаплазии; исследователь фиксирует посредством микроскопа уже результат неправильно прошедшей в реактивных условиях дивергентной дифференцировки клетки-предшественницы, констатируя состоявшуюся локальную замену, а не истинный (прямой) процесс перепрограммирования (передифференцировки, «перепрошивки» дефинитивных клеток и тканей).

Основной же вопрос — вопрос о прямой метаплазии должен рассматриваться с позиции стойких междифферонных замен. Как справедливо отмечает ряд авторов, убедительных свидетельств этому в тканях млекопитающих и человека пока не обнаружено. Рукотворным исключением тут остаются результаты артифициальной метаплазии, включая непосредственное перепрограммирование клеток (D. Weintraub) в том числе *in situ* [35].

На сегодняшний день исследования метаплазии находятся на этапе накопления новых данных о её молекулярных механизмах. Уже описаны отдельные транскрипционные факторы, предположительно, ассоциированные с метапластическими процессами, однако о цельной картине молекулярных событий, происходящих при изменении направления дифференцировки (дивергенции) резидуальной (тканеспецифичной, резервной) стволовой клетки пока преждевременно. В этой связи важным является критический анализ топографических замен (гетеротопия, меторизис [48]) эпителиальных тканей в областях эпителиальных стыков (пищевод-желудок, шейка матки).

По всей видимости, в первую очередь сложности в понимании молекулярных и генетических основ метаплазии обусловлены методологическими ограничениями, не позволяющими проследить происходящие в геноме клетки изменения при её нахождении

в естественных условиях. Следует предположить, что дальнейшее изучение метаплазии будет основываться на пока только разрабатываемом направлении cell fate — исследованиях геномных и молекулярных событий, определяющих индивидуальную дифференцировку клетки до появления её фенотипических

проявлений в составе ткани. Это станет не только теоретическим фундаментом более обоснованного исследовательского поиска, но и позволит применять методы, менее зависимые от высокоспецифичных искусственных условий моделирования клеточных преобразований in vitro.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

1. Virchow R. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological History Twenty Lectures Delivered in the Pathological Institute of Berlin During the Months of February, March, and April, 1858. New York: Robert M. De Witt; 1860.
2. Михайлов В.П. Классификация тканей и явления метаплазии в свете принципа тканевой детерминации. Арх. анат., гист. и эмбриол. 1972; 62(6): 12–32. [Mikhailov V.P. Classification of tissues and the phenomenon of metaplasia in the light of the principle of tissue determination. Arch. Anat., Hist. and Embryol. 1972; 62(6): 12–32].
3. Деев Р.В., Индейкин Ф.А., Мавликеев М.О. Метаплазия. Современная постановка вопроса. В кн.: Современные подходы в клинико-морфологической диагностике заболеваний человека. Сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием. СПб.: 2021: 56–8. [Deev R.V., Indeikin F.A., Mavlikeev M.O. Metaplasia. The modern formulation of the question. In: Modern approaches to clinical and morphological diagnosis of human diseases. Collection of scientific works of the All-Russian conference with international participation. St. Petersburg: 2021: 56–8].
4. Virchow R.L. Die cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: August Hirschwald, 1871.
5. Virchow R. Ueber Metaplasie — Vortrag, gehalten auf dem internationalen medicinischen Congress in Kopenhagen. Arch. für Pathol. Anat. und Physiol. und für Klin. Med. 1884; 97(3): 410–30.
6. Virchow R. Transformation and descent. J. Pathol. Bacteriol. 1892; 1(1): 1–12.
7. von Hanseemann D.P. Studies on the Specificity, the Altruism and the Anaplasia of cells with Special Reference to Tumours. Oncol., Birkhäuser Basel, 2007: 179–276.
8. Orth J. Rückblicke. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1910; 200(1): 1–22.
9. Fischer-Wasels B. Metaplasie und Gewebsmißbildung. In: Handbuh der Normalen und Pathologischen Physiologie. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 1927: 1211–340.
10. Хрущов Н.Г. О некоторых новых экспериментальных подходах в исследовании дифференцировки и трансформации клеток рыхлой соединительной ткани. В кн.: Метаплазия тканей. М.: Наука, 1970: 149–58. [Khrushchov N.G. About some new experimental approaches in the study of differentiation and transformation of loose connective tissue cells. In: Metaplasia of tissues. Moscow: Nauka, 1970: 149–58].
11. Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани: экспериментальные исследования происхождения фибробластов. М.: Наука, 1976. [Khrushchov N.G. Connective tissue histogenesis: experimental studies on the origin of fibroblasts. Moscow: Nauka, 1976.].
12. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» — специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? Цитология 2010; 52(2): 99–109. [Bozo I.Ya., Deev R.V., Pinaev G.P. "Fibroblast" — a specialized cell or a functional state of cells of mesenchymal origin? Cytology 2010; 52(2): 99–109].
13. Misumi J. Über Rückbildung an Talgdrüsen. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1909; 197(3): 530–6.
14. Schridde H. Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden: Verlag von J.F. Bergmann, 1907.
15. Roux W. Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1895.
16. Ssyssojew T. Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in den Nebennieren. Virchow Arch. Path. Anat. 1926; 259(2): 291–315.
17. Askanazy M. Über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber. Virchow Arch. Path. Anat. 1911; 205(3): 346–71.
18. Carey E.J. Studies in the dynamics of histogenesis. Am.J. Physiol. Content. 1921; 58(1): 182–94.
19. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. Медгиз, 1939. [Garshin V.G. Inflammatory growths of the epithelium, their biological significance and relation to the problem of cancer. Medgiz, 1939].
20. Хлопин Н.Г. Детерминация тканей и явление метаплазии. Злокачественные опухоли Руководство в 3 т. Медгиз, 1947; 1: 83–92. [Khlopin N.G. Determination of tissues and the phenomenon of metaplasia. Malignant tumors Manual in 3 volumes. Medgiz, 1947; 1: 83–92.].
21. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки 2018; XIII(1): 6–19. [Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern concepts of cell death. Genes and Cells 2018; XIII(1): 6–19].
22. Лазаренко Ф.М. Опыты культивирования тканей и органов в организме. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1939; 21(2): 131. [Lazarenko F.M. Experiments in the cultivation of tissues and organs in the body. Arch. Anat., Hist. and Embryol. 1939; 21(2): 131].
23. Фриденштейн А.Я. Гистологический анализ индуцированного остеогенеза. Дис. ...доктора мед. наук. М., 1959. [Fridenshtein A.Ya. Histological analysis of induced osteogenesis. Thesis of Dr. MS. M., 1959].
24. Фриденштейн А.Я. Экспериментальное внескелетное костеобразование. М.: Медицинская литература, 1963. [Fridenshtein A.Ya. Experimental extraskelatal bone formation. M.: Medical literature, 1963.].
25. Фриденштейн А.Я. Клетки-предшественники в тканях внутренней среды и проблема метаплазии. Современные представления о метаплазии. В кн.: Метаплазия тканей. М.: Наука, 1970: 137–46. [Fridenshtein A.Ya. Progenitor cells in the tissues of the internal environment and the problem of metaplasia. Modern concepts of metaplasia. In: Metaplasia of tissues. Moscow: Nauka, 1970: 137–46].
26. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки предшественники. М.: Медицина, 1973. [Fridenshtein A.Ya., Lalykina K.S. Bone tissue induction and osteogenic progenitor cells. Moscow: Medicine, 1973].
27. Головин Д.И. О метплазии эпителиев [автореферат]. Л. 1953. [Golovin D.I. On epithelial metaplasia [abstract]. L. 1953].
28. Лопашов Г.В., Сологуб А.А. Стимуляция метаплазии и эмбриональная индукция. В кн.: Метаплазия тканей. М.: Наука, 1970: 23–44. [Lopashov G.V., Sologub A.A. Stimulation of metaplasia and embryonic induction. In: Metaplasia of tissues. M.: Nauka, 1970: 23–44].
29. Lopashov G. V., Sologub A.A. Artificial metaplasia of pigmented epithelium into retina in tadpoles and adult frogs. J. Emryol. exp. Morph. 1972; 28(3): 521–46.
30. Кулеша Г.С. Курс патологической анатомии. М., 1931. [Kulesha G.S. Course of pathological anatomy. M., 1931].
31. Деев Р.В., Плакса И.Л., Баранич А.В. и др. К вопросу об остеогенезе в эпителиальных опухолях на примере пиломатриком. Гены и клетки 2020; XV(1): 60–5. [Deev R.V., Plaksa I.L., Baranich A.V. On the issue of osteogenesis in epithelial tumors on the example of pilomatricomas. Genes and Cells 2020; XV(1): 60–5].
32. Bencini B. Basi biologiche, dottrina e interpretazione dei fenomeni metaplastici. Pathologica 1936; 28: 8–27.
33. Selman K., Kafatos F.C. Transdifferentiation in the labial gland of silk moths: is DNA required for cellular metamorphosis? Cell Differ. 1974; 3(2): 81–94.
34. Davis R. L., Weintraub H., Lassar A.B. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. Cell. 1987; 51(6): 987–1000.
35. Индейкин Ф.А., Мавликеев М.О., Деев Р.В. Направленное перепрограммирование дифференцированных клеток в миогенном направлении. Гены и клетки 2018; 13(4): 9–16. [Indeikin F.A., Mavlikeev M.O., Deev R.V. Directed reprogramming of differentiated cells in the myogenic direction. Genes and Cells 2018; 13(4): 9–16].
36. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126(4): 663–76.
37. Yang J., Antin P., Berx G. et al. Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2020; 21(6): 341–52.
38. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. Acta. Anat. 1995; 154(1): 8–20.
39. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метаплазия: современный взгляд на проблему. Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018; 13(2): 145–52. [Mnikhovich M.V., Vernigorodsky S.V., Bunkov K.V. Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: a modern view on the problem. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center 2018; 13(2): 145–52].
40. Trelstad R. L., Hayashi A., Hayashi K. et al. The epithelial-mesenchymal interface of the male rat Mullerian duct: loss of basement membrane integrity and ductal regression. Dev. Biol. 1982; 92(1): 27–40.
41. Tsai J.H., Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. Genes Dev. 2013; 27(20): 2192–206.
42. Tran H.D., Luitel K., Kim M. et al. Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer. Cancer Res. 2014. 74(21): 6330–40.
43. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. Cell 2017; 168(4): 670–91.

44. Сиповский П.В. Компенсаторные и репаративные реакции костной ткани. Медгиз: Ленинградское отделение, 1961. [Sipovsky P.V. Compensatory and reparative reactions of bone tissue. Medgiz: Leningrad branch, 1961].

45. Кнорре А.Г. Общая дискуссия. В кн.: Метоплазия тканей. М.: Наука, 1970: 180–1. [Knorre A.G. General discussion. In: Metaplasia of tissues. Moscow: Nauka, 1970: 180–1].

46. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд-во АН СССР, 1946. [Khlopin N.G. General biological and

experimental foundations of histology. L.: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1946].

47. Giroux V., Rustgi A.K. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia–cancer sequence. Nat. Rev. Cancer. 2017; 17(10): 594–604.

48. Михайлов В.М. Современные представления о метоплазии. В кн.: Метоплазия тканей. М.: Наука, 1970: 5–7. [Mikhailov V.M. Modern concepts of metaplasia. In: Metaplasia of tissues. Moscow: Nauka, 1970: 5–7].