

Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих

Т.В. Шмакова¹, Е.Ю. Кананыхина^{1,2}, Г.Б. Большакова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В обзоре рассматриваются основные этапы заживления кожных ран млекопитающих и их особенности на моделях безрубцового или минимального заживления (ранние плоды млекопитающих, иглистые мыши *Acomys*, слизистая оболочка полости рта, рана на животе крыс).

Более глубокое изучение каскада событий, которые сопровождают заживление ран, в частности факторов, обуславливающих минимизацию кожного рубца или его отсутствие, помогут лучше понять процессы регенерации как на клеточном, так и на молекулярном уровне, что может быть использовано для развития направленной регенерации утраченных кожных структур.

Ключевые слова: регенерация, кожа, воспаление, рубец, безрубцовое заживление

Для корреспонденции: Татьяна Владимировна Шмакова. E-mail: tanesta12@gmail.com

Для цитирования: Т.В. Шмакова, Е.Ю. Кананыхина, Г.Б. Большакова. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих. Клини. эксп. морфология. 2019; 8(2): 5-11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ НИИ морфологии человека Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Номер госрегистрации ААА-А17-117013050044-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.05.2019. Статья принята в печать 04.06.2019

Cellular mechanisms of scarless wound healing in mammals

T.V. Shmakova¹, E.Yu. Kananykhina^{1,2}, G.B. Bolshakova¹

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

The review covers the main stages of the healing of skin wounds in mammals and the features of scarless healing or minimal scarring in various models (early mammalian feruses, *Acomys* mice, oral mucosa, abdominal wounds in rats).

A deeper study of the cascade of events that accompany wound healing, in particular, the factors responsible for minimizing the scarring may be helpful for better understanding the regeneration processes at both the cellular and molecular levels as a step to targeted regeneration of skin structures.

Key words: regeneration, skin, inflammation, scar, scarless healing

Corresponding author: Tatyana V. Shmakova, tanesta12@gmail.com

For citation: T.V. Shmakova, E.Yu. Kananykhina, G.B. Bolshakova. Cellular mechanisms of scarless wound healing in mammals. Clin. exp. morphology (In Russ.). 2019; 8(2): 5-11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.

Funding. The research was performed within the framework of the Government contract of FSBI «Research Institute of Human Morphology», Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, State Registration No. ААА-А17-117013050044-8.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 21.05.2019. Accepted 04.06.2019

Заживление ран у взрослых млекопитающих – сложный многоступенчатый процесс, в результате которого, как правило, образуется фиброзная рубцовая ткань, лишенная волос и потовых желез [1]. В настоящее время удовлетворительных способов лечения

или профилактики образования рубцов не существует, что представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему [2]. Тем не менее, в ряде случаев восстановление кожи сопровождается лишь незначительным фиброзированием или даже полным отсут-

ствием рубца, например у плодов в I и II триместрах беременности [3, 4]. Регенерация кожи без шрамов наблюдается у двух видов африканских иглистых мышей (*Acomys kempfi* и *Acomys percivali*) [5], у которых восстанавливаются также сальные железы, волосяные фолликулы, жировая ткань и хрящ [6]. Раны слизистой оболочки полости рта имеют тенденцию к заживлению более быстрыми темпами и, как у плода, заживают без рубцов либо с минимальным фиброзированием [7]. Экцизионная рана кожи на животе крыс отличается более быстрым закрытием (на 7-е сутки после операции площадь раны на животе составила всего $18,6 \pm 9,2\%$, на спине $77,1 \pm 10\%$ от исходного размера повреждения) и восстановлением толщины кожи по сравнению с классической моделью повреждения кожи на спине, а также значительно меньшей площадью рубца [8, 9].

Ключевую роль в репарации кожи млекопитающих, по-видимому, играет воспаление. Существуют доказательства связи между характером воспалительной реакции, обусловленным передачей сигналов между клетками воспалительного инфильтрата, и формированием фиброзной ткани [10].

Нейтрофилы – первые иммунные клетки, мигрирующие в очаг повреждения. Они наиболее многочисленны от одного до двух дней после травмы. Нейтрофилы очищают рану, фагоцитируя клеточный дебрис и бактерии [11].

В рубцовой грануляционной ткани длительно незаживающих ран наблюдали большое количество нейтрофилов, что подчеркивает их роль в стимуляции фиброобразования [12]. Напротив, у мышей с пониженным содержанием нейтрофилов закрытие раны проходило быстрее [13]. Заживление без рубцов у плода характеризуется слабой выраженностью или отсутствием воспалительной реакции вследствие незрелости иммунной системы [14]. Для иглистых мышей *Acomys* характерна нейтропения [15].

На 2-е и 3-и сутки после ранения доминирующими клетками инфильтрата становятся моноциты [16, 17], которые привлекаются в рану фрагментами белков внеклеточного матрикса (BM), трансформирующим ростовым фактором бета (TGF- β), моноцитарным хемотаксическим белком 1 и по прибытии превращаются в макрофаги, участвующие как в заживлении кожных ран, так и в развитии рубца [2]. Ранние раневые макрофаги служат для фагоцитоза апоптотических нейтрофилов и очищения от дебриса. Функция макрофагов – не только фагоцитоз мертвых клеток и бактерий, но и продукция различных факторов роста, таких как FGFs, PDGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и TGF- β , для организации ранних событий закрытия раны – реэпителизации, создания грануляционной ткани [2, 10] и последующего рубцевания [11]. Тем не менее отсутствие макрофагов не препятствует репарации. Мыши, лишённые транскрипционного фактора из семейства ETS PU.1 (и, следовательно, не способные генерировать какие-либо лейкоцитарные

линии), способны к эффективному заживлению ран по типу новорожденных животных и без последующего рубцевания, в отличие от однопометного контроля. Фагоцитоз мертвых клеток и дебриса осуществлялся близлежащими фибробластами, хотя проходил медленнее, чем у мышей дикого типа [17].

У иглистых мышей в кожной ране уровни F4/80-макрофагов и провоспалительных цитокинов низки, хотя в окружающих тканях и селезенке их количество сравнимо с таковым у мышей *M. musculus*. Таким образом, из-за отсутствия раневых макрофагов, вероятно, не происходит активации синтеза коллагенов, что способствует полноценной регенерации кожи у мышей *Acomys* [16].

Состав воспалительного инфильтрата и скорость формирования рубцовой ткани после экцизионного повреждения кожи крыс Вистар различались в зависимости от локализации раны на животе или на спине. Были установлены существенные различия в характере воспалительной реакции и формировании рубцовой ткани – более раннее уменьшение макрофагальной инфильтрации, увеличение количества активных фибробластов и начало коллагеногенеза в месте абдоминального кожного дефекта (рис. 1). На 5-е сутки после травмы доля фибробластов на животе была статистически значимо больше, чем на спине (67,8% против 53%, $p < 0,001$), а макрофагов – значимо меньше (16,9% против 28%, $p < 0,001$) [18]. На 7-е сутки после операции в ране на животе статистически значимо меньше CD-68 положительных клеток (макрофагов) и больше FAP- α -положительных фибробластов, что указывает на более ранний переход к началу коллагеногенеза [9].

Что касается тучных клеток, в ранах плода их количество было меньше и они были менее зрелыми, чем у взрослых особей [19]. Напротив, в кожной ране мышей *Acomys* было больше тучных клеток, чем у мышей *Mus musculus* [15].

Экспрессия цитокинов при регенерации кожи плодов также имеет особенности. Как известно, многофункциональные цитокиновые изоформы TGF β играют ключевую роль в заживлении ран благодаря своему воздействию на фибробласты. Сравнение ран плода и взрослых показывает, что одним из наиболее заметных и последовательных различий между ними является высокая экспрессия TGF- β 3 у плодов мыши и крысы. Концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2 выше у взрослых, в то время как TGF- β 3 выше в ранах плодов [14]. Таким образом, развитие рубца может быть связано с относительно низкими уровнями экспрессии TGF- β 3 по отношению к TGF- β 1 и TGF β 2. Возможно, избыточная продукция TGF- β 1 способствует образованию рубцов, тогда как TGF- β 3 способствует полноценному заживлению [20]. В отличие от кожных ран раны слизистой оболочки полости рта демонстрируют значительно более низкие уровни профибротического TGF β 1 и более высокие уровни антифибротического TGF β 3 и экспрессируют меньше α -SMA при стимуляции TGF β 1 по сравнению

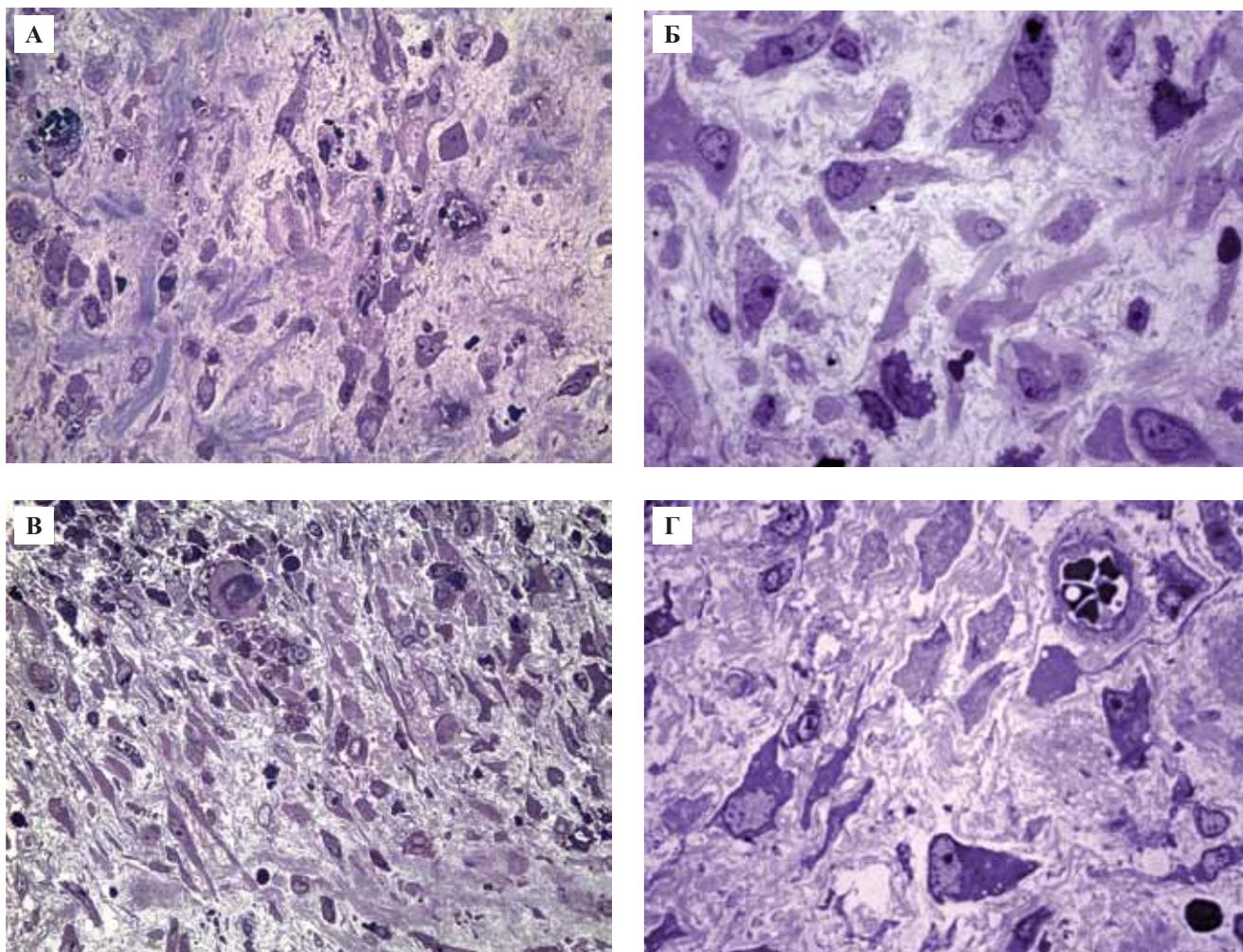


Рис. 1. Более ранний переход к началу коллагеногенеза в эксцизионной ране живота крыс через 5 суток после повреждения. Полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим. А – рана на спине, $\times 400$, Б – рана на спине, $\times 1000$, В – рана на животе, $\times 400$, Г – рана на животе, $\times 1000$. Препараты Т.В. Шмаковой

Fig. 1. Earlier transition to collagenogenesis in an excisional wound in the abdomen of rats 5 days after injury. Semithin sections, toluidine blue stain.

А – wound on the back, $\times 400$, Б – wound on the back, $\times 1000$, В – abdominal wound, $\times 400$, Г – abdominal wound, $\times 1000$. Histological specimens by T.V. Shmakova.

с дермальными фибробластами [19]. Это указывает на более низкую чувствительность фибробластов слизистой оболочки ротовой полости к TGF β 1, что способствует безрубцовому заживлению.

Полнота регенерации кожи также может быть обусловлена составом ВМ. Так, тенасцин-С является важным регулятором пролиферации и миграции клеток во время заживления ран, и его базальный уровень экспрессии заметно выше в слизистой оболочке нёба, чем в коже взрослых млекопитающих. Ранение слизистой оболочки полости рта млекопитающего приводит к длительной экспрессии тенасцина-С, аналогичной ранам плода [2, 14]. Следовательно, повышенная и продолжительная экспрессия тенасцина-С может играть роль в ускоренном заживлении ран.

Другой молекулой ВМ, которая играет роль в заживлении ран, является гиалуроновая кислота (ГК), синтез

которой зависит от активности различных изоформ гиалуронансинтазы (ГАС). В отличие от дермальных фибробластов фибробласты слизистой оболочки ротовой полости человека демонстрируют дифференциальную экспрессию подтипов ГАС и продукцию ГК [21]. Хотя оба подтипа фибробластов экспрессируют изоформы ГАС-2, воздействие TGF β 1 усиливает экспрессию ГАС-2 в дермальных фибробластах, в то время как в фибробластах полости рта человека экспрессия понижается [22].

Количество ГК, способствующей клеточной адгезии, пролиферации и миграции, выше в ране плода, чем у взрослой особи [2, 4].

Ключевое событие образования рубца – синтез коллагена. Мигрирующие фибробласты секретируют внеклеточный матрикс, состоящий из гликозаминогликанов, протеогликанов и коллагена. Фиброгенез

является жестко регулируемым процессом, определяемым последовательностью молекулярных сигналов и механизмами клеточного ответа. Локальная активация фибробластов и других коллагенпродуцирующих мезенхимальных клеток происходит в ответ на высвобождение биологически высокоактивных растворимых медиаторов (алармины, цитокины, хемокины) [23]. Реакция фибробластов во время заживления ран определяет результат восстановления тканей. Популяции клеток, способствующих образованию фибриллярных коллагенов и неструктурных белков-регуляторов в ВМ, состоят из резидентных фибробластов и их предшественников, мезотелиальных клеток, циркулирующих фиброцитов, эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, перicyтов [24], гладкомышечных клеток сосудов и других специализированных типов клеток [23].

Фибробласты в ране трансформируются в миофибробласты, чувствительные к химическим сигналам (цитокины, хемокины и факторы роста), что способствует усиленному производству ВМ [25]. Присутствие гладкомышечного актина позволяет миофибробластам вызывать сближение краев раны и уменьшать площадь раневой поверхности [2]. Перемещаясь по раневой среде, фибробласты и другие клетки синтезируют матричные металлопротеиназы (ММП), очищая путь от фрагментов матрикса и клеток. При нормальном заживлении ран большинство фибробластов претерпевает апоптоз после синтеза адекватного количества ВМ. Хотя синтез коллагена и ВМ необходим для эффективного закрытия раны, его результатом может быть развитие фиброза и образование кожных рубцов [2].

Фибробласты плодов отличаются способностью синтезировать и разрушать ВМ и обладают более высокой пролиферативной и миграционной активностью, которая уменьшается с возрастом. Заживление ран у взрослых связано с начальной пролиферацией фибробластов с последующим синтезом ВМ, а в ране плода ее фибробласты пролиферируют и депонируют ВМ одновременно [14]. Важно то, что в ране плода миофибробласты отсутствуют. Тем не менее фибробласты кожи плода и полости рта обладают способностью к сокращению, несмотря на отсутствие экспрессии α -SMA. Низкая сократительная активность фибробластов полости рта может быть одним из факторов, способствующих ускоренному заживлению дефектов этой области и слабо выраженному образованию рубцов.

Во время безрубцового заживления доля ММП выше, чем активность ингибиторов, в частности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Это соотношение фермент-ингибитор способствует ремоделированию ВМ с меньшим содержанием коллагена [26]. В ранах слизистой оболочки полости рта отношение ММП к ТИМП также повышено и сопоставимо с таковым в фетальных ранах [27].

Термин «дермальные фибробласты» является упрощением динамической, гетерогенной популяции клеток, которые демонстрируют различия с точки зрения

эмбриологического происхождения, анатомического распределения и функциональных профилей в норме и патологии. Гетерогенность фибробластов играет решающую роль в заживлении ран без рубцов и полном восстановлении структуры нативной ткани у плода и слизистой оболочки рта, а также чрезмерном образовании коллагена в болезненных состояниях, таких как келоиды и гипертрофические рубцы [28].

Немаловажно то, что, несмотря на свой общий фенотип, фибробласты не являются однородной популяцией. Исследования в области молекулярной биологии доказали природу гетерогенности фибробластов, показывая, что субпопуляции дермальных фибробластов демонстрируют различные паттерны экспрессии генов и переменные функции [29].

Фибробласты в разных частях тела имеют различное эмбриональное происхождение: фибробласты кожи лица образуются из нервного гребня, дорсальной кожи – из дерматомиотома, а вентральной кожи – из мезодермы боковой пластинки [30, 31]. Продемонстрировано сохранение двух разных признаков эмбриональных фибробластов: Wnt1-положительных и Wnt1-отрицательных (Wnt1⁺/Wnt1⁻) фибробластов в слизистой оболочке полости рта и En1⁺/En1⁻ фибробластов в дорсальной коже взрослых мышей. Линии фибробластов Wnt1⁺ и En1⁺ вносят вклад в основную массу [32].

Driskell et al. (2013) определили, что дермальные фибробласты спины также неоднородны: они возникают из мультипотентной популяции предшественников, которая экспрессирует PDGFR α , Dlk1 и Lrig1 и при дифференцировке дает начало всем дермальным линиям фибробластов. На ранних этапах развития субпопуляции, экспрессирующие PDGFR α , Lrig1 и Blimp1, вызывают образование фибробластов папиллярной дермы, в то время как субпопуляция, экспрессирующая PDGFR α , Dlk1 и Scf, приводит к образованию ретикулярных и подкожных фибробластных линий. Фибробласты верхней дермы регулируют рост волос, образование волосяных фолликулов и мышцы *arrector pili*, синтезируя большую часть фибриллярного ECM и преадипоцитов. Адипоциты гиподермы способствуют регенерации кожи [33].

Таким образом, фибробласты кожи существуют в виде морфологически и функционально гетерогенных субпопуляций: популяция фибробластов в поверхностных слоях дермы (папиллярная дерма) физиологически отличается от популяции в более глубоких слоях (ретикулярная дерма).

Папиллярная дерма состоит из тонких, плохо организованных пучков коллагеновых волокон, в то время как толстые, хорошо организованные пучки коллагена характеризуют ретикулярную дерму [34]. Папиллярная дерма также имеет более высокое отношение коллагена типа III к коллагену типа I, более высокие уровни декорина и более низкие уровни хондроитинового протеогликана по сравнению с ретикулярной

дермой [35]. Папиллярные дермальные фибробласты экспрессируют более высокие уровни интерлейкина-6 (IL-6) *in vitro* как конститутивно, так и при воздействии интерлейкина-1 α . Культивируемые фибробласты из более глубоких слоев дермы экспрессируют больше TGF β , фактора роста соединительной ткани, α -SMA, белка теплового шока 47, коллагена типа I и версикана по сравнению с поверхностными дермальными фибробластами, что указывает на их предрасположенность к образованию гипертрофических рубцов [36]. Такие различия в составе и организации ВМ играют роль в контроле поведения фибробластов и их реакции на заживление ран и образование рубцов.

Существует также популяция фибробластов, связанная с волосяными фолликулами (фолликулярными дермальными сосочками и фибробластами корневого влагища) [34, 37].

В свою очередь, в промежуточных зонах дермы было показано существование дополнительных подтипов фибробластов [38], но эти популяции остаются не полностью охарактеризованными, и, следовательно, истинные масштабы гетерогенности дермальных фибробластов до конца не изучены. Известно, что популяции фибробластов данного участка могут отличаться по морфологии, репликативному потенциалу и биохимической активности, в частности продукции коллагена, что важно для поддержания гомеостатических уровней интерстициального коллагена типов I, III и V, а также при патологических состояниях [39]. Выявлены также быстро пролиферирующие клетки, которые меньше по размеру и не экспрессируют α -SMA, и вторая популяция более крупных, медленно пролиферирующих клеток [34].

Популяция фибробластов слизистой оболочки полости рта взрослых людей имеет больше общего с фибробластами плода, чем с их кожными аналогами: они активнее пролиферируют, быстрее заселяют раны и являются «репликативно моложе», чем дермальные фибробласты [40].

Отношение количества коллагена типа III к коллагену типа I в новообразованной фиброзной ткани выше, чем в незаживающих ранах или зрелом рубце [6]. Последующее ремоделирование коллагена, а также сдвиг в сторону более нормального соотношения коллагена типа I к коллагену типа III приводит к зрелому рубцу. Реорганизация внеклеточного матрикса с помощью ММП и коллагеназ сопровождается снижением клеточности и сосудистости рубцовой ткани. В ране плода отношение коллагена типа III к коллагену типа I выше, чем у взрослого [14]. Фибробласты плодов мышей и крыс синтезируют большее количество общего коллагена и более высокую долю коллагена типа III по сравнению с коллагеном типа I, чем фибробласты дермы у взрослых особей [41].

В рубце на животе крыс, напротив, соотношение более зрелого коллагена типа I к коллагену типа III на 20-е и 30-е сутки после операции было значимо

больше, чем на спине, что, вероятно, обуславливает его более высокую прочность на разрыв на 30-е сутки после вмешательства. На этом сроке абдоминальный рубец содержит эластин, объемная доля которого не отличается от таковой в интактной коже живота и спины, в то время как в рубце на спине эластин отсутствовал [9].

Более глубокое изучение каскада событий, которые сопровождают заживление ран, в частности факторов, обуславливающих минимизацию кожного рубца или его отсутствие, на разных моделях заживления ран помогут лучше понять процессы регенерации как на клеточном, так и на молекулярном уровне, что может быть использовано для разработки методов восстановления утраченных кожных структур.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Г.Б.Б.
Сбор и обработка материала – Т.В.Ш., Е.Ю.К.
Написание текста – Т.В.Ш., Е.Ю.К.
Редактирование – Г.Б.Б.

Литература/References

1. *Walmsley GG, Maan ZN, Wong VW, Duscher D, Hu MS, Zielins ER et al.* Scarless wound healing: chasing the holy grail. Plastic and reconstructive surgery. 2015;135(3):907–17. doi:10.1097/PRS.0000000000000972.
2. *Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA et al.* Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. Advances in wound care. 2018;7(2):29–45. doi:10.1089/wound.2016.0696.
3. *Lo DD, Zimmermann AS, Nauta A, Longaker MT, Lorenz HP.* Scarless fetal skin wound healing update. Birth defects research. Part C, Embryo today: reviews. 2012; 96:237–47. doi: 10.1002/bdrc.21018
4. *Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS.* Scarless wound repair: a human fetal skin model. Development. 1992; 114:253–59.
5. *Seifert AW, Kiama SG, Seifert MG, Goheen JR et al.* Skin shedding and tissue regeneration in African spiny mice (*Acomys*). Nature. 2012; 489:561–5. doi:10.1038/nature11499.
6. *Gawriluk TR, Simkin J, Thompson KL, Biswas SK, Clare-Salzler Z, Kimani JM et al.* Comparative analysis of ear-hole closure identifies epimorphic regeneration as a discrete trait in mammals. Nature communications. 2016;7:11164. doi:10.1038/ncomms11164.
7. *Szpaderska A.M., Walsh C.G., Steinberg M.J, DiPietro L.A.* Distinct patterns of angiogenesis in oral and skin wounds. Journal of dental research. 2005;84(4):309–14. Available from: doi:10.1177/154405910508400403/
8. *Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б.* Количественная характеристика полноты регенерации кожи при заживлении раны на спине и животе крыс. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016;1:27–36 [Kananykhina EYu, Bol'shakova GB. Quantitative characteristics of the extent of regeneration in the healing of dorsal and ventral rat skin wounds. Clin. Exp. Morphology. 2016;1:27–36 (In Russ.)].

9. Кананыхина Е.Ю., Русанов Ф.С., Большакова Г.Б. Морфофункциональные особенности формирования рубцовой ткани при заживлении ран различной локализации у крыс. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 4:44–51 [Kananykhina EYu, Rusanov FS, Bol'shakova GB. Morphofunctional features in the formation of scar tissue in the healing of wounds of various locations in rats. Clin. Exp. Morphology. 2017;4:44–51 (In Russ.)].
10. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015; 5(1): a023267. doi:10.1101/cshperspect.a023267.
11. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. Dermatologic surgery. 2005;31:674–86.
12. Qian LW, Fourcaudot AB, Yamane K, You T, Chan RK, Leung KP. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring. Wound repair and regeneration. 2016; 24: 26–34. doi:10.1111/wrr.12381
13. Dovi JV, He LK, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. Journal of leukocyte biology. 2003; 73:448–455. doi:10.1189/jlb.0802406.
14. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: a basic science review. Plastic and reconstructive surgery. 2010;126:1172–1180. Available from: doi:10.1097/PRS.0b013e3181eae781.
15. Brant JO, Yoon JH, Polvadore T, Barbazuk WB, Maden M. Cellular events during scar-free skin regeneration in the spiny mouse, *Acomys*. Wound repair and regeneration. 2016;24(1):75–88. doi:10.1111/wrr.12385.
16. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453:314–321. doi:10.1038/nature07039.
17. Martin P, D'Souza D, Martin J, Grose R, Cooper L, Maki R et al. Wound healing in the PU.1 null mouse — Tissue repair is not dependent on inflammatory cells. Current biology. 2003;13: 1122–8.
18. Шмакова Т.В. Морфологические особенности начала коллагеногенеза в кожных ранах различной локализации у крыс: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». М.: 2018. С. 78–79 [Shmakova T.V. Morphological features of the collagenogenesis onset in skin wounds of various locations in rats: Materials of the All-Russian scientific conference with international participation 'Actual issues of morphogenesis in health and pathology'. Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem 'Aktual'nyye voprosy morfogeneza v norme i patologii'. Moscow: 2018. S. 78–79 (In Russ.)].
19. Eslami A, Gallant-Behm CL, Hart DA, Wiebe C, Honardoust D, Gardner H et al. Expression of integrin alphavbeta6 and TGF-beta in scarless vs scar-forming wound healing. The journal of histochemistry and cytochemistry. 2009;57:543–557. doi:10.1369/jhc.2009.952572.
20. Le M, Naridze R, Morrison J, Biggs LC, Rhea L, Schutte BC et al. Transforming growth factor beta 3 is required for excisional wound repair in vivo. PLoS ONE. 2012;7(10):e48040. doi:10.1371/journal.pone.0048040
21. Yamada Y, Itano N, Hata K, Ueda M, Kimata K. Differential regulation by IL-1beta and EGF of expression of three different hyaluronan synthases in oral mucosal epithelial cells and fibroblasts and dermal fibroblasts: quantitative analysis using real-time RT-PCR. The Journal of investigative dermatology. 2004;122:631–9. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22332.x.
22. Meran S, Thomas D, Stephens P, Martin J, Bowen T, Phillips A et al. Involvement of hyaluronan in regulation of fibroblast phenotype. The Journal of biological chemistry. 2007 282:25687–97. doi:10.1074/jbc.M700773200.
23. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. Molecular aspects of medicine. 2019;65:2–15. doi:10.1016/j.mam.2018.06.003.
24. Di Carlo SE, Peduto L. The perivascular origin of pathological fibroblasts. The Journal of clinical investigation. 2018;128: 54–63. doi:10.1172/JCI93558.
25. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. Frontiers in pharmacology. 2014;5:123. doi:10.3389/fphar.2014.00123.
26. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. Cellular and molecular life sciences. 2013;70:2059–81. doi:10.1007/s00018-012-1152-9.
27. Dang CM, Beanes SR, Lee H, Zhang X, Soo C, Ting K. Scarless fetal wounds are associated with an increased matrix metalloproteinase-to-tissue-derived inhibitor of metalloproteinase ratio. Plastic and reconstructive surgery. 2003;111:2273–85. doi:10.1097/01.PRS.0000060102.57809.DA.
28. Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. European journal of cell biology. 2015;94(11):483–512. doi:10.1016/j.ejcb.2015.08.001.
29. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, Brown PO, Chang HY. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. PLoS genetics. 2006;2(7): e119. doi:10.1371/journal.pgen.0020119.
30. Houzelstein D, Cheraud Y, Auda-Boucher G, Fontaine-Perus J, Robert B. The expression of the homeobox gene *Msx1* reveals two populations of dermal progenitor cells originating from the somites. Development. 2000;127:2155–64.
31. Wong CE, Paratore C, Dours-Zimmermann M.T, Rochat A, Pietri T, Suter U et al. Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. The Journal of cell biology. 2006;175:1005–1015. doi: 10.1083/jcb.200606062.
32. Rinkevich Y, Walmsley GG, Hu MS, Maan ZN, Newman AM, Drukker M et al. Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential. Science. 2015; 348(6232):aaa2151. doi:10.1126/science.aaa2151.
33. Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretzschmar K, Simons BD, Charalambous M et al. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. Nature. 2013;504(7479):277–81. doi:10.1038/nature12783.
34. Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/cytokines and in their interaction with

- keratinocytes. *Journal of cellular physiology*. 2004;200(1): 134–145. doi: 10.1002/jcp.10474.
35. Schönherr E., Beavan L.A., Hausser H., Kresse H, Culp L.A. Differences in decorin expression by papillary and reticular fibroblasts in vivo and in vitro. *The Biochemical journal*. 1993; 290(3):893–9. doi:10.1042/bj2900893.
 36. Varkey M, Ding J, Tredget EE. Differential collagen-glycosaminoglycan matrix remodeling by superficial and deep dermal fibroblasts: potential therapeutic targets for hypertrophic scar. *Biomaterials*. 2011;32:7581–91. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.06.070.
 37. Honardoust D, Ding J, Varkey M, Shankowsky HA, Tredget EE. Deep dermal fibroblasts refractory to migration and decorin-induced apoptosis contribute to hypertrophic scarring. *Journal of burn care and research* 2012;33:668–77. doi:10.1097/BCR.0b013e31824088e3.
 38. Akagi A, Tajima S, Ishibashi A, Yamaguchi N, Nagai Y. Expression of type XVI collagen in human skin fibroblasts: enhanced expression in fibrotic skin diseases. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1999;113:246–50. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00663.x.
 39. Rodemann HP, Bayreuther K, Francz PI, Dittmann K, Albiez M.. Selective enrichment and biochemical characterization of seven human skin fibroblasts cell types in vitro. *Experimental cell research*. 1989;180:84–93.
 40. Enoch S, Peake MA, Wall I, Davies L, Farrier J, Giles P et al. ‘Young’ oral fibroblasts are geno/phenotypically distinct. *Journal of dental research* 2010;89:1407–13. doi:10.1177/0022034510377796.
 41. Carter R, Jain K, Sykes V, Lanning D. Differential expression of procollagen genes between mid- and late-gestational fetal fibroblasts. *The Journal of surgical research*. 2009;156:90–4. doi:10.1016/j.jss.2009.03.056.

Информация об авторах/Author information

Татьяна Владимировна Шмакова – младший научный сотрудник лаборатории роста и развития НИИ морфологии человека.
Tatyana V. Shmakova – Junior Researcher, Laboratory of Growth and Development, Research Institute of Human Morphology. <https://orcid.org/0000-0002-5722-5417>

Евгения Юрьевна Кананыхина – младший научный сотрудник лаборатории роста и развития НИИ морфологии человека; младший научный сотрудник лаборатории регенеративной медицины НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова.
Evgeniya Yu. Kananykhina – Junior Researcher, Laboratory of Growth and Development, Research Institute of Human Morphology.
Junior Researcher, Laboratory Regenerative Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
<https://orcid.org/0000-0002-9779-2918>

Галина Борисовна Большакова – доктор биологических наук, заведующая лабораторией роста и развития НИИ морфологии человека.
Galina B. Bol'shakova – Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory of Growth and Development, Research Institute of Human Morphology.
<https://orcid.org/0000-0002-9669-0821>