

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.18

**Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Спирина М.А., Белова Л.А.**

## Сигнальные пути и молекулярные маркеры эпидермальных стволовых клеток в процессе регенерации кожи

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Саранск, Россия, ул. Большевикская, д. 68

Регенеративная медицина – относительно новая перспективная отрасль современной медицины, объединяющая как теоретические представления о репаративных и регенеративных механизмах эпителиальных клеток, так и практические знания о факторах регуляции данного процесса. Регенеративная медицина позволяет существенно расширить возможности клиницистов. В обзоре рассмотрены результаты научных исследований, связанных с изучением на молекулярно-генетическом уровне механизмов влияния эпидермальных стволовых клеток на процессы репарации и регенерации кожи. В ходе регенерации активированные повреждающими факторами иммунные клетки включаются в процесс заживления ран, ремоделирование внеклеточного матрикса, миграцию, дедифференцировку и/или пролиферацию с последующей дифференциацией соматических или стволовых клеток. Противовоспалительный ответ останавливает регенеративный процесс, который заканчивается тканевым ремоделированием для достижения исходного функционального состояния. Примечательно, что многие из этих процессов связаны с усиленным гликолизом. Следовательно, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR)  $\beta/\delta$ , который, как известно, принимает участие в катаболизме липидов, гомеостазе глюкозы, процессах воспаления, пролиферации и дифференцировки, а также регенерации кожи, костей и печени являются многообещающей мишенью для стимулирования процессов регенерации у млекопитающих. В обзоре обсуждаются современные представления об участии PPAR  $\beta/\delta$  в процессах, связанных с заживлением и регенерацией ран.

Приведенные данные включают результаты исследований о возможных молекулярных сигнальных путях, обуславливающих изменение в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, экспрессии интегринов, кератина, ряда микроРНК и длинных некодирующих РНК. Подчеркивается влияние микроокружения, в частности, через активацию Wnt и Notch (внутриклеточных) сигнальных систем, служащих важными регуляторными компонентами микроокружения стволовых клеток. Функционирование Wnt и Notch систем являются значимым в процессах заживлении ран. Обсуждаются данные по эпигенетической регуляции процесса эпидермальной регенерации. Озвучены механизмы, реализующие эффекты через PCG-активные протеины фактора роста и изменение активности гистоновых деметилаз, гистоновых деацетилаз и ДНК-метилтрансфераз. Представлена информация об АТФ-зависимом ремоделировании хроматина протеинами семейства SNF2 (включая SWI2 / SNF2 (BRG1 / BRM), ISWI и CHD / Mi-2 $\beta$ ), BRG1 и JMJD3 а также их влиянии на процессы дифференцировки и активность эпидермальных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** эпидермальные стволовые клетки; интегрин; кератин; микроРНК; некодирующие РНК; Wnt и Notch сигнальные пути; PPAR  $\beta/\delta$ ; эпигенетическая регуляция

**Для цитирования:** Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Спирина М.А., Белова Л.А. Сигнальные пути и молекулярные маркеры эпидермальных стволовых клеток в процессе регенерации кожи. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 91-101.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.91-101

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Власова Т.И.; поиск литературных источников – Белова Л.А.; написание текста – Арсентьева Е.В.; редактирование – Спирина М.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Власова Татьяна Ивановна, e-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.08.2021

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Vlasova T.I., Arsenteva E.V., Spirina M.A., Belova L.A.

**Signaling pathways and molecular markers of epidermal stem cells during regeneration**N.P. Ogarev National Research Mordovia State University,  
Bolshevistskaya St. 68, Saransk 430005, Russian Federation

Regenerative medicine is a relatively new and very promising branch of modern medicine, which combines both the theoretical knowledge about reparative and regenerative mechanisms of epithelial cells and the practical knowledge about factors regulating this process. Thus, regenerative medicine can significantly expand the capabilities of clinicians. In our review, we present results of molecular and genetic studies on effects of epidermal stem cells on epithelial repair and regeneration.

During regeneration, injury-activated immune cells induce wound healing, extracellular matrix remodeling, migration, dedifferentiation, and/or proliferation followed by differentiation of somatic or stem cells. The anti-inflammatory response stops the regenerative process, which ends with tissue remodeling to achieve the original functional state. It is noteworthy that many of these processes are associated with increased glycolysis. Therefore, the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\beta/\delta$ , which is known to be involved in lipid catabolism, glucose homeostasis, inflammation, proliferation, differentiation, and regeneration in mammalian skin, bone and liver, is a promising target for stimulating regeneration in mammals. This review summarizes the current knowledge of PPAR  $\beta/\delta$  involvement in the processes related with wound healing and regeneration.

The cited literature includes reports of possible molecular signaling pathways that cause changes in the processes of migration, proliferation and differentiation of epithelial cells and in the expression of integrins, keratin, a number of microRNAs, and long noncoding RNAs. The review addresses effects of the microenvironment, specifically, via activation of Wnt and Notch (intracellular) signaling systems, which serve as important regulatory components of the stem cell microenvironment. The functioning of the Wnt and Notch systems is essential for wound healing.

The epigenetic regulation of epidermal regeneration is discussed. The review presents the mechanisms mediated by PcG-active proteins of the growth factor and changes in the activities of histone demethylases, histone deacetylases, and DNA methyltransferases. Information is provided about the ATP-dependent chromatin remodeling by proteins of the SNF2 family (including SWI2/SNF2 (BRG1/BRM), ISWI and CHD/Mi-2 $\beta$ ), BRG1 and JMJD3) and their influence on differentiation and the activity of epidermal stem cells.

**Keywords:** epidermal stem cells; integrin; keratin; microRNA; non-coding RNAs; Wnt and Notch signaling pathways; PPAR  $\beta/\delta$ ; epigenetic regulation

**For citation:** Vlasova T.I., Arsenteva E.V., Spirina M.A., Belova L.A. Signaling pathways and molecular markers of epidermal stem cells during regeneration *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 91-101. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.91-101

**Author's contribution:** research concept and design – Vlasova T.I.; search for literary sources – Belova L.A.; text writing – Arsenteyeva E.V.; editing – Spirina M.A. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**For correspondence:** *Tatyana I. Vlasova*, Doctor of Medical Sciences, Professor of Normal and-Pathological Physiology Chair, National Research Mordovia State University; 68 Bolshevistskaya Str., Saransk 430005, Russian Federation, e-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

**Information about the authors:**Vlasova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>Arsenteva E.V., <https://orcid.org/0000-0001-1687-4589>Spirina M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9974-1981>Belova L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6054-0111>

Received 10.08.2021

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

**Введение**

Первым барьером между внутренней средой организма и окружающей средой являются кожа и слизистые оболочки человека. Именно они практически постоянно атакуются патогенными факторами различной (как экзогенной, так и эндогенной) природы. Проблема регенерации кожи и заживления ран явля-

ется актуальной для клиницистов многих специальностей. Регенеративная медицина – относительно новое направление науки, имеющее несомненную практическую значимость для эффективной диагностики и терапии нарушений целостности кожи и слизистых оболочек [1].

Человечество очаровано феноменом регенерации с древних времен. Хотя явление регенерации уже упоминается в греческой мифологии (наказание Прометея, второй подвиг Геракла – убийство Лернейской гидры), дата первого письменного упоминания возвращает нас к Эмпедоклу (490–430 до н.э.) и Аристотелю (384–322 до н.э.). В 1901 г. Томас Морган определил «регенерацию» как «замену недостающих структур после травмы» [2].

Часто считается, что регенерация включает восстановление структуры и функции утраченных или поврежденных органов / тканей. Тем не менее, во время регенерации печени у млекопитающих при резекции доли печени функция восстанавливается за счет увеличения размера оставшихся долей, а не за счет повторного роста новой доли [3]. Таким образом, основная цель регенеративной медицины – восстановление функции тканей / органов.

Способность к регенерации широко и случайным образом распределена в животном мире [4]. Все же, эффективность и степень регенерации существенно различаются. Например, *Hydra vulgaris* и *Schmidtea mediterranea* считаются бессмертными, поскольку они могут преобразоваться из индивидуального специализированного типа клеток. Земноводные и рыбы, такие как тритон *Notophthalmus viridescens* и рыбка данио (*Danio rerio*), могут восстанавливать большое количество органов, включая придатки, сердце, хрусталик, сетчатку и центральную нервную систему [5].

Человеческий организм не демонстрирует подобных возможностей, что обуславливает большой интерес к пониманию молекулярных механизмов естественного исцеления и регенерации и применения этих знаний для восстановления человеческих тканей/органов после повреждений разного рода. Регенерация кожи представляет особый интерес.

Процесс восстановления кожи осуществляется в течение всей жизни (физиологическая регенерация) и после повреждений любого генеза и тяжести (репаративная регенерация). Исследование особенностей регуляции регенерации эпителия позволит аккумулировать фундаментальные знания о процессах регенерации с одной стороны, с другой – совершенствовать инновационные методы диагностики и лечения эпителиальных повреждений, модулировать активность данных факторов и в конечном итоге, повышать эффективность процесса заживления и функционального восстановления.

Регенераторная способность кожи, в первую очередь, обеспечивается эпидермальными стволовыми клетками, которые обладают потенциалом дифферен-

цировки по нескольким линиям. Теоретически, заживление любой раны может происходить за счет стволовых клеток [6–8]. Есть взаимосвязь между количеством стволовых клеток на раневой поверхности – чем больше их сохранилось, тем выше ожидаемая скорость заживления и меньше вероятность формирования рубцовой деформации. Эпидермальные стволовые клетки (ЭСК) способны к неограниченному делению и в основном локализируются в 3 отдельных нишах: базальный слой эпидермиса, «область луковицы» волосяного фолликула и область основания сальных желез [9]. ЭСК у взрослых людей способны адгезироваться к базальной мембране эпидермиса за счет экспрессии интегрина, что поддерживает стабильность базального слоя и препятствует формированию придатков кожи в несоответствующих локусах [10, 11].

В настоящее время существует определенная база медико-биологических знаний, посвященная изучению влияния различных факторов роста на клетки, есть и публикации, посвященные их влиянию на ЭСК. Биостимулирующим эффектом обладают фибриноген, тромбоцитарный (PDGF), эпидермальный (EGF), трансформирующий (TGF), инсулиноподобный (IGF) факторы роста, ряд цитокинов и цитомединов, факторы роста фибробластов (bFGF), гепатоцитов (HDGF), стромальный фактор (SDF), щелочная фосфоэстераза и ряд других [12–14]. Одновременно невозможно точно утверждать, как регулируется поведение ЭСК *in vivo* вне и внутри клетки и какова их роль в процессах заживления и регенерации кожной раны. В доступных источниках литературы рассмотрен довольно ограниченный ряд подобных факторов и механизмов.

**Цель обзора** – объединение имеющихся данных о структурных молекулах, внутриклеточных сигнальных путях, некоторых некодирующих РНК и их роли в регуляции поведения ЭСК (миграции, пролиферации, дифференцировке) при регенерации кожи.

**PPAR  $\beta/\delta$  рецепторы.** В процессах регенерации участвуют рецепторы PPAR, активируемые пероксисомными компонентами. К настоящему времени идентифицированы 3 изоформы PPAR, которые обозначены как PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\beta/\delta$  и PPAR  $\gamma$ . PPAR  $\beta/\delta$  играют важную роль в метаболических процессах, ангиогенезе и воспалении, без которых регенерация невозможна. Кроме того, PPAR  $\beta/\delta$  вовлечены сразу в несколько ключевых клеточных процессов, связанных с регенерацией: пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз.

Рецепторы PPAR принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов, то есть действуют как факторы транскрипции при активации лиганда. PPAR  $\beta/\delta$  мо-

жет активироваться эндогенными лигандами, такими как полиненасыщенные жирные кислоты и метаболиты эйкозаноидов (например, простаглицлин и 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (15-НЕТЕ)) также, как и искусственными агонистами, включая GW501516, GW0742, L-165041 и карбациклин [15, 16]. Кроме того, действие PPAR  $\beta/\delta$  может подавляться несколькими обратными агонистами и антагонистами. Тем не менее, в настоящее время ни агонистические, ни антагонистические препараты клинически недоступны [17, 18].

PPAR  $\beta/\delta$  представляет собой ядерный рецептор, характеризующийся классическими доменами: N-концевой областью, содержащий лиганд-независимый домен трансактивации, часто известный как функция активации 1 (AF-1), ДНК-связывающий домен (DBD), гибкую шарнирную область и домен AF-2, включая лиганд-связывающий домен (LBD) и лиганд-зависимый домен трансактивации. Принцип действия PPAR  $\beta/\delta$  представляет собой гетеродимеризацию с рецептором 9-цис ретиноевой кислоты (RXR или NR2B) и связывание через 2 цинковых пальца в DBD к элементам ответа пролифератора пероксисом (PPRE), расположенным в промоторной области их генов-мишеней [19].

Иммунопреципитация хроматина и последующее секвенирование позволило выявить 3 типа генов-мишеней: (1) I тип – PPAR  $\beta/\delta$  -RXR связывается с PPRE как репрессорный комплекс. Экспрессия таких генов индуцируется при опосредованном малыми интерферирующими РНК (siRNA) истощении PPAR  $\beta/\delta$ , но не агонистами; (2) гены типа II регулируются как гены типа I, но могут активироваться агонистами (каноническая регуляция); (3) третий класс генов содержит только PPRE-подобные мотивы. Они связаны PPAR  $\beta/\delta$  –содержащими комплексами, которые действуют как активаторы транскрипции [20].

Экспрессия таких генов подавляется при siRNA-опосредованном истощении PPAR  $\beta/\delta$  и слабо реагирует на лиганды, если вообще реагирует. Кроме того, PPAR  $\beta/\delta$  может регулировать транскрипцию независимо от связывания ДНК путем подавления факторов транскрипции через прямое физическое взаимодействие, конкуренцию за ограничение количества общих коактиваторов и ингибирование передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [21]. Например, PPAR  $\beta/\delta$  ингибирует ядерный фактор  $\kappa$  – усилитель легкой цепи активированных В-клеток (NF- $\kappa$ B) – пути взаимодействия с субъединицей NF- $\kappa$ B p65, тем самым уменьшая связывание NF- $\kappa$ B

с ДНК, что приводит к ингибированию транскрипции генов-мишеней NF- $\kappa$ B [22].

Кроме того, было показано, что PPAR  $\beta/\delta$  взаимодействует с катенином в клетках рака толстой кишки, контролирующей экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) A [23].

В кардиомиоцитах PPAR  $\beta/\delta$  индуцирует через  $\beta$ -катенин циклин D2 и c-MYC. Важно отметить, что PPAR выполняет разные регуляторные роли в отношении одного и того же гена в зависимости от его окружения. Например, сообщалось, что несколько различных сигнальных киназ (включая протеинкиназу A и p38 митоген-активированную протеинкиназу) могут модулировать транскрипционную активность PPAR  $\beta/\delta$ , [22]. Ряд исследователей предполагает, что модуляция активности PPAR  $\beta/\delta$  может ускорять заживление и регенерацию тканей [24–30].

Защита, заживление и регенерация тканей требуют жесткого контроля над несколькими процессами, включая апоптоз (например, из-за повышенной функциональной потребности или недостатка кислорода), пролиферацию и/или дифференцировку стволовых клеток для воссоздания потерянных клеток, а также ремоделирование внеклеточного матрикса и его разрушение (например, рассасывание рубцовой ткани и восстановление поддерживающей ткани матрикса). Анализ естественной регенерации у модельных организмов, таких как рыбки данио, тритон и крупные мыши Мерфи Рот (MRL) показали, что заживление и регенерация зависят от индуцированной гипоксией передачи сигналов; воспаления, индуцированного воспалительными цитокинами и эйкозаноидами, продуцируемыми в течение первых часов после травмы; секреции проангиогенных факторов и метаболических изменений [31–33].

Для выживания всем видам приходится восстанавливаться после повреждения. Примечательно, что почти у всех видов есть регенеративная способность, в том числе человека. Например, сохраняется возможность весьма успешной регенерации печени и костей [34–36]. Основными этапами регенерации являются: (1) *воспалительная реакция*, вызванная различными повреждающими факторами, инфекцией, интоксикацией, биологическими повреждающими агентами или воздействием сигнальных молекул, испускаемых мертвыми или умирающими клетками [37]; (2) *заживление ран* [38], которое может сопровождаться кратковременным формированием рубцовой ткани; (3) *ремоделирование внеклеточного матрикса*, допускающего миграцию, а также индукцию пролиферации с последующей дифференцировкой структур для создания новой ткани

[4]; (4) *противовоспалительный и противомитохондриальный ответ* [39]; и (5) *ремоделирование ткани* для обеспечения функционального состояния [38]. Как следует из сказанного, PPAR  $\beta/\delta$  участвует во всех этих механизмах.

В последние годы было показано, что манипуляции с активностью PPAR  $\beta/\delta$  ингибируют или способствуют заживлению, а также регенерации клеток кожи. Поскольку PPAR  $\beta/\delta$  имеет множество точек приложения и оказывает пролиферационное действие на кератиноциты, PPAR  $\beta/\delta$  кажется идеальной терапевтической мишенью для повышения способности кожи к регенерации [40]. То, что PPAR  $\beta/\delta$  участвует в заживлении кожи, было предположено на основании результатов ряда исследований. Экспрессия данного белка активно индуцируется при повреждении воспалительными цитокинами, например, TNF [41], и кератиноциты по краям ран сохраняют его высокую экспрессию, пока идет процесс восстановления. Анализ заживления ран у мышей с заблокированным PPAR  $\beta/\delta$  показал, что PPAR  $\beta/\delta$  необходим во время заживления кожи для пролиферации кератиноцитов, блок PPAR  $\beta/\delta$  приводит к задержке заживления на 2 – 3 дня [41].

Активированные PPAR  $\beta/\delta$  сигналы через путь PI3K / Akt1 опосредуют выживание клеток за счет инактивации BAD (BCL2-ассоциированный агонист гибели клеток), а также способствуют адгезии миграционных компонентов посредством ингибирования GSK3 [40, 43].

В процессе заживления экспрессия PPAR  $\beta/\delta$  снижается за счет индуцированных трансформирующим фактором роста (TGF) 1 Smad3 / Smad4-репрессорных комплексов. Примечательно, что пролиферация кератиноцитов также регулируется дермальными фибробластами. Повреждение вызывает секрецию IL-1, который через IL-R1 активирует в фибробластах путь (трансформирующий фактор роста бета- активированная киназа 1 (TAK) 1 / cJun / AP1), приводящий к высвобождению цитокинов, способствующих пролиферации кератиноцитов. Однако в фибробластах активированный PPAR  $\beta/\delta$  индуцирует экспрессию sIL-1Ra – секреторного антагониста рецептора IL-1. Это ослабляет чувствительность фибробластов к IL1, что приводит к снижению секреции пролиферативных факторов и, следовательно, к снижению активности пролиферации кератиноцитов [44].

Этот регуляторный механизм демонстрирует, насколько важна локальная активация PPAR  $\beta/\delta$ . Доступные данные о PPAR  $\beta/\delta$  в отношении заживления ран, а также кожных заболеваний в последнее время подробно рассмотрены в ряде работ [45, 46]. Тем не ме-

нее, похоже, что нет исследований, которые пытались бы использовать эти знания с целью повышения способности к регенерации, по крайней мере, в эксперименте у мышей или крыс.

**Структурные белки.** Интегрин представляет собой семейство гликопротеиновых рецепторов, расположенных на поверхности клеточных мембран, участвующих в межклеточной адгезии [47]. Он играет ключевую роль во многих важных физиологических и патофизиологических процессах: делении и дифференцировке клеток, апоптозе, воспалительной реакции, восстановлении тканей, инвазии опухоли и метастазировании. Интегрин включает одну  $\alpha$ -субъединицу и одну  $\beta$ -субъединицу. Различные  $\alpha$  и  $\beta$  субъединицы образуют множество различных по эффектам интегринов. В частности, интегрины  $\beta1$  необходимы для апикальной локализации комплекса белков, регулирующих асимметричное деление эпидермальных стволовых клеток, которое обеспечивает баланс между расположенными на базальной мембране стволовыми и прогениторными клетками и их дифференцирующимися потомками в супрабазальных слоях эпидермиса [48].

Имеются данные о влиянии ряда факторов на экспрессию субъединиц интегрин и реализацию его эффектов. Так, оксид азота (NO) может индуцировать экспрессию  $\beta1$  интегрин в кожном эпителии, действуя через сигнальный путь cGMP, что активирует пролиферацию и дифференцировку ЭСК волосяного фолликула и способствует заживлению ран [49-52]. Исследования S. E. J. Tanis b соавт. показали, что уменьшение уровня  $\beta1$ -интегрин сопряжено с угнетением экспрессии гена « $\beta1$ -примыкающей длинной некодирующей РНК» (*BLNCR*), что сопровождается переходом ЭСК от пролиферации к дифференцировке и ограничению пролиферативного потенциала клетки [53].

При связывании ламинина 332 внеклеточного матрикса и интегрин клеточный ответ определяется состоянием молекул ламинина, что позволяет регулировать адгезию, миграцию и пролиферацию кератиноцитов. Вероятно, это осуществляется через NF-kB или MAPK-зависимый путь, инициируемый активацией  $\beta4$ -интегрин, а также через активацию малой GTP-азы Rac1 при воздействии EGF, что приводит к супрессии и перераспределению интегрин  $\alpha3\beta1$  из базальных фокальных контактов в область межклеточных соединений. Подобные изменения определяют миграцию кератиноцитов в виде единого пласта, что предполагает координацию хемотаксиса при репаративной регенерации кожи [54].

Кератин является важным структурным белком эпидермальных клеток. Разные типы кератина соот-

ветствуют разной степени дифференцировки эпидермальных клеток и могут быть использованы для маркировки стволовых, промежуточных – transient amplifying cells (TACs) и дифференцированных – terminally differentiated cells (TDCs) эпидермальных клеток [55]. ЭСК экспрессируют в основном кератин 15 и 19 (K15 и K19); TACs экспрессируют кератин 5 и 14 (K5 и K14); и TDCs экспрессируют кератин 1 и 10 (K1 и K10). Недавние исследования показали, что прямая репрессия цитокератина 15 (K15) miR-184 индуцирует активацию Notch и дифференцировку ЭСК [56].

**Сигнальные пути Wnt и Notch.** Известно, что микроокружение стволовых клеток, играет ключевую роль в регулировании их миграции, пролиферации и дифференцировки. В частности, выше было отмечено влияние компонентов внеклеточного матрикса на экспрессию интегрина и поведение ЭСК. Безусловно, поведение стволовых клеток контролируется взаимодействием между внешними сигналами и внутренними транскрипционными программами, которое достигается функционированием системы множественных сигнальных путей [57]. Большое внимание среди последних уделяется Wnt и Notch – сигнальным путям, активация которых является важными механизмами влияния микросреды на ЭСК, играющими значительную роль в формировании кожи и заживлении ран [58–60]. При повреждении кожи, изменение количества репарационных клеток, концентрации цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса приводят к активации регуляторных связей, включая Wnt и Notch сигнальные пути в клетках раны [61]. Таким образом, индуцируются дифференцировка и пролиферация ЭСК в области повреждения.

**Сигнальный путь Wnt.** Сигнальный белок Wnt является секретруемым гликопротеином и может регулировать пролиферацию, дифференцировку и миграцию родственных клеток [62, 63]. Он достигает клеток-мишеней главным образом посредством диффузии и активного транспорта и связывается с семейством белка Frizzled (Frz) (трансмембранного рецептора) или семейством белков, связанных с рецептором липопротеином, на поверхности клеток-мишеней, вызывая накопление вторичного мессенджера  $\beta$ -катенина в цитоплазме и, тем самым, активирует каскадную реакцию [64]. Когда сигнальный путь Wnt неактивен, вторичный мессенджер  $\beta$ -катенин фосфорилируется после связывания с комплексом протеинов, включая гликогенсинтаз-киназу-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), и затем деградирует. GSK-3 $\beta$  это серин-треониновая протеинкиназа, которая участвует в регуляции стабильности  $\beta$ -катенина и играет ключевую роль в разрушении комплекса [65].

Связывание белка Wnt с трансмембранным рецептором блокирует GSK-3 $\beta$ -опосредованное фосфорилирование  $\beta$ -катенина, что приводит к накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме. Впоследствии он входит в ядро, чтобы связываться с факторами транскрипции TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor), активируя транскрипцию генов-мишеней (с-Мус, циклин D1 и т. д.). Таким образом, происходит активация этого сигнального пути [59]. Исследователи доказали, что специфическое подавление экспрессии  $\beta$ -катенина ограничивает пролиферацию ЭСК [66–68]. Ингибирование активности сигнального пути Wnt с помощью секретруемого протеина DKK1 (Dickkopf Related Protein 1) также может обратить вспять чрезмерную пролиферацию ЭСК [69, 70]. Высокий уровень активности Wnt сигнального пути может стимулировать пролиферацию ЭСК в структурах волосяного фолликула и сальной железы, тогда как блокирование передачи сигналов Wnt приводит к дифференцировке ЭСК в клетки эпидермиса [71].

C. Fathke, L. Wilson, K. Shah и соавт. доказали, что активация Wnt/ $\beta$ -catenin сигнального пути может значительно улучшить качество заживления кожи у млекопитающих [72]. Следовательно, изменения в Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальных путях могут быть одним из важных молекулярных механизмов неадекватного заживления ран и образования рубцов при глубоком повреждении кожи, а использование данных сигнальных путей для регуляции дифференцировки ЭСК может улучшить качество заживления.

**Notch сигнальный путь.** Notch сигнальный путь участвует в системах передачи сигналов, которые определяют судьбу клеток в различных тканях, в частности играет решающую роль в регуляции пролиферации плюрипотентных стволовых клеток [73, 74]. Он включает рецепторный белок Notch (Notch1–4), лигандный белок Notch соседних клеток (Delta1, Delta3–4, Jag1, Jag2 и т. д.) и ДНК-связывающий белок. ДНК-связывающий фактор транскрипции CSL взаимодействует с областями гена-мишени ДНК и рекрутирует корепрессоры (SMRT), которые, в свою очередь, связываются с комплексами гистондеацетилазы, сохраняя хроматин в режиме молчания транскрипции. При связывании лигандов Notch с рецепторными белками происходит высвобождение внутриклеточного домена Notch (NICD), который вытесняет корепрессоры и связывается с CSL, формируя тройной комплекс с ДНК. Тройной комплекс привлекает факторы транскрипции, такие как связанный с p300 CBP фактор, PCAF, GCN5 и CREB-связывающий белок, активирующие p300 чувствительные гены (*Hes1*, *Deltex*). Эта

стратегия, при которой репрессорная форма эффекторов сигнального пути трансформируется в активный фрагмент, характерна для промоторов, регулируемых сигналом, и имеет ряд преимуществ, наиболее важно то, что эффектор идентифицирует мишени в отсутствие сигнала [75, 76]. *Hes1* является известной мишенью передачи сигналов Notch и играет важную роль в поддержании пролиферирующих клеток в недифференцированном состоянии и угнетении апоптоза [77].

Исследованиями последних лет показана важная роль взаимодействия разных сигнальных путей (в частности Notch, Wnt, Oct3/4) в регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток [78, 79].

**МикроРНК.** МикроРНК (miRNA, miR) регулируют экспрессию комплементарных мессенджерных РНК. В последние годы, роль miRNAs в формировании эпидермальной ткани и их влияние на ЭСК привлекает повышенное внимание многих исследователей [80]. Как уже было упомянуто ранее, экспрессия miRNA-184 блокирует пролиферацию ЭСК и способствует дифференцировке клеток [56]. J. Hildebrand и соавт. обнаружили, что в дифференцированных кератиноцитах повышается экспрессия miR-203, miRNA-23b, miR-95, miR-210, miRNA-224, miR-26a, miRNA-200a, miRNA-27b и miRNA-328, в то время, как экспрессия miRNA-376a снижается [81], что указывает на их участие в дифференцировке ЭСК. Также важная регуляторная роль в биологической активности ЭСК принадлежит miRNA-125b и miRNA-203.

Liang Zhang и соавт. продемонстрировали роль miR-125b как маркера «стволовости», снижение экспрессии которого необходимо для перехода в состояние быстрой пролиферации и дифференцировки. Достоверно подтвержденными мишенями miR-125b в коже являются гены, кодирующие факторы транскрипции *Blimp1* и *VDR*. Авторами показано, что в условиях эксперимента введение miR-125b в быстро пролиферирующие и дифференцирующиеся клетки кожи приводит к подавлению экспрессии *Blimp1* и *VDR* и развитию чрезмерно утолщенного эпидермиса, увеличению сальных желез и нарушению формирования волосяного покрова, данные изменения полностью обратимы после восстановления нормальной регуляции miR-125b [82].

MiR-203 является наиболее распространенной кератиноцит-специфичной miRNA, она первоначально была описана как репрессор «стволовости» и косвенный промотор процесса дифференцировки в эпидермальных кератиноцитах из-за способности останавливать пролиферацию и блокировать клеточный цикл

в фазе G0 / G1. Ведущую роль в этих путях, вероятно, играет p63 и LASP1, которые были идентифицированы как мишень miR-203 [83]. В исследовании G. Viticchiè и соавт. RAN и RAPH1 выявлены как новые мишени для miR-203. RAN является членом суперсемейства малых GTP-связывающих белков, активность которых ассоциирована с пролиферацией и выживанием клеток, ядерно-цитоплазматическим транспортом и формированием цитоскелета. RAPH1 является регулятором модуляции актина, принимающим участие в комплексах ремоделирования цитоскелета и в приобретении инвазивной способности раковыми клетками. Авторами показано, что MiR-203 подавляет экспрессию RAN и p63, что угнетает пролиферацию и вызывает задержку G0/G1 эпидермальных кератиноцитов человека. Кроме того, подавление экспрессии мишени miR-203 снижает миграционный потенциал клеток в условиях регенерации кожной раны, в данном аспекте наиболее значимо подавление RAPH1. В исследовании продемонстрировано, что miR-203 отсутствует в пролиферирующих и мигрирующих кератиноцитах на краю раны, но в значительной степени обнаруживается в областях, окружающих рану, где кератиноциты снова начинают дифференцироваться для восстановления нормального многослойного эпителия [84-87].

**Длинные некодирующие РНК.** Недавние исследования выявили важную регуляторную роль многих некодирующих РНК (нкРНК) в физиологии и патологии клеток [88]. Длинные некодирующие РНК (днкРНК) – это многочисленное семейство некодирующих РНК с более чем 200 нуклеотидами. Различно экспрессируемые днкРНК участвуют в регуляции биологической активности ЭСК, их пролиферации и дифференцировки путем регулирования связанных факторов транскрипции или повышения стабильности связанных мРНК [89]. Так, днкРНК *BLNCR* и ее связь с процессом дифференцировки была описана выше. M. Kretz и соавт. идентифицировали *ANCR* («антидифференцировочную» днкРНК) как днкРНК из 855 пар оснований, экспрессия которой снижается во время дифференцировки. Исследователями показано истощение *ANCR* в популяциях, содержащих предшественники, привело к быстрой индукции гена дифференцировки без дополнительных стимулов, что позволило заключить, что днкРНК *ANCR* требуется для обеспечения недифференцированного состояния клеток в эпидермисе. *ANCR* нацелена на белок *EZH2 Polycomb*, который подавляет экспрессию *MAF* и *MAFB* в ЭСК. В более поздних работах данной исследовательской группы показана важная роль другой днкРНК – *TINCR* в терминальной дифференцировке кератиноцитов посред-

ством механизма рекрутирования белка STAU1 для стабилизации специфичных для дифференцировки мРНК MAF и MAFB [90-92]. В работах последних лет показана важная роль днкРНК LINC00941 и HOTAIR как регуляторов регенерации эпидермиса у человека. LINC00941 репрессирует белок SPRR5, который функционирует как важный положительный регулятор дифференцировки кератиноцитов. HOTAIR способствует пролиферации ЭСК и поддерживает состояние «стволовости». ЭСК с избыточной экспрессией HOTAIR ускоряет реэпителизацию и способствует заживлению ожоговой раны [93, 94].

### Заключение

Таким образом, несмотря на существенное число научных публикаций, посвященных механизмам регенерации и репарации эпителия и эпидермиса, данный вопрос продолжает оставаться актуальным. На регенераторный потенциал оказывает влияние большое количество различных экзогенных влияний, биологически активных веществ, аллогенных и аутогенных трансплантатов и этот список неуклонно растет [95, 13]. Обнаружено, что основную роль в гомеостатическом регулировании состояния тканей кожи играют эпидермальные стволовые клетки. Именно активность ЭСК определяет, восстановится и обновится ли эпидермис после травмы или нет. Внутриклеточные пути управления поведением стволовых клеток и их триггерные молекулы зачастую пока неизвестны.

Подчеркнем, что во многих вышеприведенных исследованиях использованы CreERT2-опосредованные рекомбинантные технологии, дающие возможность использовать контролируемые целевые соматические мутации с целью изолированного изучения функции генов. Особенно интересны мутации в локусах, кодирующих информацию о формировании эпителия как в условиях физиологической, так и в условиях репаративной регенерации [96-98]. В целом проблема изучения влияния ЭСК на процессы кожной репарации, а также управления их функционированием является нерешенной. Надеемся, что будущие исследования позволят составить более полную картину и сформировать новые принципы и взгляды на терапию нарушений целостности кожных покровов и слизистых в рамках регенеративной медицины.

### Литература

(п.п. 1– 8; 10; 14 – 94; 96–98 см. References)

9. Еремина М.Г., Еремин А.В., Елдесбаева Я.С., Дроздова С.Б., Рощепкина Е.В., Чумаченко Ю.В. Регенеративные возможности кожи. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(4): 738-39.

11. Чепурненко М. Н. Источники посттравматической регенерации эпителия кожи. *Гены и клетки*. 2006; 1 (2): 29-31.  
 12. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я. Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи крыс при ее посттравматической регенерации в разных условиях нанесения раны. *Вестник ВГМУ*. 2018; 17 (3): 44-57.  
 13. Пронина Е.А., Масляков В.В., Степанова Т.В., Попыхова Э.Б., Иванов А.Н. Анализ механизмов регенерации при аутоотрансплантации. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2019; 27 (3): 393-406.  
 95. Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Артюшкова Е.Б., Литвицкий П.Ф., Васин В.И., Синельникова Т.Г. и др. Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(3): 54-63.

### References

1. Ronghua Y., Jingru W., Xiaodong Ch., Yan Sh., Julin X. Epidermal stem cells in wound healing and regeneration. *Stem Cells International* 2020; available at: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2020/9148310/>  
 2. Morgan T.H. *Regeneration*. Macmillan; London, UK; 1901.  
 3. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. *Science*. 1997; 276: 60–6.  
 4. Sanchez Alvarado A., Tsonis P.A. Bridging the regeneration gap: Genetic insights from diverse animal models. *Nat. Rev. Genet*. 2006; 7: 873–84.  
 5. Galliot B., Crescenzi M., Jacinto A., Tajbakhsh S. Trends in tissue repair and regeneration. *Development*. 2017; 144: 357–64.  
 6. Yuan A.R, Bian Q., Gao J.Q. Current advances in stem cell-based therapies for hair regeneration. *Eur J Pharmacol*. 2020; 881:173197.  
 7. Korbli M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N. Engl. J. Med*. 2003; 6: 570–82.  
 8. Xie L., Li T. Z., Qi S. H., et al. A preliminary study on the identification and distribution of epidermal stem cells in different degrees of burn wounds in scalded rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2003; 6 (19): 344–46.  
 9. Eremina M.G., Eremina A.V., Eldesbaeva YA.S., Drozdova S.B., Roshchepkina E.V., Chumachenko Yu.V. Regenerative capabilities of the skin. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy*. 2018; 14 (4): 738-39. (in Russian)  
 10. Rzepka K., Schaarschmidt G., Nagler M., Wohlrab J. Epidermalstemcells. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2005; 12(3): 962–73.  
 11. Чепурненко М. Н. Sources of post-traumatic regeneration of skin epithelium. *Geny i kletki*. 2006; 1 (2): 29-31. (in Russian)  
 12. Myadec O.D., Lebedeva E.I., Myadec N.YA. Phosphatase-positive stem cells of rat skin during its post-traumatic regeneration under different conditions of wounding. *Vestnik VGMU*. 2018; 17 (3): 44-57. (in Russian)  
 13. Pronina E.A., Maslyakov V.V., Stepanova T.V., Popyhova E.B., Ivanov A.N. Analysis of regeneration mechanisms during autotransplantation. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova*. 2019; 27 (3): 393-406. (in Russian)  
 14. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10(3): 207-17.  
 15. Neels J.G., Grimaldi P.A. Physiological functions of peroxisome proliferator-activated receptor beta. *Physiol. Rev*. 2014; 94: 795–858.

16. Magadum A., Ding Y., He L., Kim T., Vasudevarao M.D., Long Q., et al. Live cell screening platform identifies PPARdelta as a regulator of cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Res.* 2017; 27: 1002–19.
17. De Lellis L., Cimini A., Veschi S., Benedetti E., Amoroso R., Cama A. et al. The Anticancer Potential of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Antagonists. *Chem Med Chem.* 2018; 13: 209–19.
18. Palomer X., Barroso E., Pizarro-Delgado J., Pena L., Botteri G., Zarei M. PPARbeta/delta: A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19.
19. Palomer X., Barroso E., Zarei M., Botteri G., Vazquez-Carrera M. PPARbeta/delta and lipid metabolism in the heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861: 1569–78.
20. Muller R. PPARbeta/delta in human cancer. *Biochimie.* 2017; 136: 90–9.
21. Palomer X., Barroso E., Zarei M., Botteri G., Vazquez-Carrera M. PPARbeta/delta and lipid metabolism in the heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861: 1569–78.
22. Neels J.G., Grimaldi P.A. Physiological functions of peroxisome proliferator-activated receptor beta. *Physiol. Rev.* 2014; 94: 795–858.
23. Hwang I., Kim J., Jeong S. Beta-Catenin and peroxisome proliferator-activated receptor-delta coordinate dynamic chromatin loops for the transcription of vascular endothelial growth factor A gene in colon cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 41364–73.
24. Magadum A., Ding Y., He L., Kim T., Vasudevarao M.D.; Long Q. et al. Live cell screening platform identifies PPARdelta as a regulator of cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Res.* 2017; 27: 1002–19.
25. Montagner A., Wahli W., Tan N.S. Nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) beta/delta in skin wound healing and cancer. *Eur. J. Dermatol.* 2015; 25 (Suppl. 1): 4–11.
26. Scholtyssek C., Katzenbeisser J., Fu H., Uderhardt S., Ipseiz N., Stoll C. et al. PPARbeta/delta governs Wnt signaling and bone turnover. *Nat. Med.* 2013; 19: 608–613.
27. Nakamura Y., Nakamura T., Tarui T., Inoue J., Kinoshita S. Functional role of PPARdelta in corneal epithelial wound healing. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 583–98.
28. Mothe-Satney I., Piquet J., Murdaca J., Sibille B., Grimaldi P.A., Neels J.G., et al. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Beta (PPARbeta) activity increases the immune response and shortens the early phases of skeletal muscle regeneration. *Biochimie.* 2017, 136, 33–41.
29. Liu H.X., Fang Y., Hu Y., Gonzalez F.J., Fang J., Wan Y.J. PPAR-beta Regulates Liver Regeneration by Modulating Akt and E2f Signaling. *PLoS ONE.* 2013; 8: e65644.
30. Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S., Rawat R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: The ‘future’ in dermatology therapeutics? *Arch. Dermatol. Res.* 2015; 307: 767–80.
31. Galliot B., Crescenzi M., Jacinto A., Tajbakhsh S. Trends in tissue repair and regeneration. *Development.* 2017; 144: 357–64.
32. Karin M., Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature.* 2016; 529: 307–15.
33. Abnave P., Ghigo E. Role of the immune system in regeneration and its dynamic interplay with adult stem cells. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018; 10849: 30200–8.
34. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. *Science.* 1997; 276: 60–6.
35. Hankenson K.D., Gagne K., Shaughnessy M. Extracellular signaling molecules to promote fracture healing and bone regeneration. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 94: 3–12.
36. Hankenson K.D., Zimmerman G., Marcucio R. Biological perspectives of delayed fracture healing. *Injury.* 2014; 45 (Suppl. 2): S8–S15.
37. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464: 104–7.
38. Stoick-Cooper C.L., Moon R.T., Weidinger G. Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. *Genes Dev.* 2007; 21: 1292–315.
39. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016; 44: 450–62.
40. Montagner A., Wahli W. Contributions of peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta to skin health and disease. *Biomol. Concepts.* 2013; 4: 53–64.
41. Tan N.S., Michalik L., Noy N., Yasmin R., Pacot C., Heim M., et al. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev.* 2001; 15: 3263–77.
42. Michalik L., Desvergne B., Tan N.S., Basu-Modak S., Escher P., Rieusset J., et al. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARbeta mutant mice. *J. Cell Biol.* 2001; 154: 799–814.
43. Tan N.S., Icre G., Montagner A., Bordier-ten-Heggeler B., Wahli W., Michalik L. The nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta potentiates cell chemotaxis, polarization, and migration. *Mol. Cell. Biol.* 2007; 27: 7161–75.
44. Chong H.C., Tan M.J., Philippe V., Tan S.H., Tan C.K., Ku C.W., et al. Regulation of epithelial-mesenchymal IL-1 signaling by PPAR-beta/delta is essential for skin homeostasis and wound healing. *J. Cell Biol.* 2009; 184: 817–31.
45. Montagner A., Wahli W., Tan N.S. Nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) beta/delta in skin wound healing and cancer. *Eur. J. Dermatol.* 2015; 25 (Suppl. 1): 4–11.
46. Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S., Rawat R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: The ‘future’ in dermatology therapeutics? *Arch. Dermatol. Res.* 2015; 307: 767–80.
47. Shibuya T., Honma M., Fujii M., Iinuma S., and Ishida-Yamamoto A. Podoplanin suppresses the cell adhesion of epidermal keratinocytes via functional regulation of  $\beta$ 1-integrin. *Archives of Dermatological Research.* 2019; 1(311): 45–53.
48. Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature.* 2005 8; 437(7056): 275–80. doi: 10.1038/nature03922
49. Jones P. H. and Watt F. M. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression. *Cell.* 1993; 4 (73): 713–24.
50. Zhan R., Wang F., Wu Y. et al. Nitric oxide induces epidermal stem cell de-adhesion by targeting integrin  $\beta$ 1 and Talin via the cGMP signalling pathway. *Nitric Oxide.* 2018; 78: 1–10.
51. Zhu J., Wang P., Yu Z. et al. Advanced glycosylation end product promotes forkhead box O1 and inhibits Wnt pathway to suppress capacities of epidermal stem cells. *American Journal of Translational Research.* 2016; 12(8): 5569–79.
52. Bai W.F., Xu W.C., Zhu H.X., Huang H., Wu B., Zhang M.S. Efficacy of 50 Hz electromagnetic fields on human epidermal stem cell transplantation seeded in collagen sponge scaffolds for wound healing in a murine model. *Bioelectromagnetics.* 2017; 3(38): 204–12.
53. Tanis S.E.J., Köksal E.S., van Buggenum J.A.G.L., Mulder K.W. BLNCR is a long non-coding RNA adjacent to integrin beta-1 that

- is rapidly lost during epidermal progenitor cell differentiation. *Scientific Reports*. 2019; 1(9): 31.
54. Rippa A.L., Vorotelyak E., Vasiliev A.V., Terskikh V. The Role of Integrins in the Development and Homeostasis of the Epidermis and Skin Appendages. *Acta naturae*. 2013. 5. 22-33. 10.32607/20758251-2013-5-4-22-33
  55. Zhou X., Li G., Wang D., Sun X., Li X. Cytokeratin expression in epidermal stem cells in skin adnexal tumors. *Oncology Letters*. 2019; 1(17): 927–32.
  56. Nagosa S., Leesch F., Putin D., et al. microRNA-184 induces a commitment switch to epidermal differentiation. *Stem Cell Reports*. 2017; 6(9): 1991–4.
  57. Spradling A., Drummond-Barbosa D., and Kai, T. Stem cells find their niche. *Nature*. 2001; 414(6859): 98–4.
  58. Kretzschmar K. and Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells. *Developmental Biology*. 2017; 2(428): 273–82.
  59. Sato M. Upregulation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway induced by transforming growth factor- $\beta$  in hypertrophic scars and keloids. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006; 4(86): 300–7.
  60. Fre S., Huyghe M., Mourikis P., Robine S., Louvard D., Artavanis-Tsakonas S. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature*. 2005; 7044(435): 964–68.
  61. Zhang H., Nie X., Shi X., et al. Regulatory mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: 1114.
  62. Xu G., Emmons R., Hernández-Saavedra D., Kriska A., Pan Y.X., Chen H. Regulation of gene expression of wnt signaling pathway by dietary high fat and effects on colon epithelia of male mice. *The FASEB Journal*. 2017; 31(Suppl. 1): 622–43.
  63. Nusse R., Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*. 2017; 6(169): 985–99.
  64. Huang P., Yan R., Zhang X., Wang L., Ke X., Qu Y. Activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 196: 79–90.
  65. McCubrey J. A., Rakus D., Gizak A., et al. Effects of mutations in Wnt/ $\beta$ -catenin, hedgehog, Notch and PI3K pathways on GSK-3 activity—Diverse effects on cell growth, metabolism and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016; 12(1863): 2942–76.
  66. Huelsken J., Vogel R., Erdmann B., Cotsarelis G., and Birchmeier W.  $\beta$ -catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell*. 2001; 4(105): 533–45.
  67. Choi Y. S., Zhang Y., Xu M., et al. Distinct functions for Wnt/ $\beta$ -catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell*. 2013; 6(13): 720–33.
  68. Lim X., Tan S.H., Koh W.L.C., et al. Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling. *Science*. 2013; 6163(342): 1226–30.
  69. Niemann C., Owens D.M., Huelsken J., Birchmeier W., Watt F. M. Expression of  $\Delta$ NLEf1 in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours. *Development*. 2002; 1(129): 95–9.
  70. Andl T., Reddy S.T., Gaddapara T., Millar S.E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Developmental Cell*. 2002; 5(2): 643–53.
  71. Kretzschmar K., Cottle D.L., Schweiger P. J., Watt F.M. The androgen receptor antagonizes Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in epidermal stem cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 11(135): 2753–63.
  72. Fathke C., Wilson L., Shah K., et al. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *BMC Cell Biology*. 2006; 1(7): 4.
  73. Kopan R. Notch signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012; 10(4): a011213.
  74. Hori K., Sen A., Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *Journal of Cell Science*. 2013; 126(Pt 10): 2135–40.
  75. Varshney S. and Stanley P. Notch ligand binding assay using flow cytometry. *Bio-Protocol*. 2017; 23(7): e2637.
  76. Fiúza U., Arias A. Cell and molecular biology of Notch, *Journal of Endocrinology*. 2007; 194(3), 459–74.
  77. Zhang R.Z., Zeng X.H., Lin Z.F., et al. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure. *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 29(24): 3260–72.
  78. Shi Y., Shu B., Yang R., et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 1(6):120.
  79. Zeng F., Chen H., Zhang Z., et al. Regulating glioma stem cells by hypoxia through the Notch1 and Oct3/4 signaling pathway. *Oncology Letters*. 2018; 5(16): 6315–22.
  80. Yi R., Fuchs E. MicroRNA-mediated control in the skin. *Cell Death & Differentiation*. 2010; 2(17): 229–35.
  81. Hildebrand J., Rütze M., Walz N., et al. A comprehensive analysis of MicroRNA expression during human keratinocyte differentiation in vitro and in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131(1): 20–9.
  82. Zhang L., Stokes N., Polak L., Fuchs E. Specific microRNAs are preferentially expressed by skin stem cells to balance self-renewal and early lineage commitment. *Cell Stem Cell*. 2011; 8(3): 294–8.
  83. Lena A.M., Shalom-Feuerstein R., Rivetti di Val Cervo P., Aberdam D., Knight R.A., et al. MiR-203 represses ‘stemness’ by repressing DeltaNp63. *Cell Death Differ*. 2008; 15(7): 1187–95.
  84. Viticchiè G., Lena A. M., Cianfarani F., et al. MicroRNA-203 contributes to skin re-epithelialization. *Cell Death & Disease*. 2012;3(11): e435.
  85. Yi R., Poy M.N., Stoffel M., Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing ‘stemness’. *Nature*. 2008; 452(7184): 225–29.
  86. Koster M.I., Kim S., Mills A.A., DeMayo F., Roop D.R. *p63* is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. *Genes & Development*. 2004; 18(2): 126–31.
  87. Pastar I., Khan A. A., Stojadinovic O., et al. Induction of specific microRNAs inhibits cutaneous wound healing. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(35):29324–35.
  88. Michel M., L’Heureux N., Auger F. A., and Germain L. From newborn to adult: phenotypic and functional properties of skin equivalent and human skin as a function of donor age. *Journal of Cellular Physiology*. 1997; 2(171): 179–89.
  89. Hu W., Alvarez-Dominguez J.R., Lodish H.F. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Reports*. 2012; 13(11): 971–83.
  90. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D.E., Zehnder A., Qu K., et al. Suppression of progenitor differentiation requires the long non-coding RNA ANCR. *Genes Dev*. 2012; 26: 338–43.
  91. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D.E., Zehnder A., Qu K., et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*. 2013; 493(7431): 231–5.
  92. Lopez-Pajares V., Qu K., Zhang J., et al. A LncRNA-MAF:MAFB transcription factor network regulates epidermal differentiation. *Dev Cell*. 2015; 32(6): 693–706. doi: 10.1016/j.devcel.2015.01.028

93. Ziegler C., Graf J., Faderl S., Schedlbauer J., Strieder N., Förstl B., et al. The long non-coding RNA LINC00941 and SPRR5 are novel regulators of human epidermal homeostasis. *EMBO Rep.* 2019 (2):e46612. doi: 10.15252/embr.201846612
94. Shi Y., Yang R., Tu L., Liu D. Long non-coding RNA HOTAIR promotes burn wound healing by regulating epidermal stem cells. *Mol Med Rep.* 2020; (3): 1811-20. doi: 10.3892/mmr.2020.11268
95. Silina E.V., Manturova N.E., Artyushkova E.B., Litvickij P.F., Vasin V.I., Sinel'nikova T.G., et al. The dynamics of skin wound healing with the use of injectable regeneration stimulants in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2020; 64(3): 54-63. (in Russian)
96. Indra A.K., Li M., Brocard J., Warot X., Bornert J.M., Gerard C., et al. Targeted somatic mutagenesis in mouse epidermis. *Horm Res.* 2000; 54(5-6): 296-300.
97. Indra A.K., Warot X., Brocard J., Bornert J.M., Xiao J.H., Chambon P., et al. Temporally controlled site-specific mutagenesis in the basal layer of the epidermis: comparison of the recombinase activity of the tamoxifen-inducible Cre-ER(T) and Cre-ER(T2) recombinases. *Nucleic Acids Res.* 1999; 27(22): 4324-27.
98. Metzger D., Indra A.K., Li M., Chapellier B., Calleja C., Ghyselinck N.B., et al. Targeted conditional somatic mutagenesis in the mouse: temporally-controlled knock out of retinoid receptors in epidermal keratinocytes. *Methods Enzymol.* 2003; 364: 379-8.

**Сведения об авторах:**

**Власова Татьяна Ивановна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»;

**Арсеитьева Екатерина Владимировна**, канд. мед. наук, доцент каф. нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»;

**Спирина Мария Александровна**, канд. мед. наук, доцент каф. нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»;

**Белова Людмила Александровна**, канд. мед. наук, доцент, каф. нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».