

# КАРКАСНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ИЛИ СВОБОДНЫЙ ГЕЛЕОБРАЗНЫЙ МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КАК ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ УСЛОВИЕ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ОРГАННЫХ СТРУКТУР ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ

## Обзор

© 2024 В.Н. Манских

*НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
119991 Москва, Россия; электронная почта: Manskikh@mail.ru*

Поступила в редакцию 14.09.2023

После доработки 02.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023

За последние десятилетия было сделано необозримо большое число попыток восстановить структуру органов млекопитающих путем введения в них стволовых клеток после повреждения. Однако оказалось, что такая процедура не ведет к полноценному восстановлению. При этом известно, что в органах, обладающих способными к пролиферации паренхиматозными клетками, в некоторых случаях возможна полная регенерация (реституция). Анализ таких моделей позволяет сделать вывод, что важнейшим условием восстановления гистологических структур органа (при наличии стволового пула) является сохранение в нем каркасных структур из коллагена, служащих «направляющими рельсами» для пролиферирующих и дифференцирующихся клеток. Альтернативным условием полной реконструкции структур органа является наличие свободного «морфогенетического пространства», состоящего из гелеобразного матрикса типа эмбриональной соединительной ткани, которое имеет место в эмбриональном органогенезе или при полной регенерации у амфибий. Подходы, направленные на сохранение каркасных структур или на создание «морфогенетического пространства» могли бы радикально улучшить результаты регенерации органов как за счет местных, так и за счет экзогенных стволовых клеток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** регенеративная медицина, регенерация, эмбриональная соединительная ткань, каркасные структуры, стволовые клетки.

DOI: 10.31857/S0320972524020078 EDN: XMWPEO

## ВВЕДЕНИЕ

Вряд ли нужно обосновывать утверждение, что достижение полного восстановления органов после повреждения является одной из важнейших и все еще не решенных задач биологии и медицины. При этом, наряду с чрезвычайно подробно разработанными вопросами, такими как роль различных цитокинов, стромальных или стволовых клеток, есть и такие аспекты, которые почти не обсуждаются в литературе. Настоящая работа будет посвящена изложению и обоснованию подхода к достижению полной регенерации (реституции) органных структур, который, хотя и имеет несколько примеров частных реализаций на экспериментальных моделях, еще никогда не рассматривался в качестве общего ключевого условия. Представляется, что несоблюдение этого усло-

вия и является причиной регулярных неудач при попытках достижения полного восстановления структуры органов в эксперименте и в клинике путем введения разнообразных факторов роста или стволовых клеток.

## НЕУДАЧНЫЕ ПОПЫТКИ ВОССТАНОВИТЬ ОРГАНЫЕ СТРУКТУРЫ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Попытки вызвать полную регенерацию органов у млекопитающих и человека путем введения стволовых (первоначально – эмбриональных стволовых) клеток после повреждения были предприняты очень давно [1–16]. Однако результаты этих работ были обескураживающе незначительными.

Хотя вначале можно было предполагать, что причиной неудач была чужеродность эмбриональных стволовых клеток, использование индуцированных плюрипотентных аутологичных клеток положение принципиально не улучшило [8]. При этом, без всяких сомнений, во многих случаях наблюдается образование новых дифференцированных клеток (и даже целых участков монотонно построенных тканей, например миокарда) из пересаженного стволового пула [1–16]. Однако сложные органнe структуры (типа нефронов) или полную регенерацию органа получить не удалось. Очевидно, что в данном случае наблюдается противоречие опытных данных и исходной концепции, предполагающей, что стволовой пул – главное, чего не хватает для полной регенерации органов. Последнее утверждение противоречит и двум другим группам фактов, а именно: 1) во многих органах, таких как кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, имеется собственный стволовой пул; 2) при репаративной регенерации в естественных условиях, учитывая ее сжатые сроки, главную роль играет пролиферация относительно дифференцированных элементов, поскольку стволовые клетки в нормальных тканях очень редки (менее 0,1% популяции) и они делятся относительно редко. Поэтому стволовые клетки имеют большее значение для самоподдержания клеточной популяции, чем для репаративной регенерации как таковой [17].

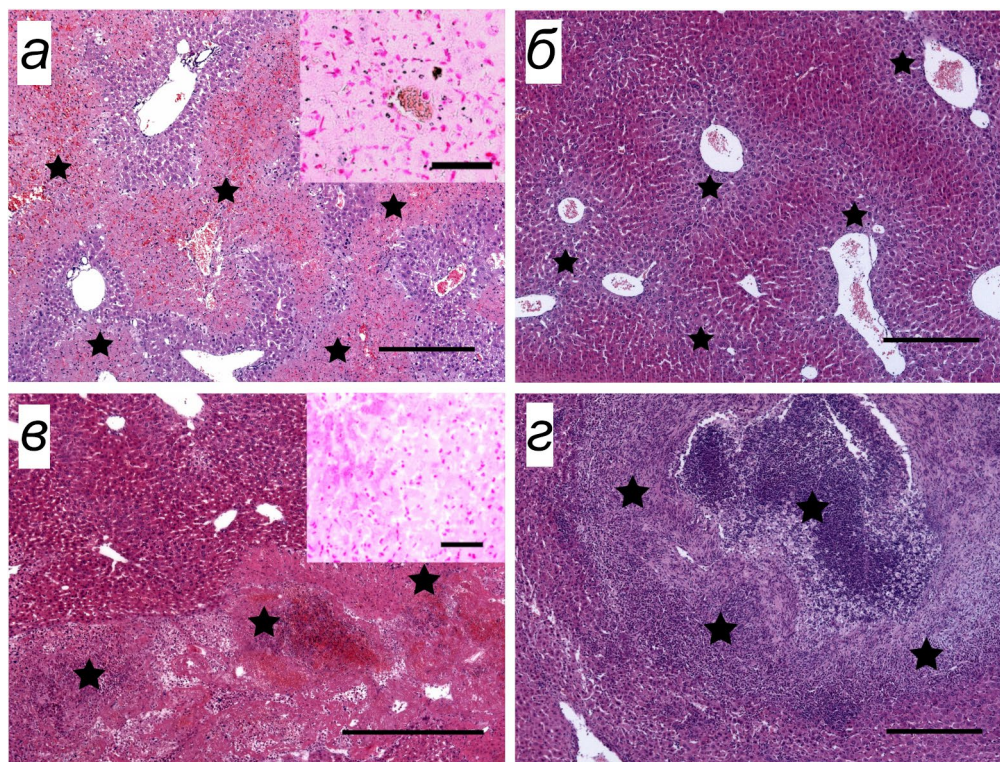
Неудачи в попытках использовать стволовые клетки привели к смещению акцента в сторону изучения роли «стволовых ниш» и цитокинов при регенерации [16, 18–22]. При этом осталась без достаточного внимания большая группа фактов, свидетельствующих о том, что органы, имеющие собственный пул пролиферирующих паренхиматозных клеток, способны в ряде случаев самостоятельно полностью восстанавливать свою структуру после повреждения.

#### **СТВОЛОВЫЕ И ДРУГИЕ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ ИМЕЮТСЯ ВО МНОГИХ ОРГАНАХ И СПОСОБНЫ САМИ ВОССТАНАВЛИВАТЬ ИХ СТРУКТУРУ ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

Такие паренхиматозные органы млекопитающих, как печень или почка, способны полностью восстанавливать свою структуру при некоторых вариантах повреждения. Так, например, при действии тиаоацетамида в дозах, вызывающих апоптоз (но не некроз) гепатоцитов, возможно полное восстановление структуры печени – с явлениями активной пролиферации и гипертрофии сохранившихся гепатоцитов [23–24] (рис. 1, а и б). Из клини-

ческих наблюдений давно и хорошо известно, что исход острой (в отличие от хронической) почечной недостаточности в подавляющем большинстве случаев (при выздоровлении) сопровождается полным восстановлением структуры нефронов без развития хронической почечной недостаточности [25–27]. Безусловно, это связано с тем, что в этих органах имеется пул собственных низкодифференцированных (в том числе и стволовых) клеток, без которых восстановление невозможно, как, например, невозможна регенерация миокарда после инфаркта [3, 14]. Однако наличие собственного стволового пула еще не освобождает от ситуаций, когда восстановление поврежденного органа оказывается невозможным, более того, такие ситуации встречаются как раз наиболее часто – это хронические инфекционные гепатиты и токсические поражения печени, обычно заканчивающиеся циррозом, или пиелонефриты и инфаркты, приводящие к развитию грубых рубцов в почках [25]. И противопоставление условий этих двух исходов может быть очень продуктивным для понимания механизмов полной регенерации. Чрезвычайно интересен в этом отношении случай острых токсических поражений почек, при которых происходит массовая гибель эпителиоцитов почечных канальцев и их удаление с мочой без разрушения базальных мембран. Как было сказано выше, возникающая при интоксикациях острая почечная недостаточность, как правило, заканчивается полным восстановлением структуры нефронов. Однако в тех исключительных случаях, когда острая почечная недостаточность все же заканчивается развитием хронической недостаточности с фиброзом почек (например, при отравлениях соединениями ртути), она обязательно сопровождается не только гибелью эпителия почечных канальцев, но и тубулорексисом с повреждением базальных мембран, попаданием в интерстиций компонентов мочи, остатков некротизированных клеток и развитием воспаления [25]. Аналогично, если для экспериментального повреждения печени использовать не малые дозы тиаоацетамида, а другие индукторы повреждения, вызывающие некроз (а не апоптоз) гепатоцитов с развитием воспаления, то в исходе такого эксперимента возникает фиброз печени [23, 24, 28] (рис. 1, в и г).

Еще одним замечательным примером является регенерация семенника. После умеренного воздействия радиации сперматогенные клетки гибнут почти полностью, но архитектура канальцев оказывается сохраненной, и потому через некоторое время структура органа полностью восстанавливается; если же речь идет о травме в виде механического повреждения или химического некроза, то поврежденная часть со временем подвергается резорбции, а ее место замещается



**Рис. 1.** Развитие полной (реституции) и неполной (субституции) регенерации печени в зависимости от условий повреждения. *а* и *б* – Регенерация печени мышей C57BL/6 после введения тиаоацетамида: *а* – через 48 часов (массовый апоптоз без воспаления; доказан TUNEL-методом (черные ядра на врезке)); *б* – через 12 суток (полное восстановление долек с явлениями гипертрофии гепатоцитов). *в* и *г* – Регенерация печени мышей C57BL/6 после криоповреждения: *в* – через 48 часов (некроз и воспаление, TUNEL-негативные ядра – см. врезку); *г* – через 12 суток (участок воспаления и фиброза). На всех фотографиях зоны повреждения и последующей регенерации обозначены черными звездочками. Масштабные линейки и увеличения: *а–г* – 200 мкм, увеличение – 100× (врезка на панели *а* – 20 мкм, на панели *в* – 15 мкм; увеличение – 1000×); окраска гематоксилином и эозином (врезки на панелях *а* и *в* – TUNEL-методом). Фото автора из книги [24]

за счет удлинения сохранившейся части семенных канальцев, рост которых происходит по направлению от сети яичка [29].

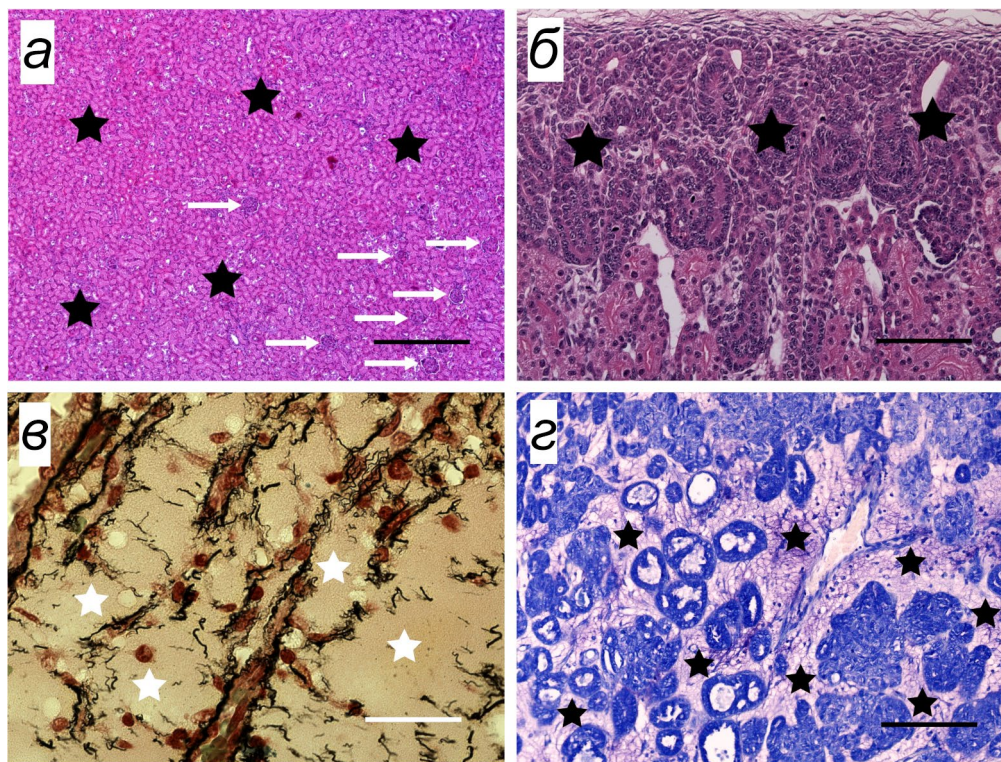
Из этих примеров следует не только вывод о способности органов с пулом собственных стволовых клеток к полному восстановлению (реституции), но и указания на конкретные условия, делающие такое восстановление возможным или невозможным.

#### **СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ НЕ СПОСОБНЫ СОЗДАВАТЬ ЗАНОВО ОРГАНЫЕ СТРУКТУРЫ ВО ВЗРОСЛОМ ОРГАНИЗМЕ**

Важно отметить, что, хотя потенции к дифференцировке у стволовых элементов (прежде всего, у индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) могут быть очень широки, это не означает, что также широки возможности построения из этих клеток сложных упорядоченных органных структур в постфетальном организме. Особенно наглядно архитектурные возможности стволовых клеток проявляются в случае опухолевого роста,

когда речь идет о высокодифференцированных новообразованиях. В этом случае могут возникать солидные массы, пласты, глобулы, альвеолы, трубки, розетки и в особых случаях, таких как нефробластомы, – примитивные почечные клубочки [30]. Однако на этом процессы морфогенеза заканчиваются, печеночная долька или нефрон из таких стволовых клеток никогда не образуются. Даже в доброкачественных тератомах возникают перечисленные примитивные элементы, а не полноценные фрагменты органов [31]. Аналогично ведут себя клетки-предшественники и в случаях, когда орган «вынужден» увеличивать свои функциональные возможности. В частности, при викарной (заместительной) гипертрофии почки не происходит образования новых нефронов, а только увеличение протяженности уже существующих канальцев [24], что на гистологических препаратах выглядит как резкое увеличение площади, занимаемой канальцами при разреженных клубочках (рис. 2, *а*). При регенерации почек в случае острого некротического нефроза неповрежденные базальные мембраны тубул служат своеобразными «направляющими рельсами», по которым





**Рис. 2.** Тканевые реакции при гипертрофии и образовании новых органных структур. *а* – Почка мыши BALB/c в состоянии викарной гипертрофии после ишемии второй почки (относительное уменьшение числа клубочков (все они указаны стрелками) на фоне большой площади, занимаемой на срезе одними канальцами – обозначено звездочками); *б* – почка новорожденного кролика породы «Шиншилла», субкапсулярная зона коры (звездочками обозначена метанефрогенная бластема и формирующиеся из нее новые нефроны); *в* – «эмбриональная» соединительная ткань мозгового вещества почки новорожденного кролика породы «Шиншилла» (скудное количество коллагена и рыхлая ретикулиновая строма; основное бесструктурное вещество соединительной ткани (обозначено звездочками) заполняет пространство между формирующимися канальцами); *г* – спонтанная аденокарцинома матки кролика породы «Шиншилла» (звездочками обозначена метакроматически окрашенная миксоидная строма, похожая на эмбриональную соединительную ткань). Масштабные линейки и увеличения: *а* – 200 мкм, увеличение – 100×; *б* – 50 мкм, увеличение – 400×; *в* – 20 мкм, увеличение – 1000×; *г* – 100 мкм, увеличение – 200×. Методы окраски: *а–б* – окраска гематоксилином и эозином; *в* – импрегнация по Гордону–Свиту с докраской смесью Туорта (нейтральный красный – лихтгрюн); *г* – окраска тионином

пролиферирующие клетки могут выстроить разрушенные элементы нефрона от клубочка до собирающих трубок, и именно поэтому тубулорексис делает регенерацию нефрона невозможной [25]. Точно такая же ситуация имеет место в печеночных дольках, которые при гипертрофии печени только увеличиваются в размерах, но не образуются вновь, и в семенниках, где после повреждения удлиняются старые канальцы, но не образуются новые.

Таким образом, имеющиеся в регенерирующей ткани или введенные извне стволовые клетки вполне могут встраиваться в уже существующие структуры (как это происходит при физиологической регенерации), но не строить новые, поскольку необходимые для этого морфогенетические эмбриональные градиенты уже отсутствуют. При этом в поврежденной ткани во многих случаях протекают процессы, препятствующие процессам регенерации по каркасу.

#### КАРКАСНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ И ИХ РОЛЬ В ПОСТРОЕНИИ ОРГАНЫХ СТРУКТУР

В описанных выше, как и во многих других примерах, кажется очевидным, что важнейшей причиной, приводящей к невозможности реституции, является нарушение архитектоники каркасных структур органов. К каркасным компонентам надо отнести такие образования из внеклеточного матрикса, которые не только обеспечивают механическую прочность, но и имеют упорядоченную структуру, соответствующую нормальной архитектонике органа и, собственно, сама эта архитектоника обеспечивается данными компонентами. Можно назвать как минимум три типа таких структур.

1) Сложные трехмерные структуры, представляющие собой совокупность базальных мембран (основу которых составляет коллаген IV типа для эпителиев и III и V типов – для мышц,

а также перлекан, ламинины и множество других компонентов [31–34]), вместе образующих контурную основу для элементарной единицы определенного органа (печеночной дольки, нефрона и т.д.); такие каркасные структуры актуальны для органов, паренхима которых построена из эпителиальных тканей, и для мышечных образований; роль таких структур состоит в том, чтобы обеспечить не только опору, но и упорядоченное расположение (для эпителиев) и объединение в одну механическую структуру (для мышц).

2) Трехмерная сеть, образованная ретикулиновыми волокнами (основу которых составляет коллаген III типа), представляющая каркасные структуры в органах кроветворения и иммуногенеза (тимусе, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге) или заполняющая пространство между органами структурами, разграниченными базальными мембранами (в почке, печени и др.); ретикулиновые образования позволяют компартментализировать орган (например, они составляют основу фолликулов селезенки и лимфатических узлов) и при этом не препятствовать локомоции подвижных клеток и даже служить для них опорой [31, 32].

3) Каркасные структуры специальных типов, например, миелиновые футляры для аксонов нервных клеток, эластические мембраны и разные коллагеновые волокна стенок сосудов, основное вещество роговицы глаза, состоящее из упорядоченно расположенных коллагеновых волокон I типа и др.

Очень важно отметить, что каркасные структуры закладываются в эмбриогенезе как единая система сразу во всем строящемся органе одновременно с формированием всех его компартментов, что обеспечивает соответствующее позиционное морфогенетическое воздействие на дифференцирующиеся клетки. Такую позиционную информацию во взрослом организме, по-видимому, сохраняют именно описанные выше каркасные элементы, и именно поэтому их разрушение не позволяет выстроить органные структуры заново.

Следует подчеркнуть, что каркасные структуры межклеточного матрикса, несомненно, могут влиять на внутриклеточные сигнальные пути и важнейшие клеточные реакции (предотвращать аноксию, индуцировать специфическую дифференцировку клеток и т.д.) [34, 35]. Так, в частности, известно, что состав ламинины базальной мембраны определяет направление дифференцировки эпителиальных клеток (например, от него зависит, какой эпителий будет развиваться в данном отделе кишечника) [36], развитие ретикулиновых волокон и эластического каркаса предопределяет компартментализацию легких в эмбриогенезе [37], а ретикулиновые волокна

и даже балки из волокон коллагена I типа определяют ветвление развивающихся протоков молочной и слюнной желез [38–40]. Представляется, однако, что эти и подобные эффекты являются только важным дополнением к роли «направляющих рельсов» при построении органных структур при регенерации.

#### **ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЮ НОРМАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ОРГАНА ПРИ НАЛИЧИИ В НЕМ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

Если принять сохранность каркасных структур в качестве основного условия для полного восстановления органа после повреждения у взрослых млекопитающих, то можно обозначить факторы, препятствующие такому восстановлению. Среди причинных факторов на первое место следует поставить типичную для фиброза трансформацию фибробластов в миофибробласты, особенно активно секретирующие коллаген, и связанное с этим развитие рубцовой ткани у млекопитающих [33, 34]. Представляется, что такая ткань, с одной стороны, заполняет собой пространство органа, развитие в котором (из-за механических и метаболических причин, в частности, аваскулярности) паренхиматозных элементов оказывается невозможным, а во-вторых, – из-за того, что оказываются поврежденными каркасные компоненты органа. Фибробласты и миофибробласты являются клетками, значительно менее требовательными к условиям для выживания и пролиферации, по сравнению с паренхиматозными элементами, и заполняют собой и коллагеном тканевой дефект намного быстрее последних [25, 41]. Они секретируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают коллаген каркасных структур и базальных мембран [33, 34], и производят большое количество фибринозного коллагена, что в конечном счете ведет к грубому нарушению архитектоники органного каркаса. Между прочим, ключевая роль сохранившихся направляющих каркасных элементов давно уже осознана в случае регенерации проводниковых структур нервной системы (нервов, спинного мозга) [42–44] и как индуктор дифференцировки костной ткани [45–47], но, очевидно, не вполне учитывается, когда речь идет о восстановлении паренхиматозных органов (печени, почек, миокарда, различных желез). С другой стороны, именно такой принцип широко используется сегодня для создания искусственных органов *in vitro*, когда для их построения применяют децеллюляризованные коллагеновые каркасы, заселяемые стволовыми клетками [48–52].

Если продолжить анализ далее, то следует назвать другое негативное условие – воспаление, которое часто приводит к фиброзу и без морфологически выраженной альтерации ткани [25]. Этому способствуют так называемые M2-макрофаги, или макрофаги второй фазы воспаления, цитокиновый профиль которых (прежде всего, секреция TGF- $\beta$ ) как раз направлен на создание условий для неполной репаративной регенерации по типу субституции (рубца) [53–55]. Кроме того, в условиях воспаления клетки-эффекторы – нейтрофилы и макрофаги – сами по себе за счет выделяемых ими протеаз (коллагеназ) могут разрушать каркасные структуры, и в некоторых случаях это повреждение может быть более значительным, чем то, которое вызвало некроз ткани. Например, наши исследования показали, что при повреждении почки, вызванном фототромбозом, аргирофильный каркас и базальные мембраны пораженных канальцев не имеют резко выраженных изменений, и развитие фиброза в данной модели связано с последующей воспалительной инфильтрацией зоны некроза [56].

В свою очередь, одним из условий развития воспаления после повреждения является высвобождение лигандов для Toll-подобных рецепторов и других молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs) из клеток, погибших по пути некроза. Апоптоз же в подавляющем большинстве случаев не сопровождается индукцией воспаления [25, 28, 57–59]. Впрочем, когда фагоцитоз апоптотических телец почему-либо задерживается (например, когда апоптоз носит необычайно массовый характер), возможен их вторичный некроз с развитием воспалительного ответа [60], а следовательно, и фиброза. Таким образом, тип гибели и судьба остатков погибших клеток являются еще одним фактором, определяющим полноту регенерации. И если имеет место некроз, то процесс обычно заканчивается развитием фиброзной ткани, а не восстановлением исходной структуры органа.

Стоит подчеркнуть тот принципиальный факт, что при сохранении каркасных структур во всех описанных случаях регенерирующий орган не нуждается ни в экзогенных стволовых клетках, ни даже в факторах роста и дифференцировки, хотя именно эти элементы представляются как ключевые в подавляющем большинстве работ, посвященных стимуляции репаративной регенерации [16, 18–22]. Надо при этом заметить, что, в отличие от условий, связанных с состоянием пролиферирующих паренхиматозных элементов, существующие *in vivo* каркасные структуры очень мало обсуждаются в литературе, посвященной репаративной регенерации.

### **СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ СТРОИТЬ ОРГАННЫЕ СТРУКТУРЫ В СВОБОДНОМ «МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОМ ПРОСТРАНСТВЕ»**

Однако кажется принципиально возможным и другой путь построения органных структур, не требующий ранее сформированного каркаса. Как известно, у новорожденных животных при нетравматическом повреждении (например, при экспериментальной ишемии) почки обычно происходит практически полное восстановление структур органов [60]. Если же обратиться к морфологии неонатальной почки, то можно увидеть, что в ней все еще идет активное образование новых нефронов из субкапсулярно расположенной бластемы (рис. 2, б). При этом обращает на себя внимание не только плотно заполненная недифференцированной метанефрогенной тканью кортикальная зона с формирующимися элементами нефронов, но и особый характер соединительной ткани, заполняющей пространство между еще относительно редкими канальцами, растущими по направлению от коркового вещества к лоханке. Эта ткань состоит из отросчатых мезенхимоподобных клеток, между которыми почти нет коллагена и только очень рыхлая сеть из ретикулиновых волокон (рис. 2, в). Основной же объем этой ткани приходится на бесструктурное основное вещество, которое отчетливо обнаруживается при окраске гистологических препаратов нейтральным красным, тионином или прочным зеленым FCF (рис. 2, в). Между прочим, очень похожая ткань имеется у личинок бесхвостых амфибий, которая, по-видимому, допускает возможность различных перестроек при метаморфозе и позволяет им восстанавливать утраченные конечности [61] (не исключено, что такая дифференцировка фибробластов и является критическим условием, которое делает возможным полную (эпиморфную) регенерацию органов и конечностей из бластемы у хвостатых амфибий). Таким образом, образование новых нефронов в почках у новорожденных животных происходит не только в условиях наличия недифференцированной бластемы, но и особой эмбриональной соединительной ткани, похожей на слизистую соединительную ткань пуповины – вартонов студень. Эта ткань, отличаясь обилием основного вещества и бедностью жесткими волокнистыми структурами, обеспечивает, с одной стороны, объемную основу органа (иначе – при наличии жесткой капсулы – возникли бы механические препятствия для образования новых органных структур), а с другой – создает пространство, которое позволяет растущим во всех направлениях и ветвящимся концам собирательных трубок беспрепятственно достигать метанефрогенной бластемы, а мочевым канальцам

новообразованных нефронов – увеличиваться в длину [62]. Следовательно, в данном случае морфогенез идет не в жестком предсуществующем морфогенетическом каркасе, а в своеобразном свободном «матриксе», который делает возможным трехмерный рост новых элементов паренхимы. Очень похожая ситуация имеет место *in vitro* при воссоздании органных структур в матриксе [63]. В постфетальном периоде вместо «матрикса» объем почки заполняется канальцами и жесткими коллагеновыми структурами, что делает невозможным образование новых нефронов.

#### **ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ: СОХРАНЕНИЕ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР И СОЗДАНИЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА**

Исходя из сказанного, возникает несколько возможностей для воздействия на поврежденный орган с целью создать в нем условия, способствующие полному восстановлению (реституции), а не субституции (развитию фиброзной ткани).

В первую очередь, к ним относятся все мероприятия, направленные на сохранение каркасных структур.

1. Переключение типа клеточной гибели с некроза на апоптоз (быть может, даже парадоксальным путем – с упреждающим применением индукторов апоптоза, провоцирующих гибель клеток, смерть которых в естественных условиях происходит по типу некроза). К сожалению, в этом отношении пока нет определенных указаний на конкретные терапевтические воздействия, которые были бы эффективны.

2. Активация фагоцитоза апоптотических телец макрофагами и паренхиматозными клетками с целью их скорейшей резорбции и недопущения вторичного некроза и развития воспаления. Удаление погибших клеток довольно легко происходит самопроизвольно в канальцах почек и очень затруднено – в печени, где массы погибших клеток могут образовывать большие скопления с отложением солей кальция, очень препятствующих регенерации. Удаление мертвых клеток особенно актуально в случае, если действительно удастся переключать некротическую гибель клеток на путь апоптоза и последний будет носить массовый характер. К сожалению, как и первую возможность, этот вариант пока следует рассматривать как исключительно гипотетический. Нужно еще иметь в виду, что быстрая резорбция погибшей ткани, если она не будет сопровождаться столь же быстрой регенерацией или заполнением освободившегося места матриксом, приведет не к восстановлению, а к атрофии участка органа.

3. Ингибирование воспалительного ответа. В этом отношении имеется богатый арсенал фармакологических агентов, многие из которых давно применяются в клинической практике, в том числе и при альтеративных патологиях типа ишемической болезни сердца [64]. Речь идет, прежде всего, о группе нестероидных противовоспалительных препаратов последних поколений, а также об ингибиторах провоспалительных сигнальных путей и цитокинов типа TNF $\alpha$  [64–66]. Другое дело, что именно в отношении сохранности каркасных структур эти препараты специально не исследовались, и нет указаний на их оптимальную комбинацию или режим введения; в то же время известно, что некоторые из них могут в качестве побочного эффекта стимулировать фиброз [66].

4. Ингибирование фиброза. Этот путь рассматривается уже довольно давно и возможен в нескольких вариантах – ингибирование пролиферации фибробластов и дифференцировки их в миофибробласты (например, путем воздействия на сигнальные пути, связанные с TGF- $\beta$ ), торможения дифференцировки M2-макрофагов, подавления синтеза коллагена. Этот привлекательный путь крайне затруднителен вследствие физиологической универсальности молекулярных механизмов, которые необходимо для этого подавить. Впрочем, относительно недавно были опубликованы первые данные о фармакологических агентах из этой группы, способных в эксперименте подавлять развитие фиброза [67–69].

Принципиально иной путь может быть связан с созданием морфогенетического пространства, в котором введенные извне (например, в миокарде) или эндогенные (в почке, в печени) стволовые клетки могли бы создавать заново органные структуры. Такой подход имеет как минимум два варианта исполнения.

1. Создание искусственных полостей и колонок с гелеобразным матриксом и факторами дифференцировки в самом органе. Очень близким (хотя и примитивным) примером такого подхода можно назвать уже испытываемые в эксперименте скэффолды и «биореакторы» с гиалуроновой кислотой [52, 67–73], позволившие получить, в частности, успешную регенерацию конечностей у взрослых бесхвостых амфибий (у которых она, в отличие от хвостатых, не происходит) [70].

2. Направление, связанное с изменением дифференцировки стромальных фибробластов таким образом, чтобы они образовывали не фиброзный коллаген, а «матриксную» эмбриональную соединительную ткань типа стромы почки новорожденного животного или вартонова студня. Хотя возможности применения клеток последнего для целей регенеративной медицины уже

рассматривались, однако только с точки зрения получения плюрипотентных стволовых клеток [74, 75]. Было бы крайне важно идентифицировать факторы, индуцирующие дифференцировку таких клеток и способы ее фармакологической регуляции. На возможность активации в постфетальных тканях «вартоновской» дифференцировки указывает ее появление в условиях опухолевого роста – в случае миксом и миксоидной стромы опухолей (рис. 2, г). Последний случай особенно интересен, поскольку речь идет об изменении дифференцировки неопухолевых клеток, и он часто наблюдается именно в дифференцированных опухолях типа тубулярных аденокарцином, рост которых происходит путем удлинения и образования новых тубул (тогда как опухоли с фиброзной стромой – скирры – обычно образованы низкодифференцированными опухолевыми клетками с предельно примитивными морфогенетическими процессами) [76, 77]. Такого рода случаи могли бы служить моделями для изучения факторов, индуцирующих «миксоидную» строму в постфетальном организме. Индукция дифференцировки эмбриональной стромы, с одной стороны, позволила бы заполнить матриксом место резорбирующейся погибшей ткани и предохранить участок органа от коллапса и атрофии, а с другой – создать плацдарм для проявления морфогенетических потенций местных или введенных стволовых клеток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в данной статье материалы позволяют предполагать, что общей причиной неудач при попытках добиться восстановления структуры органов после повреждения путем введения стволовых клеток или факторов роста является разрушение каркасных элементов орган-

ных структур, которые в организме большинства взрослых позвоночных животных могут возникать только в период эмбрионального органогенеза. Сохранение этих структур является необходимым и во многих случаях – достаточным условием для того, чтобы способные к пролиферации клетки органа смогли восстановить его структуру без какого-либо дополнительного воздействия. Альтернативой этого подхода может быть создание в органе пространства из гелеобразного матрикса, подобного тому, какое имеет место в эмбриогенезе – либо путем искусственного введения, либо изменением дифференцировки стромальных клеток и переключения их на синтез соответствующих компонентов межклеточного вещества. В таком пространстве, по аналогии с эмбриогенезом или с перестройками при метаморфозе амфибий, можно ожидать возникновения органных структур без наличия каркасных моделей. Однако, если пути сохранения каркасных структур кажутся вполне достижимыми за счет уже известных методических подходов, то реализация второго предложения пока представляется только обозначенным направлением для будущих исследований.

Разработка перечисленных здесь подходов, как кажется, позволит не только достигнуть полного восстановления структур органов из собственных пролиферирующих и стволовых элементов, но и добиться радикальных успехов в тех случаях (сердце, нервная ткань), где необходимое введение стволовых клеток извне пока не привело к клинически значимым результатам.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guo, R., Morimatsu, M., Feng T., Lan, F., Chang, D., Wan, F., and Ling, Y. (2020) Stem cell-derived cell sheet transplantation for heart tissue repair in myocardial infarction, *Stem Cell Res. Ther.*, **11**, 19, <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1536-y>.
2. Lukomska, B., Stanaszek, L., Zuba-Surma, E., Legosz, P., Sarzynska, S., and Drela, K. (2019) Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy, *Stem Cells Int.*, 2019, 9628536, <https://doi.org/10.1155/2019/9628536>.
3. Chien, K. R., Frisén, J., Fritsche-Danielson, R., Melton, D. A., Murry, C. E., and Weissman, I. L. (2019) Regenerating the field of cardiovascular cell therapy, *Nat. Biotechnol.*, **37**, 232-237, <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0042-1>.
4. Lee, C. W., Chen, Y. F., Wu, H. H., and Lee, O. K. (2018) Historical perspectives and advances in mesenchymal stem cell research for the treatment of liver diseases, *Gastroenterology*, **154**, 46-56, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.049>.
5. Boyd, A., Newsome, P., and Lu, W. Y. (2019) The role of stem cells in liver injury and repair, *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **13**, 623-631, <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1618186>.



6. Brychtova, M., Thiele, J. A., Lysak, D., Holubova, M., Kralickova, M., and Vistejnova, L. (2019) Mesenchymal stem cells as the near future of cardiology medicine – truth or wish? *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.*, **163**, 8-18, <https://doi.org/10.5507/bp.2018.071>.
7. Zhu, Y., Chen, X., Yang, X., and El-Hashash, A. (2018) Stem cells in lung repair and regeneration: Current applications and future promise, *J. Cell Physiol.*, **233**, 6414-6424, <https://doi.org/10.1002/jcp.26414>.
8. Wang, Y. H., Wu, D. B., Chen, B., Chen, E. Q., and Tang, H. (2018) Progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute liver failure, *Stem Cell Res. Ther.*, **9**, 227, <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0972-4>.
9. Shiota, G., and Itaba, N. (2017) Progress in stem cell-based therapy for liver disease, *Hepatol. Res.*, **47**, 127-141, <https://doi.org/10.1111/hepr.12747>.
10. Jiang, J., Wang, Y., Liu, B., Chen, X., and Zhang, S. (2018) Challenges and research progress of the use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke, *Brain Dev.*, **40**, 612-626, <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.015>.
11. Lazzeri, E., Romagnani, P., and Lasagni, L. (2015) Stem cell therapy for kidney disease, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **15**, 1455-1468, <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1067300>.
12. Sagrinati, C., Ronconi, E., Lazzeri, E., Lasagni, L., and Romagnani, P. (2018) Stem-cell approaches for kidney repair: choosing the right cells, *Trends Mol. Med.*, **14**, 277-285, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.05.005>.
13. Morizane, R., Miyoshi, T., and Bonventre, J. V. (2017) Concise review: kidney generation with human pluripotent stem cells, *Stem Cells*, **35**, 2209-2217, <https://doi.org/10.1002/stem.2699>.
14. Laflamme, M. A., and Murry, C. E. (2011) Heart regeneration, *Nature*, **473**, 326-335, <https://doi.org/10.1038/nature10147>.
15. Rota, C., Morigi, M., and Imberti, B. (2019) Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 2790, <https://doi.org/10.3390/ijms20112790>.
16. Marcheque, J., Bussolati, B., Csete, M., and Perin, L. (2019) Concise reviews: stem cells and kidney regeneration: an update, *Stem Cells Transl. Med.*, **8**, 82-92, <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0115>.
17. Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. С. (1973) *Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники*, Медицина, Москва.
18. Sedrakyan, S., Angelow, S., De Filippo, R. E., and Perin, L. (2012) Stem cells as a therapeutic approach to chronic kidney diseases, *Curr. Urol. Rep.*, **13**, 47-54, <https://doi.org/10.1007/s11934-011-0230-0>.
19. Cai, P., Ni, R., Lv, M., Liu, H., Zhao, J., He, J., and Luo, L. (2023) VEGF signaling governs the initiation of biliary-mediated liver regeneration through the PI3K-mTORC1 axis, *Cell Rep.*, **42**, 113028, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113028>.
20. Jiang M., Ren J., Belmonte, J. C. I., and Liu, G.-H. (2023) Hepatocyte reprogramming in liver regeneration: Biological mechanisms and applications, *FEBS J.*, <https://doi.org/10.1111/febs.16930>.
21. Jin, Y., Li, S., Yu, Q., Chen, T., and Liu, D. (2023) Application of stem cells in regeneration medicine, *Med. Commun.*, **4**, e291, <https://doi.org/10.1002/mco2.291>.
22. Liu, D., Cheng, F., Pan, S., and Liu, Z. (2020) Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases, *Cell Res. Ther.*, **11**, 249, <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01751-2>.
23. Mangipudy, R. S., Chanda, S., and Mehendale, H. M. (1995) Tissue repair response as a function of dose in thioacetamide hepatotoxicity, *Environ. Health Perspect.*, **103**, 260-267, <https://doi.org/10.1289/ehp.95103260>.
24. Манских В. Н. (2017) *Патоморфология лабораторной мыши, Т.3 Атлас*, ВАКО, Москва.
25. Струков А. И., Серов В. В. (1995) *Патологическая анатомия*, Медицина, Москва.
26. Liu, K. D. (2003) Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure, *Crit. Care Med.*, **31**, 572-581, <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000081592.36382.BC>.
27. Ogbadu, J., Singh, G., and Aggarwal, D. (2019) Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: Potential mechanisms and future perspectives, *Eur. J. Pharmacol.*, **865**, 172711, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172711>.
28. Greaves, P. (2011) *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies*, Academic Press, Elsevier.
29. Бреслер В. М. (1964) *Цитологические механизмы бластомогенеза в яичке*, Наука, Москва-Ленинград.
30. Moch, H., Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., and Reuter, V. (2016) *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.
31. Montes, G. S. (1996) Structural biology of the fibres of the collagenous and elastic systems, *Cell. Biol. Int.*, **20**, 15-27, <https://doi.org/10.1006/cbir.1996.0004>.
32. Ushiki, T. (2002) Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint, *Arch. Histol. Cytol.*, **65**, 109-126, <https://doi.org/10.1679/aohc.65.109>.
33. Guvatova, Z. G., Borisov, P. V., Alekseev, A. A., and Moskalev, A. A. (2022) Age-related changes in extracellular matrix, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1535-1551, <https://doi.org/10.1134/S0006297922120112>.

34. Bonnans, C., Chou, J., and Werb, Z. (2014) Remodelling the extracellular matrix in development and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **15**, 786-801, <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.
35. Daley, W. P., and Yamada, K. M. (2013) ECM-modulated cellular dynamics as a driving force for tissue morphogenesis, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **23**, 408-414, <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.05.005>.
36. Mahoney, Z. X., Stappenbeck, T. S., and Miner, J. H. (2008) Laminin  $\alpha 5$  influences the architecture of the mouse small intestine mucosa, *J. Cell Sci.*, **121**, 2493-2502, <https://doi.org/10.1242/jcs.025528>.
37. Mammoto, T., Jiang, E., Jiang, A., and Mammoto, A. (2013) Extracellular matrix structure and tissue stiffness control postnatal lung development through the lipoprotein receptor-related protein 5/Tie2 signaling system, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **49**, 1009-1018, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0147OC>.
38. Nakanishi, Y., Sugiura, F., Kishi, J., and Hayakawa, T. (1986) Collagenase inhibitor stimulates cleft formation during early morphogenesis of mouse salivary gland, *Dev. Biol.*, **113**, 201-206, [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(86\)90122-3](https://doi.org/10.1016/0012-1606(86)90122-3).
39. Keely, P. J., Wu, J. E., and Santoro, S. A. (1995) The spatial and temporal expression of the  $\alpha 2 \beta 1$  integrin and its ligands, collagen I, collagen IV, and laminin, suggest important roles in mouse mammary morphogenesis, *Differentiation*, **59**, 1-13, <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.1995.5910001.x>.
40. Brownfield, D. G., Venugopalan, G., Lo, A., Mori, H., Tanner, K., Fletcher, D. A., and Bissell, M. J. (2013) Patterned collagen fibers orient branching mammary epithelium through distinct signaling modules, *Curr. Biol.*, **23**, 703-709, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.03.032>.
41. Liozner, L. D., and Farutina, L. M. (1971) Regeneration of the kidney in newborn rabbits, *Biull. Eksp. Biol. Med.*, **71**, 684-686, <https://doi.org/10.1007/BF00813598>.
42. Li, X., Liu, D., Xiao, Z., Zhao, Y., Han, S., Chen, B., and Dai, J. (2019) Scaffold-facilitated locomotor improvement post complete spinal cord injury: motor axon regeneration versus endogenous neuronal relay formation, *Biomaterials*, **197**, 20-31, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.012>.
43. Peng, Z., Gao, W., Yue, B., Jiang, J., Gu, Y., Dai, J., Chen, L., and Shi, Q. (2018) Promotion of neurological recovery in rat spinal cord injury by mesenchymal stem cells loaded on nerve-guided collagen scaffold through increasing alternatively activated macrophage polarization, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **12**, 1725-1736, <https://doi.org/10.1002/term.2358>.
44. Telegin, G. B., Minakov, A. N., Chernov, A. S., Kazakov, V. A., Kalabina, E. A., Manskikh, V. N., Asyutin, D. S., Belogurov, A. A. Jr, Gabibov, A. G., Konovalov, N. A., and Spallone, A. (2021) A new precision minimally invasive method of glial scar simulation in the rat spinal cord using cryoapplication, *Front. Surg.*, **8**, 607551, <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.607551>.
45. Karyagina, A., Orlova, P., Poponova, M., Bulygina, I., Choudhary, R., Zhulina, A., Grunina, T., Nikitin, K., Strukova, N., Generalova, M., Ryazanova, A., Kovaleva, P., Zimina, A., Lukinova, E., Plakhotniuk, E., Kirsanova, M., Kolesnikov, E., Zakharova, E., Manskikh, V., Senatov, F., and Gromov, A. (2022) Hybrid implants based on calcium-magnesium silicate ceramics diopside as a carrier of recombinant BMP-2 and demineralized bone matrix as a scaffold: dynamics of reparative osteogenesis in a mouse craniotomy model, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1277-1291, <https://doi.org/10.1134/S0006297922110074>.
46. Senatov, F., Zimina, A., Chubrik, A., Kolesnikov, E., Permyakova, E., Voronin, A., Poponova, M., Orlova, P., Grunina, T., Nikitin, K., Krivozubov, M., Strukova, N., Generalova, M., Ryazanova, A., Manskikh, V., Lunin, V., Gromov, A., and Karyagina, A. (2022) Effect of recombinant BMP-2 and erythropoietin on osteogenic properties of biomimetic PLA/PCL/HA and PHB/HA scaffolds in critical-size cranial defects model, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **135**, 112680, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112680>.
47. Zimina, A., Senatov, F., Choudhary, R., Kolesnikov, E., Anisimova, N., Kiselevskiy, M., Orlova, P., Strukova, N., Generalova, M., Manskikh, V., Gromov, A., and Karyagina, A. (2020) Biocompatibility and physico-chemical properties of highly porous PLA/HA Scaffolds for bone reconstruction, *Polymers (Basel)*, **12**, 2938, <https://doi.org/10.3390/polym12122938>.
48. Kim, I. H., Ko, I. K., Atala, A., and Yoo, J. J. (2015) Whole kidney engineering for clinical translation, *Curr. Opin. Organ Transplant.*, **20**, 165-170, <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000173>.
49. Moon, K. H., Ko, I. K., Yoo, J. J., and Atala, A. (2016) Kidney diseases and tissue engineering, *Methods*, **99**, 112-119, <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.06.020>.
50. Bonandrini, B., Figliuzzi, M., Papadimou, E., Morigi, M., Perico, N., Casiraghi, F., Dipl, C., Sangalli, F., Conti, S., Benigni, A., Remuzzi, A., and Remuzzi, G. (2014) Recellularization of well-preserved acellular kidney scaffold using embryonic stem cells, *Tissue Eng. Part A*, **20**, 1486-1498, <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0269>.
51. Chen, H., Xie, S., Yang, Y., Zhang, J., and Zhang, Z. (2018) Multiscale regeneration scaffold *in vitro* and *in vivo*, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **106**, 1218-1225, <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33926>.
52. Yazdani, M., Shahdadfar, A., Jackson, C. J., and Utheim, T. P. (2019) Hyaluronan-based hydrogel scaffolds for limbal stem cell transplantation: a review, *Cells*, **8**, E245, <https://doi.org/10.3390/cells8030245>.

53. Anrather, J., and Iadecola, C. (2016) Inflammation and stroke: an overview, *Neurotherapeutics*, **13**, 661-670, <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>.
54. Prabhu, S. D., and Frangogiannis, N. G. (2016) The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis, *Circ. Res.*, **119**, 91-112, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>.
55. Duann, P., Lianos, E. A., Ma, J., and Lin, P. H. (2016) Autophagy, innate immunity and tissue repair in acute kidney injury, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, 662, <https://doi.org/10.3390/ijms17050662>.
56. Brezgunova, A. A., Andrianova, N. V., Popkov, V. A., Tkachev, S. Y., Manskikh, V. N., Pevzner, I. B., Zorova, L. D., Timashev, P. S., Silachev, D. N., Zorov, D. B., and Plotnikov, E. Y. (2023) New experimental model of kidney injury: Photothrombosis-induced kidney ischemia, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1869**, 166622, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166622>.
57. Padanilam, B. J. (2003) Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **284**, 608-627, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00284.2002>.
58. Манских В. Н. (2007) Пути гибели клетки и их биологическое значение, *Цитология*, **49**, 909-915.
59. Белушкина И. И., Северин С. Е. (2001) Молекулярные основы патологии апоптоза, *Арх. пат.*, **63**, 51-60.
60. Pevzner, I. B., Pavlenko, T. A., Popkov, V. A., Andrianova, N. V., Zorova, L. D., Brezgunova, A. A., Zorov, S. D., Yankauskas, S. S., Silachev, D. N., Zorov, D. B., and Plotnikov, E. Y. (2018) Comparative study of the severity of renal damage in newborn and adult rats under conditions of ischemia/reperfusion and endotoxin administration, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **65**, 189-194, <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4127-5>.
61. Алешин Б. В. (1937) Исследования по метаморфозу амфибий. Эмбриональная соединительная ткань амфибий, Академику Н. В. Насонову к восьмидесятилетию со дня рождения и шестидесятилетию научной деятельности (ред. В. Л. Комаров), Изд-во Академии наук СССР, Москва, 570-650.
62. Фалин Л. И. (1976) *Эмбриология человека. Атлас*, Медицина, Москва.
63. Zhou, B., Feng, Z., Xu, J., and Xie, J. (2023) Organoids: approaches and utility in cancer research, *Chin. Med. J. (Engl)*, **136**, 1783-1793, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002477>.
64. Oh, G. C., Choi, Y. J., Park, B. W., Ban, K., and Park, H. J. (2023) Are there hopeful therapeutic strategies to regenerate the infarcted hearts? *Korean Circ. J.*, **53**, 367-386, <https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0098>.
65. Harrington, R., Harkins, P., and Conway, R. (2023) Targeted therapy in rheumatoid-arthritis-related interstitial lung disease, *J. Clin. Med.*, **12**, 6657, <https://doi.org/10.3390/jcm12206657>.
66. Венгеровский А. И. (2015) *Фармакология: курс лекций*, 4-е издание, Москва, ГЭОТАР-медиа.
67. Park, Ch. H., and Yoo, T.-H. (2022) TGF- $\beta$  inhibitors for therapeutic management of kidney fibrosis, *Pharmaceuticals (Basel)*, **15**, 1485, <https://doi.org/10.3390/ph15121485>.
68. Zhao, X., Kwan, J. Y. Y., Yip, K., Liu, P. P., and Liu, F. F. (2020) Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **19**, 57-75, <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0040-5>.
69. Stefanovic, B., Manojlovic, Z., Vied, C., Badger, C. D., and Stefanovic, L. (2019) Discovery and evaluation of inhibitor of LARP6 as specific antifibrotic compound, *Sci. Rep.*, **9**, 326, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36841-y>.
70. Herrera-Rincon, C., Golding, A. S., Moran, K. M., Harrison, C., Martyniuk, C. J., Guay, J. A., Zaltsman, J., Carabello, H., Kaplan, D. L., and Levin, M. (2018) Brief local application of progesterone via a wearable bioreactor induces long-term regenerative response in adult xenopus hindlimb, *Cell Rep.*, **25**, 1593-1609.e7, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.010>.
71. Toole, B. P. (1997) Hyaluronan in morphogenesis, *J. Intern. Med.*, **242**, 35-40, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00171.x>.
72. Toole, B. P. (2004) Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue, *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 528-539, <https://doi.org/10.1038/nrc1391>.
73. Ahmadian, E., Eftekhari, A., Dizaj, S. M., Sharifi, S., Mokhtarpour, M., Nasibova, A. N., Khalilov, R., and Samiei, M. (2019) The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior, *Int. J. Biol. Macromol.*, **140**, 245-254, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.119>.
74. Abbaszadeh, H., Ghorbani, F., Derakhshani, M., Movassaghpour, A., and Yousefi, M. (2020) Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel therapeutic paradigm, *J. Cell Physiol.*, **235**, 706-717, <https://doi.org/10.1002/jcp.29004>.
75. Corrao, S., La Rocca, G., Lo Iacono, M., Zummo, G., Gerbino, A., Farina F., and Anzalone, R. (2013) New frontiers in regenerative medicine in cardiology: the potential of Wharton's jelly mesenchymal stem cells, *Curr. Stem Cell Res. Ther.*, **8**, 39-45, <https://doi.org/10.2174/1574888X11308010006>.
76. Hirose, S., Honjou, H., Nakagawa, H., Nishimura, K., Kuroda, Y., Tsuji, M., Miwa, A., and Kitagawa, M. (1989) Scirrhus carcinoma of the stomach: a clinical and pathological study of 106 surgical cases, *Gastroenterol. Jpn.*, **24**, 481-487, <https://doi.org/10.1007/BF02773873>.
77. Van Bogaert, L. J., and Maldague, P. (1980) Scirrhus carcinoma of the female breast, *Invest. Cell. Pathol.*, **3**, 377-382.

# FRAMEWORK ELEMENTS OR FREE INTERCELLULAR GEL-LIKE MATRIX AS A NECESSARY CONDITION FOR BUILDING OF ORGAN STRUCTURES DURING REGENERATION

## Review

V. N. Manskikh

*Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,  
119991 Moscow, Russia; e-mail: Manskikh@mail.ru*

Over the past decades, an unimaginably large number of attempts have been made to restore the structure of mammalian organs after damage by introducing stem cells into them. However, this procedure does not lead to a full recovery. At the same time, it is known that complete regeneration (restitution without fibrosis) is possible in organs with proliferating parenchymal cells. An analysis of such models allows us to conclude that the most important condition for the repair of the histological structures of an organ (in the presence of a stem cells) is the preservation of collagen frame structures in it, which serve as “guide rails” for proliferating and differentiating cells. An alternative condition for the complete reconstruction of organ structures is the presence of a free “morphogenetic space” consisting of a gel-like matrix of the embryonic-type connective tissue, which takes place in embryonal development of organs in mammals or during complete regeneration in amphibians. Approaches aimed at preserving scaffold structures or creating a “morphogenetic space” could radically improve the results of organ regeneration using both local and exogenous stem cells.

**Keywords:** regenerative medicine, regeneration, embryonic connective tissue, morphogenetic framework, stem cells