



# Рекордсмен РЕГЕНЕРАЦИИ СРЕДИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© М. Л. Шувалова, 2023

М. Л. ШУВАЛОВА

Регенерация – поистине будоражащее воображение слово, когда речь идет о восстановлении утраченной части тела или органа. На ум сразу приходит былинный Змей Горыныч, с легкостью заменяющий потерянные головы, или, ближе к реальности, саламандра, «чемпион по регенерации» среди животных, способная восстанавливать не только лапы или хвост, но и глаза и даже сердце. Человек, как и другие теплокровные, о подобном может лишь мечтать.

Но и среди млекопитающих, обладающих в целом крайне низкими способностями к регенерации, имеются исключения. И это – иглистые мыши, мелкие грызуны, которые могут не только заживлять огромные раны на коже, но и восстанавливать спинной мозг после разрыва! Как им это удается? Почему остальные млекопитающие не умеют так же эффективно справляться с повреждениями? Может ли человек «научиться» у иглистых мышей такой полезной суперспособности? В обзорной статье молодого российского исследователя читатель сможет найти ответы на эти вопросы



Золотистые иглистые мыши (*Acomys russatus*) в зоопарке г. Франкфурт (ФРГ).  
© CC BY-NC-ND 2.0/ Cloudtail the Snow Leopard

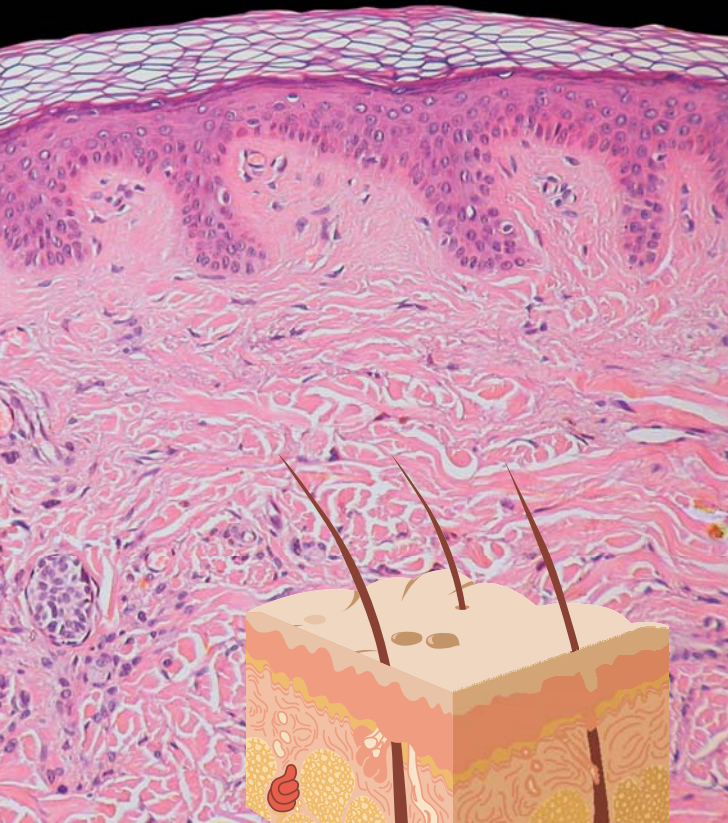


ШУВАЛОВА Маргарита Львовна – аспирант и младший научный сотрудник Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН; младший научный сотрудник Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ; сотрудник Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России (Москва). Автор и соавтор 1 научной и нескольких научно-популярных публикаций

**Ключевые слова:** иглистая мышь, регенерация, аутоотомия, центральная нервная система, спинальная травма.

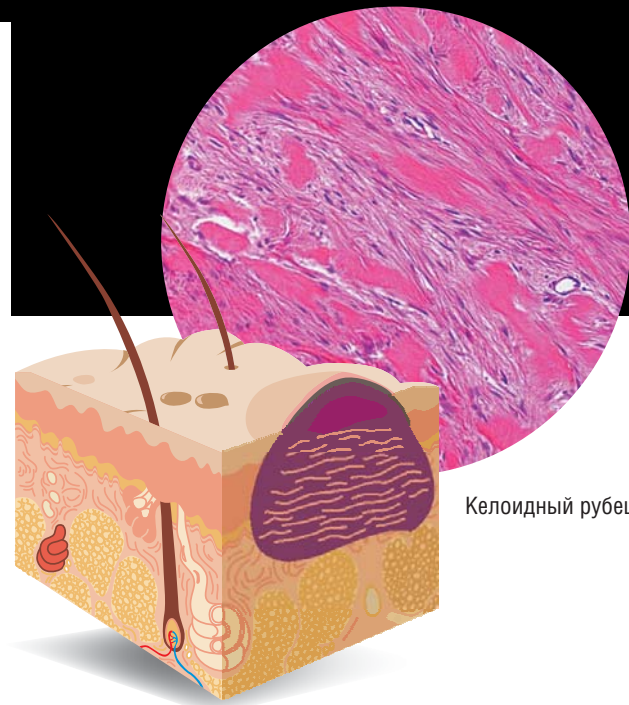
**Key words:** spiny mouse, regeneration, autotomy, central nervous system, spinal injury





Здоровая кожа

Рубцовая ткань кожи отличается от нормальной: она состоит в основном из коллагена, более чувствительна к ультрафиолетовому излучению и не имеет потовых и волосяных фолликулов. При патологической репарации может сформироваться келоидный рубец – опухолевидное разрастание грубой волокнистой соединительной ткани (внизу). Фото: Public Domain/Kilbad и © CC BY-SA 3.0/ LWozniak&KWzielinski



Келоидный рубец

Что такое регенерация? Строго говоря, восстановление поврежденных тканей и органов можно разделить на *репарацию* и *регенерацию*. Первая приводит к образованию рубца на месте повреждения, который обеспечивает целостность органа, но не функций. Регенерация, напротив, дает практически полное восстановление как исходной архитектуры, так и функции органов.

У большинства млекопитающих, в том числе и у человека, способности к регенерации сильно ограничены. У пациентов, которые получили обширные травмы или подверглись хирургическим операциям, восстановление обычно идет именно по пути репарации: в месте повреждения формируется «заплатка» из клеток соединительной ткани и дезорганизованного межклеточного материала, что ведет к потере функции этой области и зачастую вызывает хронические боли.

Изучение животных, которые обладают выдающимися способностями к регенерации, может подсказать нам, как достигнуть «правильного» заживления повреждений у человека.

### Вверх по лестнице, идущей вниз

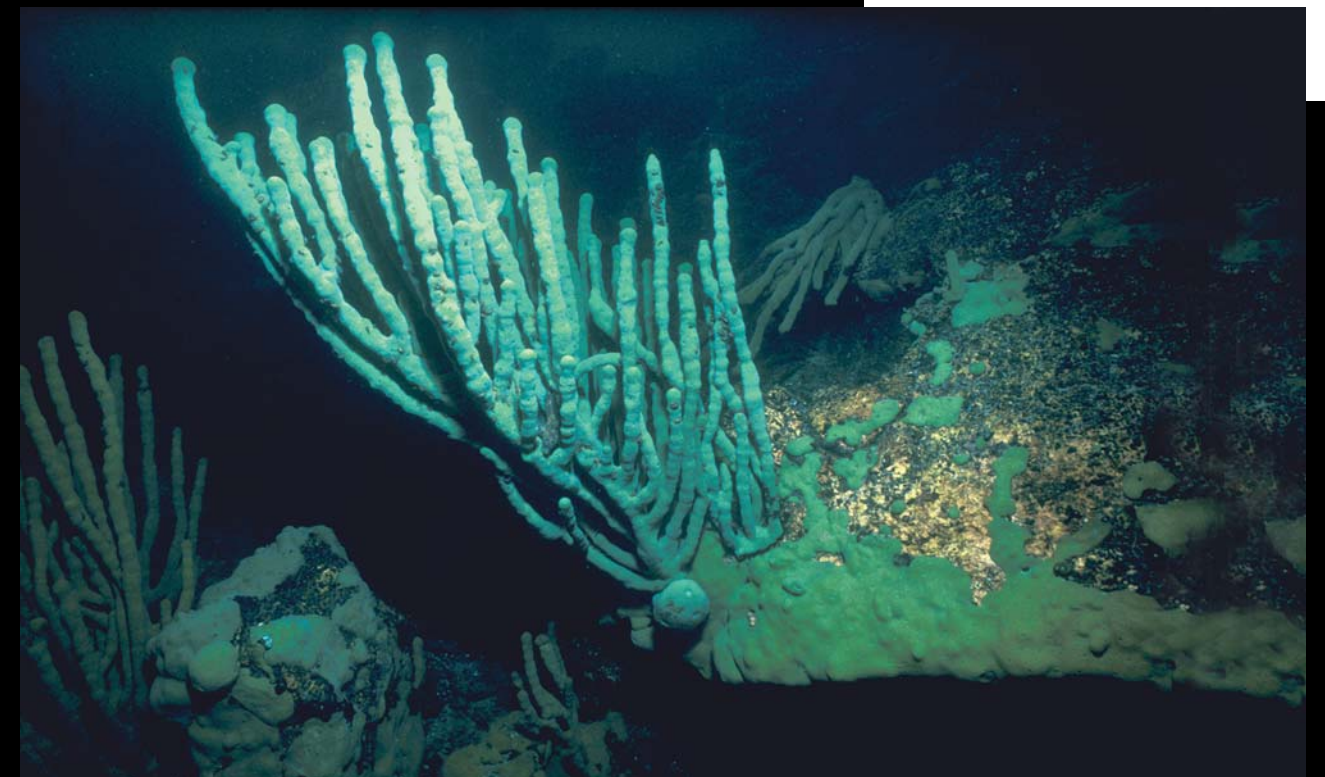
Если проследить способность к регенерации по эволюционному дереву, то окажется, что чем сложнее организм, тем она хуже (Brewer, 2018). Одни из самых примитивных многоклеточных – *губки* – могут буквально собрать себя заново, даже если их раскрошить на отдельные клетки. А многие беспозвоночные, такие как *черви*, *медузы*, *кораллы* и *иглокожие*, могут восстановить организм из фрагмента тела.

Широко известна способность к регенерации конечностей и хвостов у *амфибий*. Но чем выше по эволюционному дереву, тем ситуация плачевнее. В чем причина? Почему это, казалось бы, крайне полезное свойство в ходе эволюции? Причины неясны. Остается открытым и вопрос, являются ли эти ограничения адаптивными или же они закрепились в разных эволюционных ветвях случайным образом.



Наземная планария (*Bipalium vagum*) – представитель плоских червей. Если планарию разрезать на несколько частей, каждая восстановится в целую особь. Так эти организмы могут практически оставаться «бессмертными». © CC BY-NC-ND 2.0/ budak

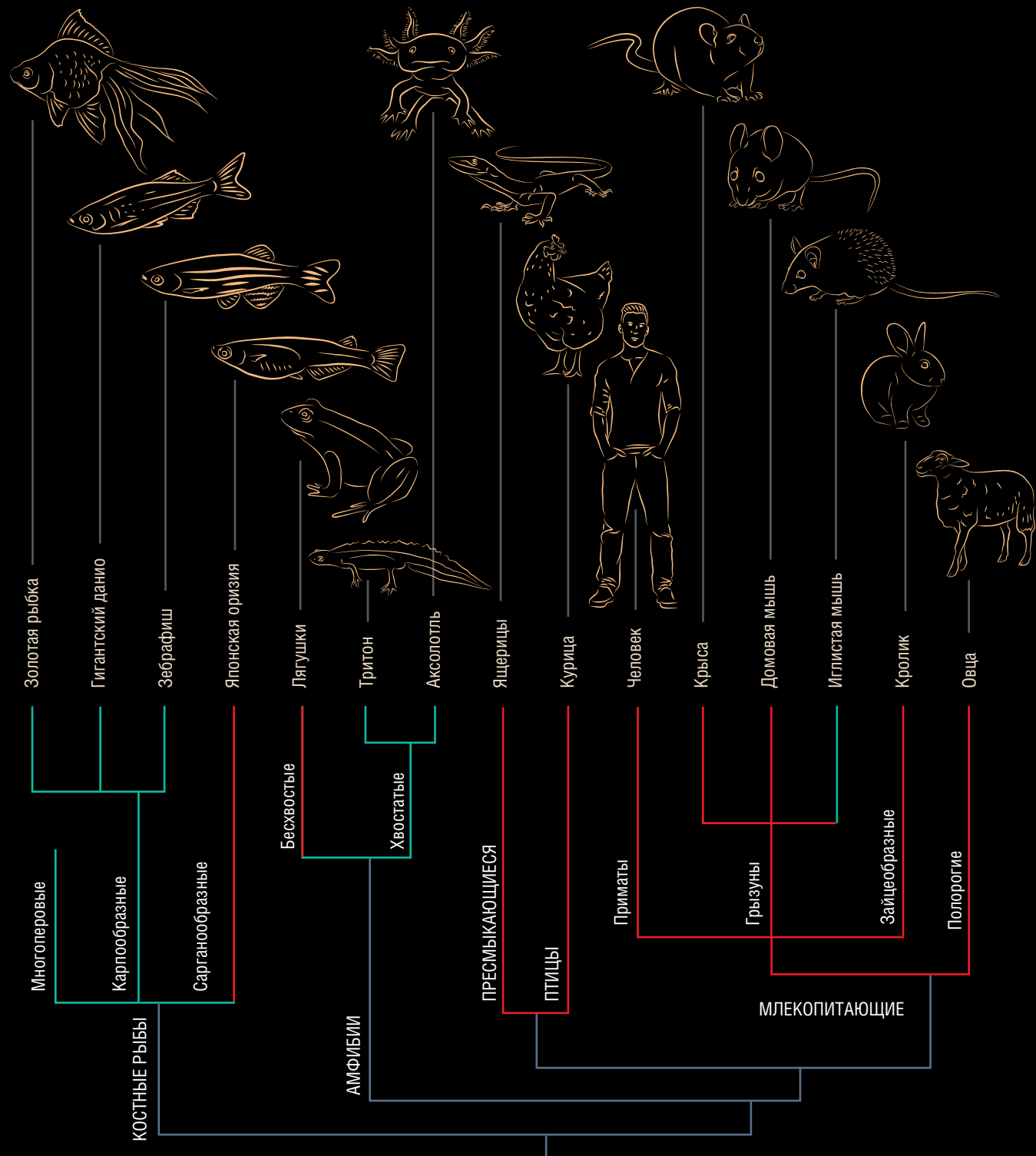
Губки, древние морские беспозвоночные животные, могут полностью восстановить свое тело буквально из «кучки» отдельных клеток. На фото – *Lubomirskia baicalensis*, доминирующий вид среди байкальских губок. По: (Мюллер и др., 2005)



На самом деле у тех же позвоночных дела с регенерацией обстоят не так уж плохо. В принципе, регенерировать умеют все: от *рыб* до *птиц* и *млекопитающих*. Но есть одна загвоздка: большинство из них способно к этому лишь на ранних стадиях своего развития.

Яркий пример потери возможности регенерации с возрастом – восстановление фаланг пальцев у человека. Известно, что у детей, примерно до 12 лет, могут отрасти ампутированные концевые фаланги вместе с ногтевой пластиной, что у взрослых невозможно. Точные причины того, почему способность к регенерации падает с течением времени, еще предстоит установить.

Лучше всего среди позвоночных регенерируют во взрослом состоянии рыбы и амфибии. Например, *хвостатые амфибии* (*саламандры* и *тритоны*) могут заново отрастить конечности, восстанавливать внутренние органы, нервную систему и даже хрусталик глаза,



На эволюционном дереве позвоночных (челюстноротых) животных хорошо видно, как по мере усложнения снижается потенциал к регенерации во взрослом состоянии у изученных организмов. По: (Brewer, 2018, с изменениями)

— Нет регенерации у взрослых  
— Есть регенерация у взрослых



Этот уникальный организм – не водный монстр и не человек-амфибия, а мексиканская амбистома, или мексиканский аксолотль (*Ambystoma mexicanum*). По сути, это хвостатое земноводное, которое остановилось на стадии личинки и оставило себе жабры вместо того, чтобы отрастить легкие. Несмотря на неотению («затянувшуюся юность»), аксолотль достигает половой зрелости и оставляет такое же «ювенильное» потомство. Аксолотли, как и тритоны и саламандры, обладают высокой способностью к регенерации и могут отращивать утраченные конечности. © CC BY-ND 2.0/ Luke.Larry

благодаря чему они и стали излюбленными объектами в исследованиях регенерации (Song *et al.*, 2010).

У рептилий широко известен феномен регенерации хвоста после его «добровольного» отбрасывания (*ауто-томии*) при защите от хищников. Но такая регенерация, кстати, не совсем настоящая: вновь отросший хвост не будет иметь «нормальной» иннервации, а также позвонков – их место займет удлиненная хрящевая трубка.

Что касается человека, то уже с древних времен было известно о возможности регенерации печени у взрослых – вспомним миф о Прометее и Зевесовом орле. Восстановление этого органа идет путем так называемой *компенсаторной гипертрофии*, за счет увеличения числа или объема клеток. К сожалению, остальные внутренние органы не могут похвастаться такой способностью.

При этом среди млекопитающих есть немногочисленные примеры поистине неординарных способностей к регенерации. К примеру, *домовые мыши* лабораторной линии MRL/MpJ и родственных ей линий. Эти животные умеют восстанавливать сквозные повреждения ушной раковины, а также кожу, суставы и роговицу глаза. Интересно, что такая способность у них возникла спонтанно и изначально не служила критерием отбора при создании линии. Среди возможных причин ее появления – изменения в регуляции клеточного цикла и более слабый воспалительный ответ на повреждение (Heydemann, 2012).

Однако даже выдающиеся таланты этих линейных мышей меркнут по сравнению с достижениями «рекордсменов по регенерации» среди млекопитающих – *иглистых мышей*.

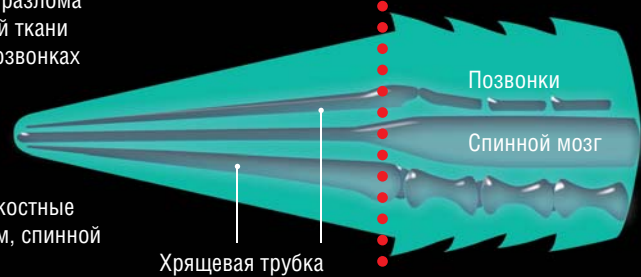
Многие ящерицы способны в качестве отвлекающего маневра отбросить хвост, который часто окрашен более ярко. Отросший хвост имеет обычно другой окрас и форму. Отсутствие полной регенерации хвоста связано с тем, что нервные стволовые клетки ящериц потеряли способность дифференцироваться в полноценные нейроны. И при пересадке гекконам стволовых клеток саламандр в отросших хвостах были обнаружены рабочие нейроны (Sun *et al.*, 2018)

Справа – хвост острохвостой ящерицы (*Uromastix hardwickii*), добыча сокола-лаггара. Индия. © CC BY-SA 2.5/ AshLin



Хвост ящерицы отламывается в результате сильного сокращения мышц в специальных местах разлома в хрящевой и соединительной ткани и нервных дуг в хвостовых позвонках

Место отделения хвоста

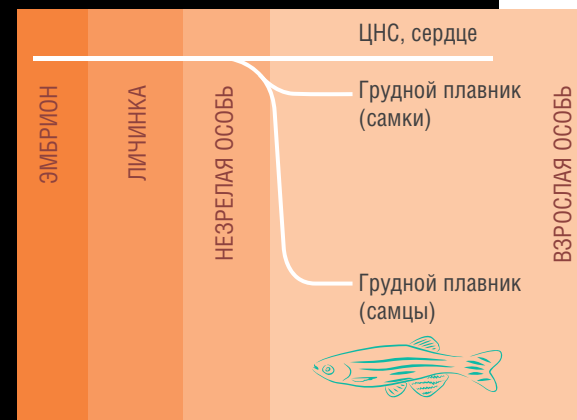


Молодая западная изумрудная ящерица (*Lacerta bilineata*) с не полностью восстановленным хвостом. © CC BY-SA 4.0/ Classiccardinal

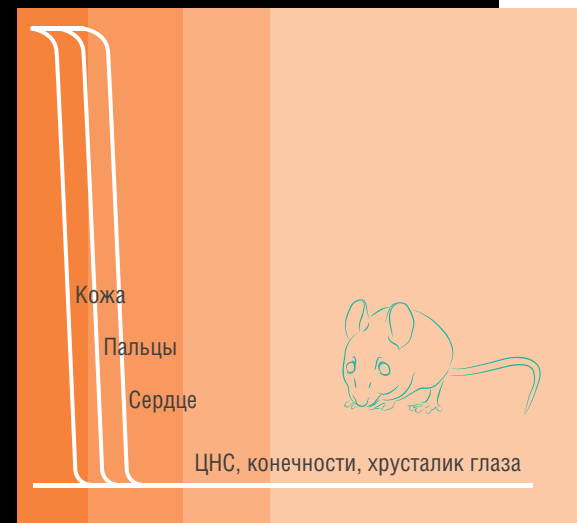
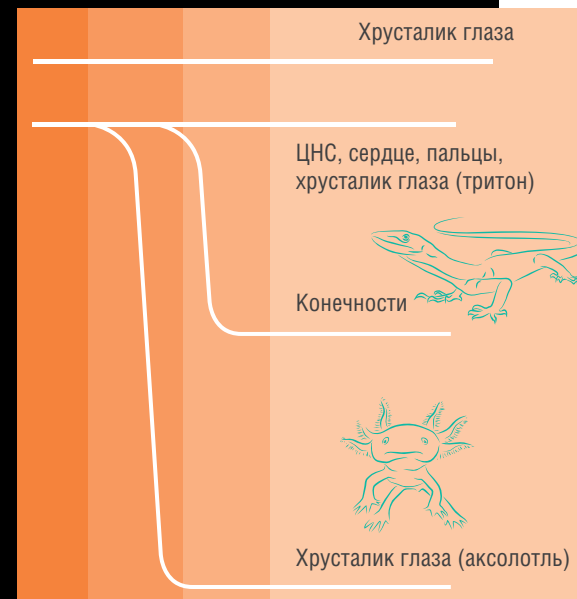
В отросшем хвосте прочные костные позвонки заменяются хрящом, спинной мозг не восстанавливается



СТАДИИ РАЗВИТИЯ



СПОСОБНОСТИ К РЕГЕНЕРАЦИИ



Все началось с хвоста

Иглистых мышей содержат в качестве лабораторных и декоративных животных с начала прошлого века, что неудивительно: эти грызуны активны, любопытны и легко привыкают к людям, которые за ними ухаживают. Однако их поразительные способности к регенерации были замечены всего несколько лет назад.

Все началось с того, что у иглистых мышей было обнаружено очень необычное свойство – аутономия, при которой часть тела отбрасывается в качестве защитной реакции (Seifert *et al.*, 2012). Среди позвоночных аутономия очень редка и обычно выражается в отбрасывании хвоста с переломом позвонков (*истинная аутономия*, как у ящериц) либо потерей шкуры на хвосте (*ложная аутономия*, как у тушканчиков и сонь) (Dubost, Gasc, 1987).

Иглистые мыши также могут отбрасывать хвосты, но, в отличие от рептилий, они у них не восстанавливаются, поэтому поднимать этих животных за хвост, как делают с обычными мышами, – плохая идея (Shargal *et al.*, 1999). Аутономия иглистых мышей заключается в отбрасывании лоскутов кожи на спине, которая сама по себе очень непрочная и может легко порваться, если животное кто-то схватит. Кровотечение при таком повреждении минимально (Pinheiro *et al.*, 2018).

В коже мышей не были найдены какие-то специальные зоны, по которым она бы отделялась, подобно тому как это происходит при отбрасывании кожи у *гекконов* и *сциллов* (Seifert *et al.*, 2012). Ее хрупкость обусловлена особыми свойствами межклеточного матрикса, который, с одной стороны, непрочен и позволяет кожным лоскутам легко отделяться, с другой – способствует заживлению в месте повреждения. Раневая поверхность быстро затягивается эпителием, а затем на ней полностью восстанавливаются волосные фолликулы, железы, мышечный слой и другие составные части кожного покрова.

В результате травмированное место полностью регенерирует без образования рубца. Причем создается впечатление, что во время восстановления оно не доставляет животным какого-либо беспокойства: они продолжают двигаться и питаться как обычно (Seifert *et al.*, 2012).

Способность к регенерации обычно теряется с возрастом. Лучше всего она сохраняется у рыб и амфибий, для которых характерен метаморфоз – глубокая перестройка внутреннего и внешнего строения организма на ранних стадиях индивидуального развития. У млекопитающих во взрослом состоянии способности к регенерации обычно крайне ограничены, и в этом смысле иглистая мышь является исключением. По: (Song *et al.* 2010)

на стр. 52



Критская колючая мышь (*Acomys minous*) – часть живой музейной экспозиции Музея естественной истории Крита. © CC BY-SA 4.0/ C messier

Мышата иглистой мыши, в отличие от детенышей большинства других грызунов, почти сразу после рождения практически готовы к самостоятельной жизни. Для сравнения: однодневные детеныши домового мыши (слева) и иглистой. Фото автора



### ИГЛИСТАЯ МЫШЬ КАК НАУЧНЫЙ «ПАРТНЕР»

Иглистые мыши (род *Acomys*) обитают в Африке, на Ближнем Востоке и в Южной Азии. Свое название (от греч. *асте* – острый наконечник) они получили благодаря жестким заостренным волоскам на спине, напоминающим колючки ежа. У этих грызунов обнаружилось очень много необычных особенностей, что сделало их важными объектами исследования в самых разных научных областях, помимо регенеративной медицины. Во-первых, иглистые мыши – полупустынные животные, адаптированные к жизни в сухом климате и на малопитательном корме. Из-за экономии влаги они выделяют очень концентрированную мочу: уровень мочевины достигает 4,8 м/л – это одни из самых высоких значений среди млекопитающих. Поэтому иглистых мышей используют в исследованиях в области физиологии мочевыделительной системы (Shkolnik, Borut, 1969). Организм этих мелких млекопитающих отличается высокой эффективностью использования питательных веществ. Уровень метаболизма у них на 25–30 % ниже, чем ожидалось с учетом размера, а у вида *A. russatus* – вообще один из самых низких среди грызунов (Degen, 2013). Еще одно следствие жизни на скудном корме – пониженное выделение инсулина в ответ на приемы пищи (Rabinovitch *et al.*, 1975). В результате в неволе, при свободном доступе к жирной высококалорийной пище,



- Социальность, любопытство, быстрое привыкание к человеку
- Высокая способность к регенерации органов и тканей
- Способность к аутомии (кожи, хвоста)
- Рождение небольшого числа зрелых детенышей
- Склонность к ожирению и сахарному диабету
- Выделение концентрированной мочи
- Менструация и долгая беременность

иглистые мыши склонны к развитию ожирения. И не только к нему: на такой диете у животных развивается гипергликемия и гиперплазия *бета*-клеток островков Лангерганса, которые в дальнейшем дегенерируют. Другими словами, у них развивается *сахарный диабет 2-го типа*, что позволяет использовать иглистых мышей в качестве удобной животной модели этой патологии (Shafrir *et al.*, 2006). У иглистых мышей есть еще одна удивительная особенность: это единственные грызуны, у самок которых случается менструация. В конце 11-дневного эстрального цикла у них происходит отторжение *эндометрия* (внутреннего слоя матки), сопровождающееся кровотечением. И это открывает возможности использования иглистых мышей в качестве модели при изучении женской репродуктивной биологии (Bellofiore *et al.*, 2018). Беременность у них длится 39 дней, что значительно дольше, чем у других грызунов. Рождаются покрытые шерстью мышата с открытыми глазами и слуховыми протоками. Их мозг уже достаточно развит, вскоре после

Иглистые мыши широко используются в научных исследованиях благодаря ряду своих биологических особенностей, очень необычных для грызунов, но которые сближают этих животных с человеком. Вверху – золотистая иглистая мышь (*Acomys russatus*). Израиль. © CC BY 2.5/alon rozgovits

появления на свет они способны питаться твердой пищей и могут покидать гнездо, в отличие от детенышей мышей и крыс, неспособных самостоятельно передвигаться после рождения. Поэтому иглистые мыши стали удобным объектом и для исследований развития мозга и нейропластичности, а также в бихевиористике (D'Udine, Alleva, 1988; Cohen *et al.*, 2010)



Успешное заживление раны у взрослой особи каирской иглистой мыши (*Acomys cahirinus*), попавшей в неисправное беговое колесо: через 2, 12, 21 и 50 дней после травмы. По: (Pinheiro et al., 2018). Scientific Figure on ResearchGate

Для выяснения молекулярной основы этого феномена ученые проанализировали *протеом* (совокупность всех произведенных белков) и *транскриптом* (совокупность всех считанных с ДНК молекул РНК, включая белковые «матрицы» и регуляторные РНК) в местах повреждения кожи у иглистой и домашней мыши. В результате были обнаружены значительные видовые различия в активности генов (Brant et al., 2015; Simkin, Seifert, 2018).

По сравнению с домашними мышами, у иглистых в месте ранения снижен уровень молекулярных факторов, провоцирующих воспаление, таких как *цитокины* П6, Cxcl3, Ccl12, Ccl7, П1b. Кстати сказать, различается и состав иммунных клеток: в большом количестве присутствуют противовоспалительные *макрофаги* М2, а их «антиподов» *макрофагов* М1 и *нейтрофилов*, напротив, мало. Все это указывает на уникальные иммунные реакции в месте повреждения (Brant et al., 2015).

Анализ протеома и транскриптома также показал, что в результате повреждения кожи у иглистых мышей активировались гены, связанные с развитием мышц в ходе эмбриогенеза. Таким образом, восстановление

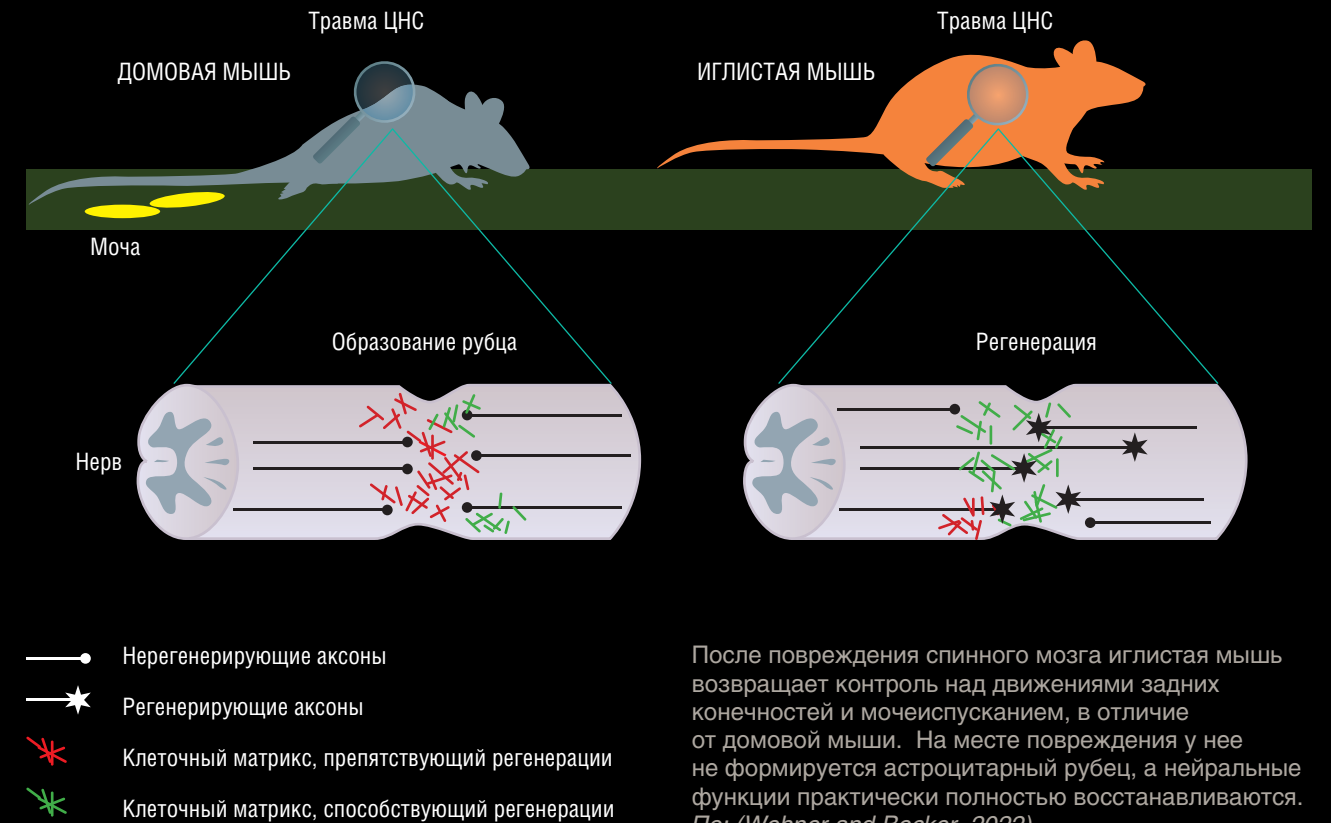
подкожных мышц идет, возможно, по тому же пути, что и при их развитии у плода. У животных был также отмечен активный синтез таких ферментов, как *матричные металлопротеиназы*, участвующих в перестройке межклеточного вещества, а вот производство коллагенов I и III типов, связанных с образованием рубца, оказалось пониженным (Gawriluk et al., 2016).

### Когда «вынесен» мозг...

После открытия аутомии быстро выяснилось, что способности иглистых мышей заживать большие повреждения не ограничиваются кожей. В ходе исследований им травмировали самые разные органы: прокалывали ушные раковины, вводили токсины в мышцы, моделировали инфаркт миокарда, вызывали острое и хроническое повреждение почек. Картина была везде одна и та же: иглистые мыши блестяще справлялись со всеми повреждениями!

Особый интерес с теоретической и практической точек зрения представляет способность иглистых мышей регенерировать нервную систему. Ведь если в отношении способности к регенерации млекопитающие – худшие из худших среди позвоночных, то их нервная система – самая худшая среди всех систем и органов. Так, у человека повреждения центральной нервной системы часто ведут к необратимой потере ее функций, и сегодня в мире живет около 80 млн людей с инвалидностью, полученной из-за травм головного или спинного мозга (Sofroniew, 2014).

Травма центральной нервной системы обычно приводит к развитию *астроцитарного рубца*, который



формируется *астроцитами* – *глиальными* («обслуживающими») клетками мозга. С одной стороны, это защитная реакция, направленная на поддержание оставшихся нервных клеток, с другой – помеха, затрудняющая рост *аксонов* (длинных, проводящих нервные импульсы отростков нейронов) и препятствующая восстановлению функций нервной ткани (Sofroniew, 2014).

Поскольку у иглистых мышей рубцы при регенерации кожи не формируются, было высказано предположение, что астроцитарные рубцы у них также не образуются. Это подтвердилось при изучении травм спинного мозга у данных животных (Streeter et al., 2020).

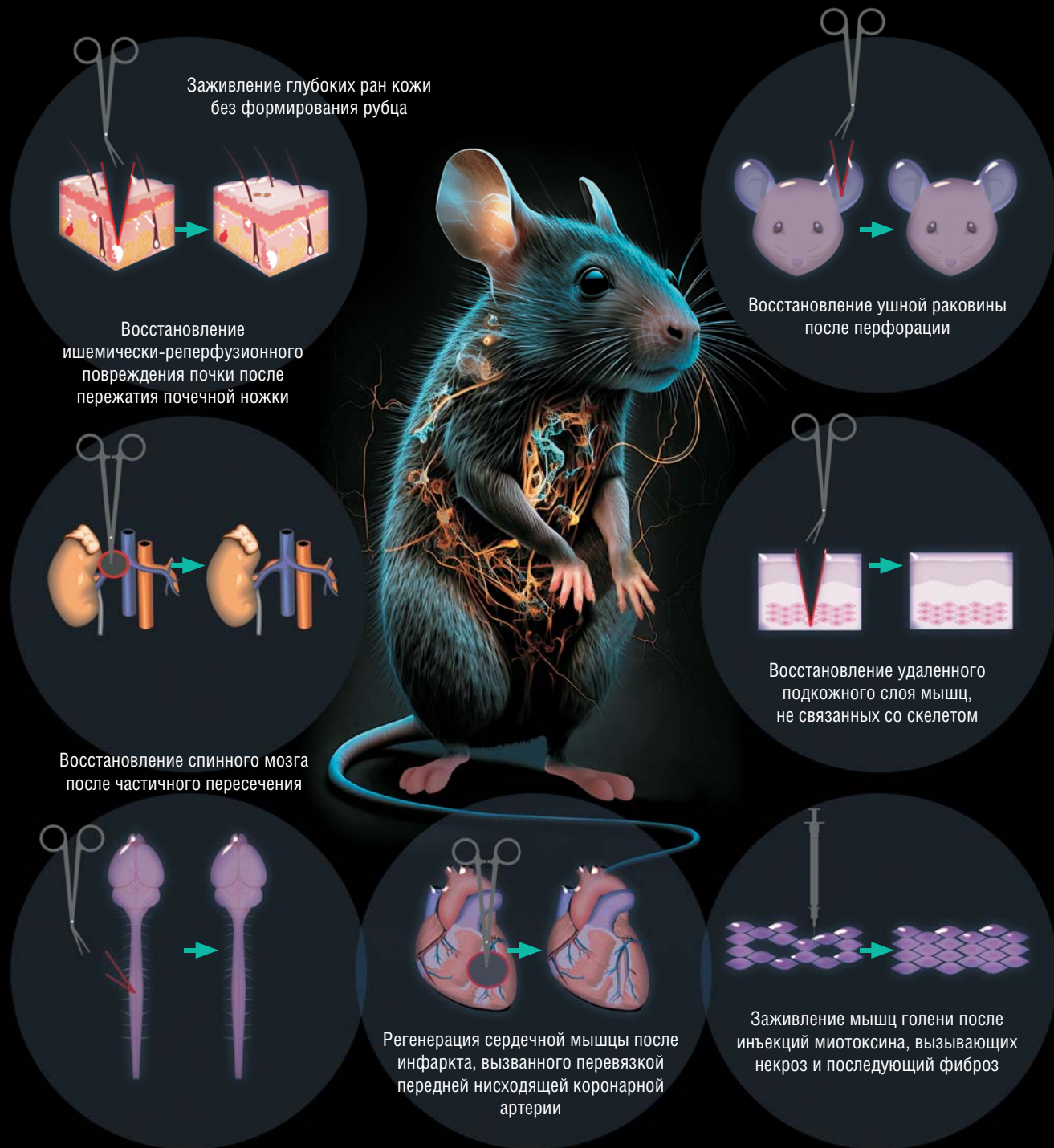
Оказалось, что в ответ на повреждение спинного мозга иглистые мыши демонстрируют уникальный образец активности генов в астроцитах и клетках соединительной ткани (*фибробластах*). Состав межклеточного матрикса в месте повреждения у иглистых мышей также значительно отличается по сравнению с домашними мышами: содержание компонентов, обеспечивающих рост и поддержание новых аксонов, выше, а препятствующих этому, напротив, ниже.

Среди таких первых компонентов – *кератансульфаты*, сульфатированные полисахариды, которые есть

в костной и хрящевой ткани, роговице глаза. В мозге эти химические соединения участвуют в регуляции роста клеточного цитоскелета и поддержании формы клеток, транспорте и хранении нейромедиаторов, посредством которых осуществляется передача нервного импульса, в росте аксонов и образовании новых синапсов.

В месте повреждения спинного мозга у иглистых мышей резко возрастает содержание фермента *b3gnt7* – важнейшего для синтеза кератансульфатов. Ученые задались вопросом: можно ли «приручить» этот фермент, чтобы он работал и в других организмах, облегчая рост новых аксонов и заживление спинальной травмы? Ответ оказался положительным, и первые шаги на этом пути уже сделаны.

Ген *B3GNT7*, кодирующий этот фермент, удалось заставить работать в клетках линии СНО (культуре клеток яичника китайского хомячка). Нейроны человека, которые культивировали на «подложке» из этих клеток, демонстрировали очень активный рост отростков, в том числе аксонов (Nogueira-Rodrigues et al., 2022). Так что ген *B3GNT7* теоретически можно использовать для лечения спинальной травмы.



Заживление глубоких ран кожи без формирования рубца

Восстановление ишемически-реперфузионного повреждения почки после пережатия почечной ножки

Восстановление спинного мозга после частичного пересечения

Регенерация сердечной мышцы после инфаркта, вызванного перевязкой передней нисходящей коронарной артерии

Восстановление ушной раковины после перфорации

Восстановление удаленного подкожного слоя мышц, не связанных со скелетом

Заживление мышц голени после инъекций миотоксина, вызывающих некроз и последующий фиброз

Уникальные для млекопитающего возможности регенерации различных органов и тканей были обнаружены у иглистых мышей в ряде лабораторных исследований по экспериментальному моделированию патологий. Изучение способностей к регенерации у этой группы грызунов продолжается. По: (Sandoval and Maden, 2020)

Хорошая новость в том, что этот ген есть и у человека, но его нужно как-то заставить работать в организме активнее, чем обычно. Для этого дополнительные копии гена *V3GNT7* можно доставлять в место повреждения с помощью *генетических векторов*, к примеру, *аденоассоциированных вирусов*. Работа этих «лишних» генов будет обеспечивать рост новых аксонов и восстановление

Иглистых мышей содержат в качестве домашних питомцев: они чистоплотны, в отличие от многих других грызунов не пахнут, легко приручаются и к тому же при должном уходе могут прожить до 3–8 лет. © CC BY-NC-SA 2.0/Leo Reynolds



функций спинного мозга. Так что открытие генов иглистой мыши, ответственных за регенерацию спинного мозга, может привести к разработке принципиально нового подхода к лечению травм позвоночника – *генной терапии*.

Огромный интерес представляет восстановление головного мозга. Известно, что источником возобновления утраченных клеток могут быть *нейрональные стволовые клетки*, из которых образуются как нейроны, так и обслуживающие глиальные клетки. У взрослых млекопитающих эти клеточные предшественники находятся в двух зонах, расположенных в гиппокампе и боковой стенке желудочков мозга.

Оказалось, что у иглистых мышей в этих зонах в несколько раз больше стволовых и делящихся клеток по сравнению с домовыми мышами. Такая большая численность нейрональных стволовых клеток может говорить о том, что эти грызуны обладают повышенными регенеративными возможностями и в отношении головного мозга, что открывает широкое поле для исследований (Maden *et al.*, 2021).

Сегодня мы знаем, что иглистые мыши могут эффективно восстанавливать обширные повреждения кожи, сердца, почек, скелетной мускулатуры и спинного мозга.

Уникальные иммунные реакции, особое строение межклеточного матрикса, включение «эмбриональных» генов – вот, похоже, те главные особенности, которые позволяют

иглистым мышам легко справляться даже с тяжелыми повреждениями. И в этом смысле они представляют огромный интерес для регенеративной медицины.

Изучение молекулярных механизмов регенерации у этих животных поможет найти гены и сигнальные пути, которые можно будет использовать в качестве мишеней при лечении различных повреждений, и в итоге создать революционные методы лечения травм у человека. Ведь само существование млекопитающих, к которым в ходе эволюции вернулась способность к регенерации, свидетельствует об отсутствии принципиального запрета на нее и для других высокоорганизованных животных. Включая нас с вами.

#### Литература

- Модестов А., Кислова А. Регенерация на кончиках пальцев // *Биомолекула*. 2021. URL: <https://biomolecula.ru/articles/regeneratsiya-na-konchikakh-paltsev>
- Терешина М. Б., Арасланова К. П., Волков С. А. и др. Большой мозг в обмен на регенерацию // *Нейротехнологии будущего: тез. участников конф. «Нейрокампус 2022: старп!» (04–07 сентября 2022 г.)*. 2022. № 1. С. 67–69.
- Haughton C.L., Gawriluk T.R., Seifert A.W. *The Biology and Husbandry of the African Spiny Mouse (Acomys cahirinus) and the Research Uses of a Laboratory Colony* // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2016. V. 55 (1). P. 9–17.
- Maden M., Varholick J.A. *Model systems for regeneration: the spiny mouse, Acomys cahirinus* // *Development*. 2020. V. 147 (4). dev167718.

Публикация подготовлена на основе статьи, опубликованной на портале «Биомолекула» ([biomolecula.ru](https://biomolecula.ru)) в рамках конкурса «Био/мол/текст» – 2022/2023

Автор благодарит своего научного руководителя, сотрудника Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России, канд. биол. наук Г.А. Носова за большую и неизменную поддержку