

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-1-46-53>



Эпиморфная регенерация дистальной фаланги пальца у млекопитающих

Ю.Г. Антропова, Р.Ю. Еремичев, П.И. Макаревич, Н.И. Калинина

Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, 27 к 1, 119192, Москва, Россия

Адрес для переписки: n_i_kalinina@mail.ru

Аннотация

В статье представлены материалы лекции о механизмах регенерации из учебного пособия «Лекции по регенеративной медицине». Рассмотрен пример эпиморфной регенерации у млекопитающих — клеточные механизмы восстановления тканей кончика пальца после ампутации. Эта модель является актуальным объектом исследований, поскольку позволяет изучать механизмы как формирования специализированной временной структуры бластемы, так и последующего морфогенеза, который завершается полноценным восстановлением всех ампутированных тканей.

Ключевые слова: бластема, дедифференцировка, раневой эпидермис, гистолиз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антропова Ю.Г., Еремичев Р.Ю., Макаревич П.И., Калинина Н.И. Эпиморфная регенерация дистальной фаланги пальца у млекопитающих. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(1):46–53. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-1-46-53>

Поступила 01.02.2024

Обработана 13.03.2024

Принята к публикации 19.03.2024

Epimorphic regeneration of mammalian digit tip

Julia G. Antropova, Roman Yu. Eremichev, Pavel I. Makarevich, Natalia I. Kalinina

Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, 27-1,
Lomonosovskiy av., 119192, Moscow, Russia

Correspondence address: n_i_kalinina@mail.ru

Abstract

The article presents lecture materials on regeneration mechanisms from the textbook “Lectures on Regenerative Medicine”. An example of epimorphic regeneration in mammals is considered — the cellular mechanisms of tissue restoration of the fingertip after amputation. This model is a relevant object of research, since it allows us to study the mechanisms of both the formation of a specialized temporary structure of the blastema and subsequent morphogenesis, which ends with the full restoration of all amputated tissues.

Keywords: blastema, dedifferentiation, wound epidermis, histolysis

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

For citation: Antropova J.G., Eremichev R.Yu., Makarevich P.I., Kalinina N.I. Epimorphic regeneration of mammalian digit tip. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(1):46–53. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-1-46-53>

Received 01.02.2024

Revised 13.03.2024

Accepted 19.03.2024

Полноценное восстановление кончика пальца у млекопитающих после травмы или ампутации — одна из наиболее интригующих загадок феномена регенерации. Исторически регенерация конечностей у позвоночных изучалась на животных, демонстрирующих повышенные регенеративные способности: на амфибиях и некоторых видах рыб. Огромный вклад в изучение регенерации амфибий внесли наши отечественные ученые — Л.В. Полежаев, Л.Д. Лиознер и другие. Эти исследования заложили основы для дальнейшего изучения регенерации у млекопитающих, так как в целом процессы, описанные для низших в филогенетическом аспекте классов и видов, в значительной части схожи с таковыми у представителей более сложно организованных таксонов. Однако для регенеративной биомедицины наиболее актуальными являются исследования эпиморфной регенерации у млекопитающих, так как в этом случае возможно провести прямые параллели с регенерацией у человека.

Регенерирующий палец домашней мыши (*Mus musculus*) является основной экспериментальной

моделью для выяснения фундаментальных механизмов регенерации у млекопитающих [1, 2]. Кончик пальца мыши восстанавливается как у новорожденных мышей, так и у взрослых особей. Регенеративно компетентная область представлена дистальным третьим фаланговым элементом (P3) — структурно уникальной костью, которая имеет форму уплощенного конуса с широкой базальной частью, содержащей полость костного мозга, и сужающимся дистальным концом (рис. 1). Кость P3 отделена от эпидермиса ногтя тонким слоем рыхлой соединительной ткани, состоящей из фибробластов и характеризующейся высокой плотностью сосудов и нервов. Второй фаланговый элемент (P2) сочленяется с основанием P3, образуя сустав P2/P3. Ампутация, линия которой проходит через дистальную половину P3, инициирует регенеративный ответ, в то время как ампутация проксимальнее ногтевого ложа приводит к ранозаживлению без эпиморфной регенерации, то есть к фиброзированию с образованием рубца (рис. 1). Эти данные указывают на то, что ногтевое ложе, расположенное в дистальной части

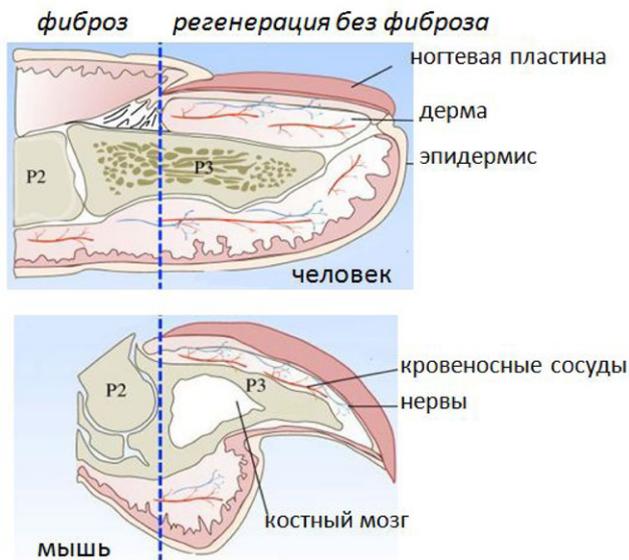


Рис. 1. Схема сагиттальных срезов кончиков пальцев человека и мыши. Пунктирная линия ограничивает область дистальной фаланги, ампутация в пределах которой приводит к эпиморфной регенерации

элемента P3, необходимо для инициации регенерации [3].

В первые часы после ампутации фаланги пальца в зоне образовавшейся раны происходит быстрый каскад последовательных и взаимосвязанных событий. После остановки кровотечения начинается формирование специализированного раневого эпидермиса, идущее параллельно с острой воспалительной реакцией и привлечением иммунокомпетентных клеток в зону поражения. Миграция макрофагов и натуральных киллеров в зону повреждения обуславливает высокую гистолитическую активность и реорганизацию внеклеточного матрикса (ВКМ) в ней. Эти события обеспечивают условия для накопления клеток под эпидермисом раны и формирования бластемы — уникальной структуры, присущей эпиморфной регенерации.

В отличие от некоторых других моделей регенерации, рана после ампутации пальца не подвергается быстрой эпителизации. Вместо этого эпидермис первоначально заживает на боковых участках культи, окружая ее, и инициирует гистолитическую фазу, для которой характерна повышенная активность остеокластов, вызывающая прогрессирующую деградацию культи кости. Эта фаза совпадает по времени с острой воспалительной реакцией и привлечением клеток моноцитарно/макрофагальной линии [4].

Таким образом, происходит так называемая вторичная ампутация с деградацией и последующей секвестрацией части культи в виде отделяющегося фрагмента. При этом открывается полость костного мозга, что, по-видимому, позволяет клеткам-предшественникам стромы костного мозга, включая мезенхимальные стволовые клетки, мигрировать в область формирующейся бластемы.

После вторичной ампутации клетки эпидермиса мигрируют в область над деградированной костью и формируют специализированный раневой эпидермис, который морфологически отличается от многослойного эпителия, типичного для нормального эпителия кожи. Поскольку восстановление зрелой базальной мембраны под таким эпидермисом задерживается, ее отсутствие является индикатором специализированного раневого эпидермиса. Такой эпидермис отличается и от зрелого эпидермиса, расположенного проксимальнее повреждения, и от неэпидермиса, покрывающего рану в случае ампутации проксимальнее регенеративно-компетентной области (на уровне второй фаланги). Экспериментально показано, что специализированный эпидермис раны необходим для направления роста формирующейся бластемы, поддержания клеточной пролиферации и предотвращения преждевременной дифференцировки клеток в ее составе. В исследованиях, в которых экспериментально удалялся раневой эпидермис, регенерация задерживалась до тех пор, пока не происходила эпителизация [5]. Таким образом, специализированный раневой эпидермис необходим для успешной регенерации и может считаться составной частью бластемы.

Гистолитические процессы затрагивают не только культю кости, но и все ткани, прилегающие к раневому эпидермису. Они также подвергаются гистолиту и теряют типичную для них организацию в результате ферментативной деградации ВКМ. Деградация ВКМ достигается кислыми гидролазами и матриксными металлопротеиназами (ММП). Основным источником ММП различных типов являются привлеченные в зону воспаления макрофаги. Важность ММП для гистолита и важность гистолита для успеха регенерации была показана в экспериментах с использованием ингибиторов ММП, воздействие которых блокировало образование бластемы.

По мере гистолиза культы кости и мягких тканей происходит высвобождение фибробластов, шванновских клеток периферических нервов и миобластов, которые частично утрачивают свои фенотипические характеристики, претерпевая так называемую дедифференцировку [6]. Под последней понимают переход из дифференцированного состояния в менее зрелое посредством ядерного перепрограммирования с утратой специализированных структур и функций.

Механизмы дедифференцировки представляют собой сложный и на сегодняшний день недостаточно изученный процесс, включающий эпигенетическое перепрограммирование. Оно подавляет транскрипцию генов дифференцировки, активируя при этом транскрипцию генов, связанных со стволовостью. Ингибирование этих транскрипционных изменений актиномицином D не влияет на гистолиз, но предотвращает или замедляет дедифференцировку, приводя к нарушению и/или задержке регенерации. Интересно, что дедифференцированные клетки продуцируют специфический по составу ВКМ, в котором снижено содержание коллагена 1-го типа, а содержание коллагена 3-го типа, фибронектина, тенасцина и гиалуроната, напротив, повышено.

Воздействие протеаз нарушает контакты между молекулами ВКМ и интегриновыми рецепторами клеток, что приводит к изменению формы клеток и реорганизации актинового цитоскелета с параллельной активацией эпигенетического перепрограммирования. Среди генов, обуславливающих дедифференцированное состояние, внимания заслуживают активируемые во время формирования бластемы, это *Msx*, *Nrad*, *Rfrng* и *Notch* и другие.

Таким образом, после ампутации дистальной части третьей фаланги пальца происходит остановка кровотечения, привлечение иммунокомпетентных клеток, формирование раневого эпидермиса, гистолиз тканей с деградацией ВКМ, вторичная ампутация, локальная дедифференцировка клеток, а также их миграция и пролиферация. Все эти события предшествуют образованию бластемы как таковой, увеличению ее объема и последующему морфогенезу.

Одним из фундаментальных вопросов, связанных с регенеративным ответом, является определение источника и дифференцировочного потенциала клеток-предшественников, кото-

рые формируют бластему и дают начало регенерирующим тканям. Исторически считалось, что бластема представляет собой совокупность способных к пролиферации, гомогенных и по умолчанию плюрипотентных клеток, что было основано на изучении морфологии клеток регенерирующей конечности тритона. Однако недавние исследования регенерации кончика пальца мыши с использованием отслеживания происхождения, миграции и судьбы клеток с помощью специфических трансгенных маркеров (genetic tracing), а также транскриптомного анализа одиночных клеток бластемы показали, что эта структура состоит из множества клеток, которые имеют гетерогенное происхождение. Так, среди клеток бластемы были обнаружены клетки, несущие специфические маркеры эндотелиальных, гладкомышечных клеток, перicyтов, шванновских клеток, клеток макрофагальной/моноцитарной линии, лимфоцитов, преостеокластов, а также различных типов мезенхимальных клеток, включая остеобласты [7, 8]. Хотя этот список типов клеток и маркеров достаточно обширен, оказалось, что 80–85% клеток бластемы представлено мезенхимальными клетками, несущими рецептор фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFR- α) (рис. 2).

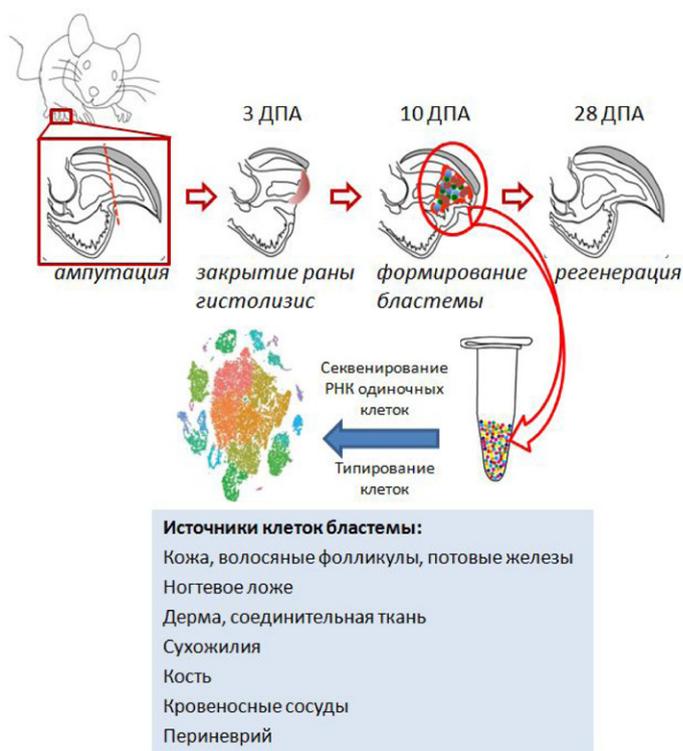


Рис. 2. Регенерация кончика пальца мыши посредством формирования бластемы. ДПА — дни после ампутации

Являются ли клетки бластемы плюрипотентными по своей природе или существуют ограничения их дифференцировочного потенциала, то есть «помнят» ли клетки бластемы свое происхождение и дифференцируются ли только в те типы клеток, из которых они произошли? Предыдущие исследования на мышах по отслеживанию генетических маркеров с использованием экспрессии репортеров, специфичных для определенного типа клеток, показали, что часть клеток бластемы имеет ограниченный потенциал для дифференцировки. Так, дедифференцированные эпидермальные клетки дают начало только эпидермису, в то время как дедифференцированные эндотелиальные клетки способны быть источником только зрелого эндотелия кровеносных сосудов, тем самым сохраняя приверженность своему изначальному дифферону. Подобные исследования демонстрируют, что далеко не все клетки бластемы млекопитающих являются плюрипотентными, как изначально полагали. Более вероятно, что плюрипотентные клетки составляют относительное меньшинство в бластеме, а большая ее часть представлена унипотентными клетками.

К настоящему времени у млекопитающих определены три источника клеток, составляющих бластему. Во-первых, это тканевые резидентные стволовые клетки. Во-вторых, клетки бластемы могут возникать вследствие дедифференцировки — т.е. реверсии дифференцированного состояния с образованием делящейся клетки, которая выступает в роли клетки-предшественника. Третьим источником составляющих бластему клеток являются рекрутированные из кровотока иммунокомпетентные клетки. Однако вопрос о том, какие именно клетки непосредственно станут источником регенерирующих тканей, а какие необходимы для создания локального микроокружения за счет продукции сигнальных факторов, пока остается не до конца изученным.

Созревание бластемы характеризуется началом остеогенной дифференцировки, которое прогрессирует от проксимального до дистального отделов. При этом новая кость образуется путем *прямой оссификации*. В этом заключается основное отличие регенерации кости от ее формирования в онтогенезе, где происходит *непрямая оссификация* через стадию хряща. Это важно упомянуть в связи с тем обстоятельством, что исследователи часто пытаются провести параллели между эмбриогенезом и регенерацией. Однако, хотя

некоторые механизмы, очевидно, схожи, пример образования кости показывает, что в случае регенерации, а также при восстановлении после травм образование новой кости идет по «взрослому», а не «эмбриональному» сценарию [9].

Регенерация кости происходит быстро, когда остеобласты формируют временную структуру — *остеоид*, который впоследствии превращается в костный матрикс, образуя ткань кости. Эта замещающая остеоид кость характеризуется многочисленными трабекулярными пространствами, которые позволяют отличить ее от культуры. Однако со временем плотность кости увеличивается, а трабекулярные пространства становятся меньше. Несмотря на это ремоделирование, кость регенерированного кончика пальца имеет существенные гистологические отличия от нативной [10]. Наряду с формированием кости рыхлая соединительная ткань дермы и сосудистая сеть также регенерируют, что, в конечном итоге, приводит к восстановлению морфологии кончика пальца. Отмечается, что этот процесс полностью завершается к 4–5-й неделе после ампутации. В некоторых исследованиях отмечено, что у новорожденных мышей процесс эпиморфной регенерации завершается значительно быстрее, уже через 2–3 недели.

Таким образом, эпиморфная регенерация дистальной фаланги пальца, начиная с самого раннего этапа образования раневого эпидермиса, формирования и созревания бластемы до финальной дифференцировки и морфогенеза, представляет собой череду взаимосвязанных процессов. Зададимся вопросом: какие сигнальные пути участвуют в координации и регуляции этого многоэтапного и сложного события?

Учитывая, что при ампутации проксимальнее ногтевого ложа не происходит регенеративного ответа, можно предположить, что мезенхима ногтевого ложа является источником PDGFR- α -экспрессирующих клеток, которые уже пребывают в «праймированном», заранее индуцированном состоянии, и именно они инициируют закладку бластемы и вносят непосредственный вклад в ее формирование. Однако недавние исследования показали, что ногтевое ложе является скорее *сигнальным центром*, продуцирующим совокупность регуляторных молекул преимущественно белковой и пептидной природы. В ряде исследований показано, что активность канонического пути Wnt необходима

для дифференцировки стволовых клеток ногтя как в нормальных условиях, так и при регенерации после ампутации. Активация WNT необходима для экспрессии клетками бластемы FGF, BMP и других ростовых факторов, пролиферации этих и последующей иннервации бластемы. Показано, что LGR6 — агонист сигнального пути WNT — ускоряет регенерацию. В экспериментах по трансплантации фрагментов ногтевого ложа в нерегенерирующий ампутированный палец мыши (например, при операциях проксимальнее ногтевого ложа) наблюдалось эктопическое формирование кости вместо обычного в таких случаях фиброзного рубца.

Раневой эпидермис также может служить источником факторов, необходимых для формирования и созревания бластемы. Так, у амфибий было многократно показано, что формирование апикальной эктодермальной шапочки имеет критическое влияние на регенерацию конечности. Поэтому логично было предположить, что раневой эпидермис у млекопитающих играет не менее важную роль. Так, например, в недавних исследованиях было показано, что фактор роста стромы (stromal derived factor 1-alfa, SDF-1 α) экспрессируется клетками раневого эпидермиса, а в бластеме экспрессируются оба рецептора к этому фактору. Под влиянием антагониста этих рецепторов формирование бластемы нарушается и подавляется восстановление кости. Напротив, при эктопическом внесении SDF-1 α после ампутации по регенеративно некомпетентной области (проксимальнее ногтевого ложа) были отмечены признаки частичного регенеративного ответа. Исследования влияния раневого эпидермиса на формирование бластемы продолжаются и, скорее всего, приведут к расширению списка сигнальных молекул, необходимых и, возможно, достаточных для активации направленной регенерации пальца.

Есть еще один ключевой фактор, который оказывает регулирующее воздействие на ход процесса регенерации, — периферическая иннервация, в частности клетки, входящие в состав нервного волокна. В экспериментах на амфибиях было установлено, что хирургическая денервация до ампутации приводила к отсутствию регенеративного ответа. Были получены доказательства того, что периферические нервные волокна оказывают стимулирующее воздействие на бластему посредством секреции таких FGF, ряда представителей семейства BMP, нейрегулина и других. Похожие эксперименты для изуче-

ния влияния периферических нервных волокон были также проведены и у млекопитающих. Денервация, предшествующая ампутации пальца мыши, приводила к заметному замедлению ранозаживления, подавляла рост бластемы и препятствовала формированию кости.

Для того чтобы понять, каким образом периферические нервы оказывают регулирующее влияние на процесс регенерации, также была использована методика генетического трейсинга клеточных линий. Было показано, что в бластеме регенерирующего пальца присутствуют Sox2-позитивные клетки, источником которых являются дедифференцированные шванновские клетки [11]. В условиях денервации конечности перед ампутацией таких клеток в бластеме обнаружено не было, при этом отмечалось значительное замедление пролиферации мезенхимального компартмента бластемы и отсутствие формирования нового регенерированного фрагмента кости. И, напротив, при введении в область ампутации после предварительной денервации культивируемых Sox2-позитивных клеток регенеративные процессы восстанавливались.

Для понимания механизма влияния шванновских клеток на формирование и созревание бластемы была проведена серия экспериментов с использованием протеомного и транскриптомного анализа. При этом был установлен ряд факторов (PDGF-AA, онкостатин M и др.), выделяемых шванновскими клетками, которые оказывают паракринное влияние на мезенхимальные клетки бластемы, вызывая их миграцию и пролиферацию [12]. Эти исследования продолжаются, и список всех регулирующих факторов еще предстоит дополнить по их итогам.

В недавних исследованиях было показано, что поврежденные в ходе ампутации периферические нервы являются источником мезенхимальных предшественников. Это было выявлено с помощью методов трейсинга клеточных линий и транскриптомного анализа. Клетки, входящие в состав нервных волокон, составляли отдельный пул клеток, но не являлись шванновскими клетками или нейронами и имели маркеры мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а при культивировании они проявляли типичную для МСК способность к адипо-, хондро- и остеогенной дифференцировке. Было четко показано, что данные клетки мезенхимальной природы мигрируют в бластему млекопитающих

из поврежденных нервов и вносят свой вклад в дальнейшее формирование кости и дермы в регенерирующей конечности [13].

Таким образом, периферическая иннервация вносит существенный вклад в регенерацию у млекопитающих посредством двух взаимодополняющих механизмов: секретирова регуляторные факторы дедифференцированными шванновскими клетками в локальное микроокружение бластемы и являясь источником мезенхимальных предшественников, способных дифференцироваться в регенерирующие ткани.

Говоря о регуляции развития бластемы и ее дальнейшей дифференцировки, следует отметить ключевую роль васкуляризации. В одном из исследований было показано, что динамические изменения напряжения кислорода имеют решающее значение для регенеративного ответа. Установлено, что мышьяная бластема на начальных стадиях формирования гипоксична в силу своей аваскулярности, а многие клетки в ее составе экспрессируют антиангиогенный фактор PEDF. Экзогенное внесение VEGF-A или BMP9 в ткани регенерирующего кончика пальца приводило к преждевременному прорастанию кровеносных сосудов в бластему и подавлению регенерации. Кроме того, вызванное BMP9 ингибирование регенерации может быть устранено с помощью экзогенно вносимого антиангиогенного фактора роста пигментного эпителия (PEDF). В этих исследованиях также было отмечено, что инициация остеогенеза, т.е. начало дифференцировки клеток бластемы, совпадает с индукцией экспрессии VEGF-A. В совокупности эти результаты показывают, что во время регенерации дистальной фаланги у млекопитающих ангиогенез играет важную роль в координации образования и созревания бластемы, а значит, и исхода всей регенерации.

Подводя итог изложенному выше, можно утверждать, что бластема является основной временно существующей структурой, которая определяет осуществление полноценной регенерации либо ее отсутствие и последующее замещение утраченных тканей фиброзным рубцом. Огромный массив знаний об эпиморфной регенерации, который был накоплен за столетия исследований на животных, имеющих повышенные регенеративные способности, начиная от кишечнорастных, плоских червей и амфибий, является ценным для понимания молекулярно-клеточных механизмов регенерации. Однако именно исследования регенерации у млекопитающих позволяют понять, почему в их случае регенерация имеет ограниченный потенциал, а также выработать стратегии влияния на регенеративные процессы и возможные терапевтические подходы для повреждений, требующих регенерации. Несмотря на значительный прогресс в этой области, остается целый ряд вопросов, которые еще не до конца разрешены. Что именно является фактором, иницирующим формирование бластемы? Каковы прочие источники клеток бластемы помимо уже найденных? Какие из клеток бластемы являются унипотентными или плюрипотентными? Что именно составляет сигнальный центр, регулирующий каскад событий при формировании и созревании бластемы? Каковы все факторы, секретироваемые сигнальными центрами, направляющими регенерацию? Имеют ли ткани в конечности, ампутированной проксимальнее ногтевого ложа, регенеративный потенциал и как можно на него повлиять?

Этот список можно продолжать, однако очевидно, что актуальность данных исследований не подлежит сомнению, так как дает инструменты для терапевтических подходов и использованию достижений регенеративной биомедицины в клинической практике.

Литература

1. Fernando WA, Leininger E, Simkin J, Li N, Malcom CA, Sathyamoorthi S, et al. Wound healing and blastema formation in regenerating digit tips of adult mice. *Dev. Biol.* 2011;350:301–310.
2. Simkin J, Han M, Yu L, Yan M, Muneoka K. The mouse digit tip: from wound healing to regeneration. *Methods Mol. Biol.* 2013;1037:419–435.
3. Takeo M, Chou WC, Sun Q, Lee W, Rabbani P, Loomis C, et al. Wnt activation in nail epithelium couples nail growth to digit regeneration. *Nature.* 2013;499:228–232.
4. Simkin J, Sammarco MC, Marrero L, Dawson LA, Yan M, Tucker C, et al. Macrophages are required to coordinate mouse digit tip regeneration. *Development.* 2017;144:3907–3916.

5. Simkin J, Sammarco MC, Dawson LA, Tucker C, Taylor LJ, Van Meter K, Muneoka K. Epidermal closure regulates histolysis during mammalian (*Mus*) digit regeneration. *Regeneration*. 2015;2:106–119.
6. Lehoczky JA, Robert B, Tabin CJ. Mouse digit tip regeneration is mediated by fate-restricted progenitor cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011;108(20):609–614.
7. Storer MA, Mahmud N, Karamboulas K, Borrett MJ, Yuzwa SA, Gont A, et al. Acquisition of a unique mesenchymal precursor-like blastema state underlies successful adult mammalian digit tip regeneration. *Dev. Cell*. 2020;52:1–16.
8. Johnson GL, Masias EJ, Lehoczky JA. Cellular heterogeneity and lineage restriction during mouse digit tip regeneration at single-cell resolution. *Dev. Cell*. 2020;2:525–540.
9. Dawson LA, Yu L, Yan M, Marrero L, Schanes PP, Dolan C, et al. The periosteal requirement and temporal dynamics of BMP2-induced middle phalanx regeneration in adult mice. *Regeneration*. 2017;4:140–150.
10. Dawson LA, Schanes PP, Kim P, Imholt FM, Qureshi O, Dolan CP, et al. Blastema formation and periosteal ossification in the regenerating adult mouse digit. *Wound Repair Regen*. 2018; 26:263–273.
11. Carr MJ, Toma JS, Johnston APW, Steadman PE, Yuzwa SA, Mahmud N, et al. Mesenchymal precursor cells in adult nerves contribute to mammalian tissue repair and regeneration. *Cell Stem Cell*. 2019;24:240–256.
12. Johnston AP, Yuzwa SA, Carr MJ, Mahmud N, Storer MA, Krause MP, et al. Dedifferentiated Schwann cell precursors secreting paracrine factors are required for regeneration of the mammalian digit tip. *Cell Stem Cell*. 2016;19:433–448.
13. Rinkevich Y, Montoro DT, Muhonen E, Walmsley GG, Lo D, Hasegawa M, et al. Clonal analysis reveals nerve-dependent and independent roles on mammalian hind limb tissue maintenance and regeneration. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014;111:9846–9851.

Об авторах

Антропова Юлия Георгиевна — к.б.н., с.н.с. лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Еремичев Роман Юрьевич — к.м.н., м.н.с. лаборатории генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Макаревич Павел Игоревич — д.м.н., заведующий лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Калинина Наталья Игоревна — к.б.н., в.н.с. лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Authors

Julia G. Antropova — Ph.D. in Biology, senior research scientist, Laboratory of Gene and Cell Technologies, Biochemistry and Regenerative Medicine Chair, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Roman Yu. Eremichev — M.D., Ph.D., junior research scientist, Laboratory of Gene and Cell Therapy, Center of Regenerative Medicine, Medical Scientific and Educational Institute Lomonosov Moscow State University.

Pavel I. Makarevich — M.D., D.Sc., Head of the Laboratory of Gene and Cell Therapy, Medical Scientific and Educational Institute Lomonosov Moscow State University.

Natalia I. Kalinina — Ph.D. in Biology, leading research scientist, Laboratory of Gene and Cell Technologies, Biochemistry and Regenerative Medicine Chair, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.