

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642493>

EDN: IYGTDR

Особенности эпиморфной регенерации дистальной фаланги пальца у иглистых мышей (*Acomys cahirinus*)

Ю.Г. Антропова¹, А.А. Шилова¹, Р.Ю. Еремичев¹, В.А. Скрибицкий^{2,3},
К.Е. Шпакова^{2,3}, Ю.А. Финогонова³, А.А. Касьянов², А.А. Липенгольц^{2,3},
В.С. Попов¹, П.И. Макаревич¹, Н.И. Калинина¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия;

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Восстановление концевой фаланги пальца у взрослых млекопитающих представляет собой редкий пример полноценной регенерации без развития фиброза. Иглистые мыши рода *Acomys* способны к восстановлению многих тканей, включая эпидермис и мышцы, без формирования рубца. Однако способность *Acomys cahirinus* к полноценному восстановлению концевой фаланги пальца не известна.

Цель — оценить динамику восстановления концевой фаланги пальца после ампутации у иглистых мышей.

Методы. Динамику регенерации концевых фаланг пальцев у мышей *Mus musculus* и *A. cahirinus* оценивали в течение 28 дней после ампутации. Для моделирования эпиморфной регенерации посредством формирования бластемы ампутацию концевой фаланги проводили дистальнее ногтевого ложа. Для моделирования повреждения, завершающегося формированием фиброзного рубца, ампутацию проводили проксимальнее ногтевого ложа. Восстановление оценивали визуально, с использованием микрокомпьютерной томографии, а также на основании результатов гистологического исследования.

Результаты. В отличие от *M. musculus*, демонстрирующих полноценное восстановление всего тканевого состава после ампутации дистальной фаланги пальца, у *A. cahirinus* этого не происходит. У *A. cahirinus* после ампутации дистальнее ногтевого ложа наблюдается укорочение пальцев и их деформация по типу «барабанных палочек». Гистологический анализ показал, что у иглистых мышей увеличивается объём костной ткани в повреждённой фаланге. С помощью микрокомпьютерной томографии установлено, что повреждённая при ампутации кость подвергается лизису вплоть до полной деградации, а гипертрофия происходит в кости следующей фаланги повреждённого пальца, расположенной проксимальнее плоскости ампутации.

Заключение. У *A. cahirinus* не происходит полноценного восстановления пальца после ампутации дистальной фаланги. Возможно, это обусловлено чрезмерным лизисом повреждённой кости, а также недостаточным формированием бластемы в участке повреждения.

Ключевые слова: регенерация; фиброз; остеогенез.

Как цитировать:

Антропова Ю.Г., Шилова А.А., Еремичев Р.Ю., Скрибицкий В.А., Шпакова К.Е., Финогонова Ю.А., Касьянов А.А., Липенгольц А.А., Попов В.С., Макаревич П.И., Калинина Н.И. Особенности эпиморфной регенерации дистальной фаланги пальца у иглистых мышей (*Acomys cahirinus*) // Морфология. 2025. Т. 163, № 4. С. 316–326. DOI: 10.17816/morph.642493 EDN: IYGTDR

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642493>

EDN: IYGTDR

Characteristics of Epimorphic Regeneration of the Distal Phalanx in Spiny Mice (*Acomys cahirinus*)

Yulia G. Antropova¹, Alena A. Shilova¹, Roman Yu. Eremichev¹, Vsevolod A. Skribitsky^{2,3}, Kristina E. Shpakova^{2,3}, Yulia A. Finogenova³, Anton A. Kasyanov², Alexey A. Lipengolts^{2,3}, Vladimir S. Popov¹, Pavel I. Makarevich¹, Natalia I. Kalinina¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Regeneration of the distal phalanx in adult mammals is a rare example of complete tissue restoration without fibrosis. Spiny mice of the genus *Acomys* are capable of regenerating multiple tissues, including epidermis and muscle, without scar formation. However, the ability of *Acomys cahirinus* to fully regenerate the distal phalanx remains unknown.

AIM: The work aimed to assess distal phalanx regeneration after amputation in spiny mice.

METHODS: Distal phalanx regeneration in *Mus musculus* and *A. cahirinus* was evaluated over 28 days after amputation. The distal phalanx was amputated distal to the nail bed to model epimorphic regeneration via blastema formation. Amputation proximal to the nail bed was performed to model injury leading to fibrotic scar formation. Recovery was assessed visually, by micro-computed tomography, and histologically.

RESULTS: Unlike *M. musculus*, which showed complete restoration of all tissue components after distal phalanx amputation, *A. cahirinus* failed to achieve full regeneration. Following amputations distal to the nail bed, *A. cahirinus* exhibited digital shortening and clubbing. Histological analysis demonstrated an increase in bone tissue volume within the damaged phalanx in spiny mice. Micro-computed tomography revealed that the bone damaged by amputation underwent lysis up to complete degradation, with bone hypertrophy in the next phalanx of the injured digit, located proximal to the amputation plane.

CONCLUSION: *A. cahirinus* does not exhibit complete digit regeneration after distal phalanx amputation. This outcome could be attributed to excessive lysis of the damaged bone and insufficient blastema formation at the site of injury.

Keywords: regeneration; fibrosis; osteogenesis.

To cite this article:

Antropova YuG, Shilova AA, Eremichev RYu, Skribitsky VA, Shpakova KE, Finogenova YuA, Kasyanov AA, Lipengolts AA, Popov VS, Makarevich PI, Kalinina NI. Characteristics of Epimorphic Regeneration of the Distal Phalanx in Spiny Mice (*Acomys cahirinus*). *Morphology*. 2025;163(4):316–326. DOI: 10.17816/morph.642493 EDN: IYGTDR

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.642493>

EDN: IYGTDR

刺鼠(*Acomys cahirinus*)远端指骨的芽基样再生特征

Yulia G. Antropova¹, Alena A. Shilova¹, Roman Yu. Eremichev¹, Vsevolod A. Skribitsky^{2,3}, Kristina E. Shpakova^{2,3}, Yulia A. Finogenova³, Anton A. Kasyanov², Alexey A. Lipengolts^{2,3}, Vladimir S. Popov¹, Pavel I. Makarevich¹, Natalia I. Kalinina¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

摘要

论证。在成年哺乳动物中，远端指骨的再生是罕见的无纤维化的完整再生实例。刺鼠属 *Acomys* 能够在无瘢痕的情况下修复包括表皮和肌肉在内的多种组织。然而，*Acomys cahirinus* 是否具备完全恢复远端指骨的能力尚不清楚。

目的。本研究旨在评估刺鼠属在远端指骨截除后的再生动态。

方法。对 *Mus musculus* 和 *A. cahirinus* 的指末节再生动态在截肢后28天内进行了评估。为模拟通过芽基形成的表型样再生，将截肢平面设在甲床远端。为模拟最终以纤维性瘢痕形成结束的损伤，将截肢平面设在甲床近端。通过肉眼观察、微型计算机断层扫描及组织学分析评估再生情况。

结果。与 *M. musculus* 在远端截肢后能够实现所有组织成分的完整再生不同，*A. cahirinus* 并未表现出完全恢复。在 *A. cahirinus* 中，甲床远端截肢导致手指缩短并出现类似“杵状指”的畸形。组织学显示损伤指骨内骨组织体积增加。微型计算机断层扫描结果显示：截肢损伤的骨骼发生溶解，直至完全降解，而肥大出现在位于截肢平面近端的下一节指骨。

结论。*A. cahirinus* 在远端指骨截肢后未能实现完整再生。这可能与损伤骨的过度溶解及损伤部位芽基形成不足有关。

关键词：再生；纤维化；成骨。

To cite this article:

Antropova YuG, Shilova AA, Eremichev RYu, Skribitsky VA, Shpakova KE, Finogenova YuA, Kasyanov AA, Lipengolts AA, Popov VS, Makarevich PI, Kalinina NI. 刺鼠(*Acomys cahirinus*)远端指骨的芽基样再生特征. *Morphology*. 2025;163(4):316–326. DOI: 10.17816/morph.642493 EDN: IYGTDR

收到: 03.12.2024

接受: 03.05.2025

发布日期: 28.07.2025

ОБОСНОВАНИЕ

У большинства млекопитающих, включая человека, редким примером комплексной регенерации тканей без развития фиброза является восстановление дистального фрагмента концевой фаланги пальца. Ампутация кончика фаланги дистальнее ногтевого ложа вызывает специализированную реакцию заживления ран, заканчивающуюся образованием массы недифференцированных пролиферирующих клеток — бластемы [1]. В процессе такого заживления происходит закрытие участка повреждения раневым эпидермисом, частичная деградация тканей культи иммунными клетками, а также утрата клеточной специализации в регенерирующих тканях, которая происходит под влиянием молекулярных сигналов клеток ногтевого ложа [2, 3]. Образование бластемы завершается дифференцировкой её клеток и формированием регенерирующих тканей, в результате чего полностью восстанавливается весь тканевой комплекс концевой фаланги пальца, включая кость, мышцы, жировую ткань и эпидермис [4]. В случае ампутации выше (проксимальнее) ногтевого ложа формирования бластемы не происходит, а восстановление фаланги идёт по репаративному типу, с отложением плотной слоистой фиброзной ткани [5].

Иглистые мыши (животные рода *Acomys*) представляют собой перспективную модель для изучения механизмов предотвращения фиброза, поскольку обладают способностью к полноценному восстановлению тканей и органов, включая кожу, миокард и почки, без формирования рубцовой ткани. В большинстве случаев регенерации тканей у иглистых мышей предшествует образование бластемы [6, 7].

Мы предположили, что у *Acomys cahirinus* восстановление фаланги пальца после ампутации дистальнее ногтевого ложа будет происходить быстрее, чем у *Mus musculus*. А при ампутации проксимальнее ногтевого ложа, которая у *M. musculus* завершается формированием фиброза, у *A. cahirinus* возможна полноценная регенерация.

Цель — провести сравнительную оценку динамики восстановления концевой фаланги пальца после ампутации у иглистых мышей (*A. cahirinus*) и домовых мышей (*M. musculus*).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одноцентровое проспективное выборочное рандомизированное контролируемое неослепленное исследование.

Критерии соответствия

Исследование проведено на самках мышей в возрасте 8–16 недель: *M. musculus* — линия C57/B6, $n=21$, вес 20–25 г; *A. cahirinus* — $n=21$, вес 25–30 г. Все животные

собственного разведения лаборатории трансляционной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова. Животных содержали в стандартных условиях вивария.

Продолжительность исследования

Исследование проведено на 3, 7, 10, 14, 21, 28 и 56 суток после ампутации для сравнения динамики восстановления концевой фаланги пальца у иглистых мышей (*A. cahirinus*) и домовых мышей (*M. musculus*).

Описание вмешательства

В данном исследовании мы использовали модель регенерации фаланги пальца после ампутации. Мышей наркотизировали смесью изофлурана (2%; Laboratories Karizoo, Испания) и кислорода (93%), подаваемой в маску с помощью установки, включающей испаритель V3000 Parkland Scientific (Parkland Scientific Inc., США) и концентратор кислорода Oxygen Concentrator Nuvo Lite 525 (Nidek Medical Products Inc., США). Выполняли ампутацию концевых фаланг 2, 3 и 4 пальцев на обеих задних конечностях, дистальнее или проксимальнее ногтевого ложа согласно методике, описанной ранее [5]. Мышей обезболивали с помощью подкожного введения мелоксикама в дозе 1 мг/кг перед операцией и ежедневно в течение трёх суток после операции.

На 3, 7, 10, 14, 21, 28 и 56 суток после ампутации проводили эвтаназию в CO₂-камере. Повреждённые пальцы анализировали с помощью стереомикроскопа Leica MZ95 (Leica Microsystems, Германия), микрокомпьютерной томографии, а также гистологического окрашивания. В качестве контроля использовали животных того же возраста и массы с неповреждёнными конечностями (группа интактного контроля).

Микрокомпьютерная томография

Трёхмерные изображения костей пальцев спустя 3, 7, 10, 14, 21 и 28 дней после повреждения получены с помощью томографа MiLabs VECTOR 6 (MiLabs B.V., Нидерланды). Сканирование проводили в режиме Ultra focus, предназначенном для визуализации мелких объектов. Использовали следующие параметры: напряжение 55 кВ, сила тока 0,21 мА, время экспозиции в одной плоскости 75 мс, угол поворота источника 0,2°. Реконструкцию изображений проводили с помощью программного обеспечения MiLabs Rec 12.00 (MiLabs B.V., Нидерланды) с размером вокселя 20 мкм. Для обработки и анализа изображений использовали программное обеспечение RadiAnt DICOM Viewer 2024.1 (Medixant, Польша).

Гистологический анализ

Для проведения гистологического анализа пальцы помещали в 10% нейтральный забуференный формалин на 48 часов при комнатной температуре. Декальцинацию проводили в 0,5М ЭДТА (pH 7) в течение 14 дней при постоянном перемешивании, декальцинирующий раствор сменяли каждые 24 часа. По завершении декальцинации образцы отмывали в фосфатно-солевом буфере, помещали в раствор полиатомных спиртов Tissue-tek O.C.T. Compound (Sakura Inc., Япония) и замораживали в парах жидкого азота. Для дальнейшего анализа готовили криосрезы пальцев на микротоме-криостате KD-3000 (Kedee, Китай). Срезы окрашивали гематоксилином Майера (НПФ «Арбис+», Россия) в течение 5 мин при комнатной температуре по стандартному протоколу. Окрашенные срезы обезвоживали, просветляли и заключали в среду для постоянных препаратов Leica CV Ultramount (Leica, Германия). Анализ препаратов проводили на микроскопе Axioscop 40 (Zeiss, Германия), оснащённом цифровой видеокамерой AxioCam MRc5 (Zeiss, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

Исследование проведено на самках мышей в возрасте 8–16 недель. Группа 1: животные вида *M. musculus* — линия C57/B6, $n=21$, вес 20–25 г. Группа 2: животные вида *A. cahirinus* — $n=21$, вес 25–30 г.

Основные результаты исследования

Ампутация дистального фрагмента концевой фаланги пальца у иглистых мышей не завершается полноценным восстановлением ногтевого ложа и ногтя.

После ампутации фрагмента концевой фаланги пальца дистальнее ногтевого ложа у *M. musculus* процесс

заживления протекает в соответствии с классическими стадиями и этапами, описанными ранее: закрытие раневой поверхности, формирование бластемы с дальнейшим полным или частичным восстановлением всех структур кончика пальца вплоть до отрастания ногтя к 28 дню (рис. 1). У *A. cahirinus* после ампутации заживление происходит по иному сценарию: закрытие раны занимает больше времени и даже к 14-му дню после ампутации (ДПА) сохраняется незатянувшаяся рана (см. рис. 1). В более поздние сроки у иглистых мышей наблюдается укорочение повреждённых пальцев и их деформация по типу «барабанных палочек». При этом полного восстановления тканевых структур кончика пальца не происходит — при визуальной оценке отсутствует отросший ноготь через 28 ДПА; восстановления длины пальцев не происходит и на более поздних сроках, вплоть до 42 и 56 ДПА (данные не приведены).

Гистологический анализ сагиттальных срезов пальцев показал, что через 28 ДПА у *A. cahirinus* структура концевой фаланги остаётся нарушенной, что обусловлено замещением большей части её объёма гипертрофированной костью (рис. 2). При этом у *M. musculus* через 28 ДПА соотношение тканей концевой фаланги практически полностью соответствует интактным фалангам. Следует отметить, что на этом сроке наблюдения структура кости у *A. cahirinus* соответствует вторичной пластинчатой костной ткани с упорядоченными костными пластинками, которая характерна для взрослых животных, тогда как у *M. musculus* новая регенерировавшая кость представлена первичной ретикулофиброзной тканью. На гистологических препаратах, как и при визуальной оценке, у *M. musculus* хорошо виден отрастающий ноготь, по структуре и форме соответствующий неповреждённому. В большинстве случаев у *A. cahirinus* через 28 ДПА отрастание ногтя

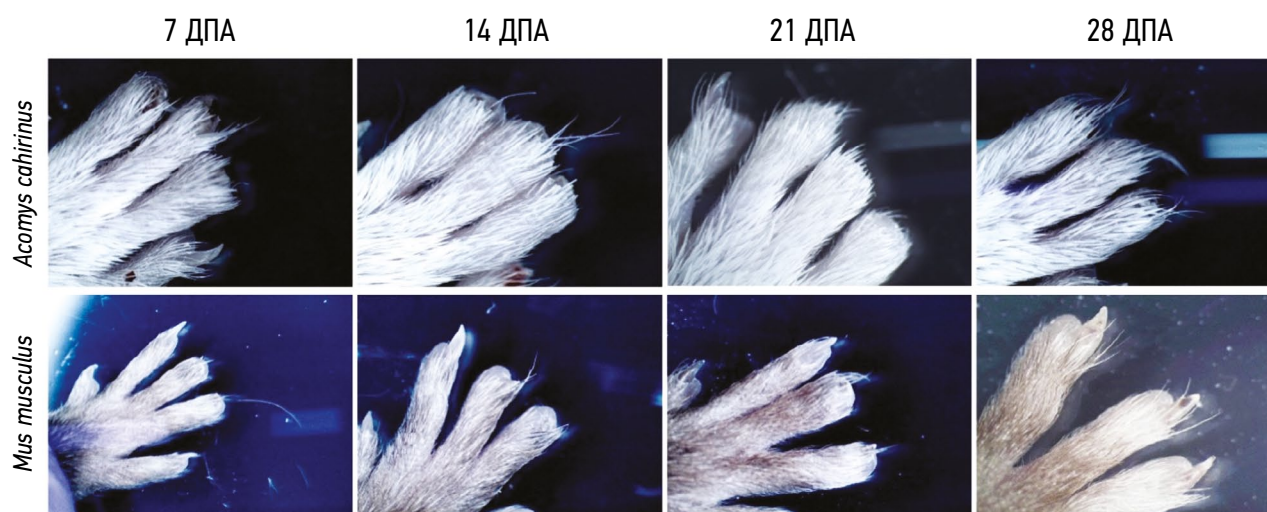


Рис. 1. Дистальный отдел задних конечностей *Acomys cahirinus* (верхний ряд) и *Mus musculus* (нижний ряд) через 7, 14, 21 и 28 дней после ампутации (ДПА) 2, 3 и 4 пальцев.

Fig. 1. Distal hind limbs of *Acomys cahirinus* (upper row) and *Mus musculus* (lower row) at 7, 14, 21, and 28 days post-amputation (DPA) of digits 2, 3, and 4.

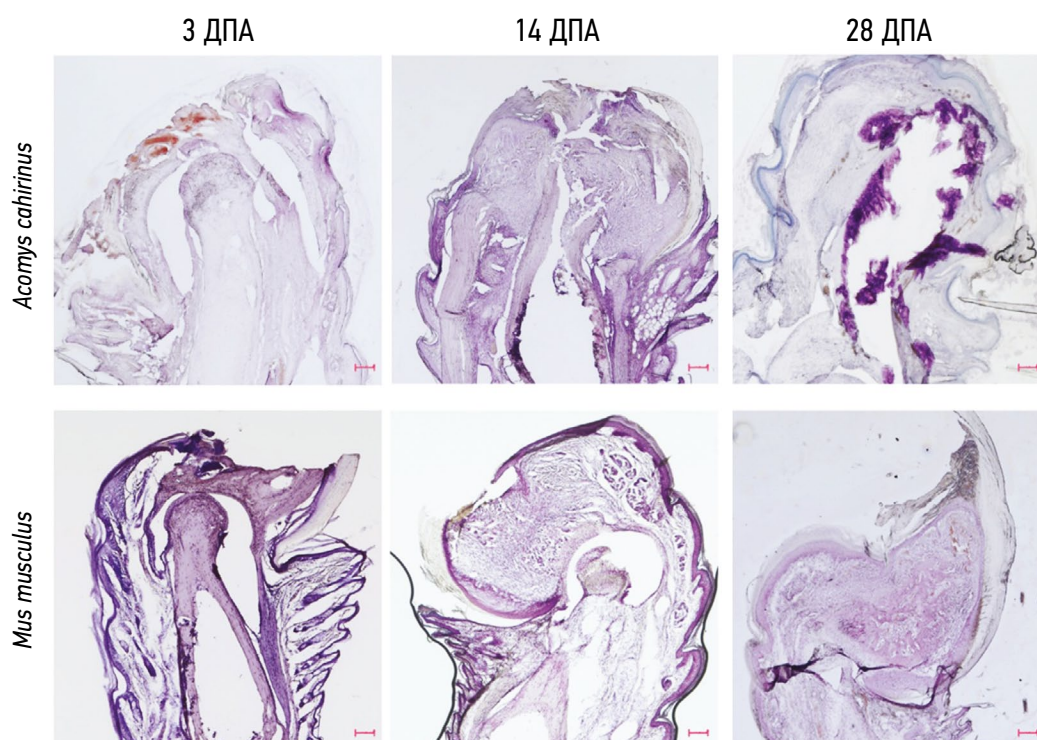


Рис. 2. Гистологический анализ сагиттальных срезов кончиков пальцев *Mus musculus* (нижний ряд) и *Acomys cahirinus* (верхний ряд) через 3, 14 и 28 дней после ампутации (ДПА): верхний ряд — на 3 день после ампутации можно видеть оставшийся после ампутации фрагмент третьей фаланги, а также эпифиз кости второй фаланги; на 14 день после ампутации визуализируется сформированная бластема с признаками начала дифференцировки; к 28 дню после ампутации обнаруживается зрелая костная ткань, растущий ноготь и восстановление других структур подушечки пальца. Нижний ряд — на 3 день после ампутации рана не полностью затянулась, при этом остаток третьей фаланги уже начинает подвергаться гистолизису, который достигает пика к 14 дню, когда третья фаланга пальца *Acomys cahirinus* полностью лизируется, а на её месте происходит фиброзирование, эпифиз второй фаланги также подвергается частичному гистолизису; к 28 дню после ампутации развивается гипертрофия костной ткани в области второй фаланги пальца, причём кость не подвергается декальцификации. Окрашивание гематоксилином Майера, микроскопия в проходящем свете; масштабный отрезок соответствует 100 мкм.

Fig. 2. Histological analysis of sagittal sections of digit tips in *Mus musculus* (lower row) and *Acomys cahirinus* (upper row) at 3, 14, and 28 days post-amputation (DPA). Upper row: at 3 DPA, the residual fragment of the third phalanx and the epiphysis of the second phalanx are visible; at 14 DPA, a blastema with early signs of differentiation is observed; by 28 DPA, mature bone tissue, a growing nail, and other restored structures of the digit pad are evident. Lower row: at 3 DPA, the wound has not fully closed, whereas the remaining third phalanx is already undergoing histolysis, which peaks by 14 DPA, when the third phalanx of *Acomys cahirinus* is completely lysed and replaced by fibrotic tissue; the epiphysis of the second phalanx also shows partial histolysis. By 28 DPA, bone hypertrophy is observed in the second phalanx, without signs of decalcification. Mayer's hematoxylin staining, light microscopy; scale bar: 100 μ m.

не происходит (см. рис. 2), однако поверхность регенерирующей фаланги у некоторых особей покрыта слоем неплотно прилегающего внеклеточного матрикса, по свойствам светопреломления и толщине сходного с ногтевой пластиной.

У иглистых мышей ампутация вызывает интенсивное разрушение костной культи.

Для оценки изменений костей пальцев после ампутации фрагментов дистальных фаланг мы провели микрокомпьютерную томографию конечностей. У *M. musculus* через 14 ДПА происходит частичная деградация костной культи, часто с формированием секвестра (рис. 3). Однако через 28 ДПА можно наблюдать восстановление кости третьей фаланги. По форме кость соответствует неповреждённой и содержит лауну костного мозга. Полученный результат полностью воспроизводит опубликованные ранее данные [1].

У иглистых мышей деградация костной культи более выражена и происходит вплоть до полного исчезновения кости третьей фаланги (см. рис. 3, рис. 4). Через 28 ДПА на микрокомпьютерной томограмме кость третьей фаланги в большинстве случаев полностью отсутствует (см. рис. 4). При этом отмечается значительное утолщение эпифиза кости второй фаланги (см. рис. 4). Это наблюдение хорошо согласуется с результатами гистологического анализа, который показал формирование новой кости у *M. musculus* и увеличение объёма существующей кости у *A. cahirinus*. Кроме того, оценка длины дистальной фаланги после ампутации вплоть до 42 и 56 ДПА (рис. 5) показала, что длина пальцев не увеличивается у *A. cahirinus*, но не у *M. musculus*.

После ампутации пальца на уровне второй фаланги у *M. musculus* не происходит изменения объёма костной культи — ни заметной деградации, ни восстановления

*Mus musculus*

Рис. 3. Томографическая визуализация костей фаланг пальца *Mus musculus* — интактные животные и спустя 3, 14 и 28 дней после ампутации (ДПА): верхний ряд — ампутация фрагмента концевой фаланги выше (дистальнее) ногтевого ложа, заметно уменьшение объёма культи повреждённой кости третьей фаланги через 14 дней после ампутации и восстановление её формы и структуры к 28 дню. Нижний ряд — ампутация фрагмента концевой фаланги ниже (проксимальнее) ногтевого ложа.

Fig. 3. Tomographic imaging of phalangeal bones in *Mus musculus*, intact animals and at 3, 14, and 28 days post-amputation (DPA). Upper row: amputation of the distal phalanx fragment distal to the nail bed; reduction in the stump of the damaged third phalanx is observed at 14 DPA, with restoration of its shape and structure by 28 DPA. Lower row: amputation of the distal phalanx fragment proximal to the nail bed.

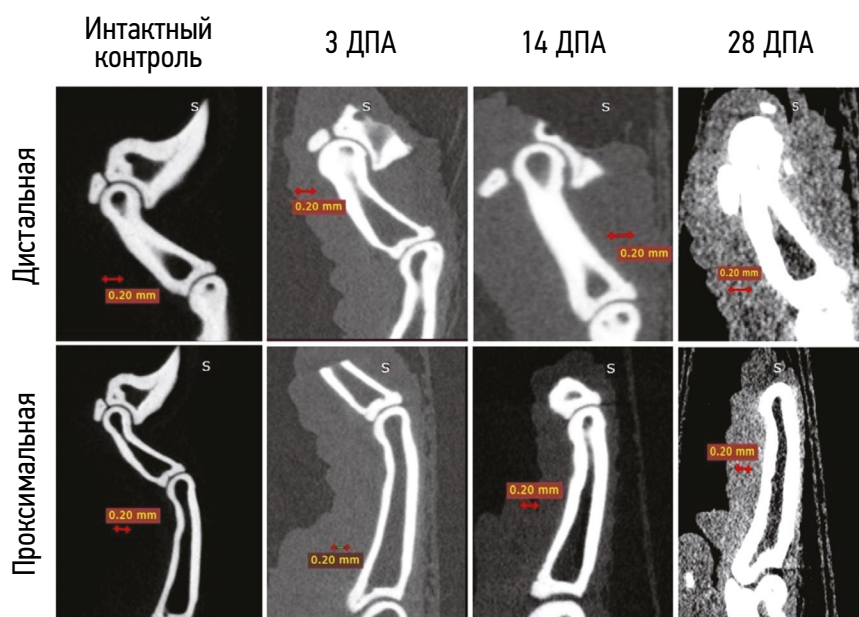
*Acomys cahirinus*

Рис. 4. Томографическая визуализация костей фаланг пальца *Acomys cahirinus* — интактные животные и спустя 3, 14 и 28 дней после ампутации (ДПА): верхний ряд — ампутация фрагмента концевой фаланги выше (дистальнее) ногтевого ложа, заметно уменьшение объёма культи повреждённой кости третьей фаланги через 14 дней после ампутации, вплоть до её полной деградации к 28 дню. Нижний ряд — ампутация фрагмента концевой фаланги ниже (проксимальнее) ногтевого ложа — происходит уменьшение объёма культи повреждённой кости второй фаланги через 14 дней после ампутации, вплоть до её полной деградации через 28 дней.

Fig. 4. Tomographic imaging of phalangeal bones in *Acomys cahirinus*, intact animals and at 3, 14, and 28 days post-amputation (DPA). Upper row: amputation of the distal phalanx fragment distal to the nail bed; reduction in the stump of the damaged third phalanx is seen at 14 DPA, progressing to complete degradation by 28 DPA. Lower row: amputation of the distal phalanx fragment proximal to the nail bed; reduction in the stump of the damaged second phalanx is evident at 14 DPA, progressing to complete degradation by 28 DPA.

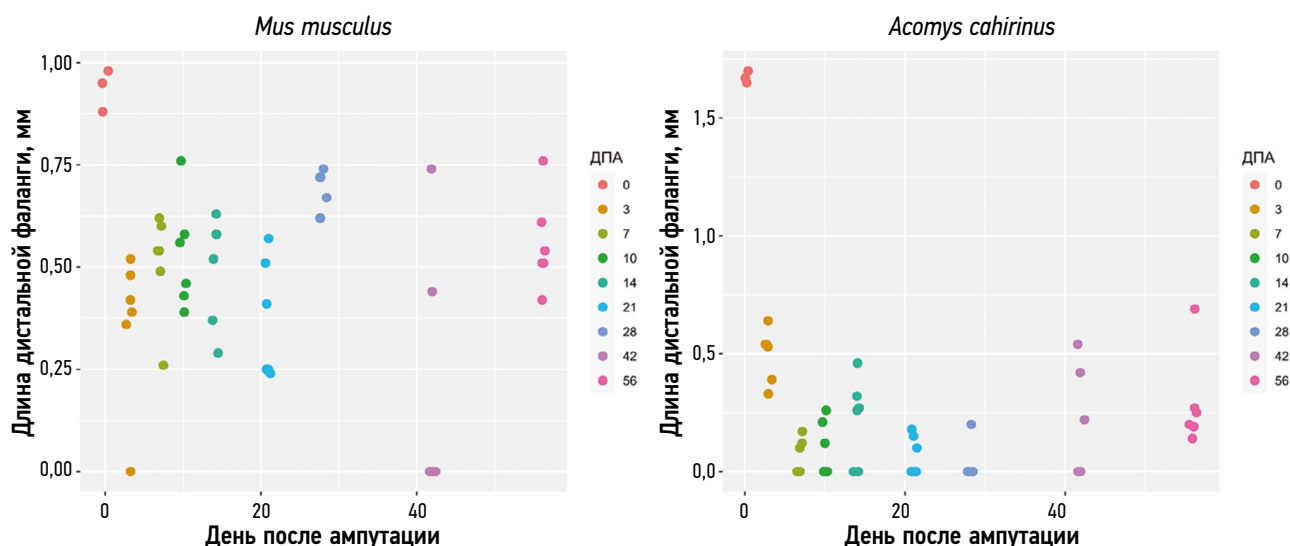


Рис. 5. Сравнительный анализ длины дистальных фаланг пальцев *Mus musculus* и *Acomys cahirinus* в различные сроки после ампутации.
Fig. 5. Comparative analysis of distal phalanx length in *Mus musculus* and *Acomys cahirinus* at different time points after amputation.

(см. рис. 3). Однако у иглистых мышей, как и в случае ампутации дистальной части кости третьей фаланги, ампутация на уровне второй фаланги приводит к интенсивному разрушению костной культи, вплоть до полной её деградации (см. рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании впервые продемонстрирована динамика регенерации дистальной фаланги пальца у иглистых мышей. Вопреки ожиданиям ускоренной регенерации по сравнению с *M. musculus*, мы обнаружили, что у *A. cahirinus* полноценное восстановление комплекса тканей концевой фаланги пальца не происходит вовсе. Вместо этого наблюдается полная деградация повреждённой кости на фоне увеличения размера кости фаланги, расположенной проксимальнее плоскости ампутации.

Обсуждение основного результата исследования

Недостаточное формирование бластемы после ампутации дистального фрагмента концевой фаланги пальца у *A. cahirinus* стало неожиданным наблюдением, поскольку имеются данные о формировании бластемы в процессе восстановления ушной раковины, миокарда и почки у этих животных [6]. В качестве причин так называемой некомпетентной регенерации конечностей рассматриваются три основных механизма: эпителиальная некомпетентность, мезенхимная некомпетентность и нарушение функционирования иммунных клеток [8]. Эпителиальная некомпетентность заключается в недостаточном или несвоевременном формировании раневого эпидермиса. Даже у амфибий, для которых характерно полноценное восстановление конечностей после ампутации, удаление раневого эпидермиса либо подавление его формирования

полностью блокируют процесс регенерации [9]. Раневой эпидермис служит источником сигналов, стимулирующих миграцию клеток в область формирования бластемы. Кроме того, раневой эпидермис способствует созданию условий локальной гипоксии, обеспечивающей поддержание клеток бластемы в недифференцированном состоянии [10]. В данном исследовании мы обнаружили, что у *A. cahirinus* раневая поверхность длительное время остаётся открытой, что может препятствовать формированию бластемы.

Мезенхимная некомпетентность в тканях взрослых млекопитающих состоит в неспособности клеток фибробластического ряда к частичной утрате специализации — дедифференцировке. Однако ранее было показано, что у *A. cahirinus* при регенерации ушной раковины и при восстановлении эпидермиса клетки фибробластического ряда способны к смене фенотипа, причём этот процесс протекает быстрее, чем у *M. musculus*. В связи с этим данный механизм, по-видимому, не является ведущим фактором, ограничивающим регенерацию концевых фаланг пальцев у иглистых мышей.

Для окончательного формирования бластемы необходимо участие иммунных клеток, прежде всего макрофагов [11]. Именно макрофаги обеспечивают частичную деградацию тканей культи, включая кость. Считается, что расщепление внеклеточного матрикса под действием протеолитических ферментов макрофагов способствует высвобождению прогениторных клеток, участвующих в формировании бластемы, а также облегчает их миграцию в область регенерации. Макрофаги и их предшественники, моноциты, являются источником остеокластов — специализированных клеток, разрушающих кость. По-видимому, наблюдаемое нами у *A. cahirinus* избыточное разрушение культи кости обусловлено быстрым накоплением остеокластов. При этом неизвестно, как именно

влияет такая активность макрофагов на другие ткани культи: происходит ли их деградация вплоть до полного «опустошения» пула клеток, которые у *M. musculus* участвуют в восстановлении тканей фаланги?

Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что для регенерации костной ткани обязательным условием является сохранение хотя бы фрагмента кости, а при полной её деградации инициация формирования новой кости не происходит.

Наблюдаемое утолщение зрелой кости фаланги, лежащей проксимальнее участка повреждения, происходит, по-видимому, благодаря активности присутствующих в ней остеобластов и их предшественников. Однако для уточнения механизмов этого явления у *A. cahirinus* необходимы дальнейшие исследования.

Ограничения исследования

Существенным ограничением исследования является отсутствие оценки клеточной динамики в регенерирующей фаланге у *A. cahirinus*, что не позволяет описать клеточные реакции, ответственные как за разрушение кости, так и за формирование бластемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У *A. cahirinus* после ампутации не происходит полноценного восстановления тканей концевой фаланги, включая кость. Раневой процесс завершается фиброзом с предшествующим ему выраженным гистолизисом. Вероятно, такие особенности обусловлены как недостаточным формированием бластемы в области повреждения, так и чрезмерной деградацией культи повреждённой кости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Г. Антропова — определение концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Шилова — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Р.Ю. Еремичев — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.А. Скрибичкий — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; К.Е. Шпакова — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Ю.А. Финогенова — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Касьянов — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Липенгольц — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.С. Попов — определение концепции; написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; П.И. Макаревич — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Н.И. Калинина — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили

рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Все процедуры с животными были одобрены комиссией по биоэтике МГУ (заявка № 3.5-сод, одобрена на заседании № 141-д-з от 17.03.2022).

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке грантов Российского научного фонда № 19-75-30007П — содержание *Acomys cahirinus* и манипуляции с ними; (<https://rscf.ru/project/23-75-33001/>) и № 24-15-00165 — содержание *Mus musculus*, манипуляции с ними и проведение микрокомпьютерной томографии (<https://rscf.ru/project/24-15-00165/>).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Yu.G. Antropova: conceptualization, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; A.A. Shilova: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; R.Yu. Eremichev: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; V.A. Skribitsky: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; K.E.—Shpakova: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Yu.A. Finogenova: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; A.A. Kasyanov: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; A.A. Lipengolts: investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; V.S. Popov: conceptualization, writing—original draft, writing—review & editing; P.I. Makarevich: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; N.I. Kalinina: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: All animal procedures were approved by the Bioethics Committee of Lomonosov Moscow State University (application No. 3.5-sod, approved at meeting No. 141-d-z of March 17, 2022).

Funding sources: The study was supported by grants from the Russian Science Foundation No. 19-75-30007P (*Acomys cahirinus* housing

and related manipulations") (<https://rscf.ru/project/23-75-33001/>) and No. 24-15-00165 ("Mus musculus housing, related manipulations, and micro-computed tomography") (<https://rscf.ru/project/24-15-00165/>).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fernando WA, Leininger E, Simkin J, et al. Wound healing and blastema formation in regenerating digit tips of adult mice. *Dev Biol.* 2011;350(2):301–310. doi: 10.1016/j.ydbio.2010.11.035
2. Johnson GL, Lehoczy JA. Mammalian Digit Tip Regeneration: Moving from Phenomenon to Molecular Mechanism. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(1):a040857. doi: 10.1101/cshperspect.a040857 EDN: QUXPVB
3. Yokoyama H. Initiation of limb regeneration: the critical steps for regenerative capacity. *Dev Growth Differ.* 2008;50(1):13–22. doi: 10.1111/j.1440-169X.2007.00973.x
4. Han M, Yang X, Taylor G, et al. Limb regeneration in higher vertebrates: developing a roadmap. *Anat Rec B New Anat.* 2005;287(1):14–24. doi: 10.1002/ar.b.20082
5. Chamberlain CS, Jeffery JJ, Leiferman EM, et al. Level-specific amputations and resulting regenerative outcomes in the mouse distal phalanx. *Wound Repair Regen.* 2017;25(3):443–453. doi: 10.1111/wrr.12544
6. Maden M, Varholick JA. Model systems for regeneration: the spiny mouse, *Acomys cahirinus*. *Development.* 2020;147(4):dev167718. doi: 10.1242/dev.167718 EDN: SUIQRY
7. Seifert AW, Muneoka K. The blastema and epimorphic regeneration in mammals. *Dev Biol.* 2018;433(2):190–199. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.08.007
8. Zhong J, Aires R, Tsissios G, et al. Multi-species atlas resolves an axolotl limb development and regeneration paradox. *Nat Commun.* 2023;14(1):6346. doi:10.1038/s41467-023-41944-w EDN: WISDKA
9. Simon A, Tanaka EM. Limb regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(2):291–300. doi: 10.1002/wdev.73
10. Campbell LJ, Crews CM. Wound epidermis formation and function in urodele amphibian limb regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(1):73–79. doi: 10.1007/s00018-007-7433-z
11. Simkin J, Gawriluk TR, Gensel JC, Seifert AW. Macrophages are necessary for epimorphic regeneration in African spiny mice. *Elife.* 2017;6:e24623. doi: 10.7554/eLife.24623

ОБ АВТОРАХ

***Макаревич Павел Игоревич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт,
д. 27, к. 10;
ORCID: 0000-0001-8869-5190;
eLibrary SPIN: 7259-9180;
e-mail: makarevichpi@my.msu.ru

Антропова Юлия Георгиевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0009-0008-8120-5548;
eLibrary SPIN: 6044-6339;
e-mail: Julia.g.antropova@gmail.com

Шилова Алена Александровна;
ORCID: 0009-0004-6774-6306;
eLibrary SPIN: 9995-2797;
e-mail: ladybird-a@yandex.ru

Еремичев Роман Юрьевич, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1797-1634;
eLibrary SPIN: 6245-1180;
e-mail: eremichevry@my.msu.ru

Скрибицкий Всеволод Андреевич;
ORCID: 0000-0003-2942-7895;
eLibrary SPIN: 8568-6890;
e-mail: skvseva@yandex.ru

Шпакова Кристина Евгеньевна;
ORCID: 0000-0003-0246-1794;
e-mail: shpakova.k.e@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Pavel I. Makarevich**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 27 Lomonosovskiy ave, unit 10, Moscow,
Russia, 119192;
ORCID: 0000-0001-8869-5190;
eLibrary SPIN: 7259-9180;
e-mail: makarevichpi@my.msu.ru

Yulia G. Antropova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0009-0008-8120-5548;
eLibrary SPIN: 6044-6339;
e-mail: Julia.g.antropova@gmail.com

Alena A. Shilova;
ORCID: 0009-0004-6774-6306;
eLibrary SPIN: 9995-2797;
e-mail: ladybird-a@yandex.ru

Roman Yu. Eremichev, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1797-1634;
eLibrary SPIN: 6245-1180;
e-mail: eremichevry@my.msu.ru

Vsevolod A. Skribitsky;
ORCID: 0000-0003-2942-7895;
eLibrary SPIN: 8568-6890;
e-mail: skvseva@yandex.ru

Kristina E. Shpakova;
ORCID: 0000-0003-0246-1794;
e-mail: shpakova.k.e@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Финогенова Юлия Андреевна;

ORCID: 0000-0002-5144-1039;

eLibrary SPIN: 7597-2604;

e-mail: b-f.finogenova@yandex.ru

Касьянов Антон Андреевич;

ORCID: 0009-0004-0248-9126;

e-mail: a_kasianov@mail.ru

Липенгольц Алексей Андреевич, канд. физ.-мат. наук;

ORCID: 0000-0002-5631-9016;

eLibrary SPIN: 9822-6359;

e-mail: lipengolts@mail.ru

Попов Владимир Сергеевич, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-5039-7152;

eLibrary SPIN: 3276-5620;

e-mail: galiantus@gmail.com

Калинина Наталья Игоревна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0003-3497-9619;

eLibrary SPIN: 6300-6946;

e-mail: n_i_kalinina@mail.ru

Yulia A. Finogenova;

ORCID: 0000-0002-5144-1039;

eLibrary SPIN: 7597-2604;

e-mail: b-f.finogenova@yandex.ru

Anton A. Kasyanov;

ORCID: 0009-0004-0248-9126;

e-mail: a_kasianov@mail.ru

Alexey A. Lipengolts, Cand. Sci. (Physics and Mathematics);

ORCID: 0000-0002-5631-9016;

eLibrary SPIN: 9822-6359;

e-mail: lipengolts@mail.ru

Vladimir S. Popov, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-5039-7152;

eLibrary SPIN: 3276-5620;

e-mail: galiantus@gmail.com

Natalia I. Kalinina, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0003-3497-9619;

eLibrary SPIN: 6300-6946;

e-mail: n_i_kalinina@mail.ru