

## **Регенерация кончиков пальцев у людей**

1. Купша Елена Ивановна

Доцент, кандидат медицинских наук. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

2. Абединова Азизе Ленуровна

Студент 2 курса 1-ого медицинского факультета. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

3. Каната Селиме Руслановна

Студент 2 курса 1-ого медицинского факультета. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

**Регенерация** — это способность организмов со временем восстанавливать повреждённые ткани, а иногда и целые потерянные органы. Ученые провели множество исследований, которые позволили сделать несколько выводов: первый, есть популяция стволовых клеток под ногтевой пластинкой; второй, Wnt играет ключевую роль в регенерации кончика пальца. После ампутации кончика пальца недифференцированные мезенхимальные клетки, в том числе судьбы-ограниченные клетки-предшественники накапливаются под раневым эпителием и образуют «бластему». Рост и дифференцировка мезенхимальных клеток бластемы приводит к полному восстановлению всех структур пальца: кости, мышц и даже отпечатков пальца. Во избежание рубцевания тканей в настоящее время рекомендуется применять окклюзионную повязку, которая также участвует в создании микроокружения, играющее важную роль в предоставлении сигналов, которые инициируют регенерацию.

**Ключевые слова:** регенерация, бластема, окклюзионная повязка.

## **Regeneration of fingertips in humans**

1. Kupsha Elena Ivanovna

Associate Professor, Candidate of Medical Sciences. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Russia, Simferopol

2. Abedinova Aziza Lenurovna

Second year student of the 1st medical faculty. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Russia, Simferopol

3. Kanata Selime Ruslanovna

Second year student of the 1st medical faculty. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Russia, Simferopol

**Regeneration** is the ability of organisms over time, rebuild damaged tissue, and sometimes whole bodies of the lost. Scientists have conducted many studies, which allowed us to draw several conclusions: first, there is a population of stem cells under the nail plate; second, Wnt plays a key role in the regeneration of the finger tip. After the amputation of the fingertip, undifferentiated mesenchymal cells, including fate-restricted progenitor cells accumulate under the wound epithelium and form a "blastema". Growth and differentiation of mesenchymal cells of the blastema results in complete restoration of all structures of a finger: bones, muscles, and even fingerprints. In order to avoid scarring of the tissue currently, it is recommended to use occlusive dressing, which is also involved in creating the microenvironment that plays an important role in providing signals that initiate regeneration.

**Key words:** regeneration, blastema, occlusive dressing.

Вероятно, что каждый человек, который видел в детстве ящерицу, задавался вопросом, почему оторванный хвост вырастает? А люди не обладают такими свойствами: как рост отрезанных конечностей- рук и ног, и даже пальцев. Для того чтобы найти ответ на данный вопрос понадобилось несколько десятков лет.

Раньше считалось, что у людей пальцы не регенерируют. После ампутации делали культю и применяли протезы. Но в 1972 году в результате врачебной ошибки мальчику, после ампутированного пальца рану не зашили лоскутом кожи. Спустя 3 дня хирург Синтия Иллингвор обнаружила, что кончик пальца начал регенерировать. Клинические исследования врачей подтвердили, что пальцы регенерируют при потере дистальной фаланги до определенного уровня.

Ученые провели множество исследований на мышах, которые позволили сделать несколько выводов: первый, есть популяция стволовых клеток под ногтевой пластинкой; второй, Wnt играет ключевую роль в регенерации кончика пальца.

В данной статье мы опишем последние исследования по вопросу регенерации дистальной фаланги пальца и ногтя, и современные подходы по ведению таких больных.

Кончики пальцев млекопитающих могут восстанавливаться после ампутации, как и у амфибий. Но неизвестно, почему эта способность ограничена областью, связанной с ногтем. Стволовые клетки ногтей NSC находятся в проксимальной матрице и механизмы, определяющие дифференциацию NSC, напрямую связаны с их способностью координировать регенерацию пальцев. NSC подвергаются Wnt-зависимой дифференцировке ногтя. После ампутации эта активация Wnt требуется для регенерации ногтей, а также для привлечения нервов, которые способствуют мезенхимальному росту бластемы, что в конечном счете приводит к регенерации кости, мышц и отпечатков пальца (остаются прежними) [5].

После ампутации кончика пальца недифференцированные мезенхимальные клетки, в том числе судьбы-ограниченные клетки-предшественники накапливаются под раневым эпителием и образуют «бластему». Было выдвинуто несколько гипотез для объяснения механизмов, способствующих регенерации, и образования бластемы.

Одна гипотеза гласит о том, что гематопозитические стволовые клетки, могут проникать в поврежденные ткани и трансдифференцироваться в потерянные типы клеток.

Другая концепция заключается в том, что остаточные локальные зрелые клетки различных типов могут дедифференцироваться, в плюрипотентный класс клеток.

Третья идея состоит в том, что гомеостаз ткани и регенерация происходит из видов тканеспецифических стволовых клеток, которые первоначально отвечали за их эмбриональное развитие.

На протяжении десятилетий предполагалось, что бластема образуется из недифференцированной популяции плюрипотентных клеток, которые, как полагают, были получены из зрелых клеток посредством дедифференцировки. Однако последние исследования показывают, что широкий диапазон клеток способствует восстановлению дистальной фаланги мыши. Трансплантация гематопоетических стволовых клеток и клеток, участвующих в ангиогенезе подтвердил, что стволовые клетки предшественники находятся в живых тканях. Эти результаты в совокупности демонстрируют, что бластему образуют тканевые стволовые клетки, а не плюрипотентные клетки, которые первоначально отвечали за их эмбриональное развитие [4].

Рост и дифференцировка этих мезенхимальных клеток приводит к регенерации пальца. Однако, если ампутация произведена проксимальнее ногтя, то регенерация ни ногтя, ни пальца не возможна, и неизвестно, почему это ограничение существует.

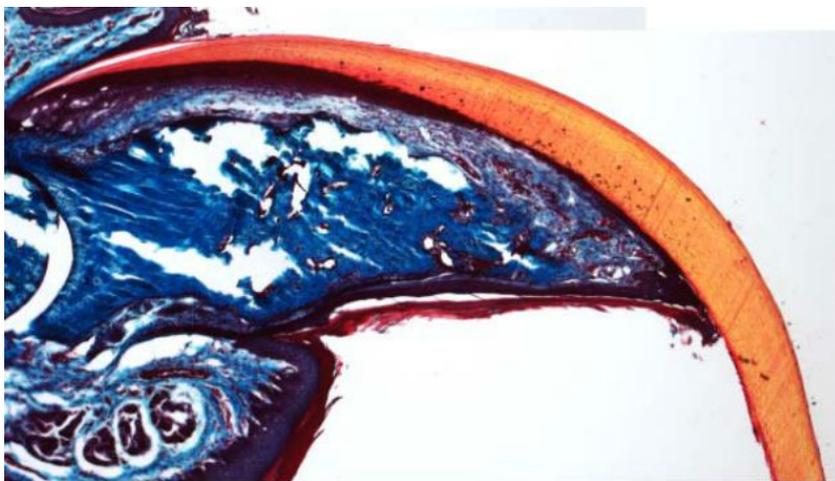


Рис.1. Микрофотография: через пять недель после ампутации кончика пальца мышиный организм отращивает его заново.

Предыдущие исследования показали, что трансплантация ногтей после ампутации на средней фаланге может вызвать эктопическую дифференцировку кости. Это приводит к гипотезе о том, что эпителий ногтей имеет специальную функцию в регенерации пальцев. Изучение этой гипотезы может дать ответы на вопросы: почему регенерация ограничена и связана с ногтевой частью пальца, и как эпителиальные клетки могут влиять на мезенхимальные клетки, участвующие в регенерации пальцев.

Существует гипотеза, что NSC подвергаются Wnt-зависимой дифференцировке ногтя. После ампутации эта активация Wnt требуется для регенерации ногтей, а также для привлечения нервов, которые способствуют мезенхимальному росту бластемы. Чтобы проверить роль активации Wnt в регенерации эпителия ногтей, ученые удалили b-catenin, который является важным медиатором передачи сигналов Wnt. Ученые ждали 2 месяца, но

восстановление ногтя не произошло. Это подтверждает важную роль передачи сигналов Wnt в дифференцирующий ноготь.

Потом, чтобы определить, как дифференциация ногтя связана с регенерацией пальцев, ученые лечили мышей тамоксифеном. У контрольных мышей ноготь и кость возобновили свою первоначальную структуру через 5 недель после ампутации.

Под Wnt-активной регенерирующей матрицей мезенхимальные клетки активно пролиферируют. Они определили, что большинство этих клеток экспрессируют Runx2, маркер приверженец остеобласта.

Кроме того, нервы, которые жизненно необходимы для регенерации расположены в пролиферативной мезенхиме Runx2 рядом с Wnt-активным эпителием [6]. Они приравниваются к паракринному фактору, который воздействует на Wnt. Чтобы доказать это, были удалены нервы до ампутации, затем было обнаружено подавление роста бластемы в них. Через 3 недели после ампутации в денервированных пальцах была значительно снижена сигнализация фибробластного фактора роста (FGF), тогда как в иннервированных пальцах бластема продолжала расти.

Вышеприведенные результаты показывают, что активация Wnt в эпителии ногтя выполняет двойные функции: регенерации ногтей и рост мезенхимных клеток, через его способность индуцировать нервно-зависимую FGF2.

Почему же пальцы не восстанавливаются после ампутации, проксимальнее ногтя? Исследование ампутированных пальцев показало, что ампутации проксимальнее ногтя не смогли активировать эпителиальную сигнализацию Wnt, о чем свидетельствует отсутствие ядерной экспрессии b-catenina и TCF1, что приводит к неспособности регенерировать ноготь и палец.

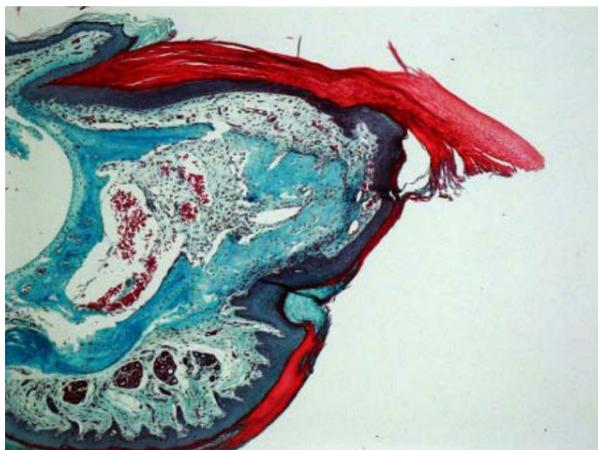


Рис.2. Если ампутирован слишком крупный кусок пальца, то восстановления не произойдет в силу повреждения эпителиального слоя.

Двойная функция передачи сигналов Wnt является ключевым механизмом в регенерации наконечника пальца. Дальнейшие исследования механизмов, регулирующие НСК, и их

взаимодействие с мезенхимными клетками могут привести к новым путям лечения пациентов с ампутацией [3].

В настоящее время консервативным лечением ампутированного кончика пальца у людей является применение окклюзионной повязки, которая обеспечивает герметичную изоляцию пострадавшего участка тела для предотвращения контакта с водой и воздухом. Таким образом, она участвует в создании микроокружения, которое играет важную роль в предоставлении сигналов, которые инициируют регенерацию. После повреждения пальца у людей происходит немедленное высвобождение различных факторов роста, цитокинов и хемокинов, которые запускают и контролируют последовательные стадии восстановления раны.

В восстановлении микроокружения ран важную роль играют следующие факторы:

- тромбоцитарный фактор роста (PDGF)- вызывает миграцию клеток в рану, усиление пролиферации фибробластов и производство внеклеточного матрикса.
- эпидермального фактора роста (EGF) играет важную роль реэпителизации и васкуляризация при восстановлении раны.
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие факторы роста- им принадлежит решающая роль в ангиогенезе раны, которые затем влияют на общие процессы восстановления.

У трех пациентов в регенерирующей раневой жидкости были найдены все эти факторы роста.

Для дальнейшего исследования были выбраны 5 мужчин (средний возраст  $50 \pm 15$  лет). Окклюзионную повязку применяли при поступлении и меняли один раз в неделю без ополаскивания раны в течение 5 недель. У пациентов было 9 консультаций в течение первых 6 месяцев. Клиническая и морфологическая оценка проводилась через три месяца после травмы.

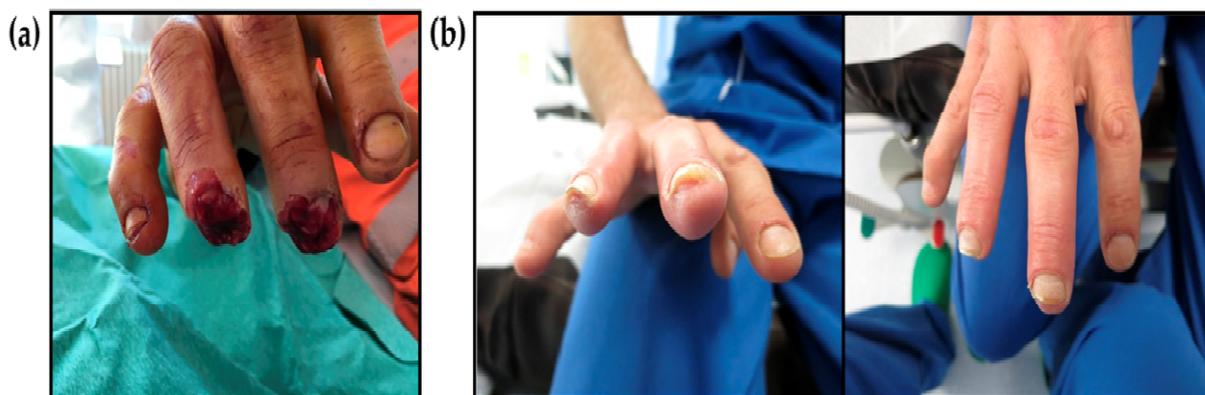


Рис.3. Репрезентативные изображения ампутированных пальцев. а) при поступлении и до применения окклюзионной повязки; (б) Три месяца после травмы и при клинико-морфологической оценке.

По общему мнению, способность регенерировать кончики пальцев теряется или уменьшается у человека по возрасту. Здесь мы показываем, что у всех наших взрослых пациентов (средний возраст 50 лет) кончики пальцев прошли регенерацию с удовлетворительным клиническим исходом. По определению, повторный рост клеток или тканей во время регенерации заменяет как форму, так и функцию в поврежденных органах. Действительно, клиническая оценка регенерированных кончиков пальцев у наших пациентов показала, что они имеют сопоставимые морфологические и функциональные характеристики с не поврежденными кончиками пальцев. Однако мы наблюдали ключевые механические изменения в регенерированных кончиках пальцев. Увеличение эластичности сопровождалось высокой васкуляризацией в регенерированных кончиках пальцев, что указывало на то, что повышенная сосудистая структура во время регенерации влияет на эластичность этих тканей. Тем не менее, долгосрочные исследования необходимы для подтверждения того, связаны ли эти события и сохраняются ли они во времени после завершения процесса регенерации [2].

В настоящее время в РФ применяют:

- Гильотинный способ-это наиболее простой и быстрый способ: все мягкие ткани пересекают на одном уровне с костью. Раневая поверхность в результате сокращения мышц и кожи приобретает конусовидную форму, отток раневого отделяемого не затруднен. Однако способ имеет явные недостатки. Обширная раневая поверхность обнажена, происходит длительное заживление с краев с исходом в рубцевание.
- Лоскутный способ- это общепринятый способ для создания функциональной культи конечности. Он позволяет использовать здоровые участки кожи, расположенные в зоне поражения конечности, и, таким образом, произвести ампутацию на более низком уровне. Послеоперационный рубец, как правило, подвижен, безболезнен, не препятствует протезированию. Обычно выкраивают два лоскута (передний и задний), причем соотношение их длины может быть различным. Исходя из конкретных условий, допустимо также выкраивать боковые и другие, так называемые атипичные, лоскуты. Если рубец подвижен и безболезнен, его «неправильное» расположение не влияет на функциональные качества культи. Образованные лоскуты должны иметь

широкое основание и содержать подкожную клетчатку с фасцией или без нее.

Иногда в состав лоскута включают подлежащие мышцы.

Ученые провели серию экспериментов на мышах, которые позволили сделать два важных вывода. Во-первых, была обнаружена популяция стволовых клеток под ногтевой пластиной: отвечающая за формирование новых тканей на месте утраченных и локализованная в эпителии, а не более глубоких слоях. Во-вторых, ученым удалось доказать важность своевременной активации определенного гена: кодирующего белок с кодовым обозначением Wnt.

Этот белок не является новым, открытым только в ходе описываемого исследования. Он достаточно давно изучается как важный элемент системы регуляции активности стволовых клеток и эмбрионального развития. Мыши, у которых в стволовых клетках этот белок не работал, так и не смогли отрастить себе новые кончики пальцев вместо утраченных.

У людей регенерация кончиков пальцев возможна при применении окклюзионной повязки, если ампутация была произведена дистальнее ногтевой матрицы. Дальнейшее исследование этой темы поможет найти новые пути лечения пациентов.

#### Список литературы:

1. Регенерация кончиков пальцев у людей. [Электронный ресурс] Режим доступа: [https://pikabu.ru/story/regeneratsiya\\_konchikov\\_paltsev\\_u\\_lyudey\\_5389666](https://pikabu.ru/story/regeneratsiya_konchikov_paltsev_u_lyudey_5389666). Дата обращения: 18.11.2017 г.
2. Jafari P First Insights into Human Fingertip Regeneration by Echo-Doppler Imaging and Wound Microenvironment Assessment. *Int J Mol Sci*. 2017 May 13;18(5). pii: E1054. doi: 10.3390/ijms18051054. [PubMed]
3. Makoto Takeo, Wei Chin Chou, Qi Sun, Wendy Lee, Piul Rabbani, Cynthia Loomis Wnt activation in nail epithelium couples nail growth to digit regeneration. Published online 2013 Jun 12. doi: 10.1038/nature12214 [PubMed]
4. Rinkevich, Y., Lindau, P., Ueno, H., Longaker, M. T. & Weissman, I. L. Germ-layer and lineage-restricted stem/progenitors regenerate the mouse digit tip. *Nature*. 2011 Aug 24;476(7361):409-13. doi: 10.1038/nature10346. [PubMed]
5. Yingzi Yang Wnt signaling in development and disease. Published online 2012 Apr 20. doi: 10.1186/2045-3701-2-14 [PubMed].
6. Zhang, Y. et al. Activation of b-catenin signaling programs embryonic epidermis to hair follicle fate. *Development* 135, 2161-2172 (2008) doi:10.1242/dev.017459 [PubMed]