

УДК 616.8-092

## О регенерации мозга (Лекция II)

Пальцын А.А.<sup>1,2</sup>, Свиридкина Н.Б.<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

*Медицинское противодействие возрастной деградации мозга может быть не только профилактическим, т.е. замедлением его, но и регенеративным — восстановлением утраченного. Для успеха регенеративной медицины необходимо знание природных механизмов регенерации и действие в соответствии с ними. В нейрогенных зонах представляется разумным стимулировать нейрогенез и восстанавливать утраченные связи путем включения в сети новых нейронов. Относительно некоторых областей мозга (кора, мозжечок, спиной мозг), где постнатальный нейрогенез в эволюции не сложился, есть свидетельства разветвления в сохранившихся нейронах процессов внутриклеточной регенерации, в частности увеличения числа ядер и, соответственно, генов, обеспечивающих связи нейронов. Такую регенерацию наблюдали при экспериментальном инсульте и адаптации к гипоксии.*

**Ключевые слова:** слияния клеток; двухъядерные нейроны; геномный фонд мозга.

**Для цитирования:** Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. О регенерации мозга (Лекция II). Патогенез. 2018; 16(1): 83—91

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 17.08.2017

## About regeneration of the brain (Lecture II)

Paltsyn A.A.<sup>1,2</sup>, Sviridkina N.B.<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

*Medical counteraction to age-related brain degradation can be not only preventive, i.e., slowing, but also regenerative, aimed at recovery of the loss. Successful regenerative treatment implies insight into natural mechanisms of regeneration with ensuing actions. In neurogenic zones, it seems reasonable to stimulate neurogenesis and restore lost connections by including new neurons in the network. For some brain areas (cortex, cerebellum, spinal cord), where postnatal neurogenesis has not evolved during the evolution, there is evidence for development of intracellular regeneration processes in survived neurons, in particular, an increase in the number of nuclei and, respectively, the genes providing neuronal connections. Such regeneration was observed in experimental stroke and adaptation to hypoxia.*

**Key words:** cell fusion; binuclear neurons; genomic fund of a brain.

**For citation:** Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [About regeneration of the brain (Lecture II)]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(1): 83—91 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91

**For correspondence:** Paltsyn Alexandr Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 17.08.2017

Что может противопоставить медицина возрастным изменениям мозга, как компенсировать эти повреждения, отодвинуть срок их развития? Жесткие рамки статьи не позволяют говорить о тех важных, действенных и, даже без преувеличения мощных факторах, которые мы объединяем под понятием «образ жизни». Не говорим о них потому, что образ жизни в большей степени социальная проблема, мы же будем держаться поближе к медицине и, в частности, к клеточным технологиям. Клеточные технологии неврологической направленности сегодня едва ли

не самая горячая и даже скажем не очень уместное в научной лексике слово — модная тема. Мы позволили себе использовать слово «модная», чтобы подчеркнуть, что, как в моде популярно порой не самое прекрасное и разумное, так и в неврологических клеточных технологиях проявляется тенденция концентрировать большие усилия на тупиковых направлениях, в ущерб другим, как минимум, не столь очевидно бессмысленным.

Главная цель врачей всех времен, всех народов и всех специальностей: не мешать, а ещё лучше, способствовать

регенерации. Для этого нужно знать естественные, сложившиеся в эволюции механизмы регенерации и направлять свою активность в соответствии с этими механизмами.

В предыдущей части статьи мы пытались убедить читателя, что главным итогом возрастных и большинства, если не всех патогенных повреждений мозга является недостаточность связей. Восстановить, регенерировать утрату можно путем образования новых, дополнительных связей. Несколько схематизируя, но без большого греха против истины можно сказать: нужны новые синапсы. Дефицит связей может быть обусловлен первичным повреждением белого вещества — глии, волокон и миелина, как бывает при множественном склерозе, лейкодистрофии. Глиальные клетки обновляются в течение всей жизни млекопитающего. Следовательно, клеточная терапия таких заболеваний с задачей пополнить число глиоцитов соответствует естественному механизму регенерации и поэтому представляется разумным направлением медицины. Однако, чаще синапсы утрачиваются вследствие повреждения и гибели нейронов. Например, в старости и при таких распространенных заболеваниях как атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет, инсульт. Новые синапсы могут быть получены двумя способами: *первый* — появлением новых нейронов, *второй* — появлением дополнительных отростков и синапсов на имеющихся нейронах. Напоминаем, что любая терапия, а в данном случае, направленная на увеличение числа синапсов, будет успешной только тогда, когда врач станет действовать согласно природе, а не поперек неё. Как же решает проблему восполнения утраченных синапсов природа? Первый способ, т.е. новообразование нейронов у взрослого млекопитающего, природа использует успешно с надежно доказанным восстановлением недостаточной до этого функции и способ этот называется, как мы уже говорили, нейрогенезом у взрослых. Однако, в природе нейрогенез совершается только в двух сравнительно небольших зонах мозга и распространяется только на гранулярные нейроны. Так вот, наперекор устройству природы многие нейробиологи, специалисты по клеточной терапии направляют усилия на технологии внедрения нейрогенеза в другие области мозга и на новообразование других видов нейронов. Внедрения не получается потому, что оно идет вопреки природе. На наш взгляд, сверхпопулярное сегодня направление — нейрогенез у взрослых млекопитающих, количество статей в котором измеряется многими тысячами, будучи полезным, получая новые знания об устройстве мозга, в практическом использовании этих знаний, находится в состоянии кризиса, но напор исследователей не ослабевает. Чтобы наше мнение не сочли предвзятым, объективности ради, приводим несколько названий статей и цитат из статей, авторами которых являются сами специалисты по нейрогенезу. 1) Известный нейробиолог Rakic в 2002 году на заре этого направления назвал одну из своих статей [1] так: «Нейрогенез у взрослых млекопитающих: сущность кризиса». Цитата из этой статьи: «Однако, неудержимое стремление лечить неврологические расстройства, обусловило неоправданную готовность признать неубедительные доказательства нейрогенеза в жизни и в эксперименте». 2) Cattaneo and Bonfanti (2014). Название статьи: «Терапевтический потенциал нейральных стволовых клеток: больше в мечтах людей, чем в их мозгах» [2]. 3) Lois, and Kelsch (2014). Цитата из

статьи: «К сожалению, после 20 лет интенсивных исследований нет ясных свидетельств того, что нейрогенез у взрослых можно использовать для восстановления нейронных сетей» [3]. 4) Peretto and Bonfanti (2015) «Тем не менее, несмотря на поразительные усилия выяснить механизмы/факторы, регулирующие нейрогенез у взрослых и его физиологическую функцию, вопрос, может ли он использоваться для лечения неврологических болезней, остается нерешенным» [4].

В недавней статье одного из авторитетных специалистов по обсуждаемой проблеме [Bonfanti, 2016] нейрогенез за пределами канонических зон (т.е. гиппокампа и боковых желудочков), как спонтанный, так и реактивный, развивающийся в ответ на повреждение, назван неполным — «incomplete» [5]. Имеется в виду, что полный нейрогенез — это процесс от активации NSC до интеграции образовавшихся нейронов в местную сеть. Автор подчеркивает, что судьба нейронов, образовавшихся в неполном нейрогенезе остается неясной.

Обратимся ко второму способу увеличения числа синапсов в мозге — появлению дополнительных отростков и синапсов на имеющихся нейронах. Иными словами, превращению некоторого числа нейронов в структурно и, соответственно, функционально более мощные клетки. Этим способом пока не лечат людей, но мы хотим рассказать о некоторых фактах, которые, как нам кажется, свидетельствуют о полезности серьезного изучения этого способа. Наибольшее число опубликованных сегодня результатов относятся к нейронам Пуркинье.

О присутствии в мозжечке одиночных клеток Пуркинье с двумя ядрами известно давно. Наиболее раннее сообщение, найденное нами в оригинале относится к 1928 году, автор — Inukai [6]. У крыс в возрасте 730 и более дней (по человеческим меркам это лет 90) Inukai нередко находил двух- и даже, как он пишет, трехядерные клетки. У крыс среднего возраста (200 дней) такие клетки не встречались. В 1937 году Andrew описал находки у старых мышей (более 740 дней) двухядерных нейронов Пуркинье [7]. У животных меньшего возраста таких клеток автор не обнаруживал.

Ранние сообщения о двухядерных клетках Пуркинье у человека связывались авторами этих сообщений с различными патологическими состояниями. Сообщалось, в частности, о находках таких клеток при шизофрении. Это по вторичным сведениям. Оригинальных работ нам не удалось получить. Самая ранняя из оригинальных это опять Andrew, но на 2 года позже [8]. В результате исследования 40 мозжечков, полученных от людей различного возраста, он обнаружил двухядерные нейроны Пуркинье только у одного: 22 летнего негра, умершего от церебрального сифилиса, причем содержание таких клеток составило, как он пишет, «от 3 до 4%».

Уже по этим находкам двухядерных нейронов у старых и больных млекопитающих можно было предположить, что появление второго ядра может быть выражением регенераторного процесса. Однако тогда ещё не пришло время массового, серьезного и систематического обращения ученых к проблеме регенерации мозга и эти наблюдения были, по существу, забыты, точнее, не стали развиваться дальнейшими исследованиями.

Возврат к теме двухядерных нейронов Пуркинье произошёл на рубеже XX—XXI веков в связи с неожиданными находками, сделанными в широко развернувшихся

тогда исследованиях дифференцировки стволовых клеток. В очень популярной статье 2000 года Mezey с сотрудниками [9] изложили результаты трансплантации костного мозга мышей от доноров-самцов реципиентам-самкам. Авторы описали появление в коре, гипоталамусе, гиппокампе, амигдале клеток, содержащих Y хромосому и меченых нейрональными маркерами. Делается вывод о дифференцировке костномозговых клеток донора в нейроны реципиента. Через 3 года Mezey с другими сотрудниками [10] опубликовала статью, уже описывающую наблюдения, сделанные на людях, но сходную по схеме исследования (терапевтическая пересадка костного мозга от мужчин женщинам) и по трактовке результатов (дифференцировка костномозговых клеток в нейроны). Они наблюдали совмещение нейронального маркера (NeuN) и Y хромосомы в клетках коры реципиентов. Такую далеко зашедшую дифференцировку стали называть «трансдифференцировкой», имея в виду, что в своем развитии мезодермальная клетка костного мозга превратилась в эктодермальный нейрон. Клетка в развитии «пересекла границу» зародышевых листков.

Принцип описанных трансгендерных пересадок, основанный на опознании в организме самок, клеток или потомков клеток самца по Y хромосоме, был использован для создания метода трансгенных пересадок. Одновременно со статьей Mezey с соавт. 2000 года (в том же номере журнала Science) была опубликована работа Brazelton с соавт. [11], в которой уже трансгенным методом доказывалось то же самое: трансдифференцировка костномозговой клетки в нейрон.

Трансгенные эксперименты производятся чаще на мышах и называются трансгенными потому что все клетки мышей-доноров содержат трансген: т.е. введенный в клетку ген, продукт которого — метаболически инертное, но легко обнаруживаемое вещество, присутствие которого выдает донорское происхождение любой исследуемой клетки в теле реципиента. Чаще всего в качестве трансгена используется белок с зеленой флуоресценцией (green fluorescent protein — GFP).

Эксперимент осуществляется следующим образом. Взрослых мышей реципиентов облучают в смертельной дозе. Затем вводят им костный мозг (bone marrow-derived cells, BMDC) от взрослых GFP-положительных доноров. Для подавления реакции «трансплантат — против хозяина» реципиенты получают большие дозы иммунодепрессантов. Естественно, после таких манипуляций у реципиентов находят много зеленых клеток крови. Не так естественно и очевидно, но, тем не менее, это было — встречались зеленые дифференцированные клетки других тканей. Не отвлекаясь от темы, скажем только о мозге. О первых сообщениях 2000 года относительно трансдифференцировки мы уже сказали. В 2001 году опубликована статья Priller с соавт. [12], обнаруживших в мозжечке реципиентов через год после трансгенной пересадки костного мозга зеленые нейроны Пуркинью (рис. 1).

Объяснение авторами этого факта полностью соответствовало представлениям 2001 года. Они сочли, что мезодермальная BMDC стала эктодермальным нейроном. Объяснение казалось обоснованным: ведь нейрон зеленый, следовательно, он — ставшая нейроном BMDC. Авторы не смутило то, что чудесное превращение произошло не с эмбриональной клеткой, отличающейся повышенной пластичностью, а с клеткой взрослого животного

и в организме взрослого животного с давно (ещё в эмбриональном периоде) сформированным мозжечком. Но, повторяем, эта трактовка не была плодом пылкого воображения маленькой группы людей — авторов статьи. В то время так думала большая часть научного сообщества. Конечно, по до сих пор не изжитому, а в то время безудержному, стремлению всеместно пересаживать стволовые клетки, Priller с соавторами рекомендуют *трансплантацию BMDC для лечения в клинике двигательных расстройств*. Рекомендация смелая, если не сказать легкомысленная. Во-первых, потому, что при исследовании целого мозжечка находили всего несколько зеленых нейронов Пуркинью, а во-вторых — условия трансгенного эксперимента бесконечно далеки от реальных условий развития болезней человека.

Серьезный удар по идее постнатального нейрогенеза, а заодно и по популярным и слишком оптимистично оцениваемым представлениям о трансдифференцировке нанесла группа публикаций, появившаяся в 2002—2003 годах [13—19]. В этих статьях было заявлено, что стволовая клетка может *сливаться* с дифференцированной клеткой различных тканей. По этой причине «классическое» доказательство пластичности вообще и, в частности, пластичное появление во взрослом мозге нейрона, «трансдифференцировавшегося» из BMDC, оказались артефактом. Открытая возможность слияния BMDC дает другое, не столь фантастичное объяснение результатов, якобы демонстрирующих трансдифференцировки. BMDC не превратилась в дефинитивную клетку. У Priller с сотрудниками — это нейрон Пуркинью, отличавшийся не только характерной топографией и морфологией, но и экспрессировавший маркеры дифференцированного нейрона Пуркинью. Все эти специфические особенности «взрослого»

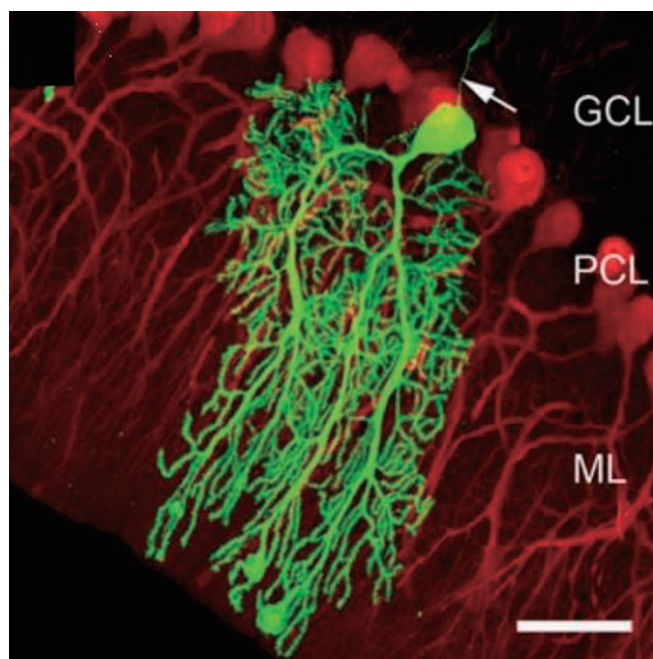


Рис. 1. Трансгенный эксперимент с GFP-мечеными донорскими клетками. Конфокально-микроскопическое изображение ряда нейронов Пуркинью в срезе мозжечка. Иммуноцитохимическая окраска на специфический маркер нейронов Пуркинью — калбиндин (красный) и маркер донорских костномозговых клеток GFP (зеленый). Один из нейронов и его дендритное дерево выделяются GFP-положительной окраской. Рис. из [21].



нейрона Пуркинье не были созданы самостоятельно BMDC. Она просто слилась с готовым, дифференцированным нейроном и передала ему свой маркер — зеленый цвет.

Указанные работы 2002—2003 годов имеют принципиальное значение не только в учении о стволовых клетках. Эти статьи привлекли внимание научного сообщества к двум важным для нашей темы о нейронах Пуркинье моментам: способности этих нейронов сливаться с другими клетками и влиянии второго ядра на функцию клетки. Оказалось, что BMDC могут участвовать в регенерации и развитии не только путем дифференцировки и трансдифференцировки в зрелые клетки, но и путем слияния с дифференцированными клетками поврежденного или развивающегося органа.

Уже первая группа исследователей, обнаружившая слияние BMDC с нейронами Пуркинье [13] предположила, что добавление генетического материала — второго ядра — может иметь поддерживающее или восстанавливающее значение для этих нейронов. Принципиальная возможность регенерации путем слияния с иными (гетеротипическими) клетками была убедительно доказана работой Vassilopoulos с сотрудниками [16]. Хотя в этой работе объектом изучения была печень, мы скажем несколько слов о ней потому, что ею была доказана возможность слиянием клеток избавить животных от смертельной болезни, т.е. доказана лечебная эффективность слияния клеток.

Мыши с мутацией гена фумарилацетоацетат гидролазы (ФАГ), т.е. ФАГ отрицательные (ФАГ<sup>-/-</sup>) мыши страдают тирозинемией и погибают, если им не вводить лекарство (NTBC — нитизинон). Таким мышам после облучения вводили BMDC от диких (ФАГ<sup>+/+</sup>) мышей. Через 4—5 месяцев после трансплантации реципиенты выглядели здоровыми, хотя введения нитизинона прекращали, билирубин сыворотки снижался практически до нормы. Гистохимическое исследование показало, что большинство гепатоцитов имели нормальное строение и экспрессировали ФАГ<sup>+/+</sup>. Отсутствующий ген ФАГ гепатоциты могли получить только в результате слияния с несущей этот ген клеткой донора. Все собственные клетки реципиента, в том числе и стволовые, были ФАГ<sup>-/-</sup>. Механизм репарации был следующий. Болезнь обуславливалась недостатком структур (генов ФАГ), необходимых для обеспечения функции органа. Слившиеся стволовые или прогениторные клетки внесли недостающие структуры (гены) в специфические клетки органа — гепатоциты. Под влиянием специализированной цитоплазмы произошло репрограммирование внесенных ядер, соответствующее функции принявших эти ядра клеток. Репрессированные до слияния гены ФАГ стволовых клеток после слияния, попав в цитоплазму гепатоцита, дерепрессировались и тем довели в органе число ранее отсутствующих структур до уровня, обеспечивающего сохранение жизни и выздоровление животного.

Регенераторная роль слияний клеток с нейронами Пуркинье пока не так эффектно установлена, как в цитированной нами работе Vassilopoulos с соавт. [16], но, тем не менее, имеет в настоящее время немало поводов для доверия. В исследовании Weimann с соавт. [20] показано, что в образовавшемся после слияния BMDC с нейроном Пуркинье гетерокарионе (т.е. в клетке с двумя различными ядрами) происходит репрограммирование ядра BMDC. Оно увеличивается в размере, в нем становится

больше дисперсного хроматина и активируется специфичный для нейронов Пуркинье ген. Иными словами, появляется дополнительная структура — второе ядро, идентичная или, по крайней мере, неотличимая по каким-то генам от ядра нейрона Пуркинье. Увеличение числа структур — классический признак регенерации. Число гетерокарионов увеличивалось по мере старения животных, а также *при развитии у них аутоиммунного энцефаломиелита* [21]. Увеличение у старых и больных животных числа двухъядерных, способных к большей функциональной нагрузке нейронов — серьезное указание на регенераторную роль слияния клеток.

Все ранее упомянутые исследования слияний клеток с нейронами Пуркинье были выполнены методом трансгенных пересадок. При многих достоинствах этого метода, следует помнить, что трансгенный эксперимент далек от реальных патологических состояний у людей и животных и совсем непригоден для суждения о закономерностях нормального онтогенеза. Поэтому особую ценность имеют результаты исследования мозжечков у интактных животных, не подвергавшихся каким-либо воздействиям. В 2007 году появились 2 статьи на эту тему. Wiersema с соавт. [22] не нашли двухъядерных нейронов Пуркинье у молодых мышей, а у мышей в возрасте 12 месяцев содержание двухъядерных нейронов составило 1,44%. Группа итальянских авторов с соавт. [23] также не нашли двухъядерных клеток у мышей в возрасте 2 месяца. А у 18-месячных содержание двухъядерных нейронов Пуркинье составило 4,97%. При избирательном повреждении нейронов Пуркинье двухъядерные нейроны появлялись и у молодых животных. В этих экспериментах клетки-доноры второго ядра остались неизвестны.

Большинство находок двухъядерных нейронов Пуркинье сделано в трансгенных экспериментах, которые наряду с внесением генетически меченых клеток предусматривают облучение реципиента, т.е. повреждение и поэтому резонным представляется предположение о репаративном значении слияния клеток, появления в нейроне второго ядра.

Когда повреждение, необходимое по схеме трансгенного эксперимента, усиливали развитием у животных аутоиммунного энцефаломиелита, наблюдали десятикратное увеличение числа слившихся нейронов Пуркинье [21].

Одним из исследований, вновь указавшим на регенераторное значение появления двухъядерных нейронов Пуркинье, но уже на клиническом материале стала работа Kemp с соавт. [24]. Авторы провели сравнительное исследование шести мозжечков, полученных от больных множественным склерозом (диагноз установлен клинически и подтвержден аутопсией) и пяти мозжечков людей, умерших не от неврологических болезней. При множественном склерозе содержание двухъядерных нейронов Пуркинье составило 0,376%, в контроле 0,024%. Увеличение числа двухъядерных нейронов Пуркинье при множественном склерозе авторы рассматривают как признак регенерации и даже как перспективу улучшения функции мозжечка *in vivo*. Перспектива авторам видится в том, что пересадками костного мозга можно превращать какую-то долю нейронов Пуркинье в двухъядерные и тем увеличивать функциональные возможности популяции этих клеток, пострадавшей в результате возрастных или патогенных повреждений.

Следует отметить, что клеточной терапии при патологии нейронов Пуркинью, конечно, свойственны «детские болезни», характерные для всего современного направления клеточной терапии. Основная идея направления — получить клетки из одного места и сразу или, нарастив число клеток в культуре, а иногда и добившись определенного уровня дифференцировки, «воспитав» в культуре, ввести их в другое место того же или другого организма. Мы вовсе не пытаемся такую стратегию критиковать. Она обусловлена благородным стремлением уже сегодня, с современным багажом знаний, облегчать болезни людей. Однако не следует забывать, что такое положение медицинской науки и практики вынужденное, и есть приспособление к деятельности в условиях недостаточного знания. Понятно, что успех медицинских усилий возможен только при условии совпадения их с естественными механизмами регенерации. Стволовые клетки есть в любом органе и если в органе развился патологический процесс, значит, деятельность эндогенных стволовых клеток по какой-то причине не обеспечивает нормальную функцию. Истинно этиопатогенетической терапия будет только в том случае, когда врач будет знать, что произошло с эндогенными клетками и как исправить это положение.

Возвращаясь от этих общих рассуждений к нашей конкретной теме, напоминаем о неоднократно описанном и у животных, и у людей появлении двухъядерных нейронов Пуркинью в нормальном онтогенезе. Если уж научное сообщество склонно единодушно воспринимать этот факт как проявление регенерации, то он не может быть ничем другим как *физиологической регенерацией*. Это очень важно. Механизмы этого явления заслуживают самого тщательного изучения, поскольку репаративная регенерация не имеет собственных механизмов и отличается от физиологической регенерации, только количественно. Однако сегодня при популярности исследований слияния нейронов Пуркинью с VMDC в трансгенных экспериментах остается неизвестным и, насколько мы знаем, не изучаемым вопрос о том, какая клетка отдает своё ядро нейрону Пуркинью в естественных условиях, когда двухъядерные нейроны появляются без специальных воздействий у старых и больных грызунов и людей. А как раз этот аспект исследований представляется наиболее значимым и перспективным, если иметь в виду, что деятельность врача должна соответствовать природным механизмам регенерации.

Огромные нейроны Пуркинью, одни из самых больших в организме, каждый из них имеет порядка 200 000 связей с другими нейронами. Формируются эти клетки в эмбриогенезе и не пополняются у взрослых млекопитающих даже из эндогенных нейральных стволовых клеток. Выращивание клеток Пуркинью, как и других крупных нейронов, в уже сформированном мозге с установлением всех необходимых связей (числом 200 000) даже из местных предшественников кажется большой фантастикой. Тем более, по-видимому, не стоит пытаться их вырастить «рассудку вопреки, наперекор стихиям» из любых введенных в организм клеток. В этих условиях выяснение механизмов их естественной внутриклеточной регенерации слиянием с соседней клеткой и захватом второго ядра представляется более реалистичным и более близким к интересам клиники направлением работы.

Тема слияния клеток для неврологии не только очередное торжество диалектики, но и «классика жанра».

Она возвращает нас к истокам нейронной теории — дискуссии Кахалю с Гольджи. Большая ошибка Гольджи в этой дискуссии содержала в себе и маленькую истину: нейроны не составляют, как он думал, синцитий, однако у них повышена способность к слиянию. Описаны многочисленные случаи слияний аксонов, дендритов между собой и с сомой клеток, а также самих нейронов с другими клетками [25, 26].

Сравнительно недавно, в июле 2015 года опубликовано исследование шведских ученых, которые использовали мышиную модель множественного склероза — аутоиммунный энцефаломиелит. Наряду с уже известным увеличением числа двухъядерных нейронов Пуркинью при этой болезни они обнаружили двухъядерные мотонейроны спинного мозга [27]. Этот эксперимент показал, что регенерация захватом второго ядра свойственна не только нейронам Пуркинью, но может происходить и в других крупных нейронах. Ещё один вид крупных нейронов, регенерирующих захватом второго ядра, а именно пирамидные нейроны коры, возможно, это клетки Беца, изучали сотрудники Института общей патологии и патофизиологии РАН.

В норме и при модельных патологических процессах в коре мозга обнаруживаются нейроны с двумя одинаковыми ядрами (дикарионы), а также с двумя ядрами, различающимися по морфологическим и цитохимическим признакам (гетерокарионы). В гетерокарионах одно ядро всегда бывает по всем характеристикам нейрональным. Отличие второго ядра от ядра нейрона может быть выражено в различной степени. Это различие объяснили тем, что нейрон сливается с глиальной клеткой, ядро которой, воздействием принявшей его цитоплазмы, претерпевает постепенное превращение (репрограммирование) во второе нейрональное ядро. Объяснение обусловливается находками, представленными в рис. 2—6.

В результате слияния и репрограммирования в нейроне появляется второе нейрональное ядро — второй генном. Есть факты, позволяющие предполагать, что добавлением новых геномов осуществляется физиологическая и репаративная регенерация мозга. Функции не бывает без структуры. Первичная структура для всех функций —

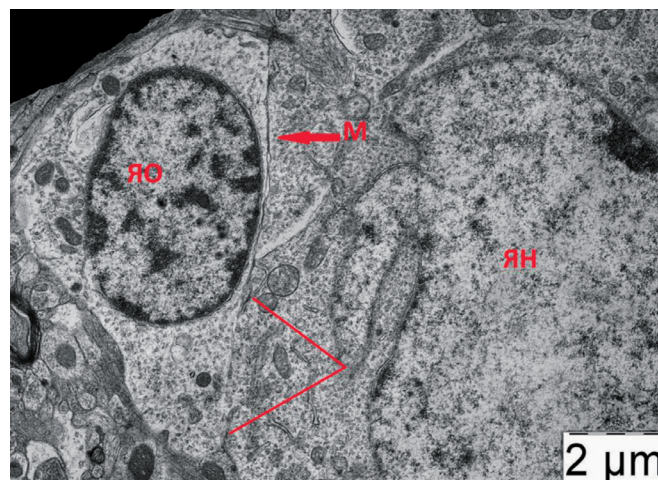
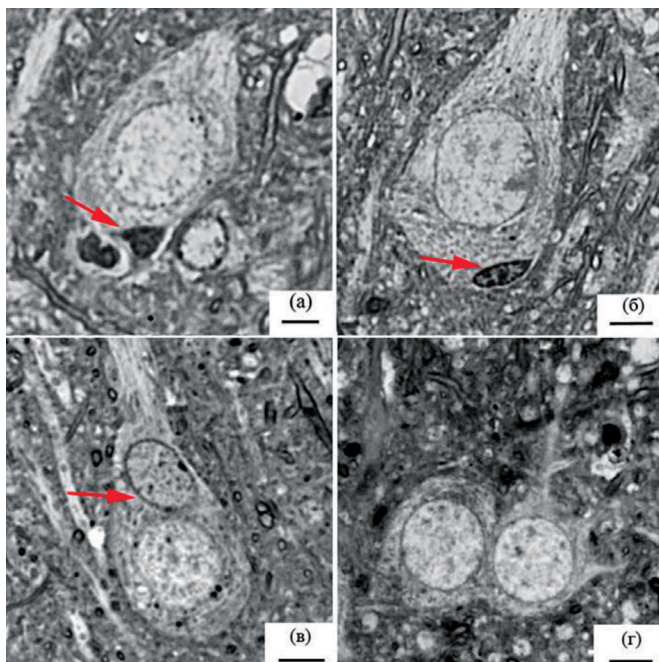


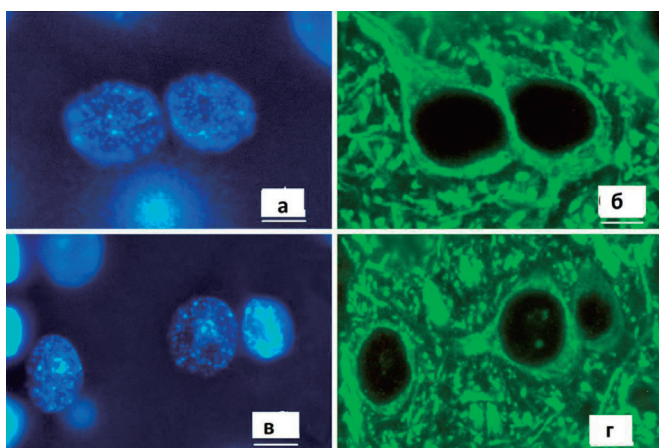
Рис 2. Начальный момент слияния олигодендроцита с нейроном. В нижней части препарата (между стрелками) клеточная мембрана отсутствует, цитоплазмы двух клеток слились. В верхней части препарата мембрана пока сохранилась. М — мембрана. ЯН — ядро нейрона. ЯО — ядро олигодендроцита.



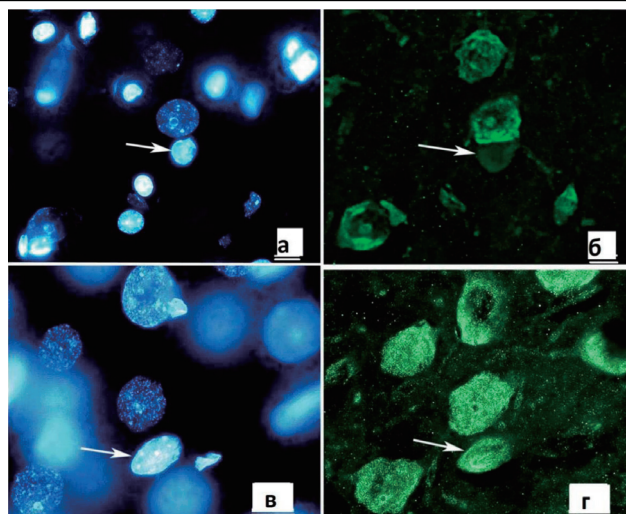


**Рис. 3.** Стадии пронеурального репрограммирования ядра олигодендроцита. а) Ядро олигодендроцита (стрелка) расположено в цитоплазме нейрона, но признаков репрограммирования ещё нет. Ядра резко различны. Ядро нейрона большое, круглое, светлое с дисперсным (светлым) хроматином (эухроматин). Ядро олигодендроцита маленькое, неправильной формы. Весь хроматин темный — гетерохроматин. б) Первый признак репрограммирования — разделение хроматина на гетеро- и эухроматин. В маленьком неправильной формы ядре олигодендроцита (стрелка) появились светлые эухроматиновые участки. в) Значительное увеличение сходства, расположенного в нейроне, ядра олигодендроцита (стрелка) с ядром нейрона. Ядро олигодендроцита резко увеличилось в объеме, «округлилось» содержит преимущественно эухроматин. г) Нейрон содержит два морфологически не различающихся типично нейрональных ядра. Гетерокарион превратился в дикарион. Появился двухъядерный нейрон. Масштаб 10 мкм.

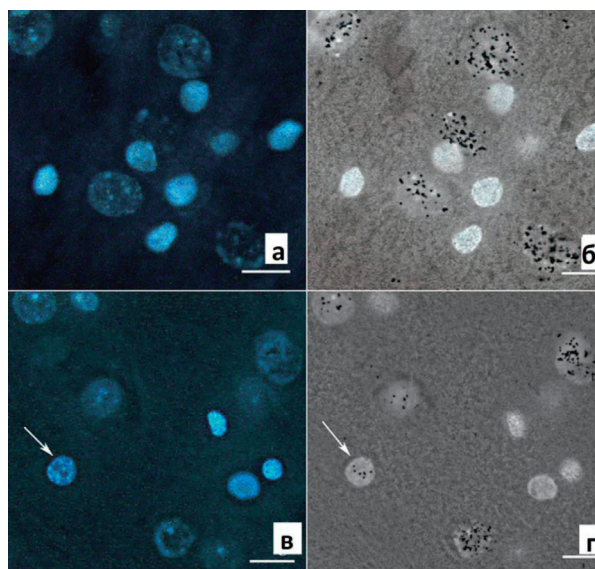
ген. Следовательно, функциональная нагрузка, которую



**Рис. 5.** Экспрессия MAP2 в двухъядерных нейронах. а) Два не различимых по морфологии нейрональных ядра расположены рядом (дикарион). б) Кадр «а», снятый через фильтр, выявляющий белок MAP2 (зеленый). MAP2 — белок микротрубочек, которые располагаются в околоядерном пространстве и в дендритах. Именно так локализуется в снимке ярко зеленый материал. Иными словами, методика эксперимента выявляет микротрубочки. в) Два рядом расположенных ядра различаются по величине и интенсивности флуоресцентного сигнала (гетерокарион). г) Кадр «в», снятый через фильтр для MAP2. Зеленый материал окружает не только нейрональное по строению хроматина ядро, но и репрограммируемое (с более грубым хроматином) ядро. Сигнал MAP2 вокруг второго ядра слабее. «а», «в» — окраска ДНК флуоресцентным красителем DAPI. «б», «г» — иммуноцитохимическое выявление MAP2. Масштаб — 10 мкм.



**Рис. 4.** Экспрессия нейронального белка NeuN в репрограммируемых ядрах олигодендроцитов. а) В центре кадра яркое с конденсированным гетерохроматином ядро олигодендроцита (стрелка). Над ним темное (эухроматин) ядро нейрона. В кадре присутствуют еще несколько мелких, ярких ядер олигодендроцитов (контроль). б) Кадр «а» с фильтром, выявляющим NeuN. В указанном стрелкой ядре олигодендроцита присутствует NeuN, хотя и в меньшей концентрации, чем в ядре нейрона над ним. Контрольные ядра не видны (NeuN в ядрах, не сливающихся с нейронами олигодендроцитов, не выявляется). в) Указанное стрелкой ядро олигодендроцита значительно крупнее, чем в кадре «а» — более поздняя стадия репрограммирования. г) Кадр «в» с фильтром для NeuN. Более поздняя по морфологическому критерию стадия пронеурального репрограммирования ядра олигодендроцита, демонстрирует и большее содержание NeuN. «а», «в» — Окраска ДНК флуоресцентным красителем DAPI. «б», «г» — Иммуноцитохимическое выявление NeuN. Масштаб — 10 мкм.



**Рис. 6.** Увеличение скорости транскрипции в репрограммируемом ядре. а) В участке среза коры 5 ядер нейронов (большие, темные) и 6 ядер олигодендроцитов (маленькие, яркие). б) Авторадиографическая метка участка «а», отражающая скорость синтеза РНК в ядрах. Пять ядер нейронов интенсивно мечены — высокая скорость транскрипции. Все 6 ядер олигодендроцитов метки не содержат — транскрипция не выявляется (ниже порога чувствительности метода). в) В участке среза 4 ядра олигодендроцитов. Одно из них (стрелка) отличается от остальных максимальным размером и неравномерной окраской: разделением хроматина на гетеро- и эухроматин. г) Авторадиографическая метка участка «в». Ядра нейронов мечены. Ядра обычных олигодендроцитов (3 справа) немечены. Ядро олигодендроцита с пронеуральным изменением структуры (увеличение размера и разделение хроматина) демонстрирует и пронеуральное изменение функции — оно мечено, т.е. увеличена скорость транскрипции. «а», «в» — окраска ДНК флуоресцентным красителем DAPI. «б», «г» — освещение, выявляющее авторадиографическую метку. Масштаб — 10 мкм.



может выполнять какая-то популяция нейронов, ограничена общим геномным фондом этой популяции, т.е. суммой всех генов во всех нейронах. С возрастом количество нейронов уменьшается. Нейрогенез, как оказалось, происходит только в двух небольших зонах мозга. В обширных областях мозга, где нет нейрогенеза, нет и пополнения геномного фонда, получаемого нами при рождении и неуклонно уменьшающегося в течение жизни с каждым погибшим нейроном. Причем, это не вся правда, это идеализированная ситуация. Она не очень страшная, поскольку нейроны в нормальной жизни гибнут не много. Реальная ситуация страшнее. С возрастом уменьшаются число синапсов, прочность синаптических связей и уровень экспрессии генов. Эти изменения значительны и именно они, по современным понятиям, главная причина физического и умственного увядания стариков. Изменения синапсов и уровня экспрессии не уменьшают число генов в фонде. Но накапливаясь при старении и болезнях, они всё же делают фонд недостаточным для выполнения необходимого для жизни объема функции. Иными словами, по действию на функцию мозга деградация синаптических связей и снижение уровня экспрессии генов равносильны гибели нейронов. И такая псевдогибель разрушает мозг быстрее, чем действительная гибель нейронов.

Слияние с олигодендроцитами и пронеурональное репрограммирование ядер олигодендроцитов, не увеличивая число нейронов в коре, увеличивает число нейрональных геномов, пополняет геномный фонд популяции. Это компенсирует возрастное и патогенное истощение фонда и позволяет сохранять достаточный для жизни уровень функции.

Значение двухъядерных нейронов в репаративной регенерации исследовали при экспериментальном геморрагическом инсульте в двигательной зоне коры. Благоприятное течение инсульта выразилось максимальной скоростью восстановления нарушенных инсультом движений, и максимальным содержанием двухъядерных нейронов в коре, окружающей зону повреждения, т.е. функциональным и структурным признаками регенерации [28, 29].

Другое доказательство регенераторного значения слияний. Давно установлено, что адаптация животных к гипоксии, многократным пребыванием в барокамере с пониженным атмосферным давлением создает нейропротективный эффект. Выяснили, что морфологически этот нейропротективный эффект выражается увеличением содержания двухъядерных нейронов в коре [30] (рис. 7, 8).

Структурно-функциональное своеобразие нейрона (пожизненная работа в нервных сетях, неповторимая комбинация миллионов контактов, в которой воплощены уникальность индивидуума и опыт его жизни) обуславливает своеобразие регенерации нейрона — не замену клетки (такую клетку заменить нельзя), а захват второго ядра. Двухъядерный нейрон двукратно увеличивает своё представительство в нервных сетях созданием новых отростков и синапсов. Это компенсирует возрастную или вызванную болезнью утрату части синапсов в нем самом и в других нейронах. Восстанавливается самое главное для нервной деятельности, её суть — восстанавливаются связи. Какаль говорил: «интеллигентность, талант, гений — это не количество нейронов, а объём белого вещества».

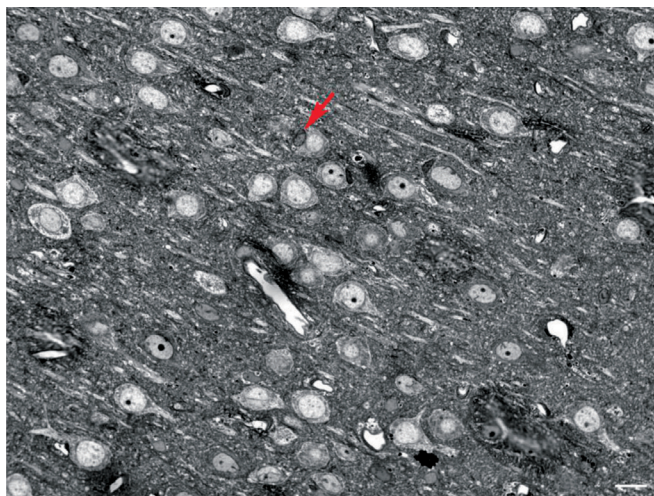


Рис. 7. Сенсомоторная зона коры крысы (контроль). В кадре один двухъядерный нейрон (стрелка). Масштаб — 20 мкм.

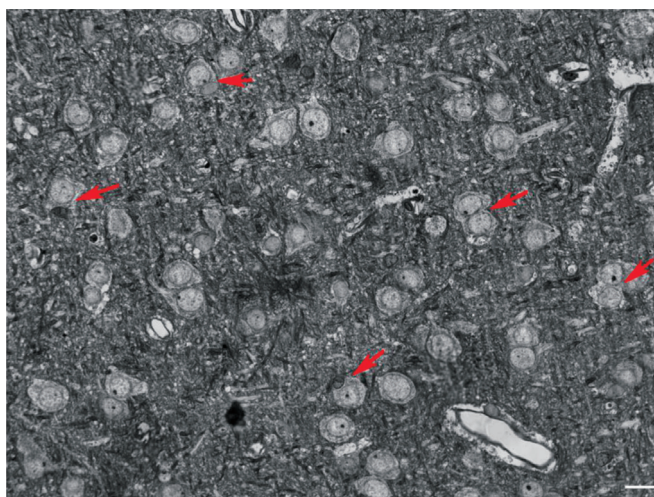


Рис. 8. Сенсомоторная зона коры крысы (адаптация к гипоксии). В кадре (равном по площади рис. 7) 5 двухъядерных нейронов (стрелки). Масштаб — 20 мкм.

### Список литературы

1. Rakic P. Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *J. Neurosci.* 2002; 22: 614-8.
2. Cattaneo E., Bonfanti L. Therapeutic potential of neural stem cells: greater in people's perception than in their brains? *Front. Neurosci.*, 2014; 8: 79. DOI: 10.3389/fnins.2014.00079
3. Lois C., Kelsch W. Adult neurogenesis and its promise as a hope for brain repair. *Front. Neurosci.*, 2014; 8: 165. DOI: 10.3389/fnins.2014.00165
4. Peretto P., Bonfanti L. Adult neurogenesis 20 years later: physiological function vs. brain repair. *Front. Neurosci.*, 2015; 6: 71. DOI: 10.3389/fnins.2015.00071
5. Bonfanti L. Adult Neurogenesis 50 Years Later: Limits and Opportunities in Mammals. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 44. DOI: 10.3389/fnins.2016.00044
6. Inukai T. On the loss of Purkinje cells, with advancing age, from the cerebellar cortex of the albino rat. *J. Comp. Neurol.* 1928; 45: 1-31.
7. Andrew W. The effects of fatigue due to muscular exercise on the Purkinje cells of the mouse, with special reference to the factor of age. *Ztschr. F. Zellforschung u. mikr. Anat.* 1937; 27: 534-55.
8. Andrew W. Origin and significance of binucleate Purkinje cells in man. *Arch. Pathol.* 1939; 28: 821-6.
9. Mezey E., Chandross K.J., Harta G., Maki R.A., McKersher S.R. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science.* 2000; 290 (5497): 1779-82.

10. Mezey E., Key S., Vogelsang G., Szalayova I., Lange G.D., Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (3): 1364-9. DOI: 10.1073/pnas.0336479100

11. Brazelton T.R., Rossi F.M., Keshet G.I., Blau H.M. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000; 290: 1775-9.

12. Priller J., Persons D.A., Klett F.F., Kempermann G., Kreutzberg G.W., Dirnagl U. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells in vivo. *J. Cell Biol.* 2001; 155: 733-8. DOI: 10.1083/jcb.200105103

13. Alvarez-Dolado M., Pardo R., Garcia-Verdugo J.M., Fike J.R., Lee H.O., Pfeffer K., Lois C., Morrison S.J., Alvarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003; 425: 968-73. DOI: 10.1038/nature02069

14. Gussoni E., Bennett R.R., Muskiewicz K.R., Meyerrose T., Nolte J.A., Gilgoff I., Stein J., Chan Y.M., Lidov H.G., Bunne-mann C.G., Von Moers A., Morris G.E., Den Dunnen J.T., Chamberlain J.S., Kunkel L.M., Weinberg K. Long-term persistence of donor nuclei in a Duchenne muscular dystrophy patient receiving bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 807-14. DOI: 10.1172/JCI16098

15. Terada N., Hamazaki T., Oka M., Hoki M., Mastalerz D.M., Nakano Y., Meyer E.M., Morel L., Petersen B.E., Scott E.W. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002; 416: 542-5. DOI: 10.1038/nature730

16. Vassilopoulos G., Wang P.R., Russell D.W. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature*. 2003; 422: 901-4. DOI: 10.1038/nature01539

17. Wang X., Willenbring H., Akkari Y., Torimaru Y., Foster M., Al-Dhalimy M., Lagasse E., Finegold M., Olson S., Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature*. 2003; 422: 897-901. DOI: 10.1038/nature01531

18. Weimann J.M., Charlton C.A., Brazelton T.R., Hackman R.C., Blau H.M. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003a; 100: 2088-93. DOI: 10.1073/pnas.0337659100

19. Ying Qi-L., Nichols J., Evans E.P., Smith A.G. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*. 2002; 416: 545-8. DOI: 10.1038/nature729

20. Weimann J.M., Johansson C.B., Trejo A., Blau H.M. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. *Nat. Cell Biol.* 2003b; 5(11): 959-66. DOI: 10.1038/ncb1053

21. Johansson C.B., Youssef S., Koleckar K., Holbrook C., Doyonnas R., Corbel S.Y., Steinman L., Rossi F.M., Blau H.M. Extensive fusion of haematopoietic cells with Purkinje neurons in response to chronic inflammation. *Nat. Cell Biol.* 2008; 10(5): 575-83. DOI: 10.1038/ncb1720

22. Wiersema A., Dijk F., Dontje B., van der Want J.J., de Haan G. Cerebellar heterokaryon formation increases with age and after irradiation. *Stem Cell Res.* 2007; 1(2): 150-4. DOI: 10.1016/j.scr.2008.02.001

23. Magrassi L., Grimaldi P., Ibatci A., Corselli M., Ciardelli L., Castello S., Podesta M., Frassoni F., Rossi F. Induction and survival of binucleated Purkinje neurons by selective damage and aging. *J. Neurosci.* 2007; 27(37): 9885-92. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2539-07.2007

24. Kemp K., Gray E., Wilkins A., Scolding N. Purkinje cell fusion and binucleate heterokaryon formation in multiple sclerosis cerebellum. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2962-72. DOI: 10.1093/brain/aws226

25. Giordano-Santini R., Linton C., Hilliard M.A. Cell-cell fusion in the nervous system: Alternative mechanisms of development, injury, and repair. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 60: 146-54. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.06.019

26. Kravtsov V., Oren-Suissa M., Podbilewicz B. The fusogen AFF-1 can rejuvenate the regenerative potential of adult dendritic trees by self-fusion. *Development*. 2017; 144(13): 2364-74. DOI: 10.1242/dev.150037

27. Sankavaram S.R., Svensson M.A., Olsson T., Brundin L., Johansson C.B. Cell Fusion along the Anterior-Posterior Neuroaxis in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133903. DOI: 10.1371/journal.pone.0133903

28. Пальцын А.А., Константинова Н.Б., Романова Г.А., Шакова Ф.М., Квашенникова Ю.Н., Кубатиев А.А. Роль слияния клеток в физиологической и репаративной регенерации коры го-

ловного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 148(11): 580-3.

29. Paltsyn A., Komissarova S., Dubrovin I., Kubatiev A. Increased Cell Fusion in Cerebral Cortex May Contribute to Poststroke Regeneration. *Stroke Res. Treat.* 2013; 2013: 869327. DOI: 10.1155/2013/869327.

30. Paltsyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Downey H.F., Dubrovin I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex — A role of cell fusion in neuroprotection? *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(5): 595-600. DOI: 10.1177/1535370214523898.

## References

- Rakic P. Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *J. Neurosci.* 2002; 22: 614-8.
- Cattaneo E., Bonfanti L. Therapeutic potential of neural stem cells: greater in people's perception than in their brains? *Front. Neurosci.*, 2014; 8: 79. DOI: 10.3389/fnins.2014.00079
- Lois C., Kelsch W. Adult neurogenesis and its promise as a hope for brain repair. *Front. Neurosci.*, 2014; 8: 165. DOI: 10.3389/fnins.2014.00165
- Peretto P., Bonfanti L. Adult neurogenesis 20 years later: physiological function vs. brain repair. *Front. Neurosci.*, 2015; 6: 71. DOI: 10.3389/fnins.2015.00071
- Bonfanti L. Adult Neurogenesis 50 Years Later: Limits and Opportunities in Mammals. *Front Neurosci.* 2016; 10: 44. DOI: 10.3389/fnins.2016.00044
- Inukai T. On the loss of Purkinje cells, with advancing age, from the cerebellar cortex of the albino rat. *J. Comp. Neurol.* 1928; 45: 1-31.
- Andrew W. The effects of fatigue due to muscular exercise on the Purkinje cells of the mouse, with special reference to the factor of age. *Ztschr. F. Zellforschung u. mikr. Anat.* 1937; 27: 534-55.
- Andrew W. Origin and significance of binucleate Purkinje cells in man. *Arch. Pathol.* 1939; 28: 821-6.
- Mezey E., Chandross K.J., Harta G., Maki R.A., McKersher S.R. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*. 2000; 290 (5497): 1779-82.
- Mezey E., Key S., Vogelsang G., Szalayova I., Lange G.D., Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (3): 1364-9. DOI: 10.1073/pnas.0336479100
- Brazelton T.R., Rossi F.M., Keshet G.I., Blau H.M. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000; 290: 1775-9.
- Priller J., Persons D.A., Klett F.F., Kempermann G., Kreutzberg G.W., Dirnagl U. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells in vivo. *J. Cell Biol.* 2001; 155: 733-8. DOI: 10.1083/jcb.200105103
- Alvarez-Dolado M., Pardo R., Garcia-Verdugo J.M., Fike J.R., Lee H.O., Pfeffer K., Lois C., Morrison S.J., Alvarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003; 425: 968-73. DOI: 10.1038/nature02069
- Gussoni E., Bennett R.R., Muskiewicz K.R., Meyerrose T., Nolte J.A., Gilgoff I., Stein J., Chan Y.M., Lidov H.G., Bunne-mann C.G., Von Moers A., Morris G.E., Den Dunnen J.T., Chamberlain J.S., Kunkel L.M., Weinberg K. Long-term persistence of donor nuclei in a Duchenne muscular dystrophy patient receiving bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 807-14. DOI: 10.1172/JCI16098
- Terada N., Hamazaki T., Oka M., Hoki M., Mastalerz D.M., Nakano Y., Meyer E.M., Morel L., Petersen B.E., Scott E.W. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002; 416: 542-5. DOI: 10.1038/nature730
- Vassilopoulos G., Wang P.R., Russell D.W. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature*. 2003; 422: 901-4. DOI: 10.1038/nature01539
- Wang X., Willenbring H., Akkari Y., Torimaru Y., Foster M., Al-Dhalimy M., Lagasse E., Finegold M., Olson S., Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature*. 2003; 422: 897-901. DOI: 10.1038/nature01531
- Weimann J.M., Charlton C.A., Brazelton T.R., Hackman R.C., Blau H.M. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003a; 100: 2088-93. DOI: 10.1073/pnas.0337659100



19. Ying Qi-L., Nichols J., Evans E.P., Smith A.G. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*. 2002; 416: 545-8. DOI: 10.1038/nature729
20. Weimann J.M., Johansson C.B., Trejo A., Blau H.M. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. *Nat. Cell Biol.* 2003b; 5(11): 959-66. DOI: 10.1038/ncb1053
21. Johansson C.B., Youssef S., Koleckar K., Holbrook C., Doyonnas R., Corbel S.Y., Steinman L., Rossi F.M., Blau H.M. Extensive fusion of haematopoietic cells with Purkinje neurons in response to chronic inflammation. *Nat. Cell Biol.* 2008; 10(5): 575-83. DOI: 10.1038/ncb1720
22. Wiersema A., Dijk F., Dontje B., van der Want J.J., de Haan G. Cerebellar heterokaryon formation increases with age and after irradiation. *Stem Cell Res.* 2007; 1(2): 150-4. DOI: 10.1016/j.scr.2008.02.001
23. Magrassi L., Grimaldi P., Ibatici A., Corselli M., Ciardelli L., Castello S., Podesta M., Frassoni F., Rossi F. Induction and survival of binucleated Purkinje neurons by selective damage and aging. *J. Neurosci.* 2007; 27(37): 9885-92. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2539-07.2007
24. Kemp K., Gray E., Wilkins A., Scolding N. Purkinje cell fusion and binucleate heterokaryon formation in multiple sclerosis cerebellum. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2962-72. DOI: 10.1093/brain/aww226
25. Giordano-Santini R., Linton C., Hilliard M.A. Cell-cell fusion in the nervous system: Alternative mechanisms of development, injury, and repair. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 60: 146-54. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.06.019
26. Kravtsov V., Oren-Suissa M., Poddilewicz B. The fusogen AFF-1 can rejuvenate the regenerative potential of adult dendritic trees by self-fusion. *Development*. 2017; 144(13): 2364-74. DOI: 10.1242/dev.150037
27. Sankavaram S.R., Svensson M.A., Olsson T., Brundin L., Johansson C.B. Cell Fusion along the Anterior-Posterior Neuroaxis in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133903. DOI: 10.1371/journal.pone.0133903
28. Pal'tsin A.A., Konstantinova N.B., Romanova G.A., Shakova F.M., Kvashennikova Yu.N., Kubatiev A.A. [The role of cell fusion in the physiological and reparative regeneration of the cerebral cortex]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2009; 148(11): 580-3.
29. Paltsyn A., Komissarova S., Dubrovin I., Kubatiev A. Increased Cell Fusion in Cerebral Cortex May Contribute to Poststroke Regeneration. *Stroke Res. Treat.* 2013; 2013: 869327. DOI: 10.1155/2013/869327.
30. Paltsyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Dorney H.F., Dubrovin I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex — A role of cell fusion in neuroprotection? *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(5): 595-600. DOI: 10.1177/1535370214523898.

#### **Сведения об авторах**

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Свиридкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, руководитель клиники подопытных животных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»