



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

05/2026

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И
ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

НОВОСТИ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
БИОМЕДИЦИНЫ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ,
АКУШЕРСТВО И
ПЕДИАТРИЯ



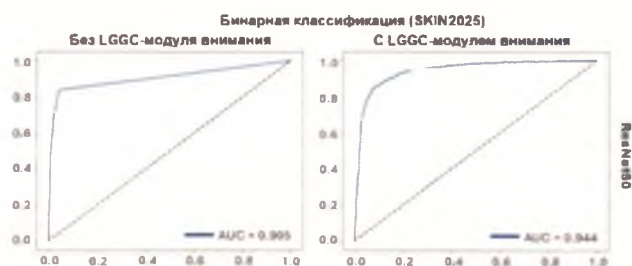
ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• LGGC-Net: локально-глобальный граф и цветовое внимание для диагностики злокачественных новообразований кожи 2 • MELGene: новая платформа машинного обучения для предсказания ассоциаций «заболевание-ген» 3 • 13-генная ML-модель CRTR: точный прогноз ответа на терапию рака прямой кишки 4
БИОИНФОРМАТИКА	• Эволюционная история и уникальное генетическое разнообразие коренных американцев 5 • neomerDB: база неомеров – биомаркеров онкологических заболеваний 6 • Алгоритм искусственного интеллекта предсказывает пространственную локализацию иммунных клеток 7
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• CRISPR-Cas12a2 измельчила ДНК заданных клеток и уничтожила их 8
ГИСТОЛОГИЯ	• Липиды фибробластов разных тканей регулируют инвазию в модели плоскоклеточного рака 9
ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ	• Эффективность препаратов для снижения веса: влияние различных факторов 10
	• Метаболический путь бурого жира – потенциальная мишень для лекарств от ожирения 11
	• Цельное молоко снижает риск детского ожирения 12
ИММУНОЛОГИЯ	• Формирование перекрестно-нейтрализующих антител к вершине Env-белка после вакцинации против ВИЧ 13
	• Экспрессия мРНК в разных типах клеток по-разному влияет на Т-клеточный ответ 14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Развитие рака носоглотки в результате влияния генотипа вируса Эпштейна-Барр и генотипа хозяина 15
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Созданы синтетические суперэнхансеры для высокоспецифичной вирусной иммунотерапии глиобластомы 16
	• днРНК HOTSCRAMBL регулирует гемопоэтические стволовые клетки и снижает риск опухолей крови 17
	• Перенесенное воспалительное заболевание кишечника способствует патогенезу аденомы кишечника 18
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Начальные симптомы болезни Альцгеймера могут возникать вне мозга 19
	• Модель синаптической дисфункции на основе стволовых клеток 20
	• Микробный состав крови как индикатор болезни Паркинсона 21
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• Мультимодальная карта гистаминергической системы мозга человека 22
НОВОСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ	• Митохондрии закисляют лизосомы 23
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ	• Исключительно грудное вскармливание связано с уникальными эпигенетическими изменениями у младенцев 24

LGGC-Net: локально-глобальный граф и цветовое внимание для диагностики злокачественных новообразований кожи

Ключевые слова: ЗНО; Машинное обучение; Рак кожи; CNN; Компьютерное зрение; Меланома кожи

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи – один из наиболее распространенных типов опухолей, при этом для меланомы кожи характерны высокие риски прогрессирования и низкий процент эффективности терапии. Ранняя диагностика опухолей кожи остается сложной задачей даже для опытных дерматологов. Современные системы ИИ показывают высокую точность, но их огромный размер и вычислительная сложность препятствуют внедрению в реальную клиническую практику, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Ученые из Бангладеш и Японии разработали LGGC-Net – легкую сверточную нейронную сеть (CNN) с новым модулем внимания, которая сочетает точность, интерпретируемость и пригодность для практического применения.

В исследовании использовали наборы дерматоскопических изображений доброкачественных новообразований кожи и случаев ЗНО – базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы и меланомы кожи.



Модель LGGC-Net содержит всего 0,81 миллиона параметров и обучается за 50 эпох. Это в 10-55 раз быстрее по сравнению с другими моделями компьютерного зрения, например, ResNet50 или DenseNet121. Ключевое новшество – модуль внимания LGGC, который одновременно обрабатывает локальные текстуры, цветовые паттерны,

глобальные каналные зависимости и графовые связи между удаленными участками изображения. На бинарной классификации (SKIN2025) модель достигла 88,05% точности и AUC 0,973, а на внешнем наборе HAM10000 – 78,9% при AUC 0,807. По метрикам развертывания LGGC-Net лидирует: точность на миллион параметров достигает 108,7, а точность за эпоху – 1,76.

В многоклассовой классификации семи типов поражений кожи (ISIC 2019) модель показала AUC 0,901, а при переносе на HAM10000 точность выросла до 76,1% с AUC 0,931. Абляционный анализ подтвердил, что максимальный вклад вносят локальное и цветовое внимание, а полный модуль LGGC дает наилучший результат. Анализ интерпретируемости с помощью Grad-CAM++ и SHAP показал, что сеть фокусируется именно на пораженных областях, а не на фоновых артефактах, что критически важно для доверия врачей к ИИ-решениям.

Разработанная модель LGGC-Net демонстрирует оптимальный баланс точности, вычислительной эффективности и интерпретируемости, что делает ее перспективным кандидатом для внедрения в клиническую практику в условиях ограниченных ресурсов. Модуль LGGC-внимания может быть легко интегрирован в другие архитектуры CNN, открывая возможности для создания доступных систем скрининга разных типов ЗНО по всему миру.

Первоисточник:

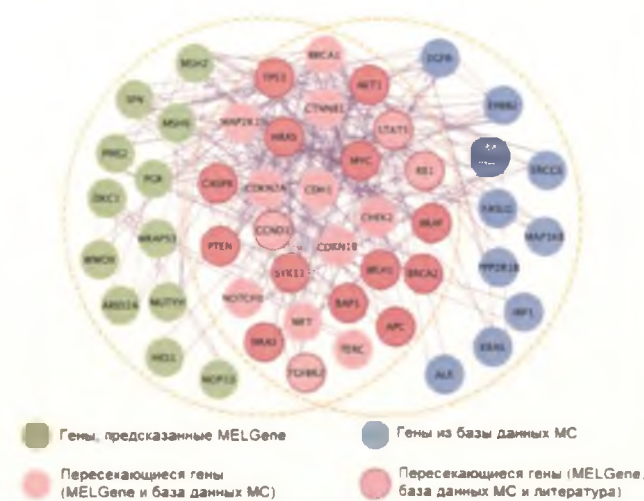
Sarker MA, Kabir MA, Hossain MS., LGGC-Net: a local-global graph and color attention-based lightweight CNN for skin cancer classification, Scientific Reports, № 2026 Apr 16., стр. 1-34/ DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-48724-8>

MELGene: новая платформа машинного обучения для предсказания ассоциаций «заболевание-ген»

Ключевые слова: Персонализированная медицина; Гены-биомаркеры; #MELGene; Машинное обучение

Одной из ключевых задач современной геномной медицины является идентификация генов, ассоциированных с заболеваниями. Точное предсказание таких связей критически важно для понимания молекулярных механизмов патогенеза, разработки таргетной терапии и персонализированной медицины. Однако существующие методы часто ограничены недостаточной полнотой биологических данных и неспособностью эффективно моделировать сложные взаимодействия между болезнями, симптомами, генами и сигнальными путями. Китайские исследователи представили систему MELGene – инновационную платформу на основе ансамблевого обучения и графов знаний, которая значительно превосходит существующие аналоги.

MELGene объединяет три предобученные модели вывода на графах знаний (ComplEx, SimKGC и KDGene), каждая из которых по-разному захватывает семантику и структуру биологических сетей. Ключевое новшество – механизм Model-aware Importance Learning, который динамически регулирует вклад каждой модели в зависимости от входных данных, а не использует фиксированные веса. Итоговый прогноз формируется как взвешенная сумма нормализованных оценок всех моделей, а обучение оптимизируется с помощью двойной функции потерь.



В экспериментах MELGene превзошла все современные базовые модели, включая GLIM DG и KDGene, по метрикам HR@K и MAP@K. Для клинических случаев рака легких, рака желудка и рака печени точность предсказаний (AP@20) достигла 0,978, 0,957 и 0,939 соответственно. KEGG-анализ подтвердил обогащение по ключевым онкогенным путям (PI3K/AKT, JAK-STAT, Wnt), а сетевой анализ показал, что предсказанные гены образуют значимые кластеры с известными генами заболеваний. MELGene также успешно идентифицировала такие драйверные онкогены, как *TP53*, *STK11* и *BRAF*.

MELGene представляет собой гибкую, масштабируемую и интерпретируемую платформу для предсказания ассоциаций «болезнь-ген», которая эффективно решает проблему фрагментарности признаков и разреженности данных. Ее модульная архитектура позволяет легко адаптировать систему к другим типам биомедицинских отношений – например, взаимодействий «лекарство-мишень» или «микроРНК-заболевание». Авторы планируют расширить MELGene за счет интеграции профилей экспрессии генов, сетей PPI и большего числа гетерогенных моделей. Данный подход открывает новые перспективы для сетевой медицины и поиска терапевтических мишеней.

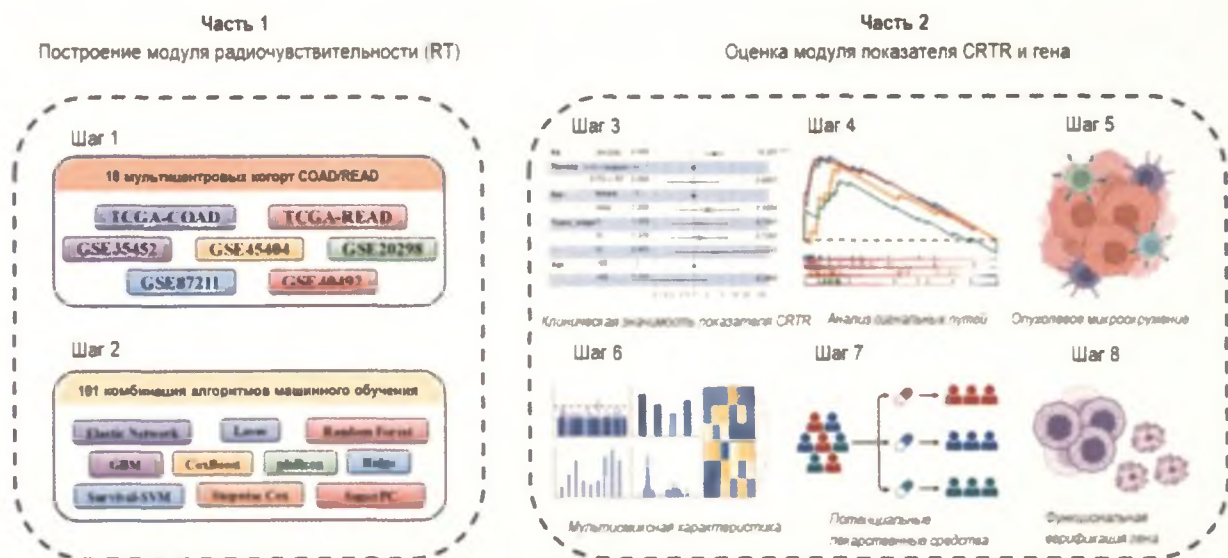
Первоисточник:

Haoyu Tian, Kuo Yang, Zeyu Liu, Hong Gao, Jian Yu, Lei Zhang, Xuezhong Zhou, MELGene: knowledge-enhanced multimodel ensemble learning for disease-gene association prediction, Briefings in Bioinformatics, № 27(2):bbag172, стр. 1-13/DOI: 10.1093/bib/bbag172

13-генная ML-модель CRTR: точный прогноз ответа на терапию рака прямой кишки

Ключевые слова: CRTR; Рак прямой кишки; Машинное обучение

Одной из главных проблем в лечении местнораспространенного рака прямой кишки является непредсказуемость ответа на неoadъювантную химиолучевую терапию (nCRT). Хотя этот метод позволяет уменьшить опухоль и снизить риск рецидивов, до 70 % пациентов демонстрируют различную степень чувствительности, а часть из них – полную резистентность, что задерживает хирургическое вмешательство и снижает эффективность лечения в целом. Ученые из Китая разработали новую генетическую модель на основе машинного обучения (ML), способную с высокой точностью предсказать эффективность лечения еще до его начала.



Авторы провели сложный биоинформатический анализ, объединив данные из баз NCBI GEO и TCGA. Методом взвешенного анализа совместной экспрессии генов (WGCNA) выявили 274 ключевых гена, связанных с чувствительностью к химиолучевой терапии. Итоговая модель, получившая название CRTR Score (Chemoradiotherapy Resistance Prediction Score), включает всего 13 генов (*KIF14*, *DBF4*, *UBL4A*, *SLC10A3*, *PRRG4*, *PAPSS2*, *BMS1*, *DSC2*, *PROM2*, *MNAT1*, *PPID*, *SMPDL3B* и *TNFRSF14*). ROC AUC для предсказания 5-летней общей выживаемости составила 0,988 в обучающей выборке и 0,827 в валидационной. Пациенты с высоким показателем CRTR имели худший прогноз. Модель также позволила спрогнозировать потенциальную пользу от иммунотерапии (высокие CRTR-показатели коррелировали с высоким уровнем микросателлитной нестабильности и дисфункцией Т-клеток) и определить лекарства, способные усилить эффект терапии (ингибиторы киназы Auroga A, теломеразы и белка JAK1). Ген *KIF14* оказался перспективным биомаркером и потенциальной мишенью для терапии: в экспериментах гиперэкспрессия *KIF14* повышала радиочувствительность клеток колоректального рака.

Модель GRTR демонстрирует высокий потенциал для внедрения в клиническую практику, позволяя стратифицировать пациентов по степени риска резистентности к неoadъювантной терапии.

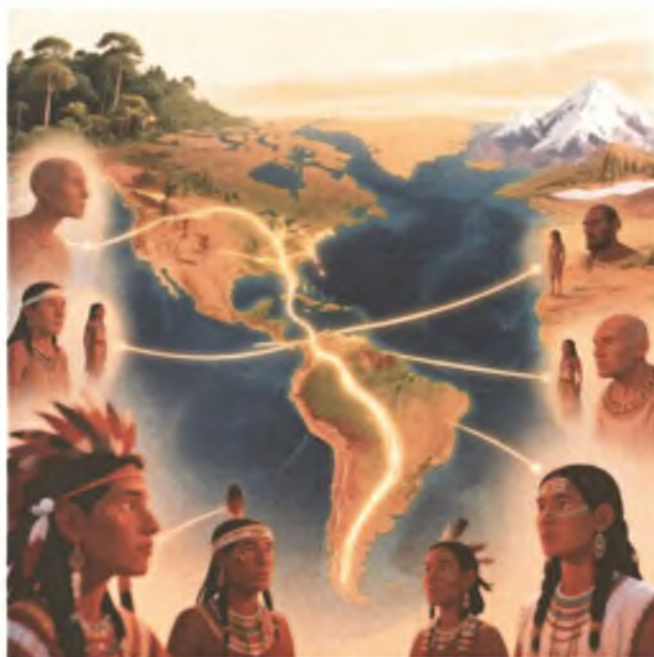
Первоисточник:

Z. Gao, M. Qiu, Z. Yang et al, A 13-gene prognostic model developed.../DOI: 10.1186/s12935-026-04256-9

Эволюционная история и уникальное генетическое разнообразие коренных американцев

Ключевые слова: Эволюция; Генетическое происхождение; Популяционные исследования

Коренные народы Америки появились в результате последней крупной волны расселения людей по планете. Парадоксальным образом их генетическая история изучена хуже многих других народов. Новое исследование, основанное на анализе 128 высококачественных геномов, показало, что у этих народов гораздо больше генетического разнообразия, чем считалось ранее.



За долгую историю человечества прошло как минимум три крупных волны миграции в Южную Америку, каждая из которых оставила свой генетический след. Активные перемещения происходили и внутри самого континента, включая обратные потоки миграции с севера на юг. В процессе перемещений народы начали отличаться друг от друга и сохраняли свою уникальность на протяжении тысячелетий. По результатам анализа в геномах коренных американцев обнаружено множество ранее не описанных вариантов, что указывает на их длительное изолированное развитие и недостаточную представленность в мировых геномных базах. Найдены следы естественного отбора в генах, связанных с иммунитетом, обменом веществ, репродукцией и развитием — это результат адаптации к разным условиям среды (от тропиков до

высокогорий). Интересно, что у некоторых народов есть участки ДНК, схожие с таковыми у жителей Австралии и Океании, что говорит о древнем смешении популяций. Также обнаружены следы контактов с древними людьми (например, неандертальцами и денисовцами) - эти гены оказались полезными для выживания. Однако эти регионы практически не пересекаются, что говорит о разных эволюционных источниках генетических сигналов.

Исследование демонстрирует важность включения коренных народов в глобальные геномные проекты для более полного понимания человеческой эволюции и биомедицинских аспектов.

Первоисточник:

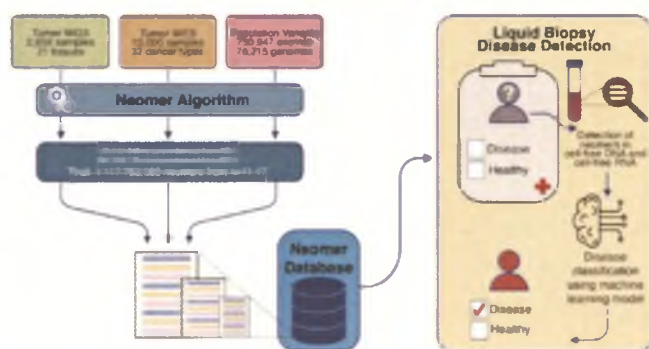
Castro e Silva, M.A., Nunes, K., Ribeiro, M.R. et al., The evolutionary history and unique genetic diversity of Indigenous Americans, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10406-w

neomerDB: база неомеров - биомаркеров онкологических заболеваний

Ключевые слова: ЗНО; Внеклеточная ДНК; WES; сцДНК; сцРНК; Фрагментом; WGS; Неомеры; Нулломеры

Методики раннего обнаружения злокачественных новообразований (ЗНО) могут быть усовершенствованы при использовании новых биомаркеров.

Нулломерами называют короткие последовательности ДНК или белковых цепочек, которые не встречаются в геноме или, соответственно, протеоме отдельно взятого вида. Этот термин применим в том числе и к человеческому геному и протеому. Неомерами называют разновидность нулломеров, которая появляется в организме человека в результате соматических мутаций в ходе развития ЗНО. В настоящее время неомеры рассматриваются как возможные онкоспецифические биомаркеры.



Коллективом европейских ученых создана база данных neomerDB, в которой представлены сведения о неомерах, обнаруженных при различных типах ЗНО. Авторы провели обработку результатов полноэкзомного секвенирования (WES) образцов опухолей и соответствующих нормальных тканей 10000 участников с ЗНО определенной локализации и полногеномного секвенирования (WGS) 2658 аналогичных образцов.

Исследователи также провели обработку результатов секвенирования образцов условно-здоровых субъектов: WGS (76215) и WES (730947). Исследовательской команде удалось исключить нулломеры и неомеры, которые могли появиться из-за наличия в метагеномных данных соматических вариантов.

Взяв за основу показатели представленности неомеров во фрагментах свободно циркулирующей ДНК и РНК в когортах, состоящих из 29 пациентов с глиобластомой и 9 условно-здоровых субъектов, авторы также смогли построить модель машинного обучения, предсказывающую наличие глиобластомы. Модель продемонстрировала выдающуюся точность, площадь под кривой ошибок (ROC AUC) составила 0,98, индекс кривой «точность-отклик» – 0,99.

neomerDB является удобной для пользователя базой данных со встроенной возможностью продвинутого поиска, интерактивным отображением результатов поиска и опцией скачивания представленных сведений о неомерах. База данных доступна по адресу <https://neomerDB.com/>.

Первоисточник:

Kimonas Provatas, Candace S Y Chan, Ioannis Kerasiotis, Eleftherios Bochalis, Akshatha Nayak, Brad E Zacharia, Georgios A Pavlopoulos, Wei Li, Ilias Georgakopoulos-Soares, neomerDB: a comprehensive database of neomer biomarkers in cancer, Database (Oxford), № 2026:baag006/DOI: 10.1093/database/baag006

Алгоритм искусственного интеллекта предсказывает пространственную локализацию иммунных клеток

Ключевые слова: MERLIN; Секвенирование единичных клеток; scRNA-seq; Макрофаги; Пространственная транскриптомика

Одно из ограничений транскриптомного секвенирования единичных клеток — потеря информации о точном положении клетки в ткани. В таких органах, как почка или мозг, разные анатомические зоны выполняют разные задачи, и иммунные клетки в них могут иметь разные транскрипционные профили, что влияет на функцию макрофагов. Однако до сих пор не было инструментов, которые позволяли бы по транскриптому восстановить утерянную позиционную информацию. Исследователи из Германии разработали алгоритм MERLIN (Machine-learning for Estimation of Regional Localization of Immune cells), который решает эту задачу для резидентных макрофагов.

Ученые разделили здоровые мышинные почки на кору, наружный и внутренний мозговой слой, выделили иммунные клетки и получили три независимых набора данных (суммарно 20 266 клеток). Из семи нейронных моделей, обученных на высоковариабельных генах, лучше всего показала себя модель MLP. Она предсказывала положение макрофагов с точностью более 75% в почках мышей и порядка 72% — в человеческих. Лимфоциты и дендритные клетки предсказывались хуже, так как они более подвижны и не успевают приобрести позиционный отпечаток. Обучение MERLIN на наборе данных из 5081 клетки микроглии из 5 областей мозга и на наборе данных Saunders (2125 иммунных клеток из 3 областей мозга) дало точность ~74%, хотя с почечными HVG пересеклось лишь 49 генов.



При быстро прогрессирующем гломерулонефрите точность предсказания резидентных макрофагов снизилась до 71%. Недавно инфильтрировавшие макрофаги не имели позиционного отпечатка, но те, которые успели потерять моноцитарные маркеры, определялись с точностью около 70%. При остром повреждении почек (эндотоксин, ишемия) MERLIN показал, что макрофаги наружного мозгового слоя наиболее активно экспрессируют провоспалительные гены и гены анаэробного гликолиза, что согласуется с уязвимостью этой зоны. В модели диабетической нефропатии анализ только кортикальных макрофагов позволил правильно оценить ранние и отсроченные эффекты разных классов препаратов (ингибитор SGLT2, ингибитор АПФ, глитазон).

MERLIN — первый инструмент для прогнозирования пространственной информации по транскриптомам единичных макрофагов. Алгоритм позволяет ретроспективно анализировать опубликованные наборы данных и может быть адаптирован для других органов.

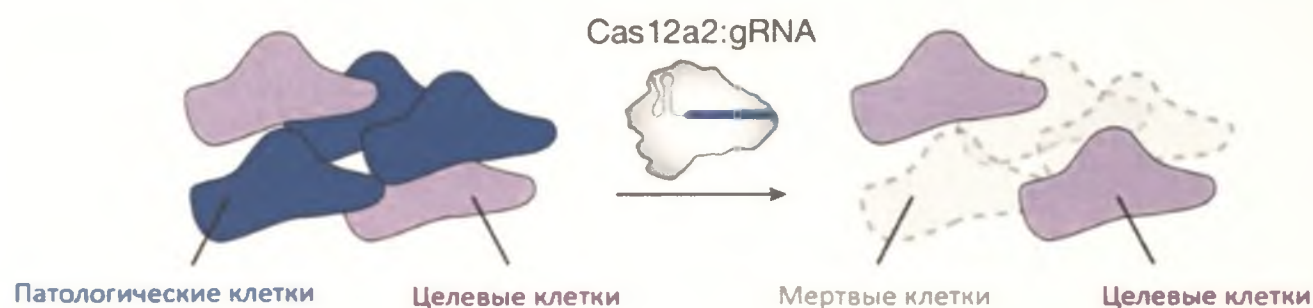
Первоисточник:

J.Yin, Q.Mei, H.-J.Paust, et al., Predicting Macrophage Spatial Localization from Single-Cell Transcriptomes to Uncover Disease Mechanisms, Adv. Sci., № 13, no. 21 (2026), стр. e10924/ DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202410924>

CRISPR-Cas12a2 измельчила ДНК заданных клеток и уничтожила их

Ключевые слова: Cas12a2; РНК-индуцированное разрушение ДНК; CRISPR типа V

Возможность селективно уничтожать заданные клетки на основании их генетической или физиологической идентичности может позволить избавляться от патологических клеток, уничтожать патогены и формировать клеточные сообщества, что имеет множество способов потенциального применения в фундаментальных исследованиях, биотехнологии, медицине и сельском хозяйстве. Система CRISPR-Cas в классическом виде позволяет прицельно редактировать геном, внося точечные разрывы в заданную последовательность ДНК, но не уничтожать клетки. Американские и немецкие исследователи провели эксперименты на культурах клеток и выяснили, что Cas12a2, недавно открытая нуклеаза CRISPR типа V, демонстрирует РНК-индуцированное разрушение ДНК и позволяет осуществлять программируемое и последовательно-специфическое уничтожение дрожжевых и человеческих клеток, экспрессирующих целевой транскрипт. Активация Cas12a2 вызывает многочисленные двуцепочечные разрывы ДНК в транс-положении, что приводит к гибели клеток.



Для первого эксперимента исследователи использовали пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) с активной и инактивированной формами не критически важного гена *ADE2*. Система CRISPR-Cas с GeCas12a2 и нацеленной на транскрипт *ADE2* гидовой РНК снизила число клеток с активной формой гена в 134 раза по сравнению с остальными клетками без признаков направляемой гомологией репарации ДНК. Чтобы исследовать потенциальную пригодность CRISPR-Cas с Cas12a2 для лечения хронических вирусных инфекций, авторы создали гидовую РНК, нацеленную на умеренно экспрессирующиеся транскрипты белков Е6 и Е7 онкогенного вируса папилломы человека (ВПЧ). Введение ее с GeCas12a2 в культуру зараженных этим вирусом человеческих клеток уменьшило их количество на 94% по сравнению с незараженными. Инъекция липидных наночастиц с Е6-гидовой РНК и мРНК GeCas12a2 в пересаженную мышью от человека плоскоклеточную карциному с ВПЧ 16 типа вызвала значительное замедление роста опухоли, экспрессия нуклеазы была подтверждена гистологически. В обоих случаях через 72ч после введения GeCas12a2 в клетках-мишенях определялись маркеры апоптоза. Исследователи протестировали способность CRISPR-Cas с Cas12a2 прицельно уничтожать онкогенные клетки: они создали человеческие клетки линии U2OS с онкогенной мутацией *KRAS*^{G12C} и обычной формой гена *KRAS* и убедились, что введение в культуру нуклеазы Cas12a2, нацеленной на мутантный транскрипт, уменьшает количество клеток с ним на 62%, не затрагивая при этом здоровые клетки.

Система CRISPR-Cas с Cas12a2 распознает заданную последовательность РНК и измельчает их ДНК, приводя к гибели клеток, что позволяет использовать ее для прицельного уничтожения заданного типа клеток.

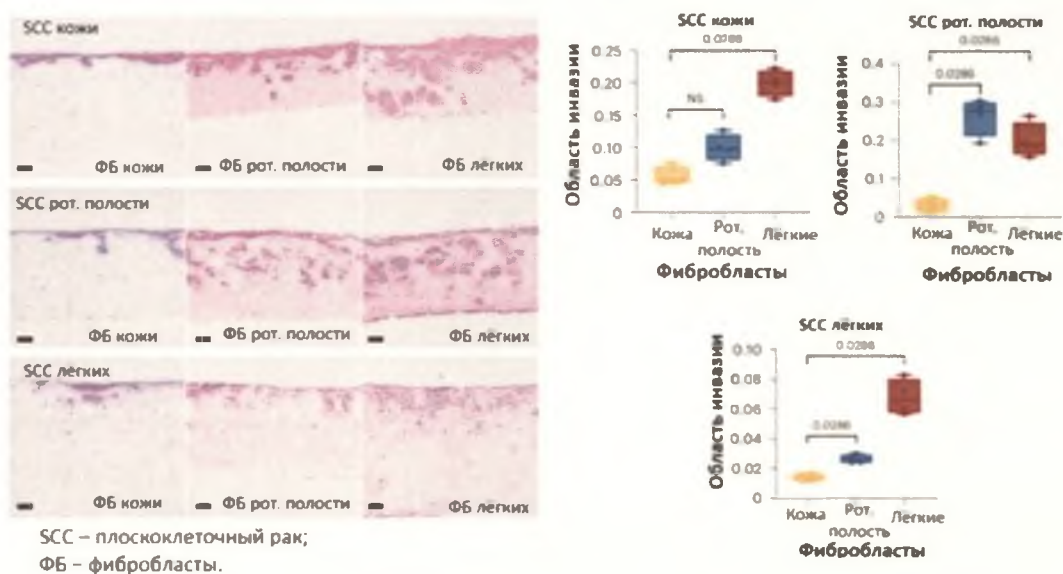
Первоисточник:

Scholz, P., Thompson, J., Crosby, K.T. et al., RNA-triggered cell killing with CRISPR-Cas12a2, Nature(2026)/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10466-y>

Липиды фибробластов разных тканей регулируют инвазию в модели плоскоклеточного рака

Ключевые слова: Липиды; Микроокружение опухоли; Плоскоклеточный рак; Инвазивный рост; Фибробласты

Плоскоклеточный рак (SCC) возникает в разных органах и при сходном гистологическом строении может вести себя по-разному. Рак кожи обычно менее агрессивен, тогда как рак полости рта и рак легкого чаще прорастает в окружающие ткани и метастазирует. Один из ключевых вопросов современной онкологии — почему опухоли одного типа приобретают разную степень злокачественности в зависимости от ткани происхождения.



Исследователи из Великобритании и Франции создали трехмерные модели опухолевой инвазии. Они брали клетки плоскоклеточного рака кожи, полости рта и легкого и выращивали их вместе с фибробластами из разных тканей: кожи, слизистой полости рта и легкого. Оказалось, что если опухолевые клетки выращивали рядом с фибробластами полости рта или легкого, они становились более подвижными и глубже проникали в окружающий матрикс. Напротив, фибробласты кожи значительно слабее стимулировали инвазию в соседнюю ткань. При этом разные фибробласты использовали разные липидные механизмы. Фибробласты полости рта передавали опухолевым клеткам сфингомиелины, фибробласты легких — триглицериды, что было связано с более агрессивным поведением клеток рака легкого. Фибробласты кожи, наоборот, содержали меньше липидов и хуже передавали их опухолевым клеткам, что соответствовало меньшей инвазивности плоскоклеточного рака кожи.

Данное исследование показывает, что агрессивность плоскоклеточного рака зависит не только от мутаций опухолевых клеток, но и от метаболических особенностей ткани, в которой опухоль развивается. Эти данные открывают перспективу для новых терапевтических подходов, основанных на блокировке липидного обмена между стромой и опухолью.

Первоисточник:

Budden, T., Palombo, N., Gurung, S. et al., Tissue-specific fibroblast lipid cues impose the rate of epithelial cancer invasion, Nat Metab/DOI: 10.1038/s42255-026-01514-y

Эффективность препаратов для снижения веса: влияние различных факторов

Ключевые слова: GWAS; GIPR; GLP1R; SNP

Семаглутид и тирзепатид произвели революцию в лечении ожирения и сахарного диабета 2 типа. Однако их действие крайне неоднородно: одни пациенты теряют более 1/4 массы тела, другие почти не худеют, многие сталкиваются с выраженными побочными эффектами. Целью нового исследования стало выявление генетических и негенетических факторов, определяющих эту вариабельность. В работе использовали данные генотипирования и самоотчеты 27885 человек, принимавших семаглутид/тирзепатид. Медиана потери веса составила 11,7% от исходного веса за 8 мес. лечения, причем тирзепатид оказался эффективнее. На потерю веса статистически значимо влияли пол, этническая принадлежность, возраст и наличие сахарного диабета 2 типа.



Для выявления генетических предикторов ученые провели полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) на 15237 участниках европейского происхождения. В результате был обнаружен значимый сигнал в гене *GLP1R* (rs10305420): замена С на Т (замена пролина на лейцин в сигнальном пептиде рецептора) в каждой копии аллеля приводила к дополнительной потере примерно 0,76 кг веса. Этот же вариант оказался ассоциирован с тошнотой и рвотой, причем более выраженное снижение веса коррелировало с повышенным риском побочных явлений. У принимавших тирзепатид, воздействующий и на GIP-рецептор, выявили еще один вариант — в гене *GIPR* (rs1800437:G:C; замена глутаминовой кислоты на глутамин в положении 354), увеличивавший риск рвоты в 1,83 раза. У носителей рискованных аллелей одновременно в *GLP1R* и *GIPR* шансы столкнуться с рвотой возрастали в 14,8 раза по сравнению с обладателями «нейтральных» вариантов. Дополнительно для прогнозирования индивидуальной эффективности и риска побочных эффектов была построена многомерная линейная модель с демографическими, клиническими и генетическими переменными. Итоговая модель объяснила 25% вариабельности потери веса, причем основной вклад (21,4%) приходился на негенетические факторы, а генетические варианты добавили небольшой, но значимый прирост прогностической точности.

Эффективность и переносимость семаглутида и тирзепатида определяются генетическими особенностями пациентов. Выявленные варианты в генах *GLP1R* и *GIPR* влияют как на выраженность снижения веса, так и на риск побочных эффектов. Хотя вклад отдельных генетических факторов является умеренным, данная информация может повысить точность подбора терапии и снизить риск нежелательных реакций.

Первоисточник:

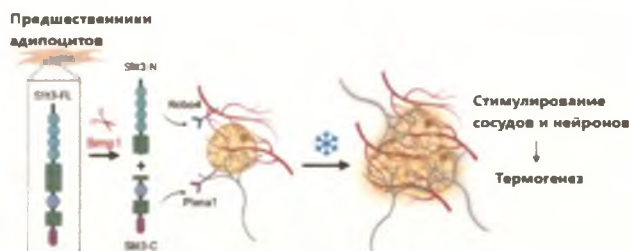
Qiaojuan Jane Su, James R. Ashenurst et al., Genetic predictors of GLP1 receptor agonist weight loss and side effects, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10330-z>

Метаболический путь бурого жира - потенциальная мишень для лекарств от ожирения

Ключевые слова: SLIT3; Ангиогенез; Бурая жировая ткань

Бурый жир в организме выполняет важную функцию регуляции температуры тела и тесно связан с метаболическим здоровьем. Адаптивный термогенез в бурой жировой ткани (БЖТ) требует одновременного увеличения числа бурых адипоцитов, расширения капиллярной сети и роста симпатических нервов. Однако молекулярные механизмы, координирующие эти процессы, до настоящего времени оставались неизвестными. Недавнее исследование ученых из США показало, что ключевую роль в этой координации играет белок SLIT3, который секретируется клетками-предшественниками адипоцитов и затем расщепляется на два функционально различных фрагмента.

Анализ данных транскриптомного секвенирования единичных клеток БЖТ выявил, что *SLIT3* преимущественно экспрессируется в PDGFRA-позитивных клетках-предшественниках, а его рецептор *Robo4* — только в эндотелии. Нокаут *SLIT3* в БЖТ с помощью аденоассоциированных вирусов, как и специфическое удаление гена в предшественниках адипоцитов, приводил к тяжелым нарушениям термогенеза: мыши теряли способность поддерживать температуру тела на холоде, уменьшалось количество митохондрий, а также значительно сокращалась плотность капилляров и симпатических нейритов.



Авторы обнаружили, что белок SLIT3 расщепляется ферментом BMP1. Ингибирование BMP1 или его подавление с помощью малых интерферирующих РНК блокировало образование фрагментов. При этом N-концевой фрагмент (SLIT3-N) стимулировал ангиогенез через эндотелиальный рецептор ROBO4, тогда как C-концевой фрагмент (SLIT3-C) через

рецептор PLXNA1 усиливал рост симпатических нейритов и повышал уровень норадреналина в ткани. Сверхэкспрессия *SLIT3-C* в БЖТ увеличивала плотность иннервации и улучшала термогенез, тогда как подавление экспрессии *PLXNA1* отменяло этот эффект.

На образцах жировой ткани более 15000 человек из Лейпцигского биобанка было установлено, что уровень SLIT3 положительно коррелирует с адипонектином и оментин-1 (противовоспалительные адипокины) и отрицательно — с содержанием макрофагов и гликированным гемоглобином, что указывает на потенциальную связь SLIT3 с метаболическим здоровьем и у людей.

Работа раскрывает механизм, при котором один белок, расщепляясь на два фрагмента, одновременно управляет двумя разными процессами. Полученные данные впервые показали, что предшественники адипоцитов являются активными регуляторами тканевой иннервации.

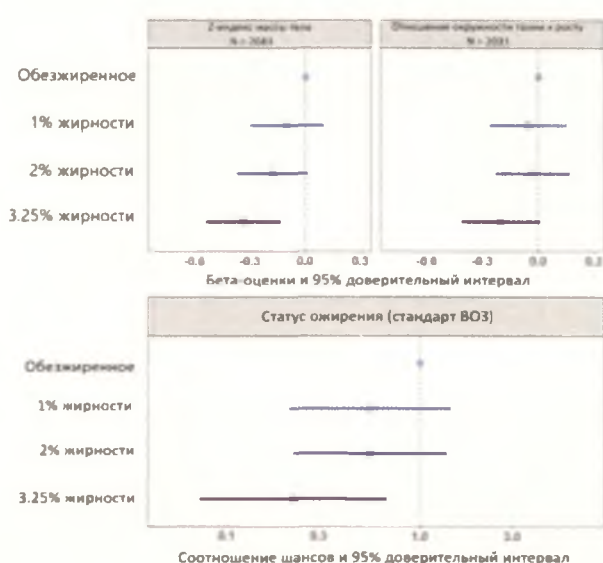
Первоисточник:

Serdan, T.D.A., Cervantes, H., Frank, B. et al., SLIT3 fragments orchestrate neurovascular expansion and thermogenesis in brown adipose tissue, Nat Commun, № 17, 2445 (2026)/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70310-9>

Цельное молоко снижает риск детского ожирения

Ключевые слова: Детское ожирение; Цельное молоко; Индекс массы тела

Во многих странах официальные рекомендации советуют переводить детей с цельного молока на обезжиренное или с пониженным содержанием жира после достижения двухлетнего возраста. Эти рекомендации основаны преимущественно на данных, полученных у взрослых, а педиатрические исследования немногочисленны и противоречивы. Учитывая, что молоко может обеспечивать до 15,6% суточной калорийности рациона детей 2–5 лет, понимание связи между жирностью молока и развитием ожирения крайне важно. Исследователи из Университета Торонто (Канада) проанализировали данные проспективного канадского когортного исследования CHILD, чтобы проверить, как потребление молока разной жирности в возрасте 5 лет связано с показателями ожирения в 5 и 8 лет.



В анализ включили детей (n=2043), для которых имелись данные о жирности потребляемого молока в 5 лет, и детей (n=1574) с повторными измерениями на момент достижения ими 8 лет. 48,9% детей пили молоко жирностью 2%, 23,9% — цельное (3,25%), 22,8% — жирностью 1%, и лишь 4,3% — обезжиренное (0%). При поправке на множество факторов дети, употреблявшие цельное молоко в 5 лет, имели более низкий стандартизованный показатель индекса массы тела (z-индекс ИМТ) в том же возрасте: разница составила -0,34 (95%ДИ: (-0,54; -0,13)) по сравнению с детьми, употреблявшими обезжиренное молоко. Шансы иметь ожирение у них были на 78% ниже (95%ДИ (0,07;0,67)). Более выраженные различия наблюдались в возрасте 8 лет. У детей, которые в 5 лет

пили цельное молоко, показатели z-индекса ИМТ были ниже на -0,42 (95%ДИ ((-0,72;-0,11)), отношение талии к росту z-индекса — ниже на -0,35 ((-0,63;-0,07)). Шансы иметь ожирение снижались на 69%, а доклиническое ожирение — на 75%. Ассоциации сохранялись после дополнительной поправки на общее потребление насыщенных жиров и на изменение индекса массы тела в раннем детстве, что говорит против гипотезы о том, что родители выбирают обезжиренное молоко для уже полных детей. Как одну из возможных причин авторы рассматривают факт содержания в жире коровьего молока биоактивных соединений, усиливающих чувство сытости через гормоны холецистокинин и глюкагоноподобный пептид-1, что может снижать общее потребление калорий или вытеснять из рациона продукты с низкой питательной ценностью.

Полученные результаты ставят под сомнение текущие рекомендации ограничивать молочный жир у детей старше двух лет. Даже небольшое снижение стандартизованного индекса массы тела на 0,1 ассоциировано с улучшением кардиометаболических маркеров. Авторы призывают к пересмотру диетических рекомендаций и проведению рандомизированных контролируемых испытаний для окончательного установления причинно-следственной связи.

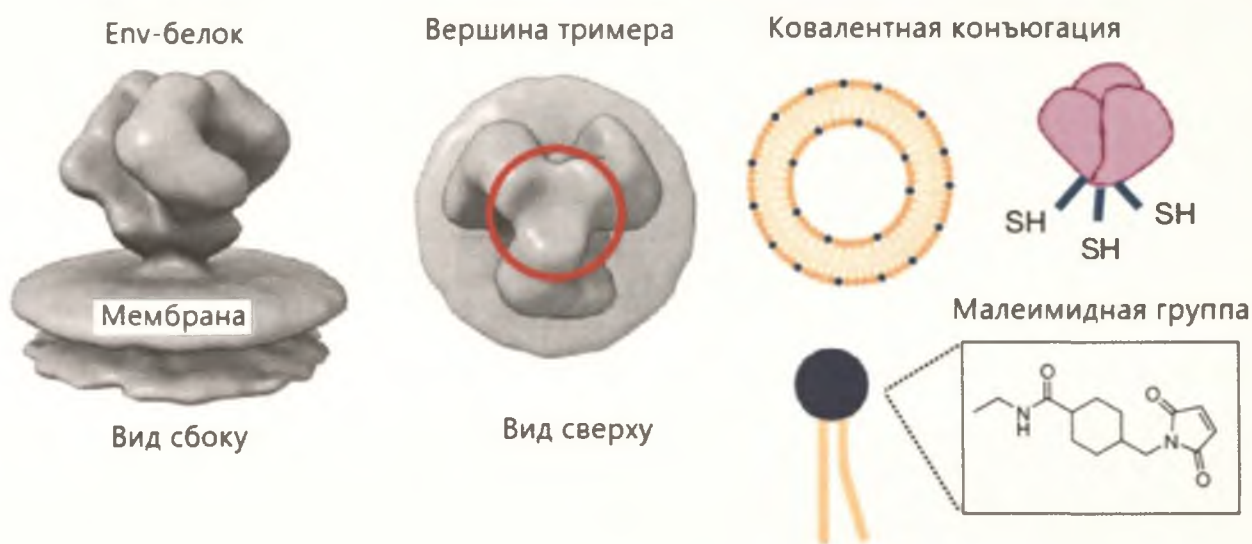
Первоисточник:

Tara Zeitoun et al, Milk fat intake, adiposity, and obesity in Canadian children: findings from the prospective Canadian CHILd Cohort Study, The American Journal of Clinical Nutrition, № 2026/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.101186>

Формирование перекрестно-нейтрализующих антител к вершине Env-белка после вакцинации против ВИЧ

Ключевые слова: Вакцина; Иммунология; Иммунный ответ; ВИЧ

Одна из важных проблем разработки вакцины против ВИЧ – высокая изменчивость вирусного Env-белка, которая затрудняет формирование универсального иммунного ответа. Перспективной мишенью является вершина тримера Env-белка, поскольку именно там расположены относительно консервативные участки, к которым у части инфицированных людей естественным образом формируются широко нейтрализующие антитела.



Ученые из США разработали стратегию вакцинации с использованием гетерологичных тримеров Env-белков ВИЧ, ковалентно связанных с липосомами, которая привела к возникновению перекрестно-нейтрализующих сывороточных антител к ВИЧ у всех нечеловеческих приматов. Высокоразрешающий криогенный электронный микроскопический структурный анализ моноклональных антител, полученных от четырех разных макаков, демонстрирует, что они нацелены на вершину тримера Env-белка аналогично действию широко нейтрализующего антитела PG9, направленного на вершину тримера и вызываемого инфекцией у человека. Однако эффективность ответа сильно зависит от дизайна иммуногена и схемы иммунизации, что указывает на необходимость тонкой оптимизации данного подхода.

Данная работа подтверждает, что вершина Env-белка является перспективной мишенью для вакцин против ВИЧ, но для стабильного и сильного формирования ответа требуется дальнейшее совершенствование стратегии вакцинации. Результаты проведенного исследования демонстрируют существенный прогресс в разработке вакцины против ВИЧ.

Первоисточник:

Guenaga, J., Ádori, M., Bale, S. et al., Vaccination generates broadly cross-neutralizing antibodies to the HIV Env apex, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10429-3

Экспрессия мРНК в разных типах клеток по-разному влияет на Т-клеточный ответ

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Прикладная иммунология; Тканеспецифичность

При использовании мРНК-вакцин и терапевтических мРНК-препаратов важно понимать, в каких типах клеток после доставки мРНК в составе липидных наночастиц экспрессируется кодируемый ею белок. От этого зависит не только сила иммунного ответа при вакцинации, но и риск нежелательной Т-клеточной реакции при терапевтическом применении мРНК, например, для временной экспрессии белков редактирования генома.



В работе, опубликованной в *Nature Biotechnology*, авторы из США использовали синтетические сайты-мишени для микроРНК, чтобы избирательно подавлять экспрессию мРНК в профессиональных антигенпрезентирующих клетках, гепатоцитах и мышечных волокнах. Это позволило проверить, в каких типах клеток экспрессия антигена усиливает иммунный ответ, а в каких — ограничивает его.

Прямой синтез антигена в профессиональных антигенпрезентирующих клетках не был обязательным для запуска антиген-специфического Т-клеточного ответа, в том числе в опытах с S-белком SARS-CoV-2. Авторы связывают это с переносом или захватом антигена из других клеток, в которых экспрессируется мРНК. При этом экспрессия в гепатоцитах подавляла CD8⁺ Т-клеточный ответ, частично через сигнальную ось PD-1/PD-L1.

Отдельно авторы показали вклад мышечных волокон при внутримышечном введении мРНК-вакцины. Когда экспрессию мРНК подавляли в мышечных волокнах, антиген-специфический CD8⁺ Т-клеточный ответ снижался: для S-белка SARS-CoV-2 после бустерной дозы число специфичных к нему CD8⁺ Т-клеток было примерно на 30% ниже. При этом уровень специфичных к S-белку IgG существенно не менялся, что указывает на преимущественное влияние мышечной экспрессии именно на Т-клеточное звено ответа.

Практически важный результат получен в модели лимфомы у мышей: выключение экспрессии опухоль-ассоциированного антигена в гепатоцитах усиливало противоопухолевый иммунный ответ и уменьшало объем опухоли более чем на 50% по сравнению с обычной мРНК-конструкцией. Работа показывает, что клеточно-специфическое подавление экспрессии мРНК может стать отдельным параметром проектирования мРНК-вакцин и мРНК-терапий. Но возможность применения данной схемы у людей требует отдельной проверки.

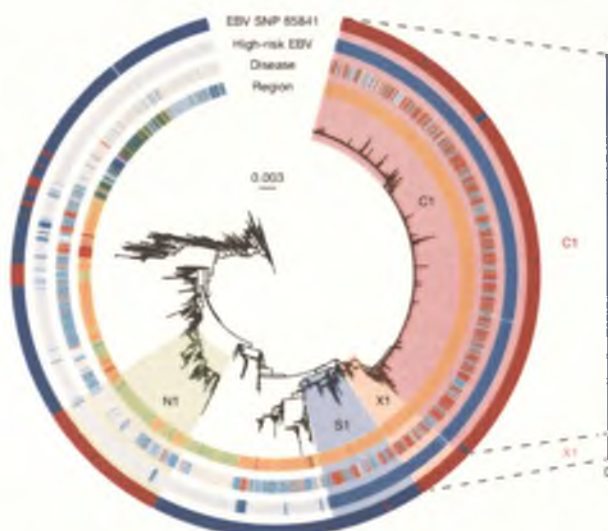
Первоисточник:

Marks, A., Siu, S., Bianchini, F. et al., mRNA vaccine immunity is enhanced by hepatocyte detargeting and not dependent on dendritic cell expression., *Nature Biotechnology*, № 2026/ DOI: 10.1038/s41587-026-03099-z

Развитие рака носоглотки в результате влияния генотипа вируса Эпштейна-Барр и генотипа хозяина

Ключевые слова: Рак носоглотки; Вирус Эпштейна-Барр; HLA-типирование; HLA

Вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфицировано около 95% человеческой популяции. Носительство этого вируса может быть ассоциировано с патогенезом рака носоглотки, но такая ассоциация выявлена только в отдельных регионах мира. Группа ученых из Китая обнаружила, что причиной данного явления является специфичное взаимодействие между определенными штаммами вируса и определенными HLA-генотипами организма человека.



Был определен подтип ВЭБ, наиболее сильно ассоциированный с развитием рака носоглотки: вирусы этого подтипа несут однонуклеотидные замены в генах *BALF2* и/или *EBER2*. Вирус с таким генотипом обнаружен в 78% случаев из когорты пациентов с раком носоглотки.

Для анализа значимости взаимного влияния генотипа организма хозяина и генетических вариантов в генотипе ВЭБ использовали модель логистической регрессии на выборке из 747 пациентов с раком носоглотки и 1251 здорового субъекта. Выявили два аллеля HLA, имеющих наиболее сильную и статистически значимую величину взаимодействия с генотипом ВЭБ: аллели

*HLA-A*11:01* и *HLA-A*02:07*. У носителей первого из этих аллелей риск развития рака носоглотки при попадании в организм ВЭБ существенно ниже, а у носителей второго – столь же существенно выше. На примере населения Китая показано, что и аллель «высокого риска» *HLA-A*02:07*, и штаммы ВЭБ с высокой патогенностью широко распространены на юге страны, в регионах с самой высокой заболеваемостью раком носоглотки.

Таким образом, риск развития рака носоглотки находится под непосредственным влиянием градиента распространения определенных штаммов ВЭБ. При этом риск патогенного влияния ВЭБ на организм хозяина модулируется его HLA-генотипом.

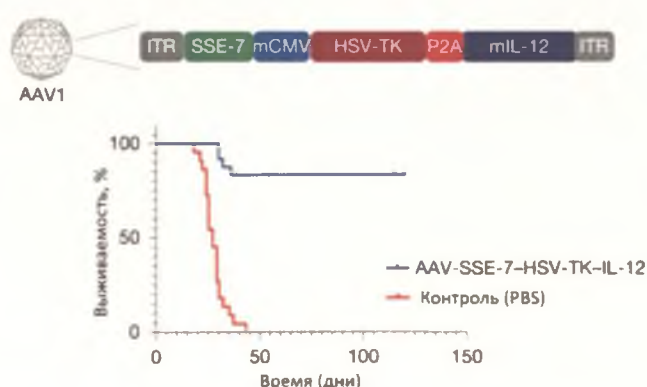
Первоисточник:

Chen, Y., Liang, J., Zhang, W. et al, EBV strain interacts with host HLA to drive nasopharyngeal carcinoma risk, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10416-8

Созданы синтетические суперэнхансеры для высокоспецифичной вирусной иммунотерапии глиобластомы

Ключевые слова: Генная терапия; AAV; Глиобластома; Суперэнхансер; Энхансер

Успех генной терапии онкологических заболеваний во многом зависит от способности векторов обеспечивать строго таргетную экспрессию терапевтических генов, минимизируя токсическое воздействие на здоровые ткани. Однако используемые с этой целью природные тканеспецифичные промоторы часто обладают недостаточной силой, избирательностью или слишком большим размером для эффективной упаковки в вирусные векторы, что диктует острую необходимость в разработке новых, компактных и высокоточных регуляторных генетических элементов для обеспечения безопасности терапии.



Исследователи из Эдинбургского университета и Университетского колледжа Лондона (Великобритания) решили эту проблему путем создания искусственных участков ДНК — синтетических суперэнхансеров (SSE), которые запускают экспрессию терапевтических генов исключительно в стволовых клетках глиобластомы (GSC), наиболее агрессивной опухоли мозга. Используя данные ChIP-seq для транскрипционных факторов SOX2 и SOX9, критически важных для поддержания

недифференцированного фенотипа GSC, ученые спроектировали библиотеку из 4 579 фрагментов ДНК-энхансеров. Скрининг на культурах GSC пациентов с помощью люциферазных репортерных систем позволил отобрать наиболее активные последовательности и объединить их в мультикомпонентные структуры. Наиболее успешный кандидат, SSE-7, был интегрирован в геном аденоассоциированного вируса 1 серотипа (AAV1) для доставки двойной генетической нагрузки: гена цитотоксического фермента тимидинкиназы простого герпеса (HSV-TK) для прямого уничтожения клеток пролекарством и иммуномодулирующего цитокина интерлейкина-12 (IL-12). Эксперименты на живых срезах человеческих тканей показали высочайшую специфичность SSE-7: около 90% срабатываний вектора приходилось именно на клетки опухоли, тогда как в здоровых тканях мозга терапевтические гены оставались неактивными. В испытаниях на мышах с агрессивной глиобластомой (сингенная модель) однократное введение препарата с последующим системным введением пролекарства ганцикловира привело к полной элиминации опухолей у 20 из 24 леченых мышей (выживаемость составила ~83% на протяжении 11 месяцев наблюдения), в то время как животные из контрольной группы погибали за 1-2 недели. Более того, у выживших мышей сформировалась стойкая иммунологическая память: при повторном введении опухолевых клеток (это проверили на подгруппе из 10 особей) глиобластома у них не развивалась.

Компания Trogenix, основателем которой является руководитель данной работы, намеревается начать клиническое исследование описанного в публикации препарата для терапии глиобластомы уже во 2 квартале 2026 года, как указано на сайте компании.

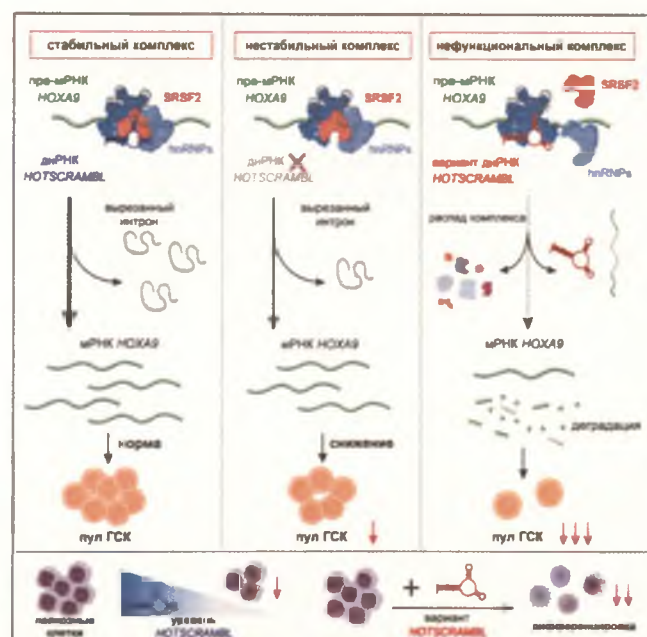
Первоисточник:

Koeber, U., Matjusaitis, M., Alfazema, N. et al., Synthetic super-enhancers enable precision viral immunotherapy, Nature (2026)/DOI: 10.1038/s41586-026-10329-6

днРНК HOTSCRAMBL регулирует гемопоэтические стволовые клетки и снижает риск опухолей крови

Ключевые слова: ЗНО; днРНК; ОМЛ; Гемопоэтические стволовые клетки

Гены кластера HOXA важны для развития организма, кроветворения и поддержания гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Их избыточная активность, особенно HOXA9, часто связана с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Авторы новой работы показали, что в этом локусе есть ранее почти не изучавшаяся длинная некодирующая РНК (днРНК) HOTSCRAMBL, а наследственный вариант rs17437411 в ней ослабляет самоподдержание ГСК и защищает от клонального кроветворения и ряда опухолей крови.



В экспериментах удаление днРНК HOTSCRAMBL снижало поддержание долгоживущих ГСК, но точное внесение варианта rs17437411 давало еще более выраженный эффект: клетки быстрее выходили из покоя, активнее делились, теряли признаки стволовости и смещались к дифференцировке. В мышинной модели трансплантации человеческих гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток внесение этого варианта сначала увеличивало вклад клеток в кроветворение, но затем снижало долгосрочное приживание, что говорит об истощении пула ГСК.

Механистически HOTSCRAMBL регулирует сплайсинг и экспрессию генов HOXA, прежде всего HOXA9. В норме она помогает привлекать сплайсинговый фактор SRSF2 к незрелой РНК HOXA9,

обеспечивая образование полноценной мРНК и белка HOXA9. Вариант rs17437411 меняет структуру HOTSCRAMBL, ослабляет ее взаимодействие с SRSF2 и HOXA9-пре-мРНК, из-за чего падает уровень HOXA9. Восстановление зрелой мРНК HOXA9 частично нивелировало потерю ГСК, подтверждая ключевую роль оси HOTSCRAMBL-SRSF2-HOXA9.

Авторы также показали значение этого механизма для ОМЛ: высокая экспрессия HOTSCRAMBL связана с худшим прогнозом, а ее удаление или введение варианта rs17437411 в HOXA-зависимых лейкозных клетках подавляло их рост и способность к самоподдержанию, одновременно сдвигая клетки из незрелого опухолевого состояния к более зрелому миелоидному фенотипу.

днРНК HOTSCRAMBL - важный регулятор стволовости ГСК, который обеспечивает процесс самоподдержания клеток через правильный сплайсинг HOXA9, а вариант rs17437411 нарушает этот механизм и ограничивает клональное расширение. Практически это делает HOTSCRAMBL новым регулятором нормального кроветворения, фактором наследственной устойчивости к опухолям крови и потенциальной терапевтической мишенью при ОМЛ.

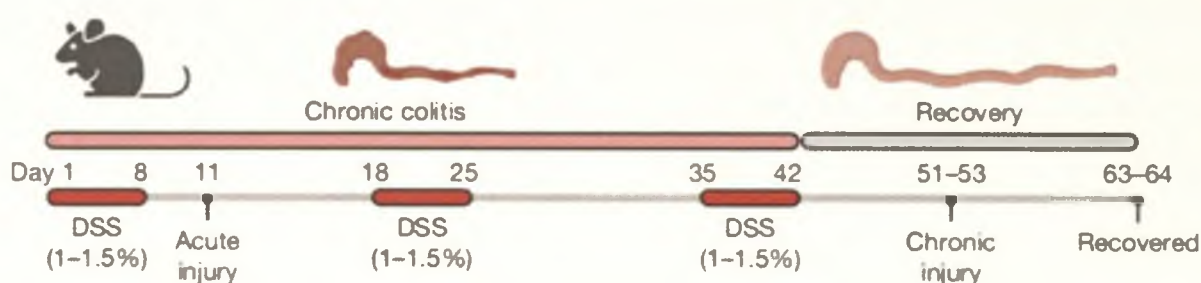
Первоисточник:

Peng Lyu et. al., Genetic variation reveals a homeotic long noncoding RNA that modulates human hematopoietic stem cells, Cell, № 189, стр. 1-18/DOI: 10.1016/j.cell.2026.04.014

Перенесенное воспалительное заболевание кишечника способствует патогенезу аденомы кишечника

Ключевые слова: ЗНО; Колит; Колоректальный рак; Эпигенетическая перестройка

Хронический воспалительный процесс является фактором риска развития злокачественных новообразований (ЗНО). Связь между этими явлениями может объясняться различными молекулярными механизмами: накоплением мутаций в ДНК, эпигенетическими изменениями. Группа ученых из Гарварда (США) в экспериментах на модели хронического колита у мышей продемонстрировала, как длительное воспаление вызывает эпигенетические изменения, которые ведут к патогенезу опухолей кишечника, включающему развитие колоректального рака (КРР) через стадию аденом.



Модель острого и хронического колита воспроизводили путем введения грызунам декстран сульфата натрия. С помощью РНК-секвенирования и анализа открытости хроматина (ATAC-seq) сравнивали транскриптомные и эпигеномные профили стволовых клеток и клеток-предшественников кишечника из образцов, взятых у интактных животных и животных, полностью восстановившихся после колита. Профили транскрипции имели минимальные различия между этими группами, тогда как профили открытости хроматина различались существенно. Одновременно с этим наблюдали межгрупповое изменение профиля метилирования ДНК. Эти эпигенетические изменения присутствовали и в образцах, взятых спустя 100 дней после восстановления от перенесенного заболевания.

Для оценки влияния эпигеномных изменений на канцерогенез животным обеих групп индуцировали аденомы кишечника путем выключения гена *APC*. У мышей, перенесших колит, размер аденом оказался больше ($p < 0,001$). Также в этой группе наблюдали более высокую долю опухолей диаметром больше 1 мм ($p < 0,05$). Это указывает на то, что онкогенный эффект хронического колита обусловлен повышенной пролиферацией клеток на ранних этапах онкогенеза КРР.

Хроническое воспалительное заболевание провоцирует накопление эпигенетических изменений в стволовых клетках кишечника. Эти изменения сохраняются в течение длительного времени и оказывают влияние на формирование злокачественного фенотипа клеток. Такие данные указывают на возможность использования эпигенетических сигнатур для оценки риска развития онкологических заболеваний у пациентов с колитом до начала клинического проявления неопластических процессов.

Первоисточник:

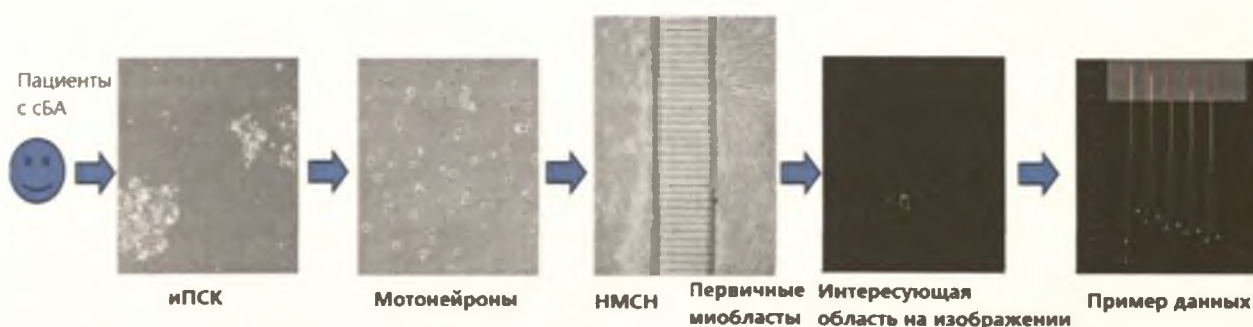
Nagaraja, S., Ojeda-Miron, L., Zhang, R. et al, Epigenetic memory of colitis promotes tumour growth, *Nature*/DOI: 10.1038/s41586-026-10258-4

Начальные симптомы болезни Альцгеймера могут возникать вне мозга

Ключевые слова: Мотонейроны; Болезнь Альцгеймера; Нервно-мышечный синапс

Клинические данные показывают, что пациенты с болезнью Альцгеймера (БА) еще до появления когнитивных нарушений часто демонстрируют снижение моторных функций. Остается неясным, являются ли эти двигательные нарушения следствием поражения центральных отделов нервной системы или же существуют самостоятельные механизмы патологии на уровне периферического нервно-мышечного контура. Исследователи из США разработали модель оценки патологии нервно-мышечного синапса (НМС) при семейной болезни Альцгеймера (сБА) с использованием микрофизиологической системы на чипе – NMJ.

Авторы дифференцировали мотонейроны из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) пациентов с двумя разными гетерозиготными мутациями сБА: *PSEN1 A246E* и *APP K595N/M596L*. Затем эти мотонейроны интегрировали в двухкамерную систему, где они формировали функциональные НМС со здоровыми скелетными миообластами, также дифференцированными из иПСК. Электрическая стимуляция мотонейронов позволяла оценивать количество образовавшихся синапсов, долю стимулов, вызывающих сокращение мышечного волокна, индекс утомления и стабильность синапсов после нагрузочных тестов.



Мотонейроны с мутацией в *PSEN1* отличались сниженной верностью передачи на всех частотах стимуляции, повышенным индексом утомления и сниженной стабильностью. Мотонейроны с мутацией в *APP* приводили к умеренным, но статистически значимым дефектам. Количество образовавшихся синапсов не отличалось от контроля, а прямая электростимуляция мышечного волокна (минуя синапс) не выявляла дефектов, следовательно, наблюдаемые нарушения были обусловлены патологией мотонейронов и синапса. Иммуноцитохимия выявила увеличение числа ранних эндосом в мотонейронах с обеими мутациями, что согласуется с гипотезой о дисфункции эндолизосомального пути при БА. Обработка мемантином (антагонистом NMDA-рецепторов) или галантамином (ингибитором ацетилхолинэстеразы) – препаратами, рутинно применяемыми при БА для облегчения когнитивных симптомов, – не привела к улучшению ни одного из параметров НМС.

Работа демонстрирует, что мутации сБА вызывают самостоятельные дефекты на уровне НМС, независимые от центральной патологии, и требуют разработки отдельных терапевтических стратегий.

Первоисточник:

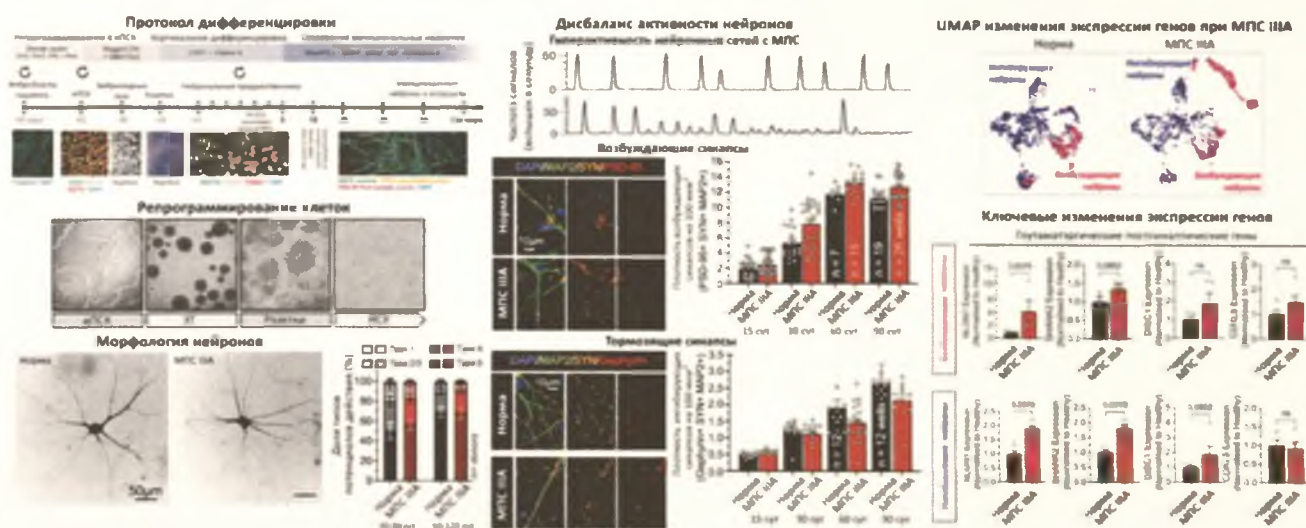
Kargazhanov A, Aiken R, Hawkins K, et al., Evaluating the peripheral nervous system pathology of Alzheimer's disease utilizing a functional human NMJ microphysiological system, *Alzheimer's Dement*, № 2026;22, стр. e71281/DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.71281>

Модель синаптической дисфункции на основе стволовых клеток

Ключевые слова: Деменция; Нейрональные стволовые клетки; Потеря синапсов

Количество пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в мире только растет. Исследования нейродегенеративных процессов актуальны, но затруднены в силу сложности животных моделей и отсутствия надежных многоклеточных моделей.

Австралийские ученые предложили модель человеческих нейронных цепей из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК). Модель была создана для изучения синаптических связей при деменции, вызванной мукополисахаридозом (МПС) IIIA типа. Фибробласты пациентов перепрограммировали в иПСК с использованием набора Cytotune, затем из них получали нейрональные клетки-предшественники путем нейрональной индукции с ингибированием SMAD и последующим функциональным созреванием нейробластов в кортикальные нейроны в течение 1-4 мес. Эксперименты с нейронами проводились на планшетах с мультиэлектродной матрицей. Для оценки результатов экспериментов применяли транскриптомный анализ, количественную ПЦР, изучали электродинамику и морфологию нейронов.



Сформированные модели из репрограммированных нейронов (как от здоровых доноров, так и от пациентов с МПС IIIA) обладали способностью к генерации потенциалов действия. В то же время изучение нейронов с мутациями в генах МПС выявило дисбаланс возбуждения/торможения: повышенные плотность постсинаптических точек и AMPA-опосредованную активность. Это приводило к гиперактивности сети и нарушению экспрессии глутаматергических постсинаптических генов. Анализ транскриптома выявил повышение экспрессии генов глутаматергических синапсов (*NLGN1*, *CDKL5*, *DISC1*, *SHANK2*), а анализ активности показал активацию эксайтотоксичных кальций-зависимых каскадов. Наблюдаемые свойства сходны с изменениями в нейронах у пациентов с аутизмом или СДВГ.

Представленное исследование ценно с точки зрения формирования моделей тканей ЦНС на основе стволовых клеток, клеточных моделей нейродегенеративных заболеваний, а также создания массива клеток ЦНС с контролем качества дифференцировки для разработки инструментов терапии.

Первоисточник:

Mazzachi, P., McDonald, E., Greenberg, Z. et al., Modelling synaptic dysfunction in childhood dementia using human iPSC-derived cortical networks, *Nature Communications*, № 17, стр. 3161/DOI: 10.1038/s41467-026-71112-9

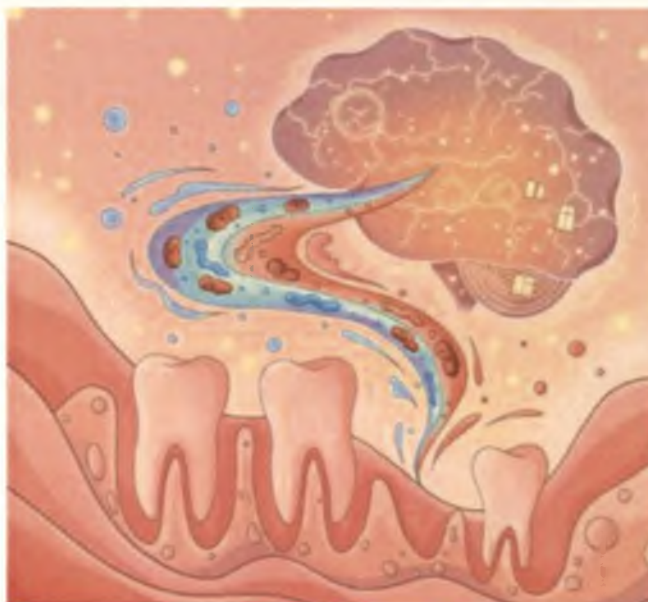
Микробный состав крови как индикатор болезни Паркинсона

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона; Микробиом крови; Биомаркеры

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое становится все более распространенным в мире. Известно, что нарушения в составе кишечной микрофлоры (дисбиоз) влияют на развитие и течение БП. При этом нарушение барьерной функции слизистых оболочек может способствовать попаданию микробов и их компонентов из кишечника в кровь, что усиливает воспаление и ухудшает состояние нервной системы. В рассматриваемой работе ученые выявили специфические маркеры микробного состава крови, ассоциированные с БП.

Исследование базируется на анализе результатов полногеномного секвенирования 4018 образцов крови из Китайской сети сотрудничества по болезни Паркинсона (PD-MDCNC, <http://pd-mdcnc.com>) и Международной инициативы по маркерам прогрессирования болезни Паркинсона (PPMI, <http://www.ppmi-info.org/data>). Из данных секвенирования исключили прочтения, картируемые на геном человека (hg38), и низкокачественные прочтения. В процессе таксономической идентификации программами Kraken2 и Bracken с данными базы PlusPF и последующей фильтрации результатов удалось выделить ключевой набор из 126 бактериальных видов, две трети из которых также встречаются в других частях тела человека (особенно в кишечнике и мочеполовой системе).

Последовательности бактериальных ДНК обнаружены у 90% участников исследования, причем у пациентов с БП уровень микробных маркеров оказался стабильно выше. При высоком видовом богатстве бактерий у пациентов с БП нарушен баланс — основной состав представлен лишь несколькими доминирующими видами.



Скорректировав данные с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и образа жизни, ученые выявили связь повышенного уровня 19 специфических видов протеобактерий (*Pseudomonadota*) с наличием БП. Взаимосвязь между уровнем конкретных бактерий и тяжестью симптомов оценивалась с помощью частичной корреляции. Анализ показал, что представленность конкретных бактерий и общее микробное разнообразие крови коррелируют с тяжелыми стадиями болезни, нарушениями походки и более ранним возрастом начала заболевания.

Анализ микробного состава крови является перспективным методом разработки высокоточной тест-системы для диагностики и оценки тяжести БП. Однако причины появления бактерий в крови и их функциональная роль требуют дальнейшего изучения. Предложенный аналитический подход может быть полезен для будущих исследований в этой области.

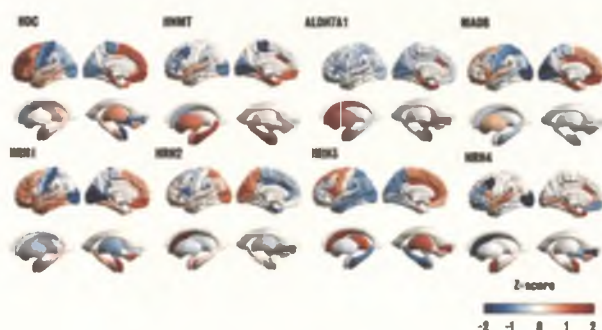
Первоисточник:

Xingxing Jiana, Pei Yua, Yi Zhang, Hongxu Pan, Keman Wu, Hongxi Zhang, Hao Zhang, Yuanfeng Huang, Yuwen Zhao, Yige Wang, Yijing Wang, Qiao Zhou, Xiaotuan Zhang, Guihu Zhao, Bin Li, Jifeng Guo, Kun Xia, Beisha Tang, Jinchen Li, Large-scale profiling of blood microbial signatures in patients with Parkinson's disease and its association with disease progression: a cross-sectional study, *eBioMedicine*, № 126/DOI: 10.1016/j.ebiom.2026.106224

Мультимодальная карта гистаминергической системы мозга человека

Ключевые слова: Магнитно-резонансная томография; Гистамин; Позитронно-эмиссионная томография; Пространственная транскриптомика

Хотя гистаминергическая система участвует в регуляции сна, внимания, памяти и эмоций, ее пространственная организация в мозге человека была описана фрагментарно. Для нейробиологии и психиатрии такая карта важна, поскольку помогает сопоставить экспрессию генов гистаминергической системы с клеточными типами, развитием мозга, когнитивными функциями и изменениями при психических расстройствах.



В работе, опубликованной в *Nature Mental Health*, ученые из Великобритании объединили транскриптомные данные, секвенирование РНК одиночных ядер, позитронно-эмиссионную томографию, данные о развитии мозга и функциональное декодирование. На этой основе они построили мультимодальную карту гистаминергической системы: от экспрессии генов и клеточных популяций до данных нейровизуализации и функционального декодирования.

Гистамин действует через четыре типа рецепторов: H1, H2, H3 и H4. В мозге H1 и H2 связаны с возбуждающей нейротрансдукцией, когнитивными процессами и синаптической пластичностью, H3 регулирует высвобождение гистамина и других нейромедиаторов, а H4 чаще рассматривается в связи с иммунной функцией и нейровоспалением. В этой работе H1 и H2 были преимущественно связаны с возбуждающими нейрональными популяциями, а H3 — с тормозными нейронами.

При сравнении разных областей мозга авторы выделили основной пространственный профиль экспрессии генов гистаминергической системы: он объяснял 41,1% региональных различий в экспрессии и менялся вдоль оси от первичных сенсомоторных зон к мультимодальным ассоциативным областям. Этот профиль коррелировал с прижизненными ПЭТ-данными о связывании H3-рецептора.

Функциональное декодирование связало этот профиль с эмоциональной регуляцией, обработкой значимых стимулов, импульсивностью, сном, памятью и системой вознаграждения. Возрастной анализ показал разные траектории компонентов системы: экспрессия гистидиндекарбоксилазы достигает максимума на позднем внутриутробном и раннем постнатальном этапах, тогда как экспрессия H3-рецептора возрастает от детского к взрослому возрасту. Пространственный профиль также коррелировал с региональными закономерностями структурных изменений при СДВГ, большом депрессивном расстройстве, шизофрении и нервной анорексии. Работа не доказывает причинную роль гистамина в этих расстройствах, но помогает сформулировать проверяемые гипотезы для дальнейших исследований.

Первоисточник:

Martins, D., Veronese, M., van Wamelen, D. et al., Mapping histamine pathway networks in the human brain across cognition and psychiatric disorders., *Nature Mental Health*, № 4, (2026), стр. 816–828/DOI: 10.1038/s44220-026-00637-1

Митохондрии закисляют лизосомы

Ключевые слова: Митохондрии; Лизосомы; AN-PZ; Протонный насос

Лизосомы расщепляют чужеродные частицы и устаревшие органеллы, тем самым защищая клетку и снабжая ее необходимыми веществами. Для работы лизосомальных ферментов и гидролиза биомолекул необходим низкий (кислотный) уровень pH. Лизосомальная дисфункция может приводить к нейродегенеративным заболеваниям, а также лежит в основе широкого спектра лизосомальных болезней накопления. Закисление лизосом происходит за счет работы протонных насосов, таких как вакуолярная H⁺ АТФаза. Тем не менее происхождение протонов для лизосом до сих пор остается плохо изученным.



Лизосомы активно взаимодействуют с другими органеллами, как при их разрушении, так и в не зависящих от деградации процессах. В частности, они образуют контакты с митохондриями, что позволяет контролировать активность органелл, а также обмениваться содержащимися в них веществами. Международная группа ученых из США и Китая разработала соединение AN-PZ – флуоресцентную молекулу, позволяющую отслеживать активность лизосом по уровню вязкости люмена (просвета) лизосомы. Эксперименты с AN-PZ на нескольких клеточных линиях показали, что активность лизосом значительно повышается при контакте с митохондриями. При этом взаимодействие с эндоплазматическим ретикулулом (ЭПР) не повлияло на флуоресценцию AN-PZ.

Исследование уровня pH лизосом показало, что они значительно закисляются при контакте с митохондриями, но не с ЭПР.

Митохондрии производят АТФ за счет потока протонов через внутреннюю мембрану. Для этого с двух сторон от мембраны поддерживается сильная разница pH. Протоны активно выкачиваются из матрикса (внутренней полости) в межмембранное пространство. Предположительно, именно протоны из межмембранного пространства могут использоваться для закисления лизосом. Чтобы проверить это, была разработана еще одна молекула, PP-1, меняющая флуоресценцию в зависимости от мембранного потенциала митохондрий. Исследования с этой молекулой показали, что перепад pH на мембране действительно снижается при взаимодействии митохондрии с лизосомой. При этом взаимодействие с ЭПР не имеет такого эффекта. Используя комбинацию флуоресцентных красителей, авторы смогли непосредственно визуализировать переход протонов из межмембранного пространства митохондрий в люмен лизосом.

Открытый механизм закисления лизосом за счет взаимодействия с митохондриями позволит разрабатывать новые терапевтические опции для лечения лизосомальной дисфункции. Действительно, клетки, в которых было симитировано состояние, аналогичное болезни Ниманна-Пика (нарушение липидного метаболизма в лизосомах), продемонстрировали повышенную активность лизосом при инициированном сближении их с митохондриями.

Первоисточник:

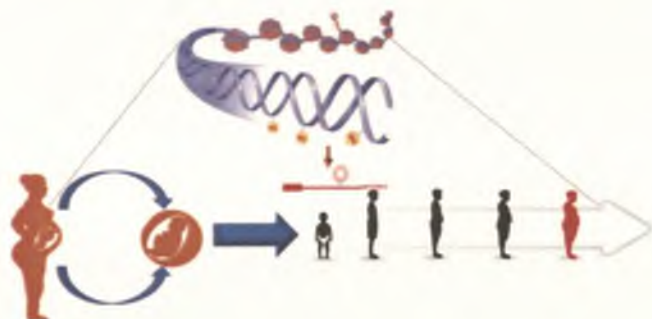
Tian Z., Chen R., Fang G. et al., Mitochondria acidify lysosomes through membrane contacts, Cell Rep., № 45(3)/DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117112

Исключительно грудное вскармливание связано с уникальными эпигенетическими изменениями у младенцев

Ключевые слова: Грудное молоко; PACE; Метилирование ДНК

Грудное вскармливание ассоциировано с множеством благоприятных эффектов для здоровья ребенка: снижением риска ожирения, инфекций, улучшением когнитивного развития. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих связей, остаются не полностью исследованными. Одна из гипотез заключается во влиянии грудного молока на эпигенетическую регуляцию. Международный консорциум PACE (Pregnancy And Childhood Epigenetics) провел крупнейшее на сегодняшний день мета-исследование ассоциаций грудного вскармливания с метилированием ДНК в крови детей.

Ученые объединили данные 11 популяционных когорт из разных стран, включив в анализ 3421 ребенка в возрасте от 5 до 12 лет. Оценивали три показателя: кормление грудью, длительность любого грудного вскармливания и длительность исключительно грудного вскармливания (без докорма смесями). Метилирование ДНК измеряли в крови с помощью метиломных чипов Illumina 450K и EPIC. В качестве контроля использовали показатели метилирования пуповинной крови при рождении.



Сам факт грудного вскармливания и его общая продолжительность не были связаны с изменением степени метилирования после поправки на множественные сравнения. Однако длительность исключительно грудного вскармливания ассоциировалась с изменением метилирования четырех CpG-сайтов: cg01257194 (ген *ALAD*, участвующий в синтезе гема), cg20053493 (ген *FNBPA*, ответственный за регуляцию цитоскелета),

cg04942655 (межгенный) и cg20702204 (ген *CHFR*, отвечающий за контроль клеточного цикла). При сравнении детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании более трех месяцев, с никогда не кормленными грудью младенцами обнаружили еще три ассоциированных CpG-сайта (включая cg20053493). Эффекты были небольшими по величине: разница в метилировании составляла от 0,04% до 0,17% на каждый месяц кормления исключительно грудью и от 0,36% до 2,02% при сравнении категорий. Ни один из значимых сайтов не повторялся в анализе пуповинной крови, что снижает вероятность ложноположительных результатов. Важным наблюдением стала высокая гетерогенность между когортами, что может объясняться различиями в возрасте при заборе крови, методах опроса о кормлении и этническом составе. При этом ассоциации для cg20053493 (*FNBPA*) были стабильны.

Крупнейшее на сегодняшний день эпигеномное исследование выявило несколько CpG-сайтов, метилирование которых в крови детей связано с длительностью исключительно грудного вскармливания. Эффекты малы и варьируют между когортами, что указывает на необходимость дальнейших исследований с более однородным дизайном, учетом клеточного состава крови и сбором образцов в более раннем возрасте.

Первоисточник:

Caramaschi D., Fernández-Barrés S., Casey E. et al., Breastfeeding association with DNA methylation in the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium, Clin Epigenet, № 18, 63 (2026)/DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-025-02042-4>



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

04/2026

SARS-COV-2

АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И
ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НОВОСТИ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ,
АКУШЕРСТВО И
ПЕДИАТРИЯ

ЭПИГЕНЕТИКА

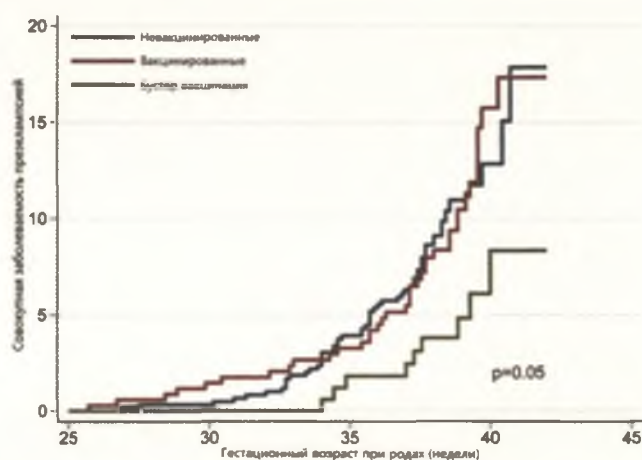


SARS-COV-2	• Вакцинация от COVID-19 во время беременности снижает риск преэклампсии	2
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Изменения в экспрессии генов при аллергии на пылевых клещей	3
БИОИНФОРМАТИКА	• Критическая оценка «черных списков»: существуют более эффективные подходы?	4
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Показана ассоциация регуляторов клеточного цикла со старением и дисфункцией микроглии	5
ВИРУСОЛОГИЯ	• Как генетика и внешние условия влияют на вирус человека	6
	• Факторы персистенции ДНК ВЭБ	7
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Белок ECM1 защищает печень при стеатозе	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Геномные, фенотипические и географические ассоциации длины теломер лейкоцитов в США	9
ГИСТОЛОГИЯ	• Моделирование старения кожи <i>in vitro</i> : от упрощенных двумерных моделей к трехмерным микрофизиологическим системам	10
	• Новая мышечная модель точно имитирует миофибрилярную миопатию человека	11
ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ	• Миссенс-мутация в гене рецептора ГПП-1 определила эффект от его агонистов	12
ИММУНОЛОГИЯ	• HLA-типирование 226 индивидов из трех городских агломераций Южно-Африканской Республики	13
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	• Белковые биндеры прицельно доставили митохондрии в клетки и замедлили их дегенерацию	14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• I фаза испытаний персонализированной мРНК-вакцины против РМЖ	15
	• Состояние тимуса как биомаркер эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Акральная меланома: связь генетического происхождения и соматического профиля мутаций	17
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Новое масштабное исследование вариаций длины STR и их связи с риском развития нейродегенеративных заболеваний	18
	• Уровень белка p-tau217 может предсказать риск развития деменции у женщин за 25 лет до появления симптомов	19
НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	• Как клетки «чувствуют силу»: новый взгляд на цитоскелет	20
	• Первые результаты расширенного неонатального скрининга в РФ	21
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ	• Когортное исследование не выявило повышения частоты ЗНО после применения вспомогательных репродуктивных технологий	22
	• В сперматозоидах с возрастом меняется профиль некодирующих РНК	23
ЭПИГЕНЕТИКА	• Сохранение эмбриональных паттернов организации генома в клетках мозга взрослого человека	24

Вакцинация от COVID-19 во время беременности снижает риск преэклампсии

Ключевые слова: COVID-19; Вакцинация; Преэклампсия; Беременность

Преэклампсия (ПЭ) — одно из самых опасных осложнений беременности, этиология которого до сих пор до конца не известна. Вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, повышают риск ПЭ, предположительно, за счет эндотелиальной дисфункции, воспалительного шторма и нарушения работы ренин-ангиотензиновой системы. Вакцинация от COVID-19 доказала свою эффективность в снижении тяжести заболевания и неблагоприятных исходов беременности, однако ее потенциальное влияние на частоту преэклампсии оставалось неизученным. Международная группа исследователей объединила данные двух проспективных когорт INTERCOVID (в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г.) из 40 больниц 18 стран, включив 6527 беременных, чтобы оценить связь между вакцинацией и риском ПЭ.



В когорте 33,2% женщин перенесли COVID-19 во время беременности, 57,5% не были вакцинированы, 42,5% получили хотя бы одну дозу, из них 30,6% — бустерную. Исходный анализ подтвердил независимую ассоциацию COVID-19 с преэклампсией: скорректированное отношение шансов (aOR) составило 1,45, а среди невакцинированных — 1,78. При этом вакцинация (любая) давала протективный эффект (aOR 0,85; 0,65–1,10), а бустерная доза — статистически значимое снижение риска ПЭ на 33% (aOR 0,67; 0,45–0,99). Наиболее впечатляющие результаты получены у женщин с предшествующими

хроническими заболеваниями (диабет, гипертония, болезни сердца, почек и др.): бустер снижал риск преэклампсии на 58% (aOR 0,42; 0,20–0,87). Защитный эффект бустера был особенно выражен у тех, кто заболел COVID-19 (aOR 0,62), но сохранялся и у неинфицированных (aOR 0,74). Анализ времени вакцинации показал, что наибольшая польза достигалась при введении бустера во втором или третьем триместре.

Важно, что вакцинация с бустером также снижала частоту преждевременных родов (aOR 0,67), материнской заболеваемости и смертности (0,68) и тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности (0,71).

Таким образом, бустерная доза COVID-19 вакцины не только защищает от тяжелого течения инфекции, но и значительно снижает риск преэклампсии, особенно у беременных с хроническими заболеваниями. Результаты согласуются с гипотезой о том, что вакцинация может оказывать неспецифическое иммуномодулирующее действие, снижая системное воспаление и сосудистую дисфункцию, лежащие в основе преэклампсии. Увеличение охвата вакцинацией среди уязвимых групп может стать дополнительной стратегией профилактики одного из ведущих осложнений беременности.

Первоисточник:

Cavoretto PI, Villar J, Farina A, et al., COVID-19 vaccination status during pregnancy and preeclampsia risk: the pandemic-era cohort of the INTERCOVID consortium, eClinicalMedicine, № 103785/DOI: doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103785

Изменения в экспрессии генов при аллергии на пылевых клещей

Ключевые слова: Аллергия; Транскриптом; RNA-seq; Астма

Астма — гетерогенное воспалительное заболевание дыхательных путей, развитие которого определяется внешними (окружающая среда) и внутренними (генетика) факторами. Одним из возможных триггеров является аллергия на пылевых клещей, в частности на клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*. В работе южнокорейских ученых изучено влияние длительного воздействия аллергена на экспрессию генов в легких и крови.

Мышей линии BALB/c многократно подвергали воздействию аллергена домашней пыли, содержащей клещей *D. pteronyssinus*. У грызунов брали образцы ткани легких для проведения транскриптомного анализа через 4, 8 и 11 недель, каждый раз отбирая по 4—5 мышей (всего 20 мышей, включая 6 контрольных). В результате анализа выявлены кластеры генов, экспрессия которых повышается или понижается с течением времени. Устойчивое повышение экспрессии выявлено у кластеров генов, ассоциированных с иммунным и воспалительным ответом, тогда как устойчивое снижение экспрессии выявлено у генов, связанных с клеточным циклом и структурной целостностью тканей. Дополнительный анализ выявил гены *Dipk2a* и *Spec11*, которые могут играть ключевую роль при хроническом воспалении в легких мышей.



Результаты, полученные на мышинной модели, сопоставили с данными двух независимых когорт пациентов с астмой, чувствительных к аллергенам *D. pteronyssinus*: COREA (контроль $n=33$, группа астмы $n=66$) и PRISM (контроль $n=4$, группа астмы $n=9$). Для пациентов с астмой использовали данные транскриптомного секвенирования мононуклеарных клеток периферической крови. В обеих когортах выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ) у пациентов с астмой по сравнению с контрольными группами. При сравнении ДЭГ мышинной модели и двух человеческих когорт выявлены два общих гена — *SIGLEC1* (повышенная экспрессия), участвующий в регуляции иммунного ответа и ограничении воспаления, и *TRIM54* (сниженная экспрессия), связанный с процессами передачи воспалительных сигналов в клетке.

При длительном воздействии аллергена *D. pteronyssinus* в легких формируются устойчивые транскрипционные изменения: усиливается иммунный ответ и подавляются механизмы поддержания тканевой структуры. Идентификация новых иммунных регуляторных факторов *SIGLEC1* и *TRIM54* углубляет понимание молекулярных механизмов развития астмы и открывает перспективы для разработки терапии.

Первоисточник:

On-Yu Hong et al., Gene expression changes in house dust mite-induced allergy: From mouse model to human asthma, Experimental and Molecular Pathology/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2026.105044>

Критическая оценка «черных списков»: существуют более эффективные подходы?

Ключевые слова: Секвенирование; Blacklist; Черный список; T2T-CHM13

Результаты выравнивания коротких прочтений на референсный геном могут быть искажены артефактами из-за наличия в референсе плохо или неправильно собранных участков, а также регионов с низкой сложностью, центромер, теломер и сателлитных повторов. Распространенным способом снижения влияния таких артефактов является исключение из результатов выравнивания информации, пришедшей в регионы генома, включенные в специально сформированный «черный список» (blacklist). Ученые из США оценили воспроизводимость и ограничения такого подхода, а также сравнили его с альтернативными вариантами.

В первой части исследования ученые попытались воспроизвести официальные «черные списки» (Boyle Lab, Kundaje Unified) для генома человека версий hg19 и hg38. Выяснилось, что состав списков радикально меняется в зависимости от длины k-меров, используемых для обработки данных, количества входных данных и даже выбора программы для выравнивания (STAR, bwa-mem2 или bowtie2). В списки часто попадали рибосомальные гены и важные онкогены. Из «черных списков», представленных самими разработчиками (Boyle Lab, Kundaje Unified — ENCODE Project, CUT&RUN exclusion set — Nordin), наиболее качественным ученые признали готовый список Kundaje Unified, который — благодаря ручной проверке экспертами — оказался наиболее аккуратным. Во второй части исследования авторы сравнили качество выравнивания данных на геном hg38 (только основные хромосомы) после применения «черных списков» с двумя альтернативными вариантами улучшения результатов выравнивания: 1) добавление в референсную сборку hg38 специальных последовательностей-«приманок» (decoy) для исключения артефактов на этапе выравнивания; 2) использование вместо hg38 более точной сборки генома T2T-CHM13. Исследование проводили на данных RNA-seq, ATAC-seq, WGS. Критерием оценки качества выравнивания являлось сохранение биологического сигнала: количества генов с дифференциальной экспрессией (RNA-seq), пиков в результатах ATAC-seq и выявленных SNP (WGS). Наилучшие результаты получили при использовании в качестве референса сборки T2T-CHM13. Последовательности-«губки» тоже хорошо справились с устранением артефактов, сохранив при этом биологический сигнал от генов, которые обычно удаляются «черными списками».



Авторы статьи рекомендуют использовать сборку генома человека T2T-CHM13 для исключения артефактов в результатах выравнивания не только коротких прочтений, но и при анализе данных RNA-seq и ATAC-seq. В случае, если переход на новый референс невозможен, лучшим решением будет использование последовательностей-«приманок». При выборе «черных списков» необходимо понимать, что универсальных списков не существует: для каждого конкретного набора данных требуется создавать свой список исключений.

Первоисточник:

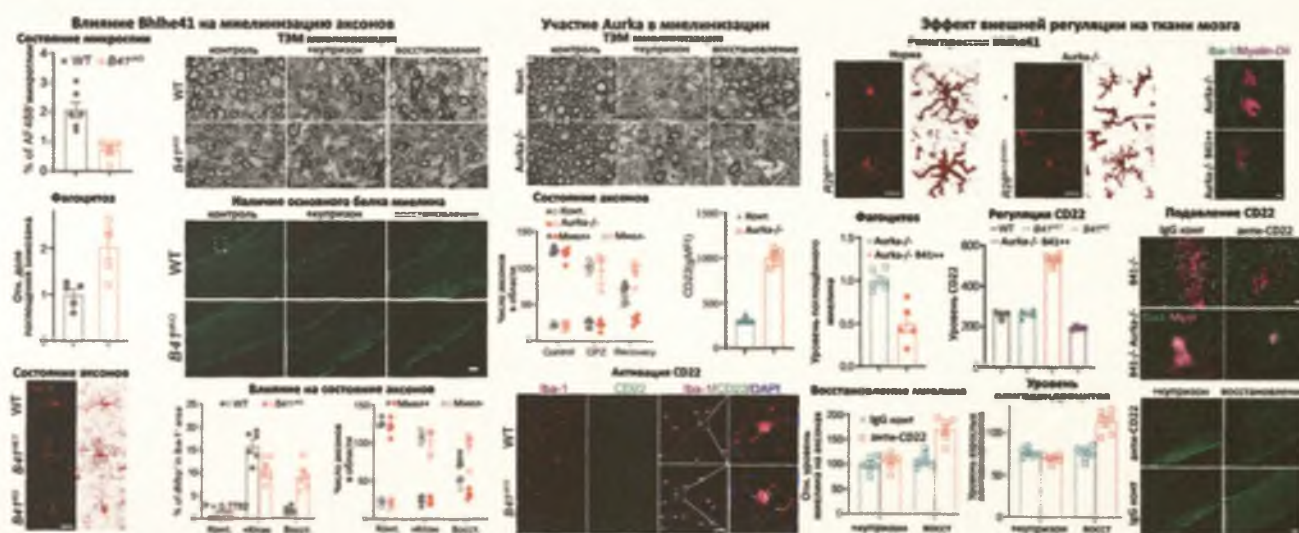
Brydon P G Wall, Jonathan D Ogata, My Nguyen, Amy L Olex, Konstantinos V Floros, et al., Beyond blacklists: a critical assessment of exclusion set generation strategies and alternative approaches, Bioinformatics, № 24/DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btag110>

Показана ассоциация регуляторов клеточного цикла со старением и дисфункцией микроглии

Ключевые слова: Миелинизация; Циркадные ритмы; Старение ЦНС; Микроглия

Старение является комплексным процессом, ассоциированным с повышением риска нейродегенерации. Одним из составляющих этого процесса является накопление нейротоксических отходов, которые микроглия уже не может утилизировать.

Китайские ученые предположили, что одной из причин старения ЦНС может выступать белок Bhlhe41 (он же DEC2) – транскрипционный регулятор, вовлеченный в циркадные ритмы и клеточную дифференцировку. Исследования проводили на модельных трансгенных мышах. Демиелинизацию у мышей провоцировали купризоном. Результаты экспериментов анализировали на гистологическом (по оценке интенсивности фагоцитоза красителя и трансмиссионной электронной микроскопией), биохимическом (иммунофлуоресцентными методами) и генетическом (анализ транскриптома) уровне.



Оказалось, что Bhlhe41 важен для микроглия-опосредованной ремиелинизации аксонов. Вероятно, Bhlhe41 функционирует по механизму отрицательной обратной связи, поддерживая фагоцитарную функцию микроглии, но ограничивая чрезмерный фагоцитоз. Неожиданно было обнаружено, что Bhlhe41-связанный фагоцитоз у микроглии ингибируется потерей Aurka (Aurora Kinase A, STK6) – регулятора митоза через сборку веретена деления. У молодых мышей с дефицитом Bhlhe41 или Aurka проявлялись признаки старения микроглии, дефицита фагоцитоза, прогрессирующего повышения экспрессии CD22 и нарушения ремиелинизации. Блокада CD22 или гиперэкспрессия STK6 у мышей с дефицитом Bhlhe41 отменяли эффект. Поскольку митотический цикл в данной регуляторной оси никак не задействован, по-видимому, у белка Aurka есть другие, ранее не описанные функции.

Исследования показали новую сигнальную цепь, точный механизм которой еще требует изучения. Возможно, в дальнейших экспериментах удастся обнаружить и использовать связь между поддержанием активности микроглии и регуляцией циклов сна-бодрствования.

Первоисточник:

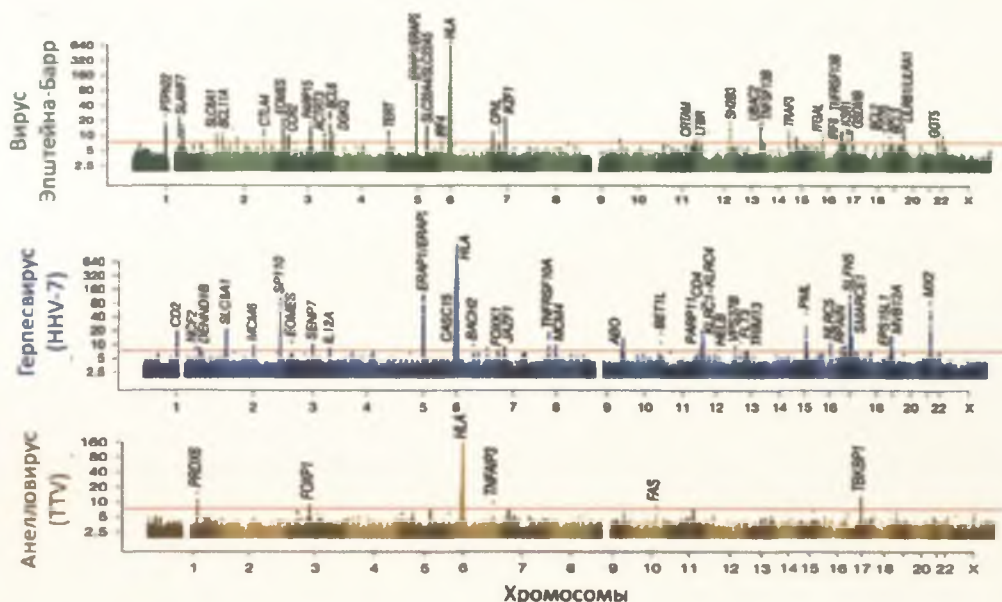
Yan, W., Zhao, Y., Li, H. et al., Aurka-Bhlhe41 axis prevents premature aging-like microglial dysfunction and promotes remyelination, Nature Communications/DOI: 10.1038/s41467-026-71014-w

Как генетика и внешние условия влияют на вирус человека

Ключевые слова: Вирус Эпштейна-Барр; ДНК-вирус; WGS; Вирусы; Виром

После попадания вируса в организм дальнейший исход зависит от того, как сложится баланс между репликацией вируса и работой иммунной системы. Возможны три варианта развития событий: полное уничтожение вируса, его долгое (или пожизненное) сосуществование в организме в латентной форме или прогрессирование инфекции и развитие болезни. Ранее ученые не раз исследовали виром человека, получая разные и порой противоречивые результаты. Ученые из США провели крупнейшее на данный момент исследование представленности ДНК-вирусов в крови и слюне человека.

В работе использовали большой объем данных полногеномного секвенирования из трех консорциумов: UK Biobank (490401 образец крови), All of Us (365918 образцов крови и 48899 образцов слюны), SPARK (12519 образцов слюны). Ученые сосредоточились на анализе представленности 31 вируса (27 ДНК-вирусов и 4 ретровируса), которые ранее уже находили в подобных исследованиях. Анализ показал, что вирусная нагрузка в организме человека зависит от возраста, пола (у мужчин выше), привычки курить, времени суток и сезона. Примечательно, что курение увеличивает вирусную нагрузку вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и снижает нагрузку герпесвируса HHV-7.



Генетические варианты, особенно в области главного комплекса гистосовместимости (МНС), сильно влияют на уровень вирусной ДНК для ряда распространенных вирусов. Среди них: ВЭБ, два герпесвируса (HHV-6В и HHV-7), полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV) и три анелловируса. Что примечательно, для каждого вируса определен свой уникальный набор связанных локусов. Дополнительно для ВЭБ показано, что хроническая высокая вирусная нагрузка может быть причиной лимфомы Ходжкина, а не просто маркером заболевания.

Исследование раскрывает индивидуальные различия в контроле латентных вирусов у человека, показывает вклад генетики и образа жизни в эти процессы и указывает на новые потенциальные мишени для профилактики связанных с вирусами заболеваний.

Первоисточник:

Nolan Kamitaki, David Tang, Steven A. McCarroll & Po-Ru Loh, The DNA virome varies with human genes and environments, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10288-y>

Факторы персистенции ДНК ВЭБ

Ключевые слова: GWAS; Вирус Эпштейна-Барр; WGS

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является широко распространенным герпес-вирусом, которым инфицировано более 90% населения Земли. ВЭБ присутствует в организме в латентной форме и не приносит вреда организму-хозяину, однако в некоторых случаях может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, рака и неврологических расстройств. В данных двух самых крупных проектов по полногеномному секвенированию человека (UK Biobank, $n=490000$; All of Us, $n=245000$) ученым из США удалось выявить устойчивые взаимосвязи между количеством ДНК ВЭБ в крови человека и различными заболеваниями дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, аутоиммунными и неврологическими нарушениями.



В широко используемой референсной сборке человеческого генома (GRCh38) помимо основного набора хромосом (22 аутосомы, 2 половых хромосомы) и митохондриальной ДНК содержится множество дополнительных последовательностей: альтернативные контиги для учета сложных участков генома, синтетические последовательности центромера, контиги с неопределенной локализацией в геноме, а также ряд вирусных последовательностей (например, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, SV40). Как правило, дополнительные последовательности игнорируются учеными, в фокусе только геном человека. Авторы разработали методику количественного анализа ДНК ВЭБ по данным WGS крови человека. Они продемонстрировали, что данных секвенирования достаточно, чтобы точно измерить количество ДНК вируса в организме хозяина. Среди всех изучаемых образцов удалось выделить 10%, для которых показан значительно более высокий титр ВЭБ в крови по сравнению со средними значениями. Также удалось выявить новые генетические факторы риска: варианты в генах *HLA*, повышающие вероятность наличия высокой концентрации ДНК ВЭБ в крови.

Авторы отмечают универсальность разработанного биоинформатического подхода для анализа ДНК-вирусов, вызывающих пожизненные инфекции у человека, например, представителей семейств *Anelloviridae* и *Polyomaviridae*.

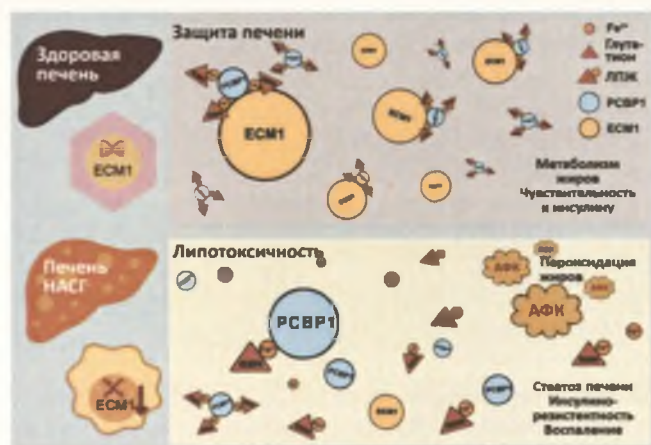
Первоисточник:

Sherry S. Nyeo, et al., Population-scale sequencing..., Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10020-2>

Белок ЕСМ1 защищает печень при стеатозе

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени; Метаболизм железа; ЕСМ1; Инсулинорезистентность; PCBP1

За последние десятилетия резко возросла частота метаболических заболеваний: на данный момент более четверти взрослого населения Земли страдает от метаболического синдрома. Применяемая сейчас терапия основана на изменении диеты и образа жизни. Она оказывается эффективной в долгосрочной перспективе, но может быть недостаточной для пожилых пациентов или пациентов в тяжелом состоянии. Одним из наиболее опасных проявлений метаболического синдрома является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Он характеризуется накоплением жира в печени (стеатоз), воспалением и инсулинорезистентностью. НАСГ ассоциирован с циррозом и раком печени, хронической болезнью почек и высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.



Белок внеклеточного матрикса 1 (ЕСМ1) защищает печень от фиброза, подавляя сигнализацию TGFβ. Исследования на мышах показывают, что ЕСМ1 также влияет на экспрессию генов, участвующих в липидном метаболизме и воспалительных сигнальных цепях. Таким образом, этот белок может контролировать развитие самого НАСГ. Группа ученых из Китая исследовала уровень экспрессии ЕСМ1 в печени пациентов, страдающих от НАСГ, и действительно обнаружила его значительное снижение относительно здоровых людей. Повышение уровня

экспрессии ЕСМ1 в мышечных моделях подавило накопление жира и воспаление в печени, а также снизило инсулинорезистентность. Подавление экспрессии ЕСМ1, напротив, усилило симптомы НАСГ, вызванного нарушением диеты.

Дальнейшие исследования показали, что ЕСМ1 взаимодействует с PCBP1. Этот белок способен связываться с нуклеиновыми кислотами, и экспериментальные данные указывают на его роль в регуляции конформации ДНК, а также стабилизации и сплайсинге РНК. Однако также PCBP1 участвует в метаболизме железа. Попадая в цитозоль, ионы железа связываются с глутатионом, образуя так называемый лабильный пул железа (ЛПЖ). PCBP1 взаимодействует с лабильным железом и регулирует его транспорт. Нехватка PCBP1 вызывает снижение ферритина и содержания железа в эритроцитах, но также приводит к патологически высокому уровню ЛПЖ в цитозоле клеток. Главной опасностью высокого уровня железа является индуцируемый им окислительный стресс. Ионы железа вступают в реакцию Фентона, приводя к образованию активных форм кислорода (АФК), которые повреждают липиды в печени. Окислительный стресс нарушает метаболизм и вызывает воспаление, стимулируя НАСГ. По всей видимости, ЕСМ1 подавляет окислительный стресс, модулируя взаимодействие PCBP1 с железом.

Белок ЕСМ1, способный подавлять фибротические изменения и восстанавливать метаболизм железа, показал себя как перспективную терапевтическую мишень при жировой болезни печени. ЕСМ1 защищает печень от тяжелых последствий НАСГ и позволяет пациентам, изменившим диету и образ жизни, постепенно устранить первопричину метаболического расстройства.

Первоисточник:

Zhang, Danyan et al., ECM1 protects against liver steatosis through PCBP1-mediated iron homeostasis, *Hepatology*, № 83(3), стр. 603-622/DOI: 10.1097/HEP.0000000000001402

Геномные, фенотипические и географические ассоциации длины теломер лейкоцитов в США

Ключевые слова: Теломеры; Популяционные исследования; Геномика

Изменение длины теломер лейкоцитов (LTL) связано со множеством заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии и злокачественные новообразования. В своей работе ученые из США изучили связь LTL с заболеваниями, образом жизни и генетическими особенностями. Для этого они использовали данные полногеномного секвенирования образцов крови многонациональной когорты программы All of Us (США; $n=242494$).

LTL оценивали с помощью биоинформатической программы TelSeq, результаты корректировали с учетом глубины секвенирования. Ассоциации между LTL и фенотипами оценивали с использованием линейной модели с поправкой на демографические, генетические и технические ковариаты. После статистической корректировки LTL демонстрировала выраженную связь с возрастом, полом и этническим происхождением.



Выявлена географическая неоднородность длины теломер в США. У жителей крупных мегаполисов с населением более 1 млн человек LTL значимо больше, а наиболее высокие значения отмечались на Западном побережье и Среднем Западе. Наиболее низкие показатели наблюдались на Юго-Востоке страны. Эта неоднородность сохранялась даже после учета социально-демографических факторов и особенностей

образа жизни. Среди фенотипов образа жизни употребление алкоголя хотя бы раз в жизни у лиц старше 18 лет ассоциировалось с большей длиной теломер. Однако более высокий уровень потребления алкоголя, напротив, был связан с более короткими теломерами: в группе, употреблявшей в среднем три и более напитка в день, наблюдалась отрицательная ассоциация. Анализ связи LTL с заболеваниями показал, что большинство негематологических новообразований (42 из 49; 86%) ассоциированы с более длинными теломерами, что может отражать их роль в поддержании избыточной клеточной пролиферации. В то же время для всех рассматриваемых гематологических патологий (11 из 11) и почти всех непролиферативных заболеваний (554 из 566; 98%) характерны более короткие теломеры.

Исследование показало, что LTL определяется не только возрастом и происхождением, но также связана с образом жизни, заболеваниями и географией. Роль в патогенезе неоднозначна: более длинные теломеры чаще ассоциировались с негематологическими опухолями, тогда как более короткие — с гематологическими и непролиферативными заболеваниями. Также авторы выявили географическую неоднородность LTL в США: более длинные теломеры наблюдались у жителей крупных городов, особенно на Западном побережье и Среднем Западе, тогда как более короткие — на Юго-Востоке. В целом работа расширяет представления о факторах, влияющих на длину теломер, но не позволяет сделать окончательных выводов о причинно-следственных связях.

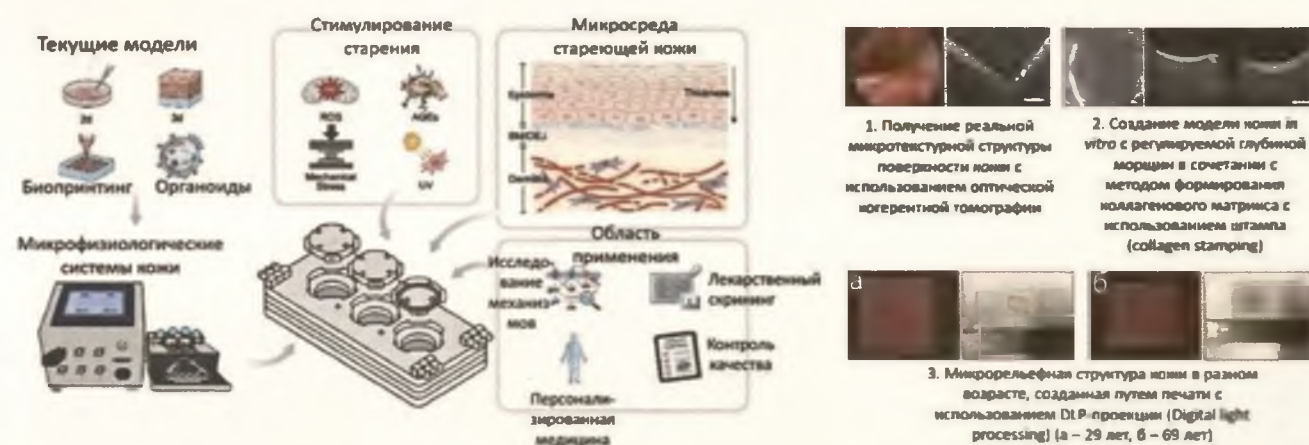
Первоисточник:

Nakao, T., Koyama, S., Truong, B. et al., Genomic, phenomic and geographic associations of leukocyte telomere length in the United States, Nat Genet, № 58, стр. 831-840/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-026-02567-1>

Моделирование старения кожи *in vitro*: от упрощенных двухмерных моделей к трехмерным микрофизиологическим системам

Ключевые слова: Кожа; Дерматология; Моделирование *in vitro*; Внеклеточный матрикс; Старение

Старение кожи сопровождается постепенными изменениями внеклеточного матрикса — сложно устроенной сети биополимеров. Важным звеном в ней является коллаген, определяющий механические свойства ткани. Снижение содержания коллагена и нарушение его структуры лежат в основе потери упругости кожи. Несмотря на активное изучение этих процессов, существует проблема адекватного моделирования старения в лабораторных условиях. Стандартные клеточные системы не воспроизводят архитектуру ткани, а исследования на животных не всегда применимы к человеку. В связи с этим особое внимание уделяется разработке моделей *in vitro*, способных достоверно отражать изменения матрикса при старении.



В работе китайских исследователей рассмотрены основные *in vitro* модели для изучения и воспроизведения структуры и функции кожи. Двухмерные клеточные культуры, в которых фибробласты кожи выращиваются на плоской поверхности, широко применяются благодаря простоте и воспроизводимости. Более сложный уровень представляют трехмерные модели кожи, где клетки формируют объемную структуру и взаимодействуют с матриксом, имитируя процесс старения. В ряде таких моделей дополнительно воспроизводятся морфологические особенности поверхности ткани, например, морщины различной глубины, что также позволяет оценивать возрастные изменения. Наиболее перспективным направлением являются микрофизиологические системы, представляющие собой динамические платформы с непрерывной подачей и обновлением питательной среды, а также с контролируемым механическим воздействием. Использование таких систем позволяет приблизить модель к условиям, существующим в живой ткани, и более точно воспроизводить возрастные изменения.

Переход к трехмерным динамическим моделям позволяет значительно повысить точность воспроизведения возрастных изменений внеклеточного матрикса и создает основу для разработки более надежных экспериментальных систем в дерматологии.

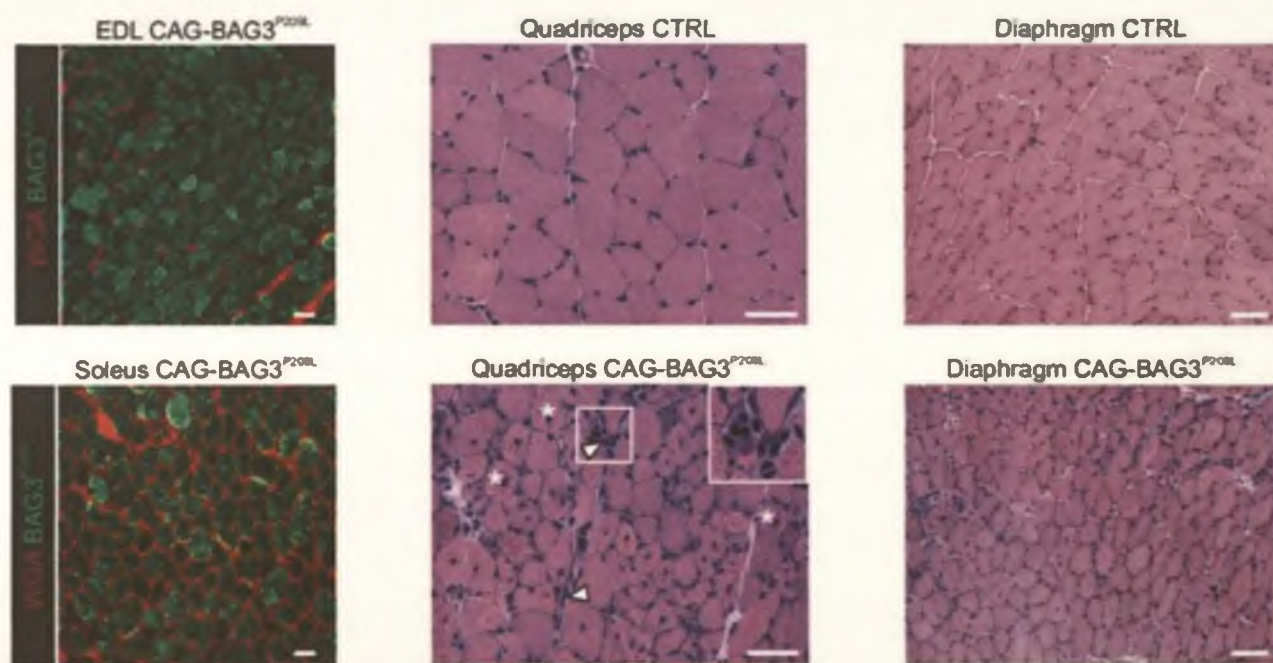
Первоисточник:

Yao, Y., Zhang, Z., Zhang, J. et al., *In vitro* modelling of extracellular matrix changes during skin aging: from static 2D to 3D dynamic microphysiological systems, *Microsyst Nanoeng*, № 12/DOI: 10.1038/s41378-026-01170-y

Новая мышечная модель точно имитирует миофибриллярную миопатию человека

Ключевые слова: Миопатия; Мышечная модель; Генная терапия

Миофибриллярная миопатия 6 типа (МФМ6) – тяжелая миопатия, которая вызывает быстро прогрессирующее поражение скелетных мышц, поражение нервов и кардиомиопатию, начинающуюся в детском возрасте. Основная причина смерти таких пациентов – дыхательная недостаточность из-за слабости мышц, а их ожидаемая продолжительность жизни составляет около 20 лет. Причина заболевания – мутация в гене *BAG3*, вследствие которой нарушена способность BAG3 связываться с неправильно свернутыми саркомерными белками и запускать их разрушение посредством аутофагии. Патологические белки накапливаются, происходит разрушение, начинается фиброз мышц.



Ученые из Германии симитировали МФМ6 в мышечной модели. У грызунов усиленно синтезировался мутантный человеческий белок BAG3. Всестороннее исследование выявило характерные проявления МФМ6, в том числе: значительное увеличение числа централизованных ядер миоцитов (признаки регенерации) по сравнению с контрольной группой, накопление дегенерирующих мышечных клеток и общую атрофию мышечных волокон. В ходе исследования также проверили потенциал данной модели для испытания методов терапии МФМ6. В яремную вену мышам вводили генную конструкцию, доставляемую аденоассоциированным вирусом. В результате удалось добиться значительного уменьшения фиброза, увеличения силы, длины и массы мышц и уменьшения количества агрегатов патологического белка.

Данное исследование показало высокое сходство разработанной мышечной модели с МФМ6 у людей и ее пригодность для исследования патогенеза и разработки методов лечения данного опасного заболевания.

Первоисточник:

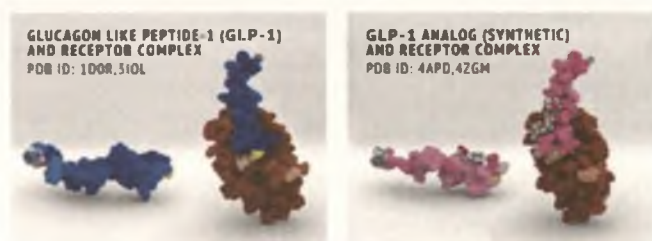
Filippi, K., Graf-Riesen, K., Kuppasamy, M. et al., Blockage of autophagy causes severe skeletal muscle disruption in a mouse model for myofibrillar myopathy 6, Nat Commun, № 17, стр. 3436/DOI: 10.1038/s41467-026-71749-6

Миссенс-мутация в гене рецептора ГПП-1 определила эффект от его агонистов

Ключевые слова: Миметики; Инкретины; Диабет; Метаболизм; Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; Ожирение

Ожирение — хроническое заболевание обмена веществ, возникающее в любом возрасте. Оно проявляется в избыточном увеличении массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани. Ожирение провоцирует диабет и болезни сердца.

Фармакологическая терапия входит в комплексные программы лечения хронического ожирения. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП1) и желудочный ингибирующий полипептид (ГИП) — два основных гормона (инкретина), секретируемых желудочно-кишечным трактом после приема пищи. В последнее время мощные миметики инкретинных гормонов, включая семаглутид (агонист рецептора ГПП1) и тирзепатид (двойной агонист рецепторов ГПП1 и ГИП), стали широко доступны для пациентов с ожирением или избыточным весом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.



Но эффективность препаратов у разных людей может существенно отличаться. Например, в исследованиях семаглутид приводил к среднему снижению массы тела на 10,2 процента, но у части пациентов оно составляло более 25 процентов, а у некоторых — менее 5 процентов. Такая вариативность может объясняться в том

числе генетическими факторами. Чтобы точнее разобраться в генетических влияниях на активность агонистов рецепторов ГПП1 и ГИП, группа ученых под руководством Адама Автона из частной биотехнологической компании 23andMe (США) провела масштабный полногеномный поиск ассоциаций среди 27885 респондентов, которые использовали препараты семаглутида или тирзепатида.

Полногеномный поиск ассоциаций выявил в шестой хромосоме миссенс-мутацию rs10305420 сигнального пептида гена *GLP1R*, при котором седьмая аминокислота заменяется с пролина на лейцин ($p=2,9 \times 10^{-10}$, референсный аллель С, эффекторный аллель Т). На каждый эффекторный аллель Т приходилась дополнительная потеря 0,76 килограмма при лечении агонистами ГПП1. Несколько анализов показали причинно-следственную связь между этим вариантом и фенотипом лечения. После этого исследователи провели сравнительный анализ 11 фенотипов побочных эффектов. Поиск ассоциаций обнаружил два варианта: rs11760106 был связан со рвотой при лечении агонистами ГПП1, а rs9357296 — с тошнотой. Кроме того, у пациентов, которые лечились тирзепатидом, обнаружилась дополнительная причинная ассоциация с вариантом rs71338792 в пределах гена *GIPR*, которая была связана со рвотой.

Ученые использовали данные о генетических факторах, которые влияют на эффективность лечения агонистами ГПП1, и разработали модели, способные предсказывать исходы лечения. В целом эти результаты дополняют понимание фармакогенетики агонистов рецептора ГПП1, что в будущем позволит добиваться наилучших исходов у пациентов с ожирением и диабетом второго типа.

Первоисточник:

Q. J. Su, J. R. Ashenurst, W. Xu, V. Tran, R. R. Wu, C. H. Weldon, J. Shi, B. Hicks, 23andMe Research Team, N. S. Abul-Husn, S. Aslibekyan, M. V. Holmes, B. L. Koelsch and A. Auton, Genetic predictors of GLP1 receptor agonist weight loss and side effects, Nature, № ISSN 1476-4687 (онлайн)/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10330-z>

HLA-типирование 226 индивидов из трех городских агломераций Южно-Африканской Республики

Ключевые слова: HLA-типирование; Популяционные исследования; HLA

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) — это белки, присутствующие на поверхности большинства клеток человеческого организма и играющие ключевую роль в иммунном ответе, кодируемые высоко полиморфными генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). В Африке, как колыбели человечества, наблюдается наибольшее генетическое разнообразие аллелей HLA. Южно-Африканская Республика (ЮАР) — самая южная страна Африки с населением ~62 млн человек, отличающаяся высоким генетическим разнообразием из-за смешения банту, койсанских, европейских, южноазиатских и австронезийских (малайских) народов. Однако данные по HLA-типированию этносов ЮАР остаются ограниченными.

В исследовании южноафриканских ученых участвовали 226 индивидов из Кейптауна ($n=78$), Йоханнесбурга ($n=102$) и Дурбана ($n=46$), в основном африканского происхождения (97,4%), в возрасте 22—75 лет. Для получения данных HLA геномную ДНК экстрагировали из крови. Обогащение локусов HLA класса I (A, B, C) и II (DRB1, DQB1, DPB1) проводили мультиплексной PCR с праймерами NGSgo-MX6-1 (GenDX). Библиотеки готовили набором NGSgo-LibrX с двойной индексацией (NGSgo-IndX I-III). Секвенирование выполняли на приборах Illumina MiSeq V2 (2×151 п.о.). HLA-типирование осуществляли с помощью ПО NGS-engine v3.1.0 (GenDX) с базой IPD-IMGT/HLA v3.55.0.

Типирование охватило HLA-A ($n=225$, 34 аллеля), -B ($n=222$, 31), -C ($n=226$, 26), -DPB1 ($n=220$, 29), -DQB1 ($n=224$, 13), -DRB1 ($n=223$, 21). Новых генотипов не выявлено. Частоты аллелей HLA I и II классов оказались сопоставимы с данными других южноафриканских исследований. Для HLA I класса и DRB1 отмечена более равномерная распространенность, тогда как для DPB1 и DQB1 выявлен аллельный перекоп: три самых частых аллеля составили от 12,3% до 29,8% всех наблюдений. Отклонения от равновесия Харди-Вайнберга ($p < 0,05$) обнаружены для HLA-C, -DPB1, -DQB1. Выявлено также, что ряд аллелей сильно варьируется по городам, отражая этнические различия (в Дурбане крупнейшей этнической группой являются зулусы, в то время как Йоханнесбург является "плавильным котлом" для представителей множества этносов). Доминирующим гаплотипом выборки является A*24:02-B*07:02-C*07:02-DPB1*02:01-DQB1*06:02-DRB1*15:03 (2,52%).



Оценка распределения аллелей HLA восполняет дефицит иммуногенетических данных по африканским популяциям. Полученные частоты аллелей, включая выявленный перекоп по HLA-DPB1 и -DQB1, имеют значение для интерпретации Т-клеточного ответа и оптимизации дизайна вакцинных антигенов с учетом региональных особенностей профилей HLA. Результаты данного исследования добавлены в общедоступную базу данных AFND (<https://www.allelefrequencies.net/>).

Первоисточник:

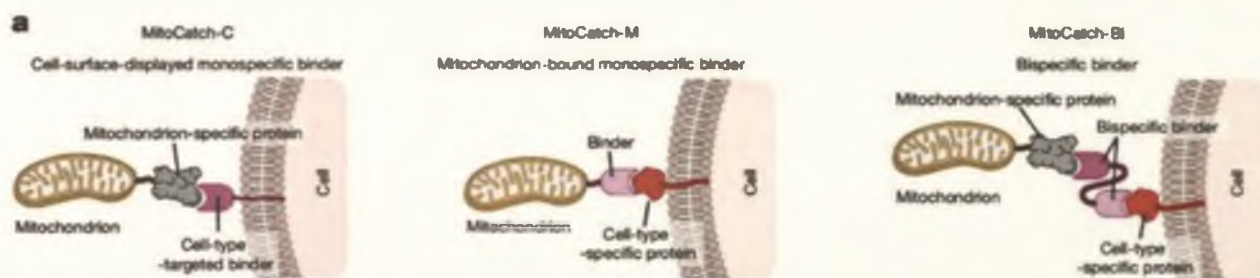
A. Suzuki et al., HLA typing of HLA-A, -B, -C, -DPB1, -DQB1 and -DRB1 loci of 226 individuals from three metropolitan areas in South Africa, Human Immunology, № 3/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2026.111677>

Белковые биндеры прицельно доставили митохондрии в клетки и замедлили их дегенерацию

Ключевые слова: MitoCath; Белковые биндеры; Митохондриальная дисфункция

Ряд неизлечимых в настоящее время заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, атрофию зрительного нерва и сердечную недостаточность, связаны с митохондриальной дисфункцией. Трансплантация здоровых митохондрий была предложена в качестве потенциальной терапевтической стратегии.

Швейцарские исследователи разработали систему для доставки здоровых донорских митохондрий в заданные типы клеток с использованием специфичных белковых связывающихся элементов (белковых биндеров). Система, названная MitoCatch, существует в трех вариантах. MitoCatch-C подразумевает включение биндеров, специфичных к митохондриальным поверхностным белкам, в мембраны клеток-мишеней. MitoCatch-M, наоборот, — включение биндеров, специфичных к поверхностным белкам клеток-мишеней, в мембраны митохондрий. MitoCatch-Bi комбинирует оба эти подхода — биспецифичные друг к другу биндеры включаются в мембраны митохондрий и клеток-мишеней. В качестве биндеров использовали нанотела — небольшие минимально функциональные однодоменные фрагменты антител.



Авторы работы создали нейроны из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (IPSC) пациента с наследственной оптической нейропатией Лебера с мутацией mt11778G>A митохондриального гена *ND4*. В них замедлили гликолиз, заменив в питательной среде глюкозу на галактозу, что вызвало нейродегенерацию. С помощью MitoCatch в такие клетки *in vitro* трансплантировали донорские митохондрии и убедились, что их выживаемость повысилась на 23,6%. Секвенирование РНК отдельных клеток (scRNAseq) показало повышенную экспрессию здорового варианта *ND4*, а также генов окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и комплекса I дыхательной цепи. В завершение исследователи ввели в ганглионарные клетки сетчатки мыши наноантитело против GFP и через три недели вызвали дегенерацию этих клеток путем разрушения зрительного нерва. Через сутки в сетчатку ввели 2,5 микрограмма митохондрий с GFP на поверхности. В результате выживаемость ганглионарных клеток повысилась на 46,8% по сравнению с введением плацебо. Иммунный ответ при введении в организм мыши донорские митохондрии не вызывали.

Полученные результаты показывают, что разработанная система MitoCatch обеспечивает эффективную и прицельную доставку донорских митохондрий в заданные клетки. Эти митохондрии по меньшей мере временно могут повысить выживаемость таких подверженных дегенерации клеток с митохондриальной дисфункцией *in vitro* и *in vivo*. Авторы продолжают совершенствование системы и ее доклинические испытания.

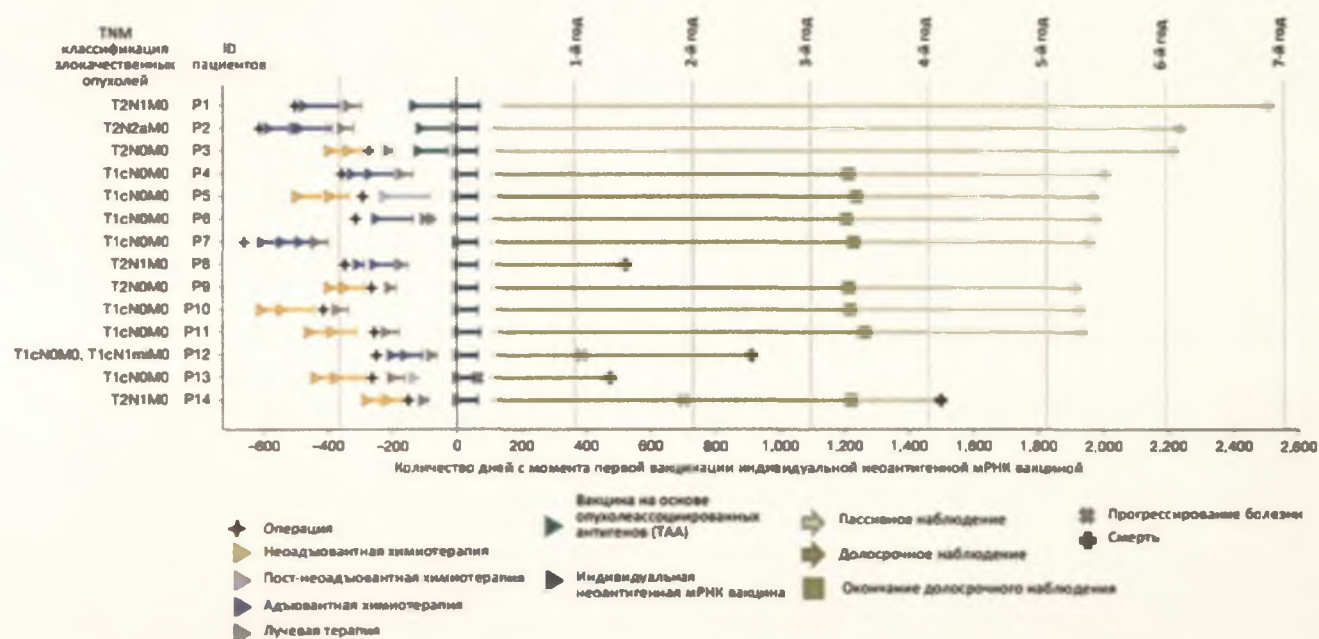
Первоисточник:

Ayupov, T., Moreno-Juan, V., Curtoni, S. et al., Cell-type-targeted mitochondrial transplantation rescues cell degeneration, *Nature*/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10391-0>

I фаза испытаний персонализированной мРНК-вакцины против РМЖ

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Неоантигены; ТНРМЖ; Т-клетки

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), характеризующийся агрессивным течением и высокой частотой метастатических рецидивов даже на ранних стадиях, составляет около 15% всех случаев РМЖ. Стандартная таргетная терапия, направленная на рецепторы эстрогена, прогестерона и HER2, неэффективна, что делает поиск новых стратегий лечения особенно актуальным. Компания BioNTech (ФРГ) разработала индивидуальные мРНК-вакцины на основе неоантигенов для 14 пациенток с ранней стадией ТНРМЖ, прошедших через хирургическое вмешательство или неоадъювантную/адъювантную терапию: по данным секвенирования ДНК и РНК опухолей пациенток определили соматические мутации в неоантигенах в качестве 20 мишеней для мРНК-вакцины. Вакцины вводились внутривенно, в составе липосомальных наночастиц, по схеме из 8 доз: по 1 дозе в течение 6 нед. и 2 дозы с интервалом в 2 нед.



У всех 14 пациенток выявлен Т-клеточный ответ на вакцинацию, причем у большинства возник ответ на несколько (до 10) мишеней. Наблюдение показало, что индуцированные Т-клетки оставались функциональными до 6 лет. Из 14 участниц у 11 не возникло рецидива в течение всего периода наблюдения, но 1 пациентка из этой группы скончалась через 15 мес. после вакцинации по неустановленной причине. У 3 пациенток произошел рецидив. В первом случае иммунный ответ пациентки на вакцину оказался слабо выраженным, однако удалось достичь полной ремиссии на фоне последующей иммунотерапии, блокирующей рецептор PD-1 на Т-клетках. Во втором случае рецидивирующая опухоль пациентки утратила экспрессию молекул MHC I, что нарушило презентацию неоантигенов. В третьем случае у пациентки с мутацией в гене *BRCA* рецидив возник из другого первичного очага, который не учли при создании вакцины.

Персонализированные мРНК-вакцины продемонстрировали высокую иммуногенность и способность формировать длительный, функционально активный Т-клеточный иммунитет при ТНРМЖ.

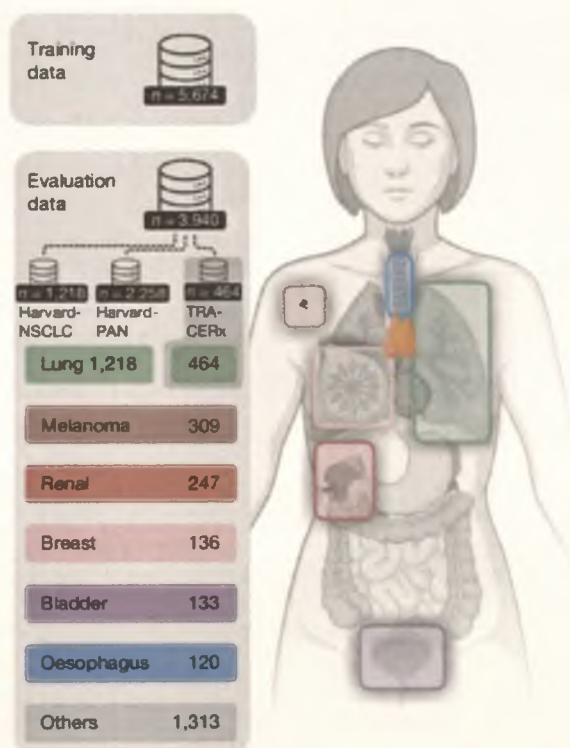
Первоисточник:

U. Sahin et al., Individualized mRNA vaccines.../DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10004-2>

Состояние тимуса как биомаркер эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований

Ключевые слова: ЗНО; РМЖ; НМРЛ; Иммунотерапия рака; Тимус; Меланома; Модель глубокого обучения; Рак почки; ИКТ

Иммунотерапия злокачественных новообразований (ЗНО) эффективна не для всех пациентов. Чтобы определить, будет ли для данного пациента полезна терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), используются биомаркеры, характеризующие иммунный статус опухоли. Исследователи из США предложили новый биомаркер, характеризующий иммунный статус пациента: состояние его тимуса.



На первом этапе исследования использовали клинические данные 1218 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших терапию ингибиторами ИКТ. Для оценки состояния тимуса использовали модель глубокого обучения, принимающую на вход КТ-снимки. Модель оценивала функциональное здоровье тимуса количественно, после чего все пациенты были по процентиллям поделены на три группы: плохое, среднее и хорошее состояние тимуса. С помощью анализа пропорциональных рисков Кокса было показано, что пациенты со средним или высоким статусом состояния тимуса имеют меньший риск прогрессирования заболевания и смерти после иммунотерапии. Размер эффекта этого предиктора оказался сопоставим с такими маркерами, как уровень экспрессии *PD-L1* и величина мутационной нагрузки опухоли (ТМВ). При включении этих предикторов в одну модель статус состояния тимуса

повышает прогностическую значимость модели.

Аналогичное исследование провели на когорте Harvard-PAN, состоящей из 2258 пациентов с такими диагнозами, как меланома, рак почки, рак молочной железы (РМЖ), рак мочевого пузыря (РМП) и рак пищевода. Все пациенты получали иммунотерапию ингибиторами ИКТ. Для данной когорты наблюдается снижение выживаемости по мере снижения статуса состояния тимуса, однако статистически значимая корреляция выявлена только для пациентов с меланомой, раком почки и РМЖ.

Таким образом, состояние тимуса является не зависящим от типа опухоли фактором, определяющим эффективность иммунотерапии, что может иметь значение для стратификации пациентов, прогнозирования сроков лечения и разработки стратегий терапии в иммуноонкологии.

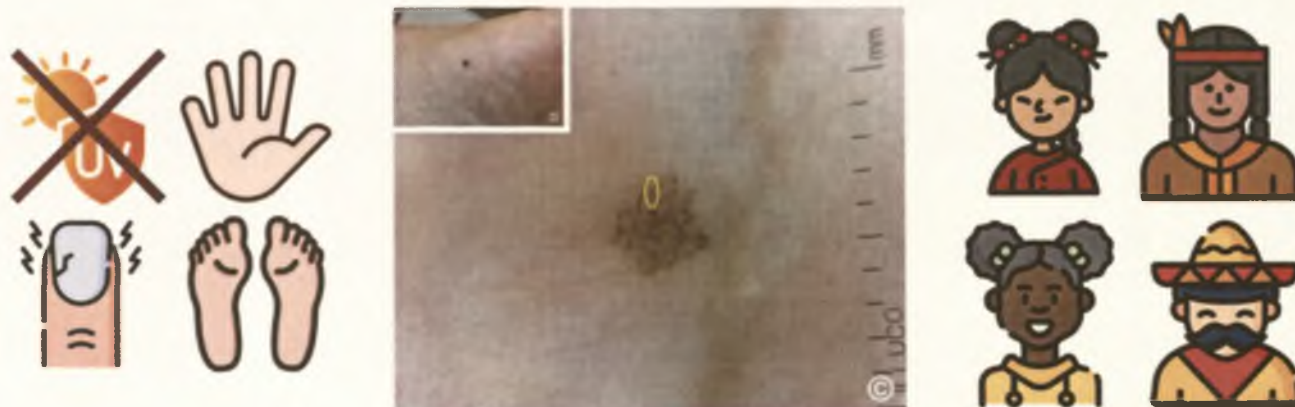
Первоисточник:

Bernatz, S., Prudente, V., Pai, S. et al., Thymic health and immunotherapy outcomes in patients with cancer, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10243-x

Акральная меланома: связь генетического происхождения и соматического профиля мутаций

Ключевые слова: Генетическое происхождение; Акральная меланома; Транскриптом

Акральная меланома — редкий подтип меланомы, возникающий на ладонях, ступнях и под ногтевыми пластинами. В отличие от большинства форм рака кожи, она не связана с УФ-излучением и чаще встречается у людей неевропейского происхождения, которые при этом слабо представлены в геномных исследованиях.



Ученые из Мексики проанализировали 123 образца опухолей от 92 пациентов методами полноэкзомного и транскриптомного секвенирования. На полученных данных провели анализ копийности генов и транскриптомное профилирование. Также ученые оценили генетическое происхождение пациентов и связали молекулярные данные с клиническими исходами. Оказалось, что акральная меланома заметно отличается от классической: в ней реже встречаются мутации в известных драйверных онкогенах (например, *BRAF* и *NRAS*), а значительная часть опухолей вообще их не имеет. Однако в исследуемых образцах встречалось большое количество структурных перестроек генома. Интересно, что наличие известных драйверных мутаций оказалось ассоциировано с большей вероятностью возникновения рецидива после лечения. Дополнительно в работе показано, что мутационный профиль связан с происхождением пациентов: «европейское происхождение» ассоциировано с повышенным количеством мутаций в гене *BRAF*. При этом такие опухоли по молекулярным характеристикам близки к обычной кожной меланоме. Кроме того, опухоли удалось разделить на три транскриптомных подтипа с разным клиническим исходом: от более благоприятного до более агрессивного. Это подчеркивает гетерогенность заболевания даже внутри одного подтипа.

Исследование показало, что акральная меланома — это сложное и неоднородное заболевание, которое отличается от классической меланомы. Важную роль играет как набор мутаций, так и происхождение пациента, что обуславливает прогноз и течение заболевания. Это подчеркивает необходимость включения разнообразных популяций в онкологические исследования.

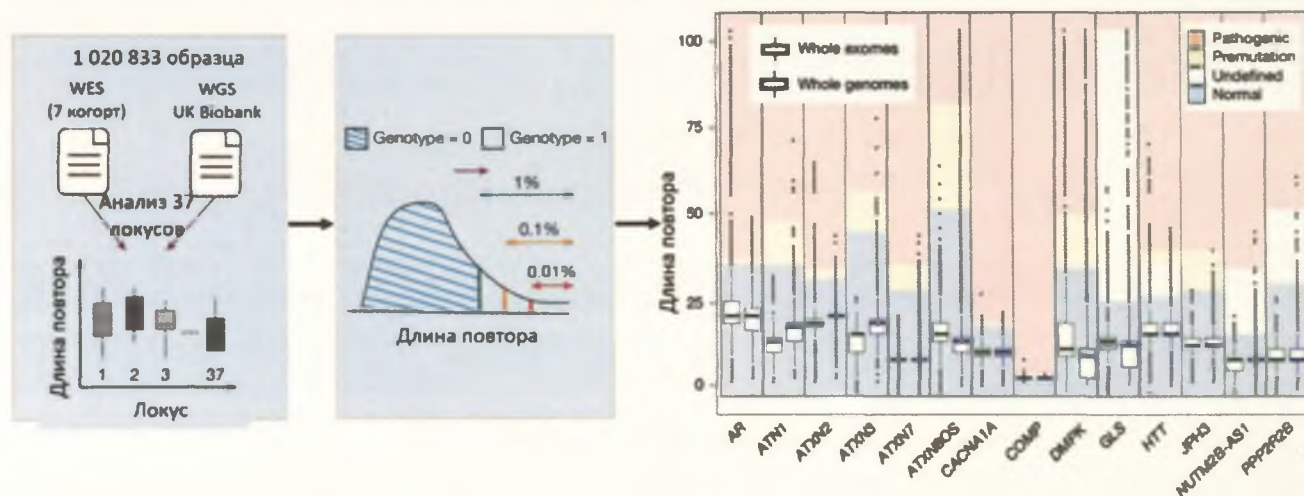
Первоисточник:

Basurto-Lozada, P., et al., Ancestry and somatic profile indicate acral melanoma origin and prognosis, *Nature*, № 651, стр. 221–230/DOI: 10.1038/s41586-025-09967-z

Новое масштабное исследование вариаций длины STR и их связи с риском развития нейродегенеративных заболеваний

Ключевые слова: Тандемные повторы; STR; Когортный анализ

Некоторые короткие тандемные повторы (STR) становятся патогенными при изменении их длины, приводя к множеству тяжелых заболеваний нервной системы и мышц. С 1991 года, когда впервые обнаружили связь между повторами в гене *FMR1* и синдромом Мартина-Белл (синдромом ломкой X-хромосомы), ученые нашли уже более 70 неврологических заболеваний, связанных с длиной STR. Ученые из США проверили, как часто патогенные STR встречаются у людей.



Авторы статьи проанализировали данные более миллиона человек, чтобы определить частоту повторов в 37 локусах, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями. Работу проводили на данных секвенирования (в основном WES, в меньшей степени — WGS) из 7 крупных консорциумов: UK Biobank (n=469662), GHS (n=173585), MCPS (n=140996), Mayo-Clinic Biobank (n=116345), CNCD (n=44970), Penn Medicine Biobank (n=44027), Mount Sinai (n=31248). Исследование показало, что частота носительства патологических вариантов нередко превышает распространенность самих заболеваний, что может говорить о неполной пенетрантности или позднем дебюте рассматриваемых заболеваний.

Объединив результаты анализа STR с данными биохимического анализа крови и МРТ мозга из проекта UK Biobank (в анализ взято более 50000 человек), удалось установить, что у носителей определенных вариантов еще до постановки диагноза наблюдаются снижение объема мозга и повышение уровня белка NfL в крови. Следовательно, информация о некоторых повторах может использоваться для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования болезни.

Исследование демонстрирует, что масштабный анализ STR по данным секвенирования крупных биобанков позволяет выявлять носителей патогенных вариантов до появления первых симптомов и разрабатывать новые биомаркеры для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний.

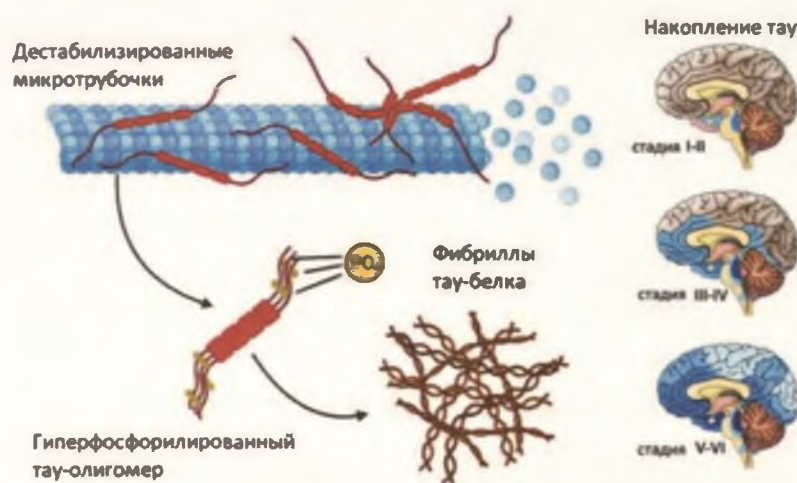
Первоисточник:

Vijay Kumar Pounraja, et. al, Population-scale repeat expansions elucidate disease risk and brain atrophy, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10345-6>

Уровень белка p-tau217 может предсказать риск развития деменции у женщин за 25 лет до появления симптомов

Ключевые слова: Биомаркеры; Болезнь Альцгеймера; Тау-белок

Плазменные биомаркеры болезни Альцгеймера открывают возможности для неинвазивного скрининга и ранней диагностики. Фосфорилированный белок тау-217 (p-tau217) демонстрирует высокую точность в выявлении амилоидной и тау-патологии, но долгосрочные проспективные данные оставались ограниченными. Исследователи из США проанализировали данные Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), чтобы оценить ассоциацию исходного уровня p-tau217 с инцидентными мягкими когнитивными нарушениями (MCI) и деменцией за 25 лет наблюдения.



В анализ вошли 2766 женщин без когнитивных нарушений на момент включения. Уровень белка p-tau217 измеряли в образцах плазмы, собранных в 1996-1999 годах. За период наблюдения у 1311 участниц развились умеренные когнитивные нарушения (849) или деменция (752).

Каждое удвоение исходного уровня фосфорилированного tau217 оказалось связано с 2,4-кратным повышением риска MCI или деменции. Ассоциации оказались сильнее выражены у женщин старше 70 лет и носителей варианта белка APOE $\epsilon 4$. Были обнаружены расовые различия: у женщин европейского происхождения p-tau217 был значимым предиктором MCI, тогда как у афроамериканок ассоциация отсутствовала. Для деменции ассоциация сохранялась в обеих группах, однако величина риска была выше у европейцев. Но дискриминационная способность p-tau217 в сочетании с возрастом для прогнозирования деменции оказалась схожей у европейек (AUC=72,0%) и афроамериканок (AUC=70,4%).

Полученные данные подтверждают возможность использования p-tau217 в клинической практике в качестве биомаркера. Однако они также подчеркивают необходимость учета демографических и клинических факторов при интерпретации результатов, а также особенностей популяций.

Первоисточник:

Shadyab AH, Zhang B, LaCroix AZ, et al., Plasma Phosphorylated Tau 217 and Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women, JAMA Netw Open, № 9(3), стр. e261295./DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.1295

Как клетки «чувствуют силу»: новый взгляд на цитоскелет

Ключевые слова: Биоинформатика; Цитоскелет; РНК-секвенирование; Магнитогенетика; Наночастицы; Мезенхимальные стволовые клетки

В последние годы ученые все чаще обращают внимание на то, как физические силы — давление, растяжение, перемещение в пространстве — влияют на клетки организма. Это особенно важно для понимания заживления тканей, роста опухолей и работы стволовых клеток. Однако до сих пор оставался открытым вопрос: воспринимает ли клетка механическое воздействие как единый сигнал или различает, к какой части ее внутреннего «каркаса» приложена сила? В большинстве существующих экспериментов воздействие оказывают на клетку в целом, деформируя ее поверхность или окружающую среду. В таких условиях трудно понять, какую роль играют отдельные компоненты цитоскелета — актиновые нити, микротрубочки и промежуточные филаменты. Между тем именно они образуют опорную систему клетки и могут по-разному участвовать в передаче сигналов.

Российскими учеными предложен способ точечного воздействия на разные элементы цитоскелета. Исследователи использовали магнитные наночастицы оксида железа, связанные с белками цитоскелета при помощи антител. С помощью магнитного поля к этим частицам прикладывали очень малые силы, сопоставимые с естественными внутриклеточными нагрузками. Так удалось избирательно воздействовать на актин, тубулин и виментин в мезенхимальных стволовых клетках человека. Затем с помощью РНК-секвенирования ученые проанализировали, как меняется работа генов в клетке.



Полученные данные показали, что разные элементы цитоскелета запускают разные клеточные программы. Воздействие на тубулин в составе микротрубочек усиливало процессы, связанные с прикреплением клетки и ее перемещением, а также взаимодействием с межклеточным веществом. Виментин, напротив, был связан с активацией деления клеток и синтеза ДНК. При воздействии на актин преобладали реакции, характерные для клеточного стресса, включая защитные и адаптационные механизмы. Примечательно, что общих генов, реагирующих на все типы воздействия, оказалось крайне мало. Это свидетельствует о том, что клетка не просто «чувствует силу», а различает ее источник внутри собственной структуры.

Полученные данные показывают, что клетка способна различать, какая именно структура в системе цитоскелета испытывает механическую нагрузку. Это открывает путь к созданию новых методов управления клетками и может лечь в основу разработки технологий регенеративной медицины и противоопухолевой терапии.

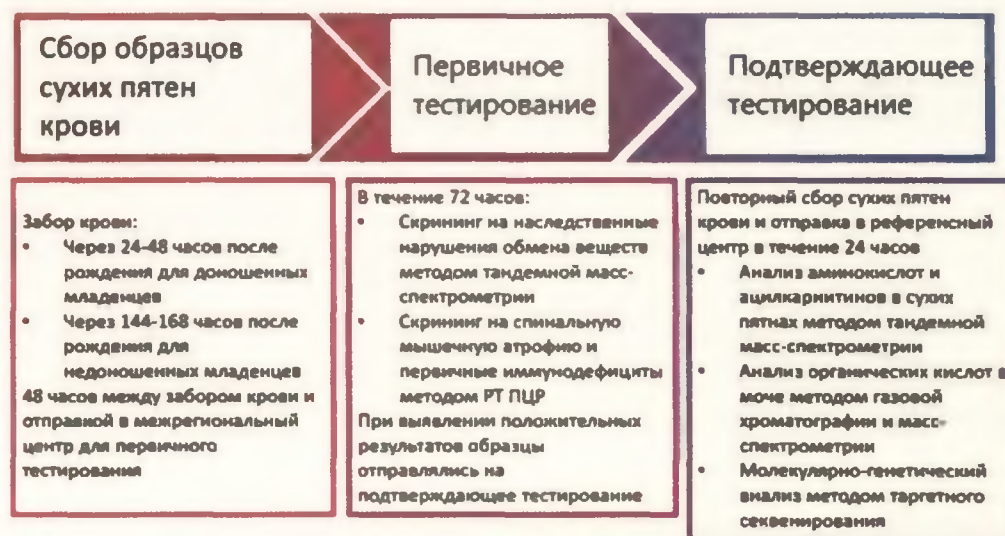
Первоисточник:

Pozdina V.A., Karavashkova O.Y., Pechnikova N.A. et al., A magnetogenetic atlas of cytoskeleton-resolved gene regulation in mesenchymal stem cells, Acta Biomater, № 213, стр. 521-536/DOI: 10.1016/j.actbio.2026.02.013

Первые результаты расширенного неонатального скрининга в РФ

Ключевые слова: Масс-спектрометрия; WGS; Новорожденные; Неонатальный скрининг

Неонатальный скрининг — важный инструмент превентивной медицины, позволяющий выявлять тяжелые заболевания сразу после рождения, до появления клинических симптомов. В 2023 г. в Российской Федерации расширили программу неонатального скрининга с 5 до 36 патологических состояний, 29 из которых являются наследственными заболеваниями обмена веществ, которые обычно проявляются в младенческом возрасте. Получены первые результаты двух лет скрининга.



В период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. в программу включили 2425368 новорожденных (98,3% от общего числа родившихся в РФ). Первичный анализ проводили на сухих пятнах крови с помощью метода tandemной масс-спектрометрии. Образцы с положительным результатом направлялись в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова для расширенного тестирования, включающего масс-спектрометрический анализ аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах, анализ органических кислот в моче с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии, а также молекулярно-генетический анализ на основе таргетного секвенирования. У 41728 новорожденных (1,69%) результат первичного скрининга был положительным, из них 37733 прошли расширенное тестирование. Удалось подтвердить 834 случая врожденных аномалий развития. Наиболее распространенным нарушением обмена веществ оказалась фенилкетонурия (538 случаев), за ней следовала микросфероцитарная анемия (99 случаев). Наблюдались выраженные региональные и этнические различия. Включение 28 новых заболеваний в программу скрининга без предварительных пилотных исследований привело к высокой доле ложноположительных результатов из-за отсутствия опыта интерпретации пограничных значений: диагноз подтверждался в среднем у 39 из 1000 новорожденных с положительным тестом.

Результаты неонатального скрининга подтверждают клиническую эффективность программы. Однако существуют такие проблемы, как высокий уровень ложноположительных результатов в первичном анализе и логистические задержки при направлении на расширенное тестирование.

Первоисточник:

Ekaterina Y. Zakharova, et al., Two Years of Expanded Newborn Screening in Russia..., International Journal of Neonatal Screening, № 12, стр. 1/DOI: <https://doi.org/10.3390/ijns12010013>

Когортное исследование не выявило повышения частоты ЗНО после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Ключевые слова: Вспомогательные репродуктивные технологии; ЗНО; ЭКО; ВМИ

Число семей, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), неуклонно растет. Сохраняются опасения, что гормональная стимуляция овуляции и манипуляции с яйциками могут повышать риск гормонально-зависимых злокачественных новообразований (ЗНО). Однако до сих пор отсутствовали данные, охватывающие все типы ВРТ и учитывающие особенности образа жизни и репродуктивного анамнеза женщины. Международная группа ученых провела когортное исследование, включившее более 400 тысяч женщин, которые использовали ВРТ в период с 1991 по 2018 год, с отслеживанием показателей их здоровья в течение ~10 лет после процедуры.

Авторы выделили три не исключаящие друг друга когорты: (1) женщины, получавшие экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида ($n=274676$); (2) женщины, получавшие внутриматочную инсеминацию с контролируемой овариальной стимуляцией (ВМИ) ($n=120739$); (3) женщины, принимавшие кломифена цитрат для индукции овуляции ($n=175510$). С помощью связанных национальных регистров рака, смертности и родов исследователи сравнили заболеваемость раком в каждой из этих когорт с общей популяцией, стандартизованной по возрасту и месту проживания.



Общая частота инвазивных ЗНО в когортах ЭКО и ВМИ не отличалась от популяционной (стандартизованные коэффициенты заболеваемости 1,00 и 0,99 соответственно). В когорте кломифена цитрата наблюдалось незначительное повышение (1,04). Однако при анализе по отдельным локализациям выявились разнонаправленные сдвиги. Повышенная заболеваемость отмечена для рака тела матки (1,23-1,83), меланомы и рака кожи (1,07-1,19). В когортах ЭКО и ВМИ был повышен риск рака яичников (1,23 и 1,18). В когорте ЭКО также наблюдалось повышение заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) *in situ* (1,24). Инвазивный РМЖ не был повышен ни в одной из групп. Сниженная заболеваемость отмечена для рака шейки матки (0,52-0,61). Абсолютные величины избыточных случаев были небольшими: для рака тела матки в когорте кломифена цитрата — 6,5 случая на 100000 человеко-лет, для рака яичников — около 2 случаев на 100000 человеко-лет. Повышенная заболеваемость некоторыми видами рака (особенно раком тела матки и яичников) в основном наблюдалась у нерожавших женщин и в первые годы после лечения, что может отражать не столько влияние самих препаратов, сколько медицинское наблюдение (раннее выявление) и влияние причин бесплодия (эндометриоз, синдром поликистозных яичников).

Исследование предоставляет убедительные доказательства того, что у женщин, использующих ВРТ, риск рака не выше, чем в общей популяции. Обнаруженные различия по отдельным локализациям должны учитываться в клиническом ведении. Полученные данные помогут врачам и пациенткам принимать взвешенные решения и корректировать модифицируемые факторы риска.

Первоисточник:

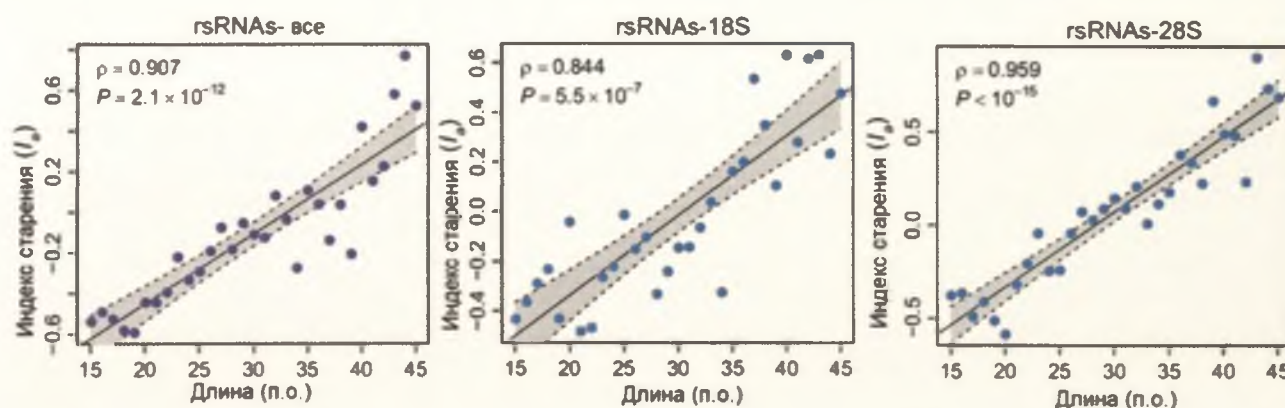
Vajdic CM, Walker AR, Anazodo AC, et al., Cancer Incidence in Women After Medically Assisted Reproduction, JAMA Netw Open, № 9(3), стр. e261332/DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.1332

В сперматозоидах с возрастом меняется профиль некодирующих РНК

Ключевые слова: sncRNA; Малые некодирующие РНК; Старение; Эпигенетическая регуляция; Сперматогенез

Средний возраст отцовства растет во всем мире, результат – снижение фертильности и повышенный риск нарушений развития, метаболических и нейropsychиатрических заболеваний у детей. Все больше данных указывает на роль малых некодирующих РНК (sncRNA) в эпигенетическом наследовании различных патологий. Однако стандартные методы секвенирования плохо детектируют фрагменты транспортных (tsRNA) и рибосомных (rsRNA) РНК, которые доминируют в сперматозоидах. Метод PANDORA-seq позволил обойти эти ограничения и впервые описать возрастную динамику РНК на протяжении всей жизни у мышей и в двух независимых когортах людей.

Ученые из США проанализировали сперматозоиды мышей линии C57BL/6J возраста 10, 30, 50, 70 и 90 недель, разделяя образцы на целые клетки и изолированные головки сперматозоидов. В полученных данных был выявлен сдвиг профилей tsRNA и rsRNA между 50 и 70 неделями, практически неразличимый при традиционном секвенировании. С возрастом в головках сперматозоидов увеличивалась относительная доля длинных фрагментов rsRNA (43–44 п.о.) и уменьшалась доля коротких (16–17 п.о.). Эта закономерность была специфична для головок и наблюдалась для рибосомных РНК 28S и 18S, а также митохондриальных 12S и 16S. Такой же сдвиг был обнаружен в двух человеческих когортах: продольной (8 доноров, возраст 6–23 года) и поперечной (47 доноров, возраст 25–51 год).



Чтобы оценить функциональную значимость этих изменений, исследователи собрали «коктейли» tsRNA и rsRNA, имитирующие профили молодых и старых сперматозоидов, и трансфицировали их в эмбриональные стволовые клетки мышей. РНК-секвенирование показало, что «старый» коктейль индуцировал активацию генов, связанных с метаболическими путями, митохондриальной дисфункцией и нейродегенеративными заболеваниями — теми самыми, которые ассоциированы с потомством стареющих отцов в эпидемиологических и модельных исследованиях.

Работа раскрывает новые молекулярные механизмы старения сперматозоидов и показывает, что эти изменения способны перепрограммировать экспрессию генов в клетках, имитирующих ранний эмбрион. Обнаружение консервативного сдвига длины rsRNA открывает возможность создания клинических биомаркеров для оценки качества спермы.

Первоисточник:

Shi J., Zhang X., Cai C. et al., Conserved shifts in sperm small non-coding RNA profiles during mouse and human aging, EMBO J, № 45, стр. 1362–1380/DOI: <https://doi.org/10.1038/s44318-025-00687-8>

Сохранение эмбриональных паттернов организации генома в клетках мозга взрослого человека

Ключевые слова: Эпигенетика; Олигодендроциты; ЦНС; Регуляция генов

Центральная нервная система (ЦНС) человека состоит из множества типов клеток, каждый из которых отличается своим транскрипционным профилем. Шведские ученые решили разобраться, как именно эпигенетические механизмы в клетках обеспечивают это транскрипционное разнообразие. Основное внимание в работе уделено эпигенетической регуляции — упаковке ДНК, доступности хроматина, модификациям гистонов (H3K27ac и H3K27me3), а также пространственной организации генома.



Проведен анализ 60 образцов тканей от 20 доноров 34–74 лет, включая ткани из областей моторной коры, мозжечка и шейного отдела спинного мозга. На основе полученных данных построен эпигеномный атлас ЦНС взрослого человека с выделением основных типов клеток. Одним из ключевых результатов является описание эпигенетической «памяти развития» в клетках спинного мозга. В олигодендроцитах и астроцитах гены *HOX* (известные регуляторы развития у многих организмов) находятся в открытом и частично активированном состоянии (H3K27ac), но с низкой экспрессией. Это указывает на «праймированное» состояние — гены готовы к включению, но остаются неактивными. Такое состояние характерно для клеток в эмбриональном развитии. Показано также, что такая конфигурация сопровождается сохранением эмбрионоподобной трехмерной организации генома, что указывает на долговременное сохранение регуляторных программ. Однако похожие эпигенетические паттерны *HOX* наблюдаются в агрессивных опухолях мозга, что позволяет предположить повышенную уязвимость таких клеток к опухолевой трансформации при нарушении контроля.

Впервые созданы комплексные эпигенетические карты взрослого человеческого головного и спинного мозга. Анализ показал, что взрослые олигодендроциты сохраняют черты эмбрионального развития, включая «праймированные» состояния хроматина. Это обеспечивает пластичность и позволяет быстро запускать работу нужных генов, но одновременно делает их более уязвимыми к превращению в опухолевые клетки.

Первоисточник:

Kabbe, M., et al., Single-nucleus epigenomic profiling of the adult human central nervous system unveils epigenetic memory of developmental programs., *Nat Neurosci*, № 29, стр. 992–1006/DOI: 10.1038/s41593-026-02208-0

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

06/2026

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ВИРУСОЛОГИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И
ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПАРАЗИТОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

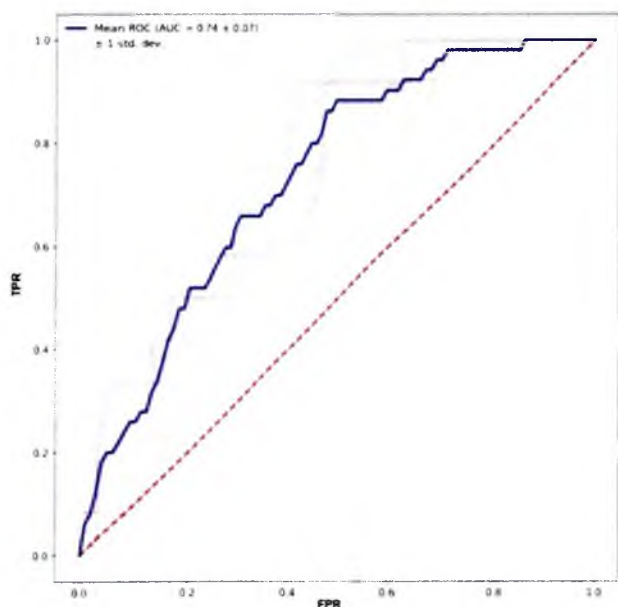


ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• ИИ против длительной утечки воздуха: новый метод прогнозирования осложнений после резекции легкого	2
	• Сопоставление нейронных структурных элементов человеческого языка с языковыми моделями	3
	• DeepFRAG: метод выявления рака, основанный на фрагментомике ДНК и глубоком обучении	4
БИОИНФОРМАТИКА	• Исследование протеомных и транскриптомных генных сетей при помощи машинного обучения на графах	5
	• Анализ взвешенных сетей коэкспрессии выявляет компактные кластеры генов-маркеров	6
ВИРУСОЛОГИЯ	• Как ведут себя бактериофаги внутри человека при воспалении	7
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Центромерный белок помогает раковым клеткам сохранить целостность теломер	8
ГИСТОЛОГИЯ	• Количественная поляризационная микроскопия позволяет объективно оценить архитектуру коллагена	9
	• Пространственный анализ тканей печени: от гистологии к цифровой патологии	10
ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ	• Липидированный IL-22 снижает вес и сохраняет сухую массу мышц	11
ИММУНОЛОГИЯ	• Мутация, связанная с аутоиммунными заболеваниями, может защищать от вирусов	12
	• Гельминты подавляют воспаление в ЖКТ хозяина специальными белками	13
	• Преэклампсия не зависит от аллелей HLA, но может развиваться вследствие иммунного конфликта матери и плода	14
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Новая технология для точного управления микробиомом	15
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	• Крупнейшее протеогеномное исследование выявило новые терапевтические мишени	16
	• Кольцевая РНК circPTK2-m+ контролирует фиброз легких	17
	• Старение может начинаться с ошибок трансляции белков	18
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Глипикан-3 является перспективной мишенью для CAR-терапии и неоантигенных вакцин	19
	• Метод оценки микроокружения опухоли и эффективности иммунотерапии по анализу крови	20
	• днРНК ASC007637.1 подавляет образование и рост опухоли при колоректальном раке	21
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	• Выявлено два новых подтипа мигрени	22
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Гены, указывающие на нарушения развития нервной системы, работают вместе	23
ПАРАЗИТОЛОГИЯ	• Новый противомаларийный препарат уничтожил половину паразитов в крови за четыре часа	24
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Кардиомиоциты выбрасывают поврежденные митохондрии в кровоток	25

ИИ против длительной утечки воздуха: новый метод прогнозирования осложнений после резекции легкого

Ключевые слова: Торакальная хирургия; ИИ; Длительная утечка воздуха

Длительная утечка воздуха (ДУВ) – самое частое осложнение после резекции легкого. Она возникает у 10-15% пациентов, приводит к длительной госпитализации и росту затрат на лечение. Хотя предоперационные тесты легочных функций обязательны, хирурги обычно используют лишь два показателя: объем форсированного выдоха за первую секунду и диффузионную способность легких по монооксиду углерода, игнорируя десятки других физиологических параметров. Американские исследователи разработали нейросетевую модель, которая анализирует полный спектр данных тестов легочных функций и предсказывает риск ДУВ точнее большинства существующих методов.



Авторы с помощью технологии оптического распознавания символов извлекли 76 параметров тестов легочных функций из 410 отсканированных отчетов и добавили 63 клинических показателя. Далее количество признаков было сокращено до 10 наиболее информативных переменных: трех показателей функции легких (соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких; референсное значение диффузионной способности легких, скорректированной на альвеолярный объем; процент предсказанного скорректированного показателя) и семи клинических факторов (стаж курения, сердечная недостаточность, предшествующая кардиоторакальная операция, пороки клапанов, диализная зависимость, длительная иммуносупрессия).

Модель достигла чувствительности 60%, специфичности 73%, точности 72% и AUC 0,74. Анализ SHAP показал, что ключевой вклад в предсказания вносят именно параметры легочных тестов и стаж курения. Модель выявила нетривиальную закономерность: комплексный скорректированный показатель диффузионной способности легких (с учетом возраста, пола, расы и роста) оказался информативнее стандартных значений объема выдоха и диффузионной способности.

Нейросетевая модель продемонстрировала лучшую различительную способность по сравнению с большинством ранее опубликованных алгоритмов, что открывает перспективы для использования искусственного интеллекта в стратификации риска при торакальной хирургии. Однако для внедрения в клиническую практику необходимы внешняя проверка модели на мультицентровых данных и интеграция в реальные рабочие процессы хирургических отделений.

Первоисточник:

Zahra O, Pohlman A, Odeh A et al., Can Artificial Intelligence Interpret Pulmonary Function Tests and Predict Prolonged Air Leaks After Lung Resection, *Cancers* (Basel), № 18(9), стр. 1-14/DOI: 10.3390/cancers18091484

Сопоставление нейронных структурных элементов человеческого языка с языковыми моделями

Ключевые слова: Языковые модели; Нейроинтерфейс; Нейронаука; Мозг

До настоящего времени оставалось неизвестным, какие именно функции выполняют отдельные нейроны головного мозга человека при формировании предложений и обработке языковых конструкций. Ученые из США объединили современные методы нейрофизиологии и большие языковые модели, чтобы исследовать организацию языковых представлений на клеточном уровне. Основная цель работы заключалась в построении детальной карты нейронов, отвечающих за различные аспекты языка.



Экспериментальная часть исследования заключалась в регистрации активности отдельных нейронов у 8 пациентов с эпилепсией. Во время записи участники свободно разговаривали, что позволило исследовать мозговую активность в условиях естественной речи. Всего было проанализировано 579 отдельных нейронов. Для каждого произнесенного слова вычислялись синтаксические, семантические и контекстные представления, которые затем сопоставлялись с активностью отдельных нейронов. Результаты показали, что различные группы нейронов специализируются на разных уровнях языковой обработки: у испытуемых одни нейроны преимущественно реагировали на грамматические характеристики слов, другие кодировали структуру предложений, переходы между фразами и их последовательность. Кроме того, многие нейроны учитывали не только значение отдельного слова, но и его роль в контексте предложения. Авторы также обнаружили, что языковые представления распределены по различным областям лобно-височной коры, однако наиболее выраженная способность кодировать языковую информацию наблюдалась в левом полушарии мозга. Активность отдельных нейронов отличалась от сигналов локальных нейронных популяций, что подчеркивает важность изучения мозга на нескольких уровнях организации.

Полученные результаты расширяют понимание нейронных основ речи и могут стать основой для создания более совершенных технологий восстановления речи после повреждений мозга.

Первоисточник:

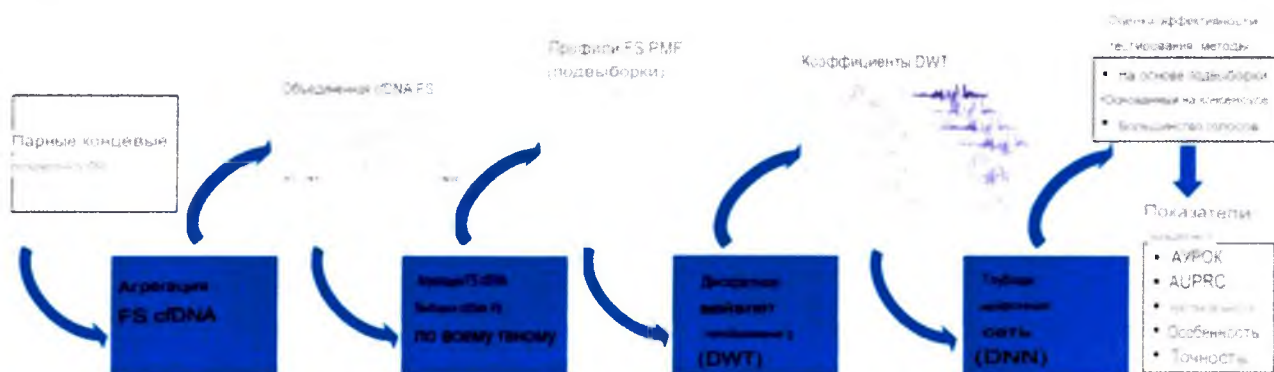
Cai, J., Kfir, Y., Jamali, M. et al., Mapping the neuronal building blocks of human language with language models, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10691-5

DeepFRAG: метод выявления рака, основанный на фрагментомике ДНК и глубоком обучении

Ключевые слова: ЗНО; Глубокое обучение; Онкология; DeepFRAG; ДНК

Ученые из США разработали DeepFRAG — новый метод детекции рака, использующий глубокое обучение для анализа профилей распределения размеров фрагментов свободно циркулирующей в крови ДНК (сцДНК), полученных при полногеномном секвенировании малой глубины.

В исследование были включены 73 пациента с III и IV стадиями рака (рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легких и рак печени) и 80 здоровых людей.



На этапе предобработки профили распределения размеров фрагментов сцДНК преобразуются в коэффициенты вейвлет-разложения, что позволяет выделить значимые признаки и снизить размерность входных данных при сохранении локальных паттернов, характерных для опухолевой ДНК. Полученные коэффициенты подаются на вход сверточной нейронной сети, состоящей из нескольких блоков: сверточные слои с ядрами переменного размера извлекают иерархические признаки, слои пулинга обеспечивают инвариантность к сдвигам, а полносвязные слои выполняют финальную классификацию. Для компенсации ограниченного объема обучающих данных разработана специализированная техника аугментации, имитирующая биологическую вариабельность фрагментных профилей: добавление шума, случайное масштабирование и сдвиги в частотной области. Обучение модели проводилось с использованием бинарной кросс-энтропии (функции потерь), оптимизатора Adam и стратегии ранней остановки для предотвращения переобучения. Разработанный метод продемонстрировал высокую точность выявления случаев перечисленных онкологических заболеваний со средним значением AUROC 0,974 и чувствительностью 96,1% при специфичности 98,8%.

DeepFRAG представляет собой перспективное решение для малоинвазивного скрининга рака, сочетающее высокую точность с потенциальной экономической эффективностью.

Первоисточник:

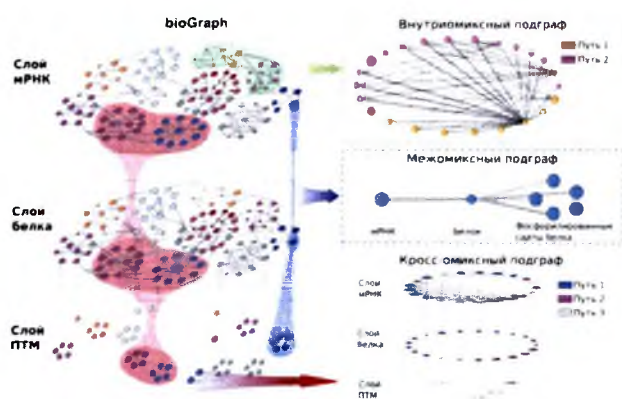
Andrey Koch, Eldar Giladi, DeepFRAG: a method for cancer detection based on DNA fragmentomics and deep learning, Bioinformatics Advances, № 6.1, стр. vbag024/DOI: <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbag024>

Исследование протеомных и транскриптомных генных сетей при помощи машинного обучения на графах

Ключевые слова: ЗНО; Генные сети; Транскриптом; bioGraph; Протеом

Злокачественные новообразования (ЗНО) характеризуются генетическими изменениями, проявляющимися на разных уровнях: геномном, транскриптомном и протеомном. Несмотря на прогресс в понимании геномных и транскриптомных изменений при ЗНО, систематическое описание взаимодействий между мРНК, белками и их посттрансляционными модификациями (ПТМ) еще не было выполнено.

Коллектив авторов из Китая разработал bioGraph — метод биологически информированного машинного обучения на графах, позволяющий выявлять протео-транскриптомные генные сети на основе транскриптомных, протеомных и фосфопротеомных данных. Вершины графа — гены, участвующие в путях из базы данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), — организованы в три слоя, соответствующих каждому типу данных, и соединяются между собой пятью видами ребер: три вида ребер соответствуют внутриомиксным взаимодействиям и два — межомиксным (мРНК—белок и белок—ПТМ).



Разработанный подход был применен для анализа 79 образцов колоректального рака, 74 образцов глиобластомы, 73 образцов астроцитомы и 92 образцов аденокарциномы протоков поджелудочной железы, представленных в базе данных CPTAC. bioGraph показал лучшие результаты в предсказании выживаемости, чем другие графовые модели (MOGONET, IGNN, MMGL, SALMON, MRGCN). bioGraph определил риск-ассоциированные гены на уровне отдельных омиксных слоев и, в отличие от классического анализа

дифференциальной экспрессии, позволил дополнительно проанализировать структуру связей между этими генами. Анализ межомиксных взаимодействий в образцах глиобластомы выявил ассоциацию экспрессии гена *MAP4* на всех 3 омиксных уровнях с неблагоприятным прогнозом. *In vitro* эксперименты подтвердили связь экспрессии *MAP4* с ростом и метастазированием клеток глиобластомы. Эта связь ранее не могла быть обнаружена при помощи классического анализа дифференциальной экспрессии.

Метод bioGraph позволяет проводить систематический анализ разнородных омиксных данных и определять ключевые пути, задействованные на всех уровнях реализации генетической информации. Графы для каждого проанализированного образца и соответствующий анализ ключевых путей доступны по ссылке: <https://biograph.hapyun.com>.

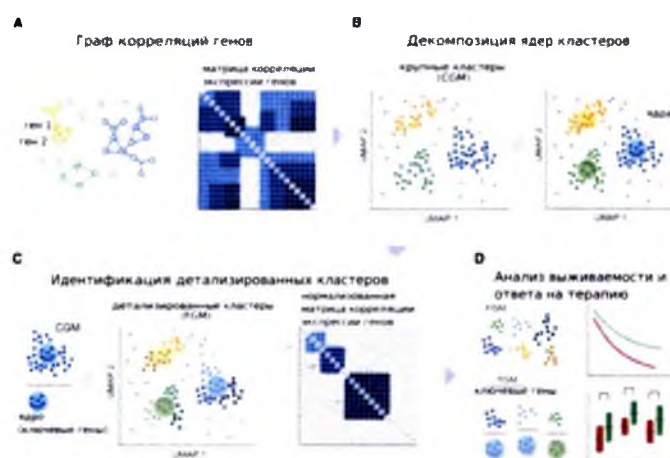
Первоисточник:

Duan J., Liu Y., Pei D. et al., Discovering proteo-transcriptomic networks via biologically informed heterogeneous graph learning, Nucleic Acids Research, № 54 (8)/DOI: 10.1093/nar/gkag386

Анализ взвешенных сетей коэкспрессии выявляет компактные кластеры генов-маркеров

Ключевые слова: ЗНО; Генные сети; WGCNA; Биомаркеры; NestedWGCNA

Биомаркеры различных патологических состояний, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО), зачастую представляют собой не отдельные гены, а функционально связанные группы, ассоциированные с определенным биологическим процессом. Одним из методов выявления таких групп является анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов (Weighted Gene Coexpression Network Analysis, WGCNA) — подход, основанный на анализе графов корреляций между генами. Несмотря на широкую распространенность, метод имеет ряд недостатков, основным из которых является предположение о безмасштабной топологии генных сетей, моделирование которой затруднительно и было подвергнуто критике в последние годы.



Российские ученые пересмотрели базовый алгоритм WGCNA и реализовали ряд улучшений, изменив используемые в подходе метрики и методы кластеризации. Помимо этого, выделение модулей генов стали проводить в 2 этапа, что позволило выделить сначала крупные (*Coarse-Grained Modules, CGM*), а затем более мелкие и детализированные модули генов (*Fine-Grained Modules, FGM*). Разработанный метод, названный NestedWGCNA, был применен для анализа транскриптомных данных 406 образцов рака мочевого пузыря, 533 образцов светлоклеточного рака почки и 517 образцов аденокарциномы легкого из базы данных TCGA. Рассчитанные CGM соответствовали генным сигнатурам различных клеточных типов, что было показано за счет сравнения с данными секвенирования единичных клеток. FGM позволили выявить более специфичные модули генов: CGM, ассоциированный с иммунным ответом, был разделен на FGM, соответствующие Т- и В-лимфоцитам, плазматическим клеткам. Показано, что значения нормализованной экспрессии из FGM могут быть использованы для предсказания выживаемости и ответа на иммунную терапию.

NestedWGCNA представляет собой усовершенствованный, более чувствительный алгоритм для выявления коэкспрессирующих кластеров генов. Выявляемые кластеры генов соответствуют специфическим клеточным процессам и позволяют осуществлять более точный поиск биомаркеров различных заболеваний.

Первоисточник:

I A Dyugay , A Poslavsky et al., Nested co-expression network..., Bioinformatics, № 42 (5)/DOI: 10.1093/bioinformatics/btag167

Как ведут себя бактериофаги внутри человека при воспалении

Ключевые слова: Микробиота; Бактериофаги; Воспалительные заболевания кишечника

Бактериофаги играют важную роль в жизни микробиоты человека и других животных. Взаимодействия между бактериями микробиоты и организмом-хозяином представляют собой обширную область для исследований. Исследователям из Канады удалось приоткрыть завесу тайны над тем, как меняется жизненный цикл умеренных бактериофагов во время воспаления в организме хозяина микробиоты.



В экспериментах *in vitro* провоспалительные соединения (перекись водорода, пероксинитрит, соли желчных кислот и др.) напрямую подавляли рост комменсальных кишечных бактерий и в 10 из 28 подходящих условий вызвали значимый рост вирусоподобных частиц, указывая на индукцию профагов. Перекись водорода и пероксинитрит оказались наиболее сильными индукторами, причем эффект зависел от штамма и конкретного профага. На модели DSS-колита у мышей, заселенных синтетическим сообществом OMM12, во время пика воспаления резко возрастала доля фара *Clostridium innocuum* Amboise, что подтверждало активную индукцию профага в условиях воспаления *in vivo*. Параллельно изменялся состав бактериального сообщества: *Enterocloster clostridioformis* и *Akkermansia muciniphila* истощались, а *Enterococcus faecalis* и *C. innocuum* — обогащались. Повторный

анализ данных Т-клеточной модели колита выявил значимое расхождение состава именно умеренной фракции виroma в динамике воспаления с обогащением фагов, инфицирующих *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Anaerotruncaceae*. У пациентов с воспалением кишечника в образцах с дисбактериозом также фиксировались сдвиги в составе умеренных фагов, причем умеренные фаги объясняли большую долю вариации виroma, чем вирулентные. В частности, при дисбиозе увеличивалась доля умеренных фагов *Enterobacteriaceae* и *Anaerotruncaceae*, тогда как титр фагов *Ruminococcaceae* снижался. Полученные результаты показывают, что продукты воспалительного микроокружения кишки способны запускать переход профагов от лизогенного к литическому циклу, внося вклад в перестройку кишечного виroma во время воспаления.

Продукты воспалительной среды кишечника служат триггерами индукции профагов, способствуя изменениям состава кишечного виroma, наблюдаемым при воспалительных заболеваниях кишечника. Эти находки углубляют понимание механизмов регуляции бактериальных сообществ во время болезни и могут открыть новые возможности для терапевтической коррекции микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника.

Первоисточник:

Anshul Sinha, Amy Qian, Tommy Boutin, Corinne F. Maurice, Prophage induction contributes to alterations in the gut phageome during intestinal inflammation, Cell Reports/DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117491

Центромерный белок помогает раковым клеткам сохранить целостность теломер

Ключевые слова: ATRX; Альтернативное удлинение теломер (АУТ); Центромеры; Нейробластома; Теломеры; CENP-A

Теломеры и центромеры представляют собой наиболее заметные хромосомные ориентиры: первые обозначают физические концы хромосом, а вторые — участки, за которые хромосомы растаскиваются по дочерним клеткам при делении. ДНК обоих регионов почти не содержит генов и состоит из консервативных повторов, но эти повторы различаются и распознаются разными белками. В норме теломеры и центромеры выполняют разные функции и обычно пространственно разделены.

Неожиданные контакты и обмен генетическим материалом между центромерами и теломерами зафиксированы в некоторых нейробластомах и ряде клеточных линий. Рагини Бхаргава из Питтсбургского университета (США) вместе с коллегами обнаружила, что при включении альтернативного удлинения теломер эти два участка хромосом начинают контактировать. Альтернативное удлинение теломер (АУТ), при котором не используется классическая теломераза, работает для 5-10% всех опухолей, а в случае агрессивных нейробластом — для 30%. Во многих случаях АУТ связано с нарушением в работе белка ATRX, который помогает упаковывать теломерную ДНК. При помощи микроскопии авторы показали, что контакты происходят в местах, где при АУТ обычно идет перестройка теломерной ДНК.



Это навело их на мысль, что между центромерами и теломерами может происходить рекомбинация. Дальнейший анализ клеточных линий и скрининг раковых геномов пациентов с нейробластомами подтвердил, что, действительно, при АУТ рядом с теломерами появляются вставки типичных для центромер участков ДНК с повторами. Оказалось, что такие вставки меняют свойства региона, приводя к накоплению там ключевого центромерного белка CENP-A, участвующего в растаскивании хромосом. Появлению CENP-A способствовало локальное снижение метилирования ДНК, характерное для клеток с нарушенной работой ATRX. Обогащение CENP-A не превращало теломеры в полноценные центромеры и не заставляло хромосомы чаще расходиться неправильно, но при этом ограничивало уровень синтеза ДНК во время митоза. При АУТ клетки часто имеют поврежденные или недореплицированные теломеры, которые можно починить во время митоза. Но если процесс починки выходит из-под контроля, он может стать источником нестабильности.

Присутствие CENP-A в местах вставок при АУТ, по-видимому, работает как защитный ограничитель, помогая удерживать слишком активный ремонт ДНК под контролем и уберегая раковые клетки от нестабильности хромосом.

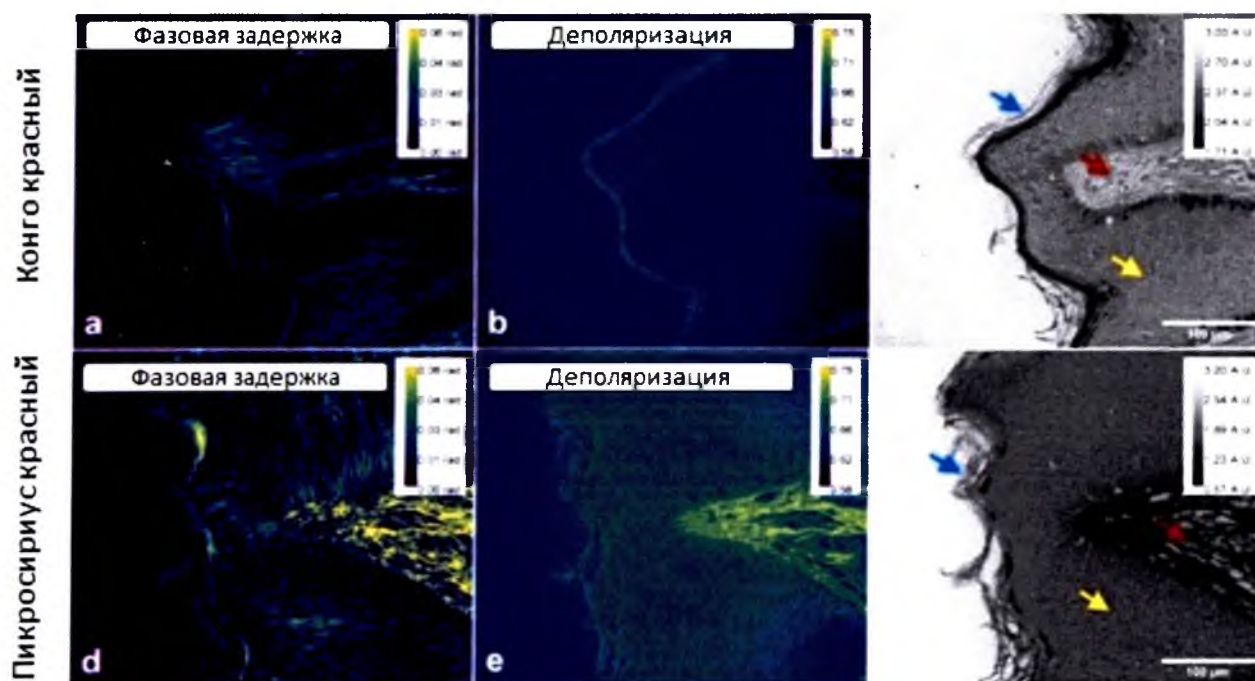
Первоисточник:

Bhargava, R., Mahlke, M.A., Schmidt, T.T. et al., Centromeric footprints preserve telomere integrity in ALT cancers, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10598-1>

Количественная поляризационная микроскопия позволяет объективно оценить архитектуру коллагена

Ключевые слова: Коллаген; Поляризационная микроскопия; Гистохимия

Коллаген – основной белок межклеточного матрикса кожи, составляет основу ее каркаса, поддерживает упругость и гидратацию, а также участвует в формировании сосудов и обеспечивает их прочность. Архитектуру коллагена оценивают с применением специфических гистохимических красителей. При необходимости дифференциации типов коллагена исследование может быть дополнено поляризационной микроскопией. Недостаток данных методов в том, что интерпретация картины и формирование заключения зависят от субъективного мнения специалиста, проводящего оценку. С целью преодолеть это ограничение была разработана методика количественной поляризационной микроскопии (КПМ).



Ученые из Великобритании исследовали образцы плаценты (концентрический коллаген), нормальной кожи (слоистый коллаген) и келоидных рубцов (дезорганизованный коллаген) от пациентов разного возраста. FFPE-блоки окрашивали конго красным или пикросирусом красным. Последний обеспечивал более специфичное для коллагена двулучепреломление и повышение фазовой задержки в 3-4 раза по сравнению с конго, что повышало контрастность коллагеновых структур и позволяло более детально изучать архитектуру коллагена. Ранее эти же авторы разработали особый поляриметр и измерили параметры Стокса, фазовую задержку и деполяризацию. Методика количественной поляризационной микроскопии позволила лучше различить образцы из разных тканей и исследовать ультраструктуру коллагенов разного типа.

КПМ в перспективе может помочь при оценке микроинвазии плоскоклеточного рака кожи на ранних стадиях, а также при диагностике наследственных заболеваний соединительной ткани и актинического эластоза.

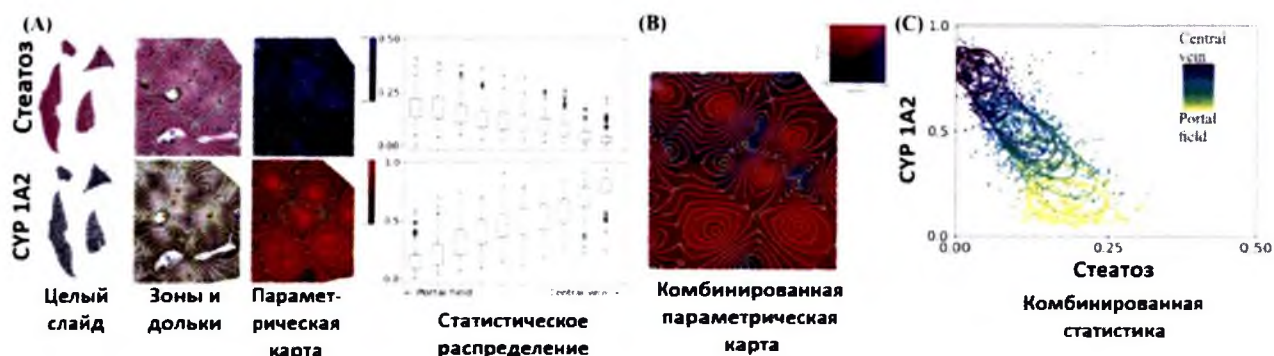
Первоисточник:

Mappa G., Miklavc P., Cummings M. et al., Polarimetric imaging of collagen..., Sci Rep, № 16:12441/DOI: 10.1038/s41598-026-37711-8

Пространственный анализ тканей печени: от гистологии к цифровой патологии

Ключевые слова: Печень; Цифровая патология; Компьютерный анализ изображений; Печеночная долька; Жировая дистрофия печени

Болезни печени являются одной из ведущих причин хронической заболеваемости и смертности во всем мире. Особую проблему представляют неалкогольная жировая болезнь печени и токсические/лекарственные поражения, сопровождающиеся сложными пространственными изменениями в тканях органа. Известно, что печеночная долька обладает функциональной зональностью: гепатоциты, расположенные вблизи портальных трактов и центральных вен, отличаются от других клеток по метаболической активности, чувствительности к гипоксии и токсическим воздействиям. Важную роль в этих различиях играет зональное распределение ферментов системы цитохрома P450, включая CYP1A2. Однако традиционная гистологическая оценка обычно ограничивается анализом отдельных параметров, что затрудняет объективное изучение пространственного распределения патологических изменений. Поэтому одной из актуальных задач современной медицины является разработка автоматизированных методов многопараметрического зонального анализа печени.



Международная исследовательская группа предложила подход для количественной оценки нескольких морфологических параметров в пределах печеночной дольки. Авторы использовали цифровые сканы гистологических препаратов печени и методы компьютерного анализа изображений. Сначала на цифровых сканах были выделены и преобразованы в изображения ключевые анатомические ориентиры — центральные вены и портальные тракты. Далее на основе расстояния между этими структурами была сформирована пространственная модель дольки с разделением на функциональные зоны. С использованием разработанного алгоритма исследователи одновременно анализировали несколько характеристик ткани, включая распределение гепатоцитов, сосудистых структур и экспрессию маркеров, связанных с функциональной активностью печени. Для сегментации объектов применялись методы цифрового и морфометрического анализа изображений. Разработанный подход позволяет выявлять неоднородное распределение морфологических изменений и проводить комплексный многопараметрический анализ в пределах одной дольки.

Полученные результаты подтверждают перспективность методов цифровой медицины и пространственного анализа тканей. В дальнейшем такие подходы могут использоваться для стандартизации морфологической оценки, количественного анализа изменений ткани и более глубокого изучения механизмов заболеваний печени.

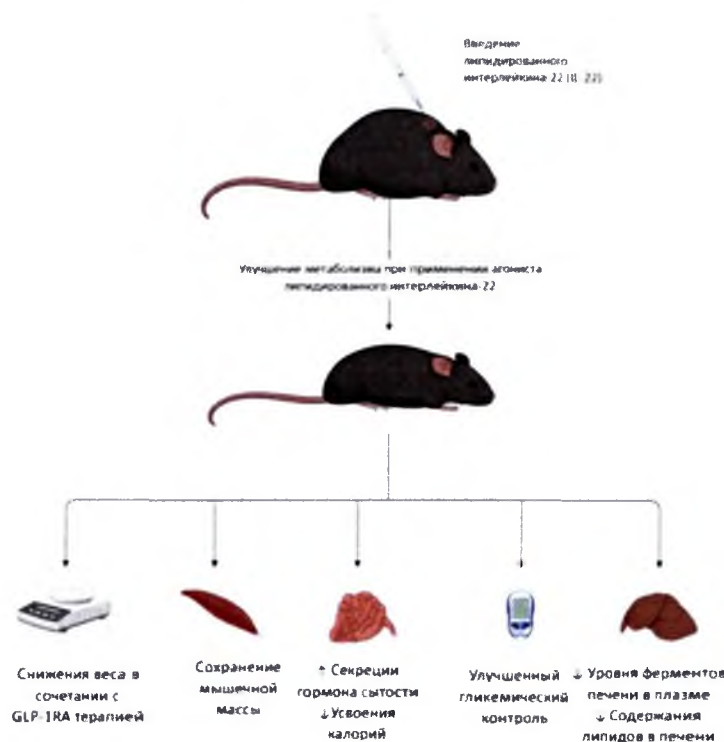
Первоисточник:

Laue, H., Budelmann, D., Albadry, M. et al., Joint zonated quantification of multiple parameters in hepatic lobules, Sci Rep, № 16, стр. 15207 (2026)/DOI: 10.1038/s41598-026-46721-5

Липидированный IL-22 снижает вес и сохраняет сухую массу мышц

Ключевые слова: Ожирение; IL-22; Интерлейкин-22

Распространенность метаболических заболеваний, включая ожирение и сахарный диабет 2 типа, продолжает расти. Несмотря на эффективность агонистов GLP-1 (GLP-1RA) при ожирении, многие пациенты не достигают целевого веса. Интерлейкин-22 (IL-22) стал перспективным терапевтическим средством благодаря своей способности модулировать ключевые метаболические факторы.



Ученые из Германии и Дании на мышинной модели оценили потенциал липидированного IL-22 пролонгированного действия в качестве адъювантной терапии к GLP-1RA. Липидированный IL-22 вызывал снижение веса до 20% при монотерапии и до 40% в сочетании с GLP-1RA, демонстрируя аддитивную эффективность. Важно, что липидированный IL-22 сохранял сухую массу тела: потеря сухой массы была более чем вдвое меньшей по сравнению с потерей при применении только GLP-1RA / ограничении калорий. Также был усилен гликемический контроль: липидированный IL-22 нормализовал уровень глюкозы в крови и улучшал чувствительность к инсулину независимо от приема пищи. Механизм действия включал усиление выделения анорексигенных факторов (например, PYY) и двукратное увеличение потери энергии с калом за счет снижения усвояемости калорий.

Результаты демонстрируют новые кишечные механизмы действия липидированного IL-22 и его аддитивный потенциал в комбинации с терапией GLP-1RA. Таким образом, липидированный IL-22 позиционируется как новое средство против ожирения, способное решать неудовлетворенные потребности в лечении метаболических заболеваний.

Первоисточник:

D. Hass et al, Lipidated interleukin-22 reduces..., Molecular Therapy, № 34, стр. 3568-3578/
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2026.02.041>

Мутация, связанная с аутоиммунными заболеваниями, может защищать от вирусов

Ключевые слова: Врожденный иммунитет; NK-клетки; Аутоиммунные заболевания

Ген *PTPN22* кодирует фосфатазу, которая регулирует сигнальные пути в иммунных клетках. Его вариант 1858C>T (R620W) давно известен как один из наиболее значимых генетических факторов риска развития аутоиммунных заболеваний — сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других. Этот аллель встречается примерно у 10% населения Северной Америки и Европы, что необычно высоко для мутации с таким вредным потенциалом. С эволюционной точки зрения это часто указывает на наличие компенсаторного преимущества — возможно, в защите от инфекций. Исследователи из Канзасского университета (США) решили проверить эту гипотезу на модели острой вирусной инфекции.



Ученые использовали мышей с генетической модификацией, соответствующей человеческой мутации *PTPN22* R620W, и заразили их коронавирусом (штамм MNV-A59), который у мышей вызывает острый гепатит и в половине случаев приводит к гибели животных. Результат оказался впечатляющим: если в контрольной группе погибала примерно половина мышей, то среди мышей с мутацией выживаемость приближалась к 100%. Оказалось, что мутация меняет баланс иммунного ответа. У нормальных мышей основную роль в контроле этой инфекции играют Т-клетки, а естественные киллеры (NK-клетки)

практически не участвуют. Однако у мышей с мутацией *PTPN22* NK-клетки становились ключевыми игроками: они производили значительно больше интерферона-гамма, перфорина и гранзимов — молекул, необходимых для уничтожения зараженных клеток. Даже после экспериментального удаления NK-клеток мутантные мыши все равно выживали лучше, чем контрольные, хотя вирусная нагрузка у них была выше. Это указывает на то, что в защите участвуют и другие механизмы — возможно, усиление функций Т-клеток или макрофагов. Авторы также сделали важное наблюдение: вирусная нагрузка сама по себе не определяет исход заболевания. У мутантных мышей она могла оставаться высокой, но болезнь протекала легче. Это означает, что мутация влияет не столько на контроль размножения вируса, сколько на патологический ответ организма на инфекцию, возможно, подавляя чрезмерное воспаление, которое и приводит к гибели.

Работа демонстрирует, что генетический вариант, являющийся причиной аутоиммунных заболеваний, может сохраняться в популяции благодаря своей защитной роли при инфекциях. Примерно каждый десятый человек является носителем этой мутации и, вероятно, даже не подозревает о своей повышенной устойчивости к некоторым вирусным заболеваниям. С практической точки зрения исследование открывает новые терапевтические перспективы: усиление функций NK-клеток с помощью малых молекул может помочь в лечении острых вирусных инфекций даже у пациентов, не имеющих этой мутации.

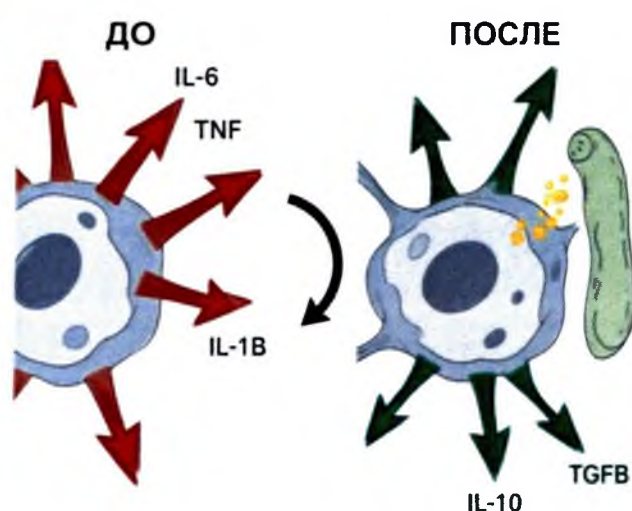
Первоисточник:

Bevis A.M., Rosa K.J.L.H., Schwarting N. et al., An autoimmunity-associated allele of *PTPN22* enhances innate antiviral immunity to protect against acute coronavirus infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, № 2026/DOI: 10.1073/pnas.2519903123

Гельминты подавляют воспаление в ЖКТ хозяина специальными белками

Ключевые слова: Цитокины; Воспаление; Гельминты; Иммуномодуляция; HDIP

Хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания остаются серьезной проблемой на протяжении десятилетий, так как существующие методы лечения часто дают побочные эффекты и не всегда эффективны. В последние 20 лет ученые из разных уголков мира все чаще обращают внимание на игнорируемый ранее и очень неожиданный природный источник иммуномодуляторов — паразитических червей (гельминтов). Чтобы выживать в организме хозяина годами и даже десятилетиями и при этом обходить системы защиты макроорганизма, гельминты выделяют специальные молекулы (секреторные белки, HDIP), которые подавляют иммунные и воспалительные реакции в организме хозяина.



Ученые из Ирландии провели метаанализ с целью обобщить опубликованные данные об иммуномодулирующих пептидах и белках, продуцируемых гельминтами (HDIP). Команда проанализировала 79 научных работ из баз PubMed, Web of Science и Medline с извлечением и очисткой данных и их последующей статистической обработкой. Всего было изучено более 60 различных HDIP от 20 видов гельминтов. Чаще всего использовали нематод *Haemonchus contortus* и *Acanthocheilonema viteae*, трематод *Fasciola hepatica*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* и цестоду *Echinococcus granulosus*. Исследователи выяснили, что HDIP достоверно снижали уровни провоспалительных цитокинов IL-12, IL-1β, IL-6 и фактора некроза опухоли TNF. Одновременно с этим HDIP повышали уровни противовоспалительных цитокинов

IL-10, TGFβ и даже IL-4, который обычно связан с аллергией, но при гельминтозах работает как регуляторный. Неожиданной находкой оказался тот факт, что HDIP способны снижать IL-2 в клетках человека, но не в клетках козы: это подчеркивает важность выбора видовой модели.

Белки, выделяемые паразитическими червями, переключают иммунный ответ с провоспалительного профиля (IL-6, TNF, IL-1β) на противовоспалительный (IL-10, TGFβ). Данный факт может лечь в основу разработки новых препаратов для терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, исключаяющей риски, связанные с заражением живыми паразитами.

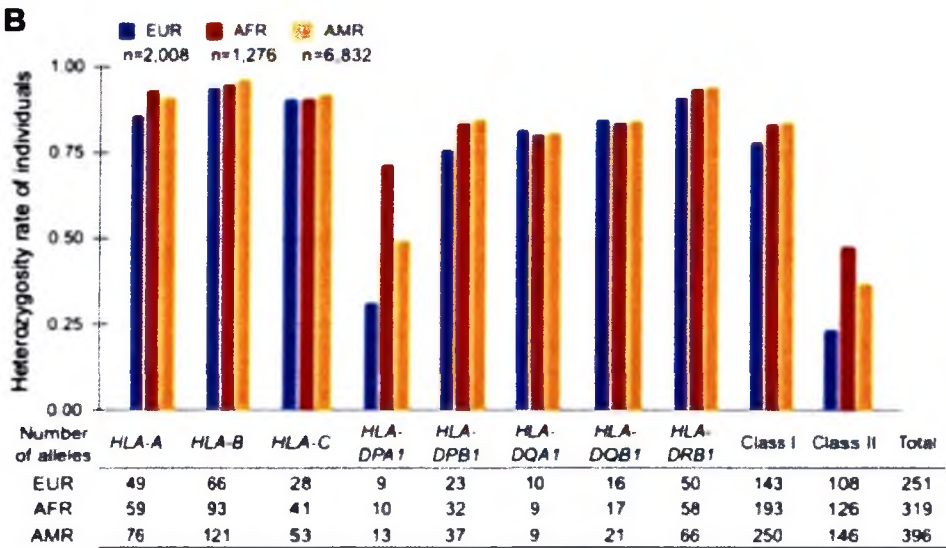
Первоисточник:

S. Stucke, A. Feeney, R. Lalor et al., The immune-modulatory potential of helminth-derived proteins in cellular models of inflammation: a systematic review with cross-study quantitative data analysis, Scientific Reports, № 1957 (2026)/DOI: 10.1038/s41598-026-38162-x

Преэклампсия не зависит от аллелей HLA, но может развиваться вследствие иммунного конфликта матери и плода

Ключевые слова: HLA; Преэклампсия; Беременность

Преэклампсия (ПЭ) - тяжелое гипертоническое расстройство, клинические симптомы которого проявляются на поздней стадии беременности. У пациентки отмечаются гипертонические скачки давления, нарушения тонуса сосудов, протеинурия, могут возникнуть различные нарушения протекания беременности и родоразрешения. По различным данным, с ПЭ сталкивается от 2% до 8% беременных женщин, при этом она регулярно входит в перечни самых распространенных патологий беременности с летальным исходом. Давно обсуждается концепция, согласно которой ПЭ связана с иммунным конфликтом матери и плода.



Ученые из США исследовали влияние 8 классических локусов системы HLA на преэклампсию. Данные были взяты из базы данных проекта "TOPMed Boston-Colombia Collaborative for Adverse Pregnancy Outcomes" (всего 12790 пациентов, в том числе 4770 с ПЭ). В большинстве локусов (>80%) отмечена гетерозиготность, при этом в I классе HLA гетерозиготность была связана с лучшим прогнозом при преэклампсии. Гетерозиготность плода по локусу *HLA-DQB1* была ассоциирована с повышенным риском ПЭ и преждевременными родами. Ни у матери, ни отца, ни у плода не удалось выявить отдельного аллеля или полиморфизма, который бы показал строгую корреляцию с преэклампсией. Однако установлено, что несоответствие локуса *HLA-DQA1* у матери и плода с последующим иммунным конфликтом существенно повышает риск ПЭ. Показана также небольшая этноспецифичность данных: для лиц европейского происхождения незначим локус *HLA-DPA1*, в отличие от представителей африканских этносов.

Отдельные несоответствия локусов HLA между матерью и плодом могут быть причиной преэклампсии. Значимых аллелей или полиморфизмов, которые можно было бы включить в стандартное генетическое тестирование, обнаружено не было, что усложняет диагностику ПЭ.

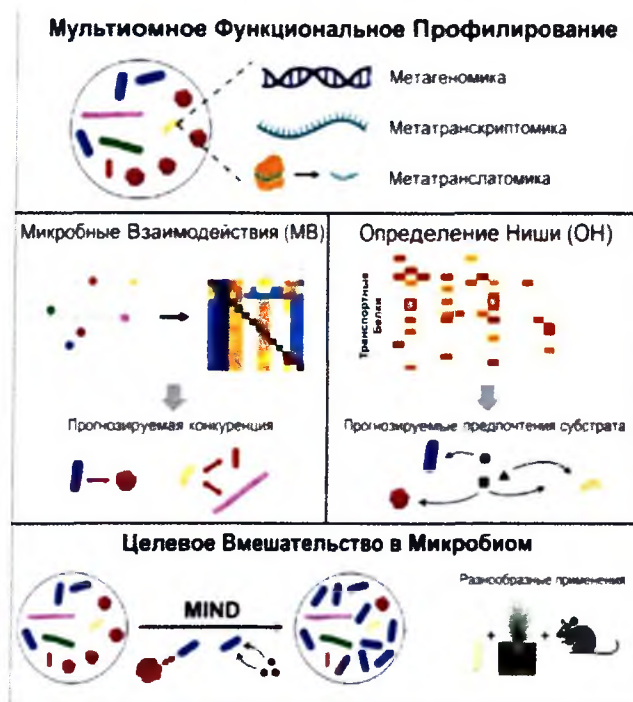
Первоисточник:

Cao C., Maher M., Hu J. et al, Maternal and fetal HLA..., medRxiv, № 2026-06/DOI: 10.64898/2026.06.09.26355260

Новая технология для точного управления микробиомом

Ключевые слова: Пребиотики; Транскриптом; Микробиом; MIND

Современные методы изучения микробиома часто позволяют лишь выявлять связи между микроорганизмами и различными процессами, не объясняя причин этих взаимосвязей. Это затрудняет разработку целенаправленных способов изменения состава микробиома. Остается открытым вопрос о том, какие микроорганизмы будут конкурировать друг с другом и какие вещества способны стимулировать рост нужных видов.



Ученые из Калифорнийского университета в Сан-Диего (США) разработали новый подход MIND (Microbial Interaction and Niche Determination), позволяющий прогнозировать взаимодействия микроорганизмов и их пищевые предпочтения. Для оценки активности генов исследователи использовали показатель ТЕ (эффективность трансляции) — отношение уровня синтеза белка к количеству соответствующей мРНК. Эта метрика позволяет определить, какие функции микроорганизм считает наиболее важными и на какие процессы направляет основные клеточные ресурсы, таким образом, возможно определить микроорганизмы, существующие в одной нише (конкурирующие). Для определения предпочтительных субстратов была проанализирована ТЕ для транспортных белков субстратов.

Технологию протестировали на синтетическом сообществе из 16 видов бактерий, а затем на почвенных микробиомах, образцах кишечной микрофлоры человека и мышинной модели. MIND с высокой точностью предсказывал конкурентные отношения между микроорганизмами и их предпочтения по использованию питательных веществ. На основе этих данных ученые подбирали пребиотики, которые избирательно увеличивали численность нужных бактерий и снижали количество их конкурентов. В экспериментах на мышах метод позволил целенаправленно повысить содержание полезной кишечной бактерии *Faecalibaculum rodentium* с помощью добавления лактозы.

Полученные результаты открывают новые возможности для управления микробиомом человека, животных и окружающей среды. В будущем технология может стать основой персонализированных микробиомных терапий и новых стратегий поддержания здоровья.

Первоисточник:

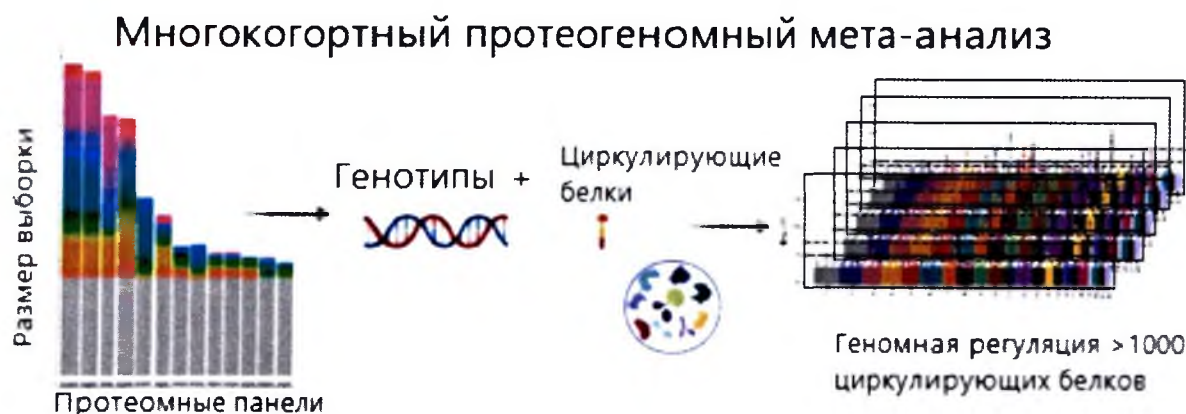
Moyne O, Norton G, Al-Bassam M, Predicting competition and substrate preferences for targeted microbiome alteration, Cell, № 189, стр. 3324–3338/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.036>

Крупнейшее протеогеномное исследование выявило новые терапевтические мишени

Ключевые слова: Ревматоидный артрит; Протеомика; Лекарственные мишени; pQTL

Большинство генетических вариантов, связанных с заболеваниями, находятся в некодирующих областях генома, что сильно затрудняет их идентификацию. Белки плазмы крови могут служить мостом между геномом и заболеванием, но масштабные протеогеномные исследования до сих пор были ограничены, а их выводы редко проверялись в разных популяциях.

Международный консорциум SCALLOP провел крупнейшее на сегодняшний день протеогеномное исследование, объединив данные 38 когорт (78664 человек) и измерив уровни 1161 белка в плазме крови. Ученые идентифицировали 24738 независимых генетических локусов, связанных с уровнем белков: 5040 — рядом с геном самого белка (цис-pQTL) и 19698 — в других участках генома (транс-pQTL). Для многих белков транс-эффекты оказались даже сильнее цис-: например, для ICAM2 цис-локусы объясняли лишь 0,3% вариации уровня белка, а транс — 52,7%. Анализ транс-эффекторных генов показал, что наиболее частый путь регуляции белков крови — N-связанное гликозилирование, влияющее на сворачивание и стабильность белков. Анализ тканей выявил, что транс-эффекторные гены чаще всего активны в печени и иммунных клетках.



Почти половина всех pQTL (43,4%) ассоциирована с каким-либо заболеванием по данным GWAS, причем транс-pQTL в 4 раза чаще проявляли плейотропию. Сравнение цис- и транс-подходов в менделевской рандомизации показало, что не все генетические ассоциации отражают причинно-следственные связи. При сопоставлении генетических и наблюдательных данных лишь 52 пары белок—болезнь из 193 совпали по направлению и значимости. Наиболее яркий пример практического применения — вариант в гене *TYK2*, действующий как транс-pQTL для шести белков, уровни которых связаны с риском ревматоидного артрита, гипотиреоза и псориаза. Ингибиторы *TYK2* уже одобрены для терапии псориаза, а новые данные дают генетическое обоснование для их применения при ревматоидном артрите.

Авторы сформировали самый полный атлас генетической регуляции белков плазмы. Работа демонстрирует, что учет транс-эффектов критически важен для поиска новых лекарственных мишеней и перепрофилирования препаратов.

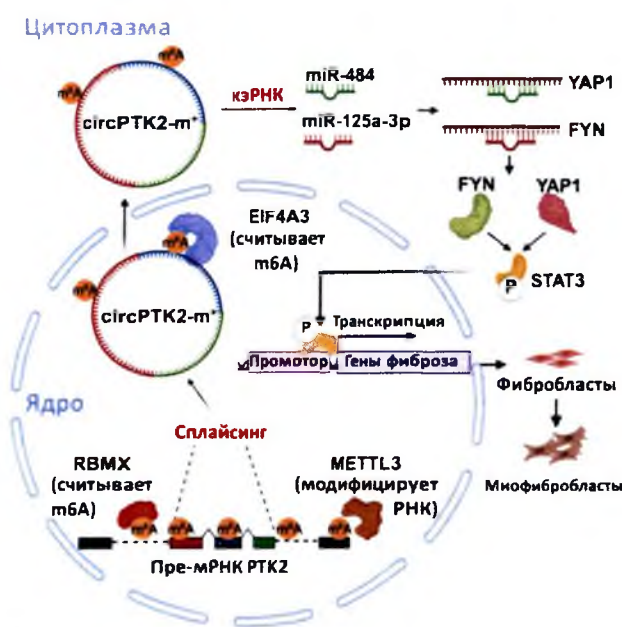
Первоисточник:

Koprulu et al., Multi-cohort proteogenomic analyses reveal genetic effects across the proteome and diseasome, Cell, № 2026/DOI: 10.1016/j.cell.2026.03.049

Кольцевая РНК *circPTK2-m+* контролирует фиброз легких

Ключевые слова: Фиброз легких; N6-метиладенозин; METTL3; Кольцевые РНК

Фиброз легких - опасный воспалительный процесс, при котором здоровая ткань легких замещается рубцами, нарушающими газообмен и эластичность тканей. Заболевание связано с повышенной активностью фибробластов, однако в большинстве случаев определить его первопричину оказывается невозможно. На данный момент не существует способов лечения фиброза легких, и пациентам доступна лишь поддерживающая терапия.



Недавние исследования показали, что фиброз многих органов, включая легкие, связан с активностью фермента METTL3. METTL3 - метилтрансфераза, модифицирующая РНК с образованием N6-метиладенозина (m6A). Такая модификация способна управлять сплайсингом, транспортом, стабильностью и взаимодействиями РНК. Особенно m6A распространен в кольцевых РНК. Группа ученых из Китая исследовала механизм влияния METTL3 на фиброз легких. Она проанализировала РНК, на которые METTL3 оказывает наибольшее влияние в фибробластах, и выделила *circPTK2* как наиболее многочисленную среди связанных с фиброзом. Ген, кодирующий *circPTK2*, также кодирует белок PTK2, участвующий в клеточной адгезии.

Эксперименты показали, что удаление *circPTK2* останавливает фиброз легких в мышинных моделях, но не оказывает значительного влияния на здоровых мышей. При этом повышение уровня *circPTK2* привело к экспрессии фибротических маркеров. Было показано, что модификация m6A действительно контролирует сплайсинг пре-мРНК PTK2 в кольцевую форму через белок RBMX. При этом к значительному усилению фиброза приводит только кольцевая РНК с m6A (*circPTK2-m+*). Дальнейший анализ профилей экспрессии, локализации и взаимодействий РНК позволил авторам определить путь, по которому *circPTK2-m+* активирует фиброз. В ядре *circPTK2-m+* связывается с белком EIF4A3, который выносит ее в цитоплазму. Там она выступает в роли конкурирующей эндогенной РНК (кэРНК): связывается с микроРНК для того, чтобы повысить экспрессию генов, мРНК которых была бы иначе заблокирована этими микроРНК. За счет своей кэРНК-активности *circPTK2-m+* повышает экспрессию белков YAP1 и FYN, которые в свою очередь активируют фактор транскрипции STAT3, активирующий профибротические гены.

Для разработки эффективного лечения фиброза легких необходимо отчетливо понимать его патогенез. Авторами представленного исследования была обнаружена сигнальная цепь METTL3 - *circPTK2*-YAP1/FYN-STAT3, активирующая профибротические гены. Подавление *circPTK2* позволило остановить фиброз легких в мышинной модели, не оказав значительного влияния на здоровых особей. Таким образом, *circPTK2* является перспективной мишенью лечения фиброза легких у человека.

Первоисточник:

Zhu Y., Zhao L., Qin J. et al., Methylated circPTK2 as a driver of fibroblast activation in pulmonary fibrosis, Mol Ther/DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.12.013

Старение может начинаться с ошибок трансляции белков

Ключевые слова: тРНК; Старение; Соматические мутации

С возрастом клетки теряют способность поддерживать протеом в правильной, функциональной форме. Это явление считается одной из ключевых причин старения, ведущей к саркопении, нейродегенерации и другим возрастным заболеваниям. Традиционные объяснения увеличения количества дефектных белков фокусируются на окислительном стрессе и снижении активности систем деградации. Исследователи из Института биомедицинских исследований в Барселоне (Испания) решили проверить, не связаны ли эти ошибки с мутациями в генах тРНК.

Ученые впервые составили полную карту всех генов тРНК в новой версии референсного генома человека T2T-CHM13, идентифицировав 733 таких гена. Они также показали, что гены тРНК, расположенные в кластерах, транскрибируются активнее. Проанализировав данные полногеномного секвенирования 9596 образцов тканей опухолей и 1192 образцов здоровых тканей, авторы обнаружили, что в генах тРНК мутации происходят особенно часто.



Мутационная нагрузка в генах тРНК оказалась прямо пропорциональна их транскрипционной активности. Высокотранскрибируемые гены тРНК мутируют с частотой, в 9 раз превышающей таковую для белок-кодирующих генов. Это связано с тем, что транскрипция тРНК осуществляется РНК-полимеразой III, которая, в отличие от РНК-полимеразы II, не рекрутирует механизмы репарации. Анализ мутационных сигнатур показал, что главный виновник — ферменты АРОВЕС3,

которые в норме защищают клетки от вирусов, но здесь повреждают собственную ДНК. Мутации накапливаются не только в раковых, но и в здоровых тканях, причем их частота линейно растет с возрастом. У людей младше 30 лет мутации практически отсутствуют, становятся заметными в возрасте 40—60 лет и продолжают накапливаться у пожилых.

Также оказалось, что мутации в антикодоновой петле тРНК не подавляются отрицательным отбором. В то время как эволюционно консервативные позиции в тРНК мутируют редко, антикодон оказывается не защищен. Мутации здесь порождают химерные тРНК — молекулы, которые несут одну аминокислоту, но распознают кодон, предназначенный для другой.

Работа открывает новый механизм старения: возраст-зависимое накопление соматических мутаций в генах тРНК ведет к систематическим ошибкам трансляции и дестабилизации протеома. Обнаруженное явление представляет собой пример антагонистической плейотропии — механизм, защищающий молодой организм от вирусов (активность АРОВЕС), в пожилом возрасте наносит ущерб, ускоряя старение.

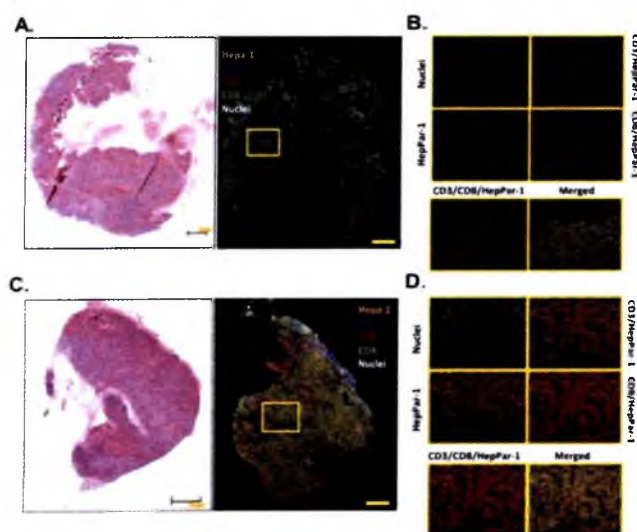
Первоисточник:

M. Murillo, M. Salvadores, A. Vaquer Picó, et al., Age-dependent mutational loads in human tRNA genes are tumor-specific and result in chimeric tRNA sequences that could disrupt the genetic code, *Genome Research*, № 2026/DOI: doi: 10.1101/gr.281022.125

Глипикан-3 является перспективной мишенью для CAR-терапии и неоантигенных вакцин

Ключевые слова: ЗНО; Гепатоцеллюлярная карцинома; Глипикан-3; GPC3; CAR-T

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным ЗНО печени, вызывая до 759000 смертей в мире ежегодно. Одним из эффективных подходов в терапии ГЦК является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности анти-PD1 и анти-PD-L1 препаратов. Однако для опухолей, характеризующихся низкой инфильтрацией CD8⁺ Т-лимфоцитов (так называемые "холодные опухоли"), эффективность применения ингибиторов ИКТ существенно ограничена. Вариантом решения этой проблемы может служить терапия на основе химерных антигенных рецепторов Т-клеток (CAR-терапия) – применение технологий генной инженерии позволяет "обучить" собственные иммунные клетки организма распознавать опухолевые неоантигены и активировать иммунный ответ.



Глипикан-3 (GPC3) – это гепарансульфатный протеогликан, который закреплен на клеточной мембране через связь гликозилфосфатидилинозитола и экспрессируется примерно в 70–80% ГЦК как мембранно-связанный и секретируемый неоантиген. Ученые из Японии исследовали возможность нацеливания CAR-терапии на глипикан-3 в клетках карциномы печени, характеризующихся измененным фенотипом *HLA-A*02*. Высокоавидные Т-клеточные рецепторы были выделены из клеток пациента с десятилетней ремиссией после хирургического удаления опухоли и метастазов в легкие и с высоким уровнем экспрессии GPC3 в тканях ЗНО.

Полученные Т-лимфоциты с CAR проявляли повышенную селективность и цитотоксичность к GPC3⁺ клеткам гепатокарциномы *in vitro*. Также данные химерные Т-клетки мигрировали к опухоли и проявляли повышенную противораковую активность в ксенотрансплантанных моделях. Применение неоантигенной GPC3 вакцины позволило не только активировать Т-лимфоциты против GPC3⁺ опухолей, но также стимулировало противоопухолевую активность цитотоксических Т-клеток против опухолей с фенотипом *HLA-A*02*.

По результатам исследования можно провести сразу два клинических испытания: нацеливание CAR-терапии на GPC3⁺ гепатокарциномы, а также увеличение противоопухолевой активности CD8⁺ Т-лимфоцитов при применении GPC3 неоантигенных вакцин.

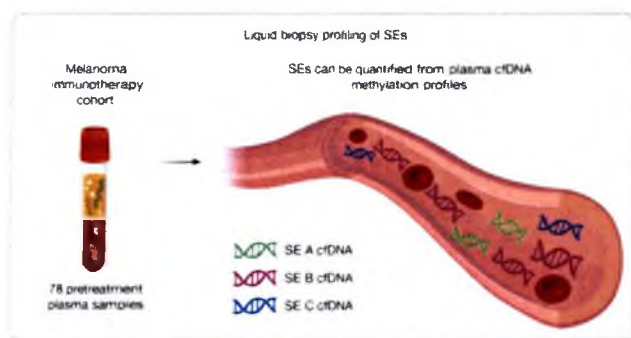
Первоисточник:

Terada T., Suzuki T., Ohnuki K. et al., T-cell receptor-engineered T-cell therapy using a glypican-3-specific TCR derived from a hepatoblastoma vaccine responder for HLA-A2-positive glypican-3-expressing cancers, Cancer Letters, № 2026, стр. 218695/DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218695

Метод оценки микроокружения опухоли и эффективности иммунотерапии по анализу крови

Ключевые слова: Микроокружение опухоли; Машинное обучение; сцДНК; Рак легкого; Метилирование ДНК; Меланома; ИИ

Исследователи из Стэнфордского университета разработали технологию жидкостной биопсии с использованием искусственного интеллекта для анализа опухолевого микроокружения (ОМО) по образцу крови. Метод с высокой точностью определяет эффективность иммунотерапии при меланоме и раке легких путем анализа профиля метилирования свободноциркулирующей ДНК (сцДНК).



Авторы проанализировали более 10 миллионов клеток из 120 образцов карцином легкого и меланом человека и выделили 9 уникальных многоклеточных сообществ, названных экотипами. Каждое из них обладает своими биологическими свойствами и имеет четкое пространственное расположение относительно центра или края опухоли. Затем исследователи разработали фреймворк машинного обучения, который позволяет выявлять эти экотипы и

определять их состав на основе данных транскриптомики (пространственной транскриптомики, транскриптомов единичных клеток и bulk RNA-seq из объемных образцов тканей). Удалось установить, что, помимо транскриптомных профилей, экотипы различаются между собой по профилю метилирования ДНК. Для обучения нейросети, которая будет распознавать экотипы по образцам сцДНК из плазмы крови, использовали комбинацию профилей метилирования опухолевых тканей и тканей здоровых доноров в разных пропорциях (от 0,05% до 10% опухолевой ДНК).

При анализе образцов крови 100 пациентов с метастатической меланомой, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), метод показал высокую точность в предсказании результатов лечения. Так, высокий уровень экотипов SE7 (ОМО обогащено В-клетками, плазмócитами и CD4+ Т-клетками) и SE8 (ОМО обогащено активными цитотоксическими CD8+ Т-клетками) в крови статистически значимо ассоциирован с более высокой выживаемостью и успехом применения ингибиторов ИКТ. Напротив, высокая доля представленности экотипа SE4 (ОМО обогащено миофибробластами и дисфункциональными Т-клетками) является маркером устойчивости к иммунотерапии.

В тестах на бинарную классификацию по ответу на иммунотерапию метод показал достаточно высокую точность: метрика ROC AUC достигла значения 0,8 на внешней выборке, что превышает точность классификации по общей мутационной нагрузке (TMB) и экспрессии *PD-L1*. Таким образом, метод обеспечивает достаточно высокую точность прогноза ответа на иммунотерапию, решая проблему фенотипирования ОМО по образцу крови.

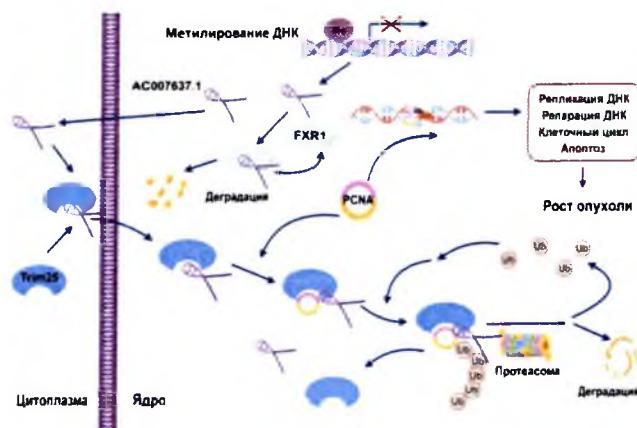
Первоисточник:

Zhang W., Brown E.L., Usmani A. et al, Non-invasive profiling of the tumour microenvironment with spatial ecotypes, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10452-4

днРНК AC007637.1 подавляет образование и рост опухоли при колоректальном раке

Ключевые слова: ЗНО; днРНК; Убиквитинирование; Колоректальный рак

Колоректальный рак (КР) – одно из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) с высокой смертностью. Ключевую роль в росте опухоли играет белок PCNA (пролиферирующий клеточный ядерный антиген), который необходим для репликации и репарации ДНК. Китайские ученые показали, что экспрессия длинной некодирующей РНК (днРНК) AC007637.1 резко снижена в тканях КР по сравнению с нормой. Эта днРНК подавляет опухолевый рост, запуская убиквитинирование и деградацию PCNA, а ее собственное подавление связано с гиперметилированием промотора и дестабилизацией белком FXR1.



В экспериментах гиперэкспрессия AC007637.1 тормозила пролиферацию клеток КР и колониюобразование, а в мышинной модели – резко уменьшала размер опухолей и уровень маркера пролиферации Ki-67. Напротив, подавление AC007637.1 ускорило рост раковых клеток.

AC007637.1 физически связывается с белком PCNA, а также с E3-убиквитин-лигазой Trim25. Обычно Trim25 находится в цитоплазме, но AC007637.1 переводит ее в ядро, где Trim25 начинает убиквитинировать PCNA, направляя его на

протеасомную деградацию. В результате падает уровень PCNA, блокируются пути репликации и репарации ДНК, а опухолевые клетки становятся чувствительнее к повреждающим ДНК агентам (УФ-облучение, цисплатин). Авторы также выяснили, почему AC007637.1 подавлена при КР: ее промотор гиперметилирован, а РНК-связывающий белок FXR1 прикрепляется к ARE-элементу в молекуле AC007637.1 и снижает ее стабильность. Клинические данные подтвердили: низкий уровень AC007637.1 и высокий PCNA связаны с плохой выживаемостью пациентов с КР.

днРНК AC007637.1 – новый супрессор колоректального рака, который через связывание с Trim25 запускает убиквитинирование и деградацию онкогенного белка PCNA, тем самым блокируя репликацию и репарацию ДНК. AC007637.1 может использоваться в медицине как прогностический биомаркер и потенциальная терапевтическая мишень для повышения чувствительности опухолей к ДНК-повреждающей химио- и лучевой терапии.

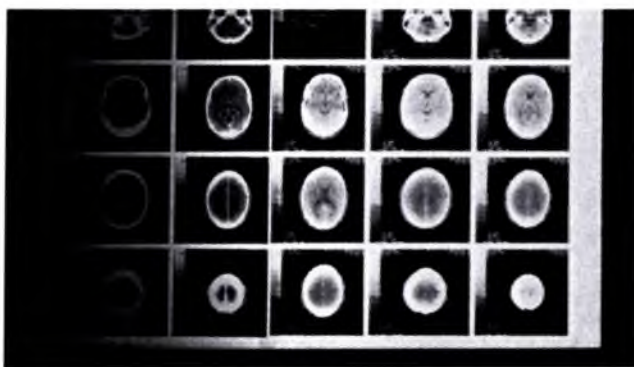
Первоисточник:

Xue Wang, Jiuming Li, et. al, Long noncoding RNA AC007637.1 inhibits tumorigenesis by regulating the Trim25/PCNA axis in colorectal cancer, Journal of Advanced Research/DOI: 10.1016/j.jare.2026.04.027

Выявлено два новых подтипа мигрени

Ключевые слова: Кора головного мозга; Мигрень; МРТ; фМРТ

Мигрень — одно из самых распространенных неврологических заболеваний, от которого страдает более 10% населения Земли. Несмотря на это, диагноз до сих пор ставится на основании слов пациента, а лечение подбирается в зависимости от симптомов. Клиническая классификация делит мигрень только по частоте приступов: эпизодическая (менее 15 дней в месяц) и хроническая (более 15). Однако эта система не учитывает биологические различия между пациентами. Исследователи из Стэнфордского университета (США) применили машинное обучение к данным функциональной и структурной МРТ, чтобы выделить объективные биологические подтипы мигрени.



В исследование вошли 111 пациентов с мигренью (75 с хронической и 36 с эпизодической) и 51 здоровый доброволец контрольной группы. Ученые собрали подробную клиническую информацию и провели два типа МРТ: структурную (оценивает объемы и толщину коры) и функциональную (оценивает активность участков коры головного мозга).

Анализ выявил два отчетливых подтипа. Пациенты первого подтипа (48 человек) по

своим МРТ-характеристикам были близки к здоровым добровольцам и имели менее тяжелые выраженные симптомы. Пациенты второго подтипа (63 человека) отличались более старшим возрастом, большей длительностью заболевания и более высокой инвалидизацией. У них были обнаружены выраженные аномалии: усиление связей между корой и субкортикальными структурами (особенно с участием таламуса, базальных ганглиев и лимбической системы), а также уменьшение объема коры в лобных, теменных и височных областях. Частота приступов между двумя подтипами не отличалась.

Интересно, что анализ только функциональных данных дал сходное разделение на два подтипа, тогда как анализ только структурных данных привел к совсем другому разделению (совпадение практически нулевое). Это означает, что функциональные и структурные изменения в мозге при мигрени отражают разные, независимые аспекты заболевания.

Сегодня профилактическое лечение рекомендуется только при хронической мигрени, но исследование показывает, что тяжелый биологический подтип может встречаться и у пациентов с редкими приступами, и такие люди могли бы получить пользу от профилактической терапии. Авторы работают над тем, чтобы найти клинические критерии (опросники или биомаркеры крови), которые позволили бы идентифицировать эти субтипы без МРТ.

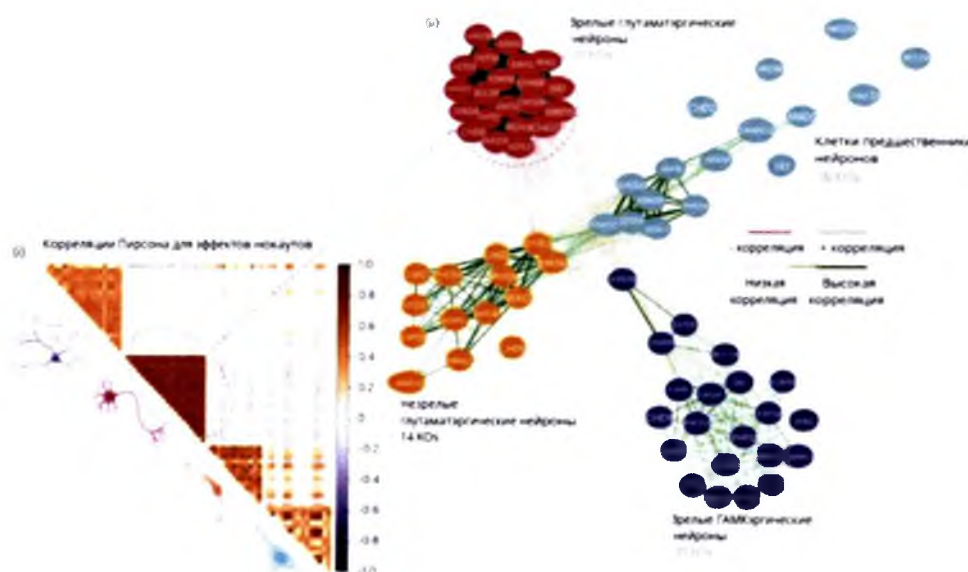
Первоисточник:

Sridhar J., Babaei M., Sanjanwala B.M. et al., Neuroimaging-based subtyping of migraine identifies clinically distinct phenotypes, *Cephalalgia*, № 2026/DOI: 10.1177/03331024261433982

Гены, указывающие на нарушения развития нервной системы, работают вместе

Ключевые слова: Нарушения нейropsychического развития; Транскриптом; RNA-seq

Нарушения развития нервной системы связаны с большим числом генов. Остается принципиальным вопрос о том, формируют ли разные гены общие клеточные и молекулярные траектории или действуют каждый сам по себе. Ученые из США провели системный анализ такой конвергенции в человеческих клеточных моделях и *in vivo*.



Авторы использовали платформу смешанного CRISPR-скрининга в клетках, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. В исследование были включены 23 гена, ассоциированных с нарушениями развития нервной системы, значительная часть которых относится к регуляторам хроматина: гены эпигенетических регуляторов — *ASH1L*, *ASXL3*, *ARID1B*, *CHD2*, *CHD8*, *CREBBP*, *KDM5B*, *KDM6B*, *KMT2C*, *KMT5B*, *MBD5*, *MED13L*, *PHF12*, *PHF21A*, *POGZ*, *PPP2R5D*, *SETD5*, *SIN3A*, *SKI*, *SMARCC2*, *WAC* — и 2 транскрипционных фактора с возможными функциями регуляторов хроматина — *FOXP2*, *BCL11A*. Нокауты анализировали на нескольких стадиях дифференцировки нейронов. Транскриптомный анализ показал, что последствия нарушения разных генов частично сходятся на уровне общих программ экспрессии. Наиболее выраженная конвергенция наблюдалась в зрелых глутаматергических нейронах. Дополнительно авторы проверяли функциональную значимость выявленных сигнатур на рыбах *Danio rerio*.

Гены, ассоциированные с нарушениями развития нервной системы, могут вызывать общие молекулярные и фенотипические последствия. Исследование расширяет представления о патогенезе таких нарушений и предлагает основу для стратификации генетических вариантов по их функциональным последствиям.

Первоисточник:

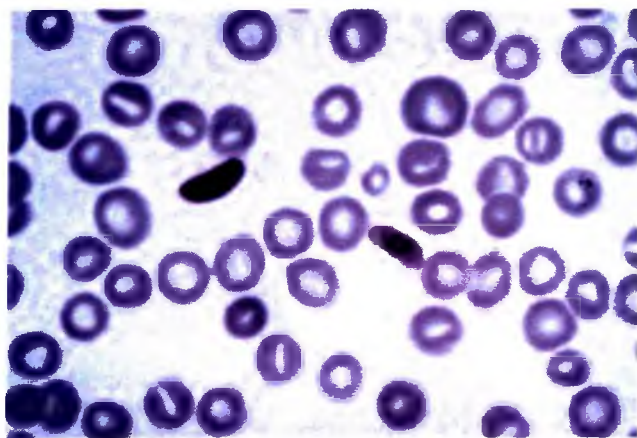
Fernandez Garcia, M., Retallick-Townsley, K., Pruitt, A. et al., Transcriptomic and phenotypic convergence of neurodevelopmental disorder risk genes in vitro and in vivo, *Nature Neuroscience*, № 29, стр. 1079–1094/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-026-02247-7>

Новый противомаларийный препарат уничтожил половину паразитов в крови за четыре часа

Ключевые слова: Амиды пирролидина; *Plasmodium falciparum*; Малярия; MMV367

Малярия по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире: в 2024 году было зарегистрировано 282 миллиона случаев заболевания и 610000 смертей. Появление устойчивого к артемизинину *Plasmodium falciparum* в Юго-Восточной Азии, а в последнее время и в Восточной Африке, ставит под угрозу эффективность существующих комбинированных препаратов первой линии на основе артемизинина: срочно необходимы альтернативы.

Стефан Шалон из швейцарской некоммерческой организации «Проект лечения малярии» (Medicines for Malaria Venture) и его коллеги протестировали на добровольцах новую группу препаратов против малярии — амиды пирролидина (пирролидинамиды), выявленные с помощью высокопроизводительного фенотипического скрининга обширной библиотеки соединений. Считается, что они нарушают работу паразитарных ферментов, которые нужны для синтеза длинноцепочечных жирных кислот на бесполой стадии развития плазмодия в крови. Препарату из нового класса дали название MMV367. В доклинических исследованиях он продемонстрировал быструю активность против *P. falciparum*, отсутствие перекрестной резистентности к существующим противомаларийным препаратам и приемлемый профиль безопасности и переносимости.



Мазок крови с *Plasmodium falciparum*

В настоящее время завершено первое исследование MMV367 на людях: оценены безопасность, переносимость и фармакокинетика перорального применения препарата у взрослых. 12 здоровых добровольцев заразили *Plasmodium falciparum*, а через восемь дней ввели им экспериментальный препарат в дозе от 3 до 1500 мг. Препарат в дозировке 20 мг и выше уничтожал половину паразитов в крови в течение четырех часов после введения. Ученые рассчитали, что минимальная ингибирующая концентрация препарата составляет 6,3 нг/мл. Серьезных побочных реакций зарегистрировано не было.

Результаты подтвердили, что MMV367 проявляет высокую активность против *Plasmodium falciparum* на стадии развития паразита в крови. Способность MMV367 быстро уничтожать жизнеспособных паразитов говорит о том, что препарат может стать альтернативой артемизинину в комбинированной противомаларийной терапии. Однако предстоит еще много исследований на более крупных когортах.

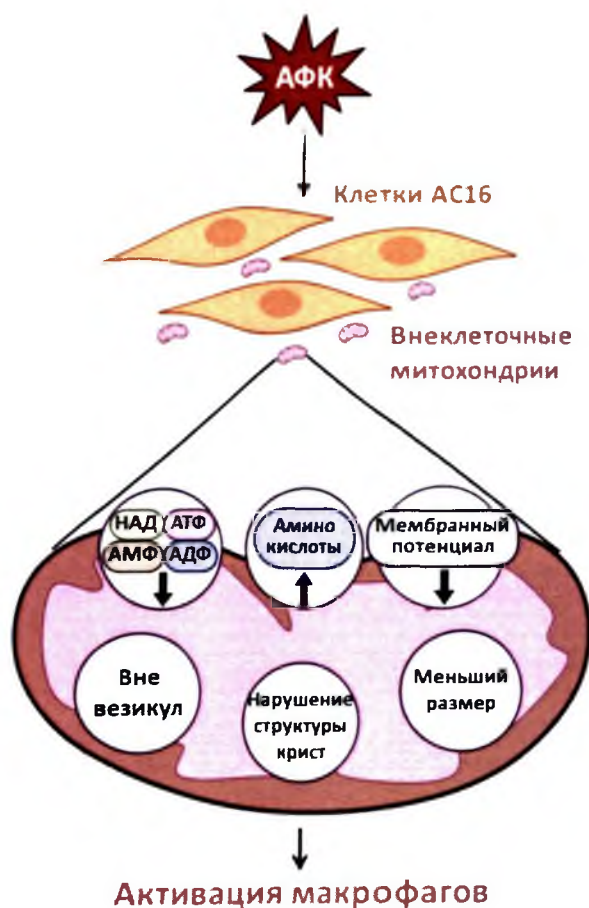
Первоисточник:

B. E. Barber, R. Denhardt-Eriksson, E. A. Guirou et al., The pyrrolidinamide antimalarial drug MMV367 rapidly clears blood-stage *Plasmodium falciparum* in healthy adults with experimental malaria, *Science Translational Medicine*, № Vol 18, Issue 853/DOI: DOI: 10.1126/scitranslmed.aec1863

Кардиомиоциты выбрасывают поврежденные митохондрии в кровоток

Ключевые слова: Митохондрии; Активные формы кислорода; Ишемическая болезнь сердца; Митохондриальная дисфункция

Исследования позволили обнаружить, что многие физиологические процессы сопровождаются выходом митохондрий из клеток. Источниками внеклеточных митохондрий могут являться стволовые клетки, нейроны, кардиомиоциты, макрофаги и другие клетки. По всей видимости, внеклеточные везикулы, содержащие донорские митохондрии, являются способом восстановления энергетического метаболизма поврежденных клеток. Однако в кровотоке человека также были найдены свободные митохондрии вне везикул, роль которых еще не объяснена.



Ишемия вызывает митохондриальную дисфункцию, приводящую к образованию активных форм кислорода (АФК), дополнительно повреждающих митохондрии. Этот процесс особенно опасен для кардиомиоцитов, содержащих большое количество митохондрий. Группа ученых из США исследовала, как окислительный стресс влияет на работу митохондрий и их выброс клетками сердца. Была создана клеточная линия AC16, близкая к кардиомиоцитам, но способная к пролиферации. При физиологических условиях эти клетки в малых количествах выбрасывают свободные митохондрии. Добавление к культуре перекиси водорода низкой концентрации не привело к повышению смертности клеток, однако вызвало усиление выброса митохондрий. Внутриклеточные митохондрии после обработки перекисью показали признаки стресса, но сохранили морфологию и метаболизм, близкий к контрольной группе. Внеклеточные митохондрии обеих групп продемонстрировали множество патологических изменений: значительно меньший размер и мембранный потенциал, а также повреждение мембраны и нарушенную морфологию. Масс-спектрометрия показала снижение уровней

переносчика электронов НАД и различных форм аденозинфосфата: АТФ, АДФ, АМФ. Все это говорит о потере внеклеточными митохондриями их функции. Добавление свободных митохондрий к культуре макрофагов вызвало их поляризацию (вначале провоспалительную, затем фагоцитирующую) и поглощение митохондрий.

Можно предположить, что выброс нефункциональных митохондрий является способом защиты клеток от окислительного стресса. Вне везикул такие митохондрии быстро расщепляются макрофагами и вызывают иммунный ответ, сигнализирующий о повреждении тканей.

Первоисточник:

Shrestha L., Gu H., Satterlee T. et al., Cardiomyocyte derived extracellular mitochondria in activation of macrophages during oxidative stress, *Cardiovasc Res*, № 122(5), стр. 593-606/ DOI: 10.1093/cvr/cvag014

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

07/2026



ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

ПАРАЗИТОЛОГИЯ

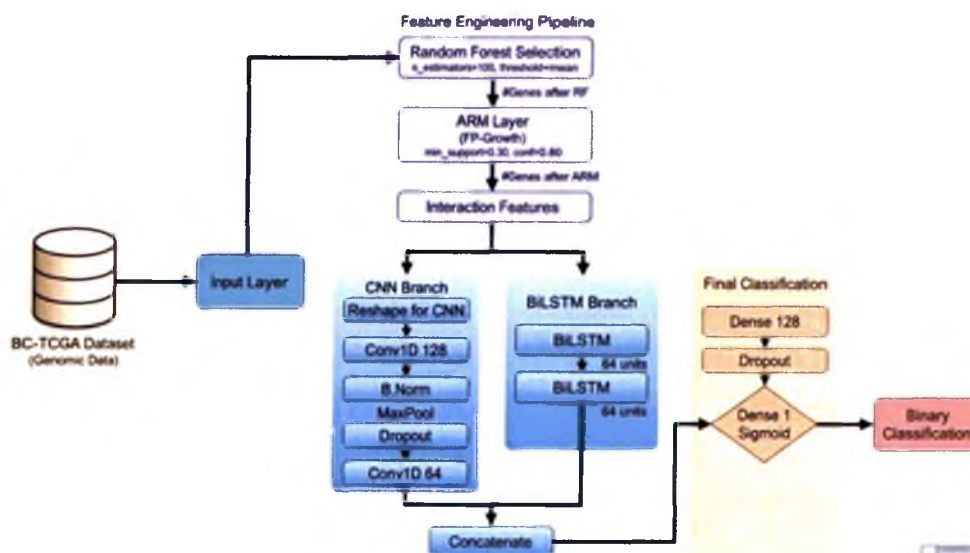
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	- Гибридная модель глубокого обучения для диагностики РМЖ с использованием генетических данных 2 - TuFEst: мультимодальная модель фрагментомики сцДНК для диагностики и типирования рака молочной железы 3 - GPT-модели для стратификации пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой 4 - Анализ метилома и фрагментома сцДНК для мониторинга рецидивов саркомы Юинга 5
БИОИНФОРМАТИКА	- PhageHost: новая перспектива фаговой терапии против <i>Klebsiella pneumoniae</i> 6 - SpGene: веб-приложение для идентификации эпигенетических сигнатур на основе массивов метилирования ДНК 7 - Диагностика редких генетических заболеваний: длинные прочтения с высокой точностью спешат на помощь 8
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	Анализ более 11000 транскриптомов выявил универсальные транскриптомные признаки старения и скорого летального исхода млекопитающих 9
ГИСТОЛОГИЯ	- Иммуногистохимический маркер поможет диагностировать наиболее агрессивную форму РПЖ 10 - Белок мефлин участвует в репарации сетчатки при ее пролиферативных заболеваниях 11 - Блокада IL-17A ослабляет воспаление в легких после минно-взрывной травмы 12 - Ослабление экспериментальной бронхолегочной дисплазии диметилфумаратом 13
ИММУНОЛОГИЯ	Пересадка фекальной микробиоты в качестве дополнения к терапии большого депрессивного расстройства 14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	Вклад геномного профилирования опухоли в адъювантную химиотерапию рака поджелудочной железы: результаты исследования PRODIGE-24/CCTG PA6 15
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	Крупнейшее генетическое исследование выявило 80 генетических локусов при генерализованном тревожном расстройстве 16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	- Таргетирование RBPM5 как подход к терапии при остром миелоидном лейкозе 17 - HERV2365 повышает экспрессию <i>FGF1</i> за счет взаимодействия с <i>miR-326</i> и способствует прогрессии внутрипеченочной холангиокарциномы 18 - Пространственная карта протеома человека 19
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	Выявлено два субтипа аутизма на основе кросс-видового анализа функциональной связности мозга 20
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	Нейроинтерфейс для реализации речи и управления курсором на экране монитора 21
ПАРАЗИТОЛОГИЯ	Экстракт морского огурца ослабляет повреждение мышц при трихинеллезе 22
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	днРНК SALTel способствует старению микрососудов и возрастной сердечной дисфункции 23

Гибридная модель глубокого обучения для диагностики РМЖ с использованием генетических данных

Ключевые слова: ЗНО; Рак молочной железы; Глубокое обучение; Машинное обучение

Ранняя диагностика рака молочной железы (РМЖ) имеет важное значение для улучшения клинических результатов лечения. Классические алгоритмы машинного обучения не всегда способны эффективно обрабатывать высокоразмерные генетические данные, что снижает надежность диагностики заболевания. Исследователи из Египта задались целью создать эффективную прогностическую модель на основе методов глубокого обучения. На первом этапе использовался алгоритм Random Forest для снижения размерности. Затем применялся метод FP-Growth ARM, позволяющий выявить взаимосвязи между генами и дополнительно сократить размерность данных. Затем данные передавались в гибридную нейронную сеть CNN-BiLSTM для выявления локальных пространственных корреляций и долгосрочных временных зависимостей.



Результаты исследования показали высокую эффективность предложенного подхода. На наборе генетических и транскриптомных данных опухолей из когорты РМЖ TCGA точность предлагаемой архитектуры составила 97,46 %, AUC — 99,53%, на валидационном наборе METABRIC точность составила 99,3% при AUC 99,99%. При сравнении с другими моделями полученные метрики качества превзошли как SVM (RBF kernel) и логистическую регрессию, так и LSTM, CNN, BiLSTM, используемые независимо. При сравнении матрицы ошибок между разными методами разработанная архитектура CNN-BiLSTM достигла лучшего баланса между чувствительностью и специфичностью с минимумом ложнонегативных случаев.

Интеграция отбора признаков на основе ассоциаций с гибридными архитектурами глубокого обучения позволила создать высокоточный инструмент для диагностики рака молочной железы, который может предоставлять надежные и обобщаемые результаты для различных групп пациентов.

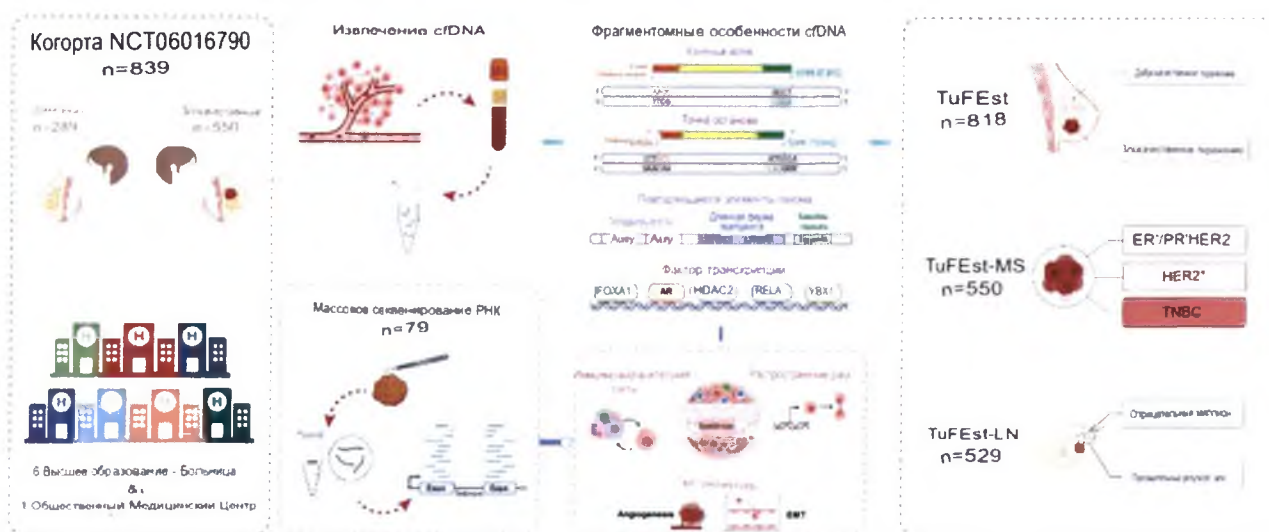
Первоисточник:

Hesham F., Abbassy M. M., Abdalla M., Hybrid tuned deep learning model for breast cancer diagnosis using genetic data, Scientific Reports, № 16, стр. .DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-41643-8>

TuFEst: мультимодальная модель фрагментомики сцДНК для диагностики и типирования рака молочной железы

Ключевые слова: Рак молочной железы; сцДНК; Фрагментом

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной смерти от онкологии у женщин, при этом скрининговые методы ограничены низкой чувствительностью, а плотность ткани молочной железы высокая. В работе китайских ученых представлен TuFEst — фреймворк машинного обучения, использующий ультра-низкоглубинное полногеномное секвенирование свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) для малоинвазивной детекции опухоли, молекулярного типирования и оценки статуса лимфоузлов. В исследование включены 503 случая РМЖ и 289 контрольных образцов.



Модель TuFEst реализована как бинарный классификатор, выдающий «cancer score» в диапазоне [0, 1]. Архитектура интегрирует три класса фрагментомных признаков: (1) профили фрагментации повторяющихся элементов; (2) количественные индексы характеристики концов фрагментов сцДНК; (3) покрытие сайтов связывания транскрипционных факторов как маркеры хроматиновой доступности. Входные данные включают частоты концевых мотивов, паттернов точек разрыва, распределения длин фрагментов и сигналы регуляторных элементов. Для оптимизации архитектуры авторы сравнили шесть алгоритмов: GLM, SVM, XGBoost, MLP, GBM и Stacked Ensemble Model (SEM). Финальная версия TuFEst использует ансамблевый подход, объединяющий предсказания базовых моделей для повышения робастности. Отдельно разработаны специализированные модули: TuFEst-MS (GLM-классификатор для подтипования ER+/PR+, HER2+, TNBC) и TuFEst-LN (прогноз метастазов в лимфоузлы). Обучение проводилось с бутстрэппингом и 10-кратной кросс-валидацией по пациентам, исключаяющей утечку данных. Все валидационные когорты оставались «слепыми» на этапе тренировки, что обеспечило объективность оценки.

Модель TuFEst демонстрирует высокую диагностическую точность (чувствительность 95%, специфичность 78,3%) и расширяет возможности жидкостной биопсии за счет одновременного выполнения детекции, типирования и оценки распространенности РМЖ.

Первоисточник:

Zhu, Y., Zheng, S., Shao, Y., Fragmentomic liquid biopsy enables early breast cancer detection, molecular subtyping and lymph node assessment, Nature Communications, № 17/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70204-w>

GPT-модели для стратификации пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

Ключевые слова: Языковая модель; Гепатоцеллюлярная карцинома; GPT; LLM

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее частая злокачественная опухоль печени, требующая комплексной оценки функции органа, стадии заболевания и выбора тактики лечения. Однако клинические, лабораторные и радиологические данные часто представлены в разрозненных форматах, что затрудняет их интеграцию и увеличивает риск ошибок при принятии решения. Немецкие исследователи оценили возможности больших языковых моделей семейства GPT для автоматизированной стратификации ГЦК: расчета шкал функции печени (Child-Pugh, ALBI, MELD), определения стадии ГЦК по системе BCLC и формирования рекомендаций по лечению.



В исследование включили 106 пациентов с ГЦК. Для каждого сформировали анонимный отчет с клиническими, лабораторными и радиологическими данными. Четыре версии GPT (4, o1, o3, 5.4) протестировали с коротким и подробным текстовым запросом. Модели рассчитывали три шкалы функции печени, определяли стадию BCLC и предлагали лечение по клиническим рекомендациям. Ответы сравнивали с решением экспертного совета. Дополнительно оценили время обработки и экономическую эффективность. Все версии GPT показали высокую точность расчета шкал Child-Pugh и ALBI (более 85%). Сложнее всего давался расчет MELD — точность в среднем 74%, но GPT-5.4 с коротким запросом снизил частоту ошибок до 3,8%. Наиболее точное стадирование по BCLC продемонстрировала версия o3: 84% правильных ответов (против 46% у GPT-4). В формировании лечебных рекомендаций модели с улучшенным «рассуждением» (o1, o3) достигли общей точности (с учетом клинически приемлемых альтернатив) до 90,6%. Обработка одного клинического случая GPT занимала от 53 секунд до 2 минут, тогда как врачам требовалось в среднем 9,5 минут только на проверку данных и расчет шкал. Стоимость анализа с помощью GPT была в 300—1300 раз ниже, чем при участии медицинского персонала.

Большие языковые модели семейства GPT способны значительно ускорить обработку данных и снизить затраты при принятии клинических решений при ГЦК. Однако сохраняющийся уровень ошибок (особенно при интерпретации радиологических отчетов) требует обязательного врачебного контроля.

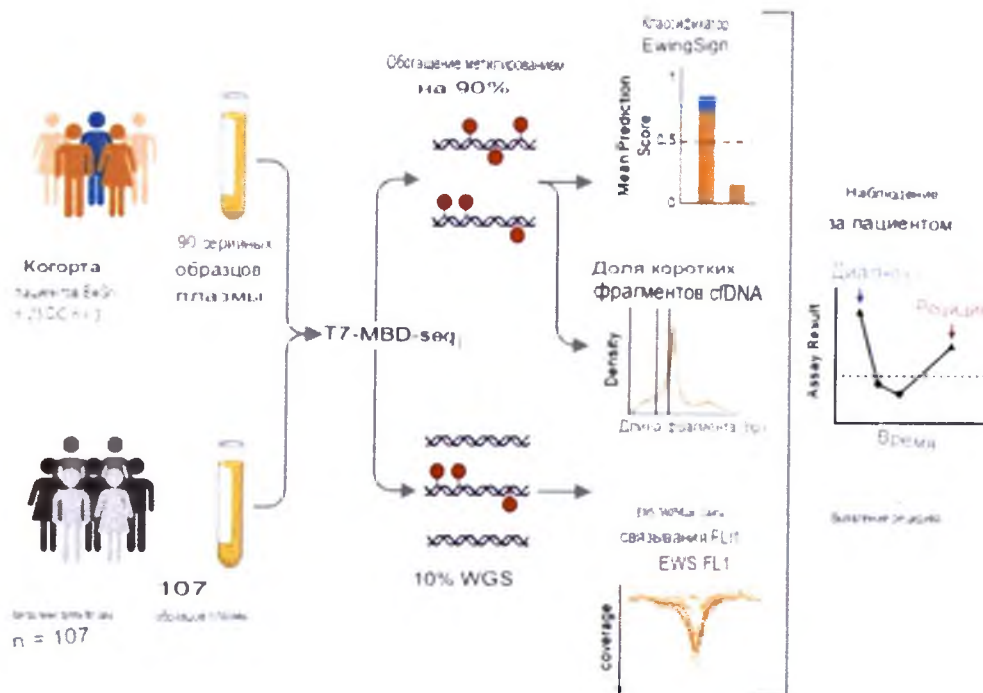
Первоисточник:

M. Masthoff, A. Zipser, M. Praktijnjo et al, Performance of GPT-based large language models in hepatocellular carcinoma stratification: liver function assessment, BCLC staging, and treatment recommendations, Scientific Reports, № 16(1):18342, стр. 1-9/DOI: 10.1038/s41598-026-56992-7

Анализ метилома и фрагментома сцДНК для мониторинга рецидивов саркомы Юинга

Ключевые слова: Саркома Юинга; Фрагментом; сцДНК; Метилирование ДНК

Саркома Юинга характеризуется низкой мутационной нагрузкой, что затрудняет ее детекцию стандартными методами жидкостной биопсии на основе свободно циркулирующей ДНК (сцДНК). Британские ученые предложили интегрированный подход, сочетающий анализ метилома и фрагментома сцДНК для повышения чувствительности детекции заболевания и выявления рецидивов.



87 образцов плазмы от 23 пациентов с саркомой Юинга, 3 пациентов с саркомой с фьюженом гена *CIC* и 107 контрольных образцов обработали методом T7-MBD-seq, позволяющим одновременно получать данные о полногеномном распределении фрагментов и их метилировании. Ядро метода — модель EwingSign, построенная на двухуровневой ансамблевой архитектуре на базе XGBoost. Первый уровень: 25 базовых классификаторов, каждый обучается на уникальном подмножестве из 200 дифференциально метилированных регионов (DMRs). Второй уровень: каждый базовый классификатор — ансамбль из 100 суб-классификаторов, обученных на синтетических смесях тканевых метиломных данных с сцДНК здоровых доноров. При инференсе каждый суб-классификатор выдает вероятностные оценки для 3 классов; окончательная оценка формируется усреднением по 100 суб-моделям, затем — по 25 ансамблям. Финальное решение принимается на основе консенсуса между предсказаниями EwingSign и сигналами фрагментома. Такой мультимодальный дизайн позволяет компенсировать ограничения каждого отдельного метода: метилом обеспечивает высокую специфичность, а фрагментом — чувствительность к низкой опухолевой нагрузке.

Модульная архитектура и открытая реализация делают метод перспективным для адаптации к другим онкологическим заболеваниям.

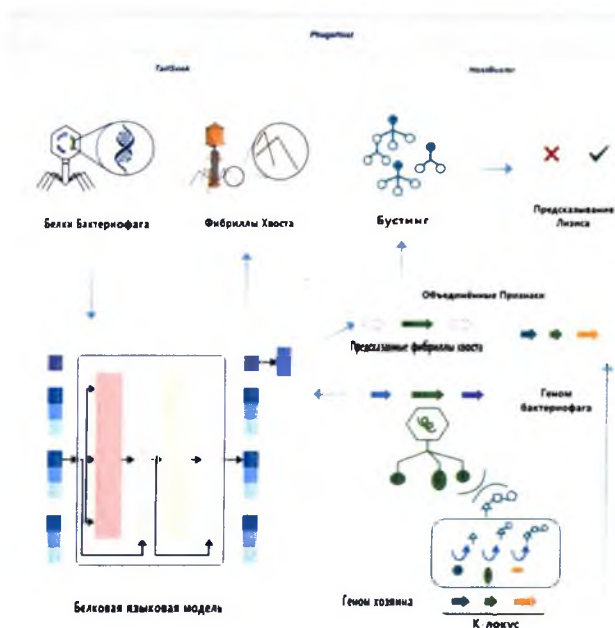
Первоисточник:

Richardson SA, Safrastyan A, Karimpour M et al, Cell-free DNA methylome.../DOI: <https://doi.org/10.1038/s44321-026-00396-7>

PhageHost: новая перспектива фаговой терапии против *Klebsiella pneumoniae*

Ключевые слова: Клебсиелла; Фаговая терапия; Машинное обучение; Языковая модель; Микробиология; Бактериофаги

В поиске путей преодоления бактериальной резистентности исследователи все чаще обращаются к фаговой терапии, однако ее массовому применению мешает отсутствие быстрых методов скрининга специфичных бактериофагов. Решением стал предложенный учеными из Китая вычислительный пайплайн PhageHost — основанный на белковых языковых моделях инструмент, который обнаруживает фибриллы хвоста фага и предсказывает специфичность хозяина для *Klebsiella pneumoniae* на уровне штамма.



Поиск фибрилл хвоста фага осуществлялся с помощью белковой языковой модели TailSeek. Для экспериментальной проверки отобрали восемь предсказанных белков, которые отсутствовали в исходных аннотациях как фибриллы хвоста. Структурное моделирование показало, что все они содержат характерный домен CPS-деполимеразы (CPS — капсульный полисахарид). В spot-тестах каждый из восьми очищенных белков давал четкие зоны лизиса на газонах дикого типа *K. pneumoniae* и не действовал на мутантов, лишенных капсулы: строгая зависимость от CPS подтвердила их функцию рецептор-связывающих белков. Далее для предсказания литического исхода пары фаг-штамм разработали HostBuster, ансамбль на основе градиентного бустинга, который использует усредненные эмбединги трех лучших фибрилл TailSeek

и генный состав К-локуса хозяина (локус, отвечающий за синтез капсулы у *K. pneumoniae*). Модель успешно обобщает невидимые в ходе обучения фаги и штаммы: в режиме leave-one-out кросс-валидации AUROC для каждого фага превышала 0,8, а для всех хозяев, кроме двух выбросов, была выше 0,6. Ключевое испытание в условиях, приближенных к клиническим: HostBuster переобучили на всех доступных данных и применили к 390 свежесеквенированным изолятам, затем экспериментально проверили 170 комбинаций фаг—хозяин для трех KL-типов *K. pneumoniae*. Доля верных предсказаний достигла 91,18% (155/170), причем для штаммов KL47 и KL64 точность составила 100%.

Пайплайн PhageHost от масштабного обнаружения фибрилл до штамм-специфичного предсказания хозяина обеспечивает высокую точность и заметно ускоряет подбор фагов для терапии. Как отмечают сами авторы, TailSeek ограничен теми типами фибрилл, которые представлены в обучающих данных, а HostBuster учитывает только капсульный К-локус, оставляя за рамками роль липополисахаридов и О-антигенов. Текущие версии обеих моделей специфичны для клебсиеллы, и для переноса на другие бактериальные патогены потребуется дополнительное дообучение.

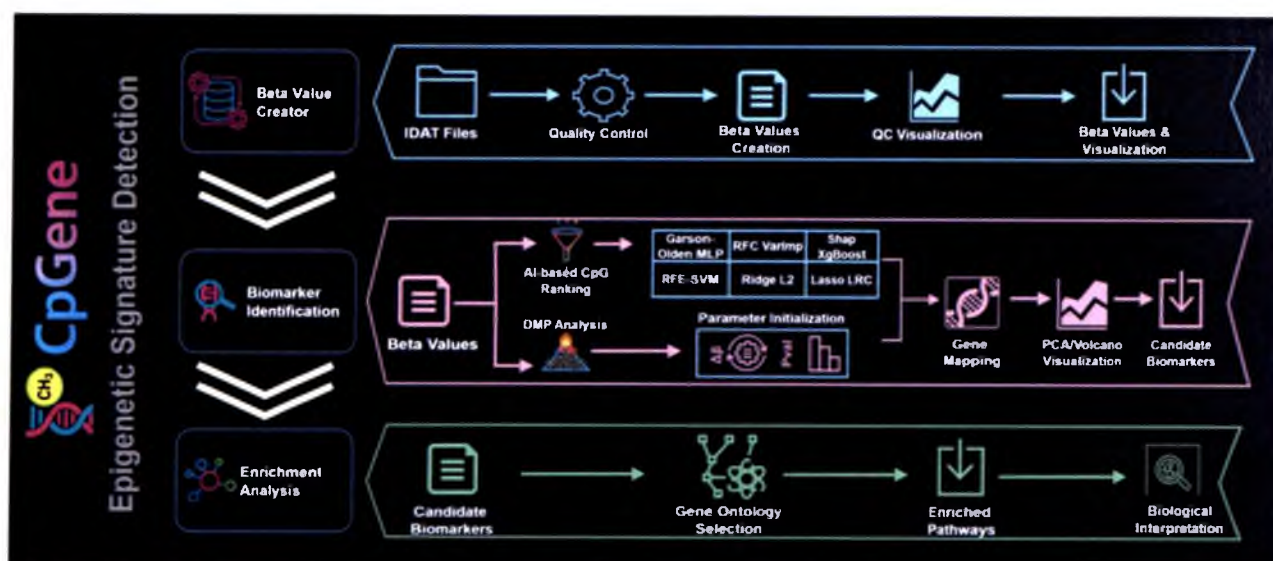
Первоисточник:

J. Wu, C. Wang, Y. Zeng et al, An ensemble pipeline, PhageHost, for phage tail fiber discovery and accurate *Klebsiella pneumoniae* host prediction using protein language models, Cell Reports/DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117275

СрGene: веб-приложение для идентификации эпигенетических сигнатур на основе массивов метилирования ДНК

Ключевые слова: СрGene; Web-приложение; Метилирование ДНК; СрG-островки

Метилирование ДНК — эпигенетический механизм, играющий ключевую роль в дифференцировке тканей, влияя на иммунную функцию, развитие мозга и сердечно-сосудистое здоровье. Аномальные паттерны связаны с аутоиммунными заболеваниями, неврологическими состояниями и кардиопатологиями. Несмотря на разработку различных платформ для анализа метилирования ДНК, обработка данных остается сложной задачей.



Ученые из Греции разработали удобное веб-приложение для анализа и визуализации данных. Конвейер состоит из трех основных этапов: создание бета-значений, идентификация биомаркеров и анализ обогащения. Созданный пайплайн включает предварительную обработку и контроль качества с визуализацией результатов. Ранжирование признаков реализовано с помощью методов на основе моделей ИИ, построенных на основе библиотеки Python scikit-learn. Анализ дифференциально метилированных позиций поддерживается за счет интеграции с пакетом limma R, что позволяет сравнивать два условия для выявления СрG-сайтов со значительными различиями в метилировании. Результаты визуализируются с помощью вулкан-диаграммы (Volcano Plot). Затем проводится анализ обогащения наборов генов с помощью API Enrichr, который предоставляет доступ к широкому спектру баз данных молекулярных путей. Результаты визуализируются с помощью горизонтальной столбчатой диаграммы, которую можно сортировать либо по значению p-value, либо по комбинированному показателю обогащения.

СрGene — практичный и эффективный инструмент анализа данных метилирования ДНК, интегрирующий предварительную обработку, нормализацию, контроль качества, ранжирование признаков, анализ дифференциального метилирования и обогащение наборов генов в единый интерфейс для выявления биологически и клинически значимых СрG-сайтов и генов.

Первоисточник:

K. Lazaros, S. Logotheti, C. Logothetis et al, CpGene: a web application..., Bioinformatics, стр. /DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btag141>

Диагностика редких генетических заболеваний: длинные прочтения с высокой точностью спешат на помощь

Ключевые слова: Секвенирование длинных прочтений

Короткоридовое секвенирование существенно повысило нашу способность детектировать патогенные варианты, вызывающие редкие генетические заболевания. Однако остается группа вариантов, которые плохо детектируются данной технологией (VDD — variants difficult to detect). К ним относятся структурные варианты, а также варианты, находящиеся в tandemных повторах, гомополимерных участках и регионах с высокой гомологией. Для диагностики заболеваний, связанных с такими вариантами, используют различные лабораторные тесты. Во многих случаях требуется проведение более одного теста, что дополнительно увеличивает сложность процедуры, время до постановки диагноза и назначения терапии. Длинноридовое секвенирование потенциально может решить эти проблемы за счет детекции сразу всех типов VDD вариантов и сокращения времени проведения теста. Ученые протестировали диагностические возможности секвенирования длинных прочтений с высокой точностью Pac-Bio и выявили возможные преимущества и ограничения этого подхода.

Для секвенирования длинных прочтений высокой точности (HiFi) технологию PacBio применяли к 191 образцу пробандов, у которых обнаружены патогенные VDD варианты. Выбранные пробанды до этого обследовались только с помощью секвенирования коротких прочтений и/или других диагностических технологий. Выравнивание длинных прочтений проводилось с помощью программы `pbmm2`, далее запускался конвейер программ для определения малых генетических вариантов, структурных и `copy-number` вариантов, коротких tandemных повторов, паралогов и псевдогенов, регионов гомозиготности, эпигенетических модификаций ДНК, фазирования и смещения инактивации X-хромосомы. Такой автоматизированный подход позволил обнаружить 479 из 481 (99,6%) VDD варианта, принадлежащих к одному из 27 типов мутационных событий и вызывающих заболевания, многие из которых были выявлены в образцах, не оптимизированных для секвенирования длинных прочтений (например, образцы слизистой оболочки полости рта или низкомолекулярная ДНК). Автоматически не удалось обнаружить два варианта: мозаичную трисомию и мозаичную делецию с невысокой степенью мозаичности (<25%). Другие мозаичные варианты с более высокой степенью мозаичности детектировались успешно. До обработки данных длинных прочтений относительно 49 из 481 исследуемого варианта имелось только предположение на основании клинического заключения, но не молекулярное подтверждение. Среднее количество необходимых диагностических тестов в исследуемой когорте составило 1,62 теста, а среднее время до завершения клинического отчета — 27,5 дней. Благодаря использованию длинноридового подхода эти значения удалось снизить до 1 теста и 5–7 дней ожидания.

Благодаря технологии PacBio секвенирования длинных прочтений с высокой точностью (HiFi) можно обнаружить широкий спектр VDD вариантов в реальных клинических образцах и серьезно сократить время проведения диагностики. Технология потенциально могла бы стать первой линией тестирования для ряда редких генетических заболеваний, ускорив процесс постановки диагноза и назначения корректной терапии.

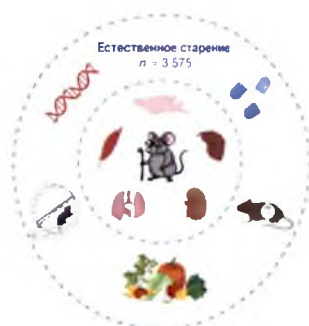
Первоисточник:

Devaney JM, Chong JX, Lopes PC, et al., Sensitivity of HiFi long-read genome sequencing for difficult-to-detect pathogenic variants when applied to real-world clinical laboratory samples, The American Journal of Human Genetics, № 113/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2026.04.001>

Анализ более 11000 транскриптомов выявил универсальные транскриптомные признаки старения и скорого летального исхода млекопитающих

Ключевые слова: Старение; LGALS3; Транскриптомные часы; CDKN1A

Большинство существующих молекулярных часов оценивают хронологический возраст, но не предсказывают летальный исход и не позволяют понять, какие именно биологические процессы ускоряют или замедляют старение. Исследователи из Гарвардской медицинской школы (США) объединили более 11000 транскриптомов из 25 тканей четырех видов млекопитающих (мышь, крыса, макака-крабед, человек) и разработали транскриптомные часы, которые предсказывают возраст и ожидаемый летальный исход.



Авторы на модели машинного обучения проанализировали набор данных, включающий 4539 образцов грызунов (26 тканей, 79 видов экспериментов с разным влиянием на продолжительность жизни) и 6626 образцов приматов (2623 образца из 30 тканей макаки-крабед и 4003 человеческих образца из мозга, скелетных мышц, кожи и крови).

С помощью анализа совместно регулируемых генов выделены 28 модулей у грызунов и 15 у всех видов, отражающих отдельные биологические процессы: воспаление, иммунный ответ, митохондриальное дыхание, организацию внеклеточного матрикса, регуляцию хроматина и работы генов, клеточный стресс и сенесценции. Модульные часы позволили оценивать старение отдельных клеточных подсистем. Например, удалось установить, что при остром воспалении ускоряются воспалительные модули, а при ограничении калорийности — замедляются метаболические.

Ключевые гены, экспрессия которых консервативно повышается при старении, хронических заболеваниях и клеточном стрессе, — *Cdkn1a* (p21), *Lgals3* (галектин-3) и *Gprmb*. Их белковые уровни в плазме крови человека (>50000 участников UK Biobank) положительно связаны с риском смерти, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и почечной недостаточностью. Часы улавливают не только ускорение старения, но и его замедление: старые мыши в условиях гетерохронного парабиоза демонстрировали снижение транскриптомного возраста, сопровождающееся подавлением воспалительных модулей. В эмбриогенезе мыши транскриптомный возраст достигал минимума на ~10-й день развития, а затем монотонно возрастал.

Интерпретируемые транскриптомные часы предсказывают летальный исход и позволяют количественно оценивать старение отдельных клеточных подсистем. Ресурсы (веб-приложение TACO и R-пакет tAge) общедоступны. Транскриптомные часы можно использовать для тестирования лекарств, диет и иных вмешательств, призванных замедлить старение.

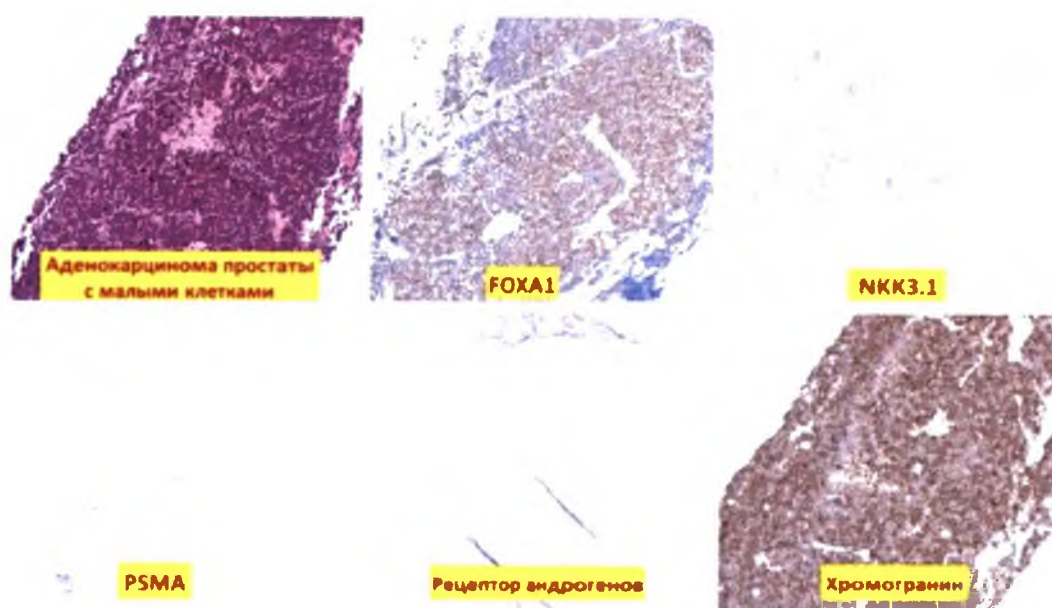
Первоисточник:

Tyshkovskiy A., Kholdina D., Davitadze M. et al., Universal transcriptomic hallmarks of mammalian ageing and mortality., Nature, № 2026/DOI: 10.1038/s41586-026-10542-3

Иммуногистохимический маркер поможет диагностировать наиболее агрессивную форму РПЖ

Ключевые слова: FOXA1; Аденокарцинома предстательной железы; Биомаркер

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин и частая причина преждевременной смерти. Несмотря на то что стандартное лечение карциномы простаты, включающее андрогенную депривационную терапию, дает позитивные отдаленные результаты, существуют агрессивные гормонально резистентные формы рака, приводящие к летальным исходам. К андроген-независимым подтипам РПЖ относят, например, мелкоклеточный рак.



С помощью анализа базы данных Атласа генома рака (TCGA) группой ученых Онкологического центра имени Андерсона при Техасском университете (США) был идентифицирован белок Forkhead box A1 (FOXA1) как потенциальный диагностический маркер рака предстательной железы. Сравнительный анализ экспрессии генов *FOXA1* и *NKX3.1* в доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы показал, что экспрессия *FOXA1* значительно выше при РПЖ, а по уровню сопоставима с *NKX3.1* — специфичным простатическим белком. Примечательно, что при мелкоклеточном раке предстательной железы, в отличие от других форм рака данной локализации, при которых обычно утрачивается экспрессия традиционных простатических маркеров, экспрессия *FOXA1* была обнаружена в 8 из 10 (80%) первичных случаев и в 12 из 21 (57%) метастатических случаев в этой когорте.

Экспрессия FOXA1 является высокочувствительным диагностическим маркером рака предстательной железы. Он может служить ценным дополнением для подтверждения простатического происхождения первичных опухолей и метастазов в диагностически сложных случаях, таких как мелкоклеточный рак предстательной железы.

Первоисточник:

J. Zhao, J. Yao, H. Hosseini et al, FOXA1 is a highly sensitive diagnostic marker for prostate cancer including small cell carcinoma of the prostate, Histopathology, № 89(2), стр. 240-250/ DOI: 10.1111/his.70166

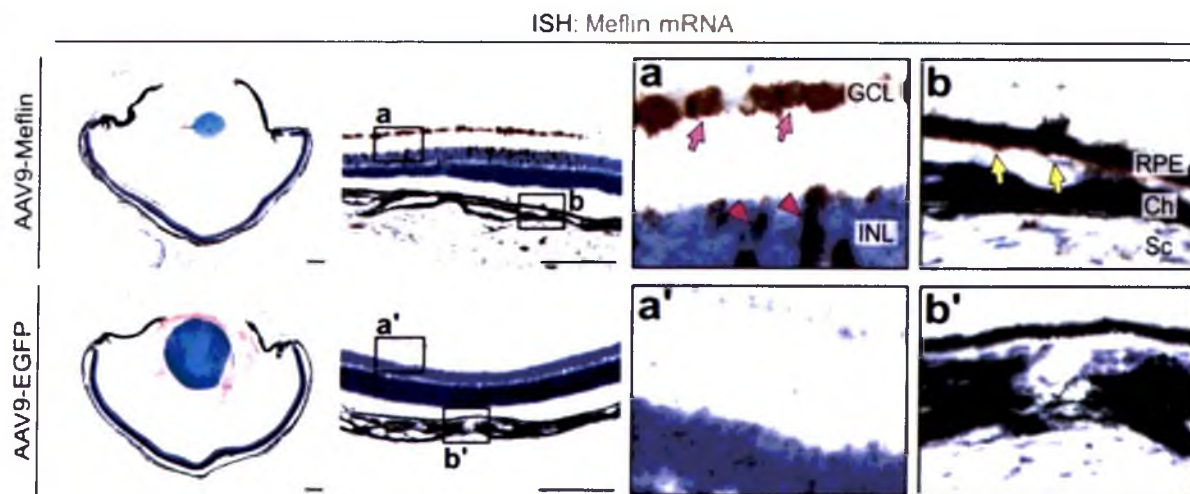
Белок мефлин участвует в репарации сетчатки при ее пролиферативных заболеваниях

Ключевые слова: Сетчатка; Дегенерация сетчатки; Фиброз; Мефлин; Рубцевание; FISH; Ретинопатия

Возрастная макулодистрофия и другие пролиферативные заболевания сетчатки сопровождаются патологическим разрастанием сосудов и рубцеванием. Именно сочетание неоваскуляризации и фиброза часто приводит к стойкому нарушению архитектоники сетчатки и необратимому снижению зрения. Даже при успехе анти-VEGF-терапии проблема последующего рубцевания остается нерешенной, поэтому механизмы внутриглазной репарации продолжают активно изучаться.

Японские исследователи изучили белок мефлин (Meflin) — маркер МСК, который в других органах связывают с противофиброзным действием. Авторы исследовали фиброваскулярные мембраны, удаленные у пациентов с пролиферативными заболеваниями сетчатки, а также ткани глаза лабораторных мышей. В работе применяли ряд методов, включая FISH, qPCR, вестерн-блоттинг, сверхэкспрессию мефлина с помощью вирусного вектора и др.

Сигналы мефлина выявлялись в фибробластоподобных стромальных клетках фиброваскулярных мембран человека, а в глазу мыши — в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС), сосудистой оболочке, склере и клетках оболочек зрительного нерва. Усиленная экспрессия мефлина увеличивала объем неоваскуляризации в острой фазе повреждения, но позднее уменьшала выраженность субретинального фиброза.



Усиление сигнала выявлялось в слоях нейронов сетчатки и ПЭС. Это подтверждает изменение распределения мефлина в тканях глаза.

Мефлин нельзя рассматривать как однозначно благоприятный или неблагоприятный фактор. Его роль зависит от стадии тканевого ответа, что важно учитывать при разработке подходов, направленных одновременно на подавление патологической неоваскуляризации и ограничение рубцевания сетчатки.

Первоисточник:

Okuda D., Mii S., Miyai Y. et al., Possible involvement of the mesenchymal cell marker Meflin in regeneration after retinal injury, Scientific Reports/DOI: 10.1038/s41598-026-58893-1.

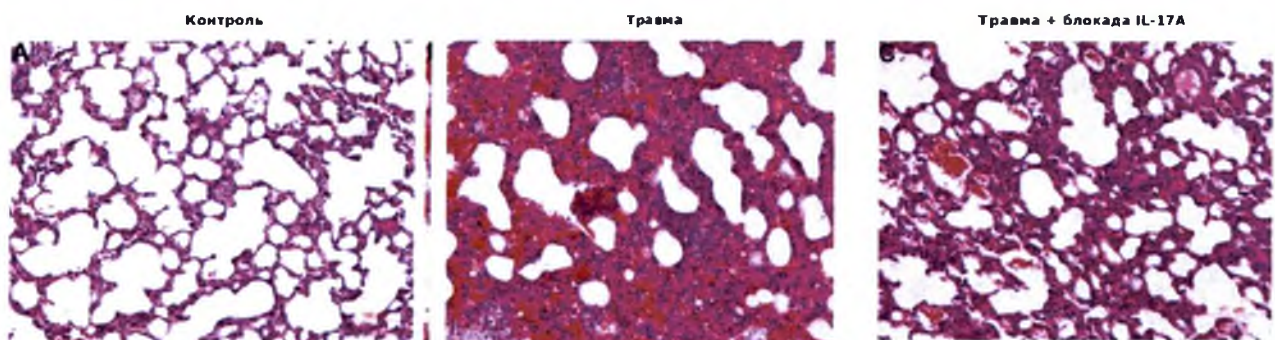
Блокада IL-17A ослабляет воспаление в легких после минно-взрывной травмы

Ключевые слова: Гистопатология; Воспаление; IL-17RA; Минно-взрывная травма

Минно-взрывная травма нередко сопровождается тяжелым повреждением легких: в ткани возникают кровоизлияния, отек, нарушение целостности альвеолярно-капиллярного барьера и выраженная воспалительная инфильтрация. Лечение таких состояний в основном поддерживающее, поэтому поиск молекулярных механизмов, которые можно использовать как терапевтические мишени, остается актуальной научной задачей.

Китайские исследователи смоделировали повреждение легких у крыс с помощью биомедицинской ударной трубы. Животных разделили на три группы: контрольную, группу минно-взрывной травмы и группу, получавшую блокаду IL-17A моноклональным антителом секукинумабом. Через 7 дней после травмы авторы оценивали показатели дыхательной функции, кровоизлияния и плевральный выпот, число лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже, гистологическую картину легких в окраске гематоксилином и эозином, а также экспрессию IL-17A, p-p65 и IKK- β методом вестерн-блоттинга.

У животных с травмой ухудшались показатели вентиляции легких, нарастали легочные кровоизлияния и воспалительные изменения, а в легочной ткани выявлялись выраженные морфологические признаки повреждения. На фоне блокады IL-17A эти изменения были менее заметны: улучшались показатели внешнего дыхания, уменьшались воспалительная инфильтрация и тяжесть гистологических изменений. Одновременно снижалась экспрессия IL-17A, p-p65 и IKK- β , что может указывать на участие сигнального пути IL-17A/NF- κ B в поддержании воспалительного ответа после травмы.



На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в группе травмы видны кровоизлияния и воспалительная инфильтрация; после блокады IL-17A выраженность повреждения ниже.

Результаты работы показывают, что блокада IL-17A может рассматриваться как перспективное направление для поиска патогенетической терапии повреждения легких при минно-взрывной травме. Необходимо подтвердить воспроизводимость эффекта и определить оптимальные сроки вмешательства.

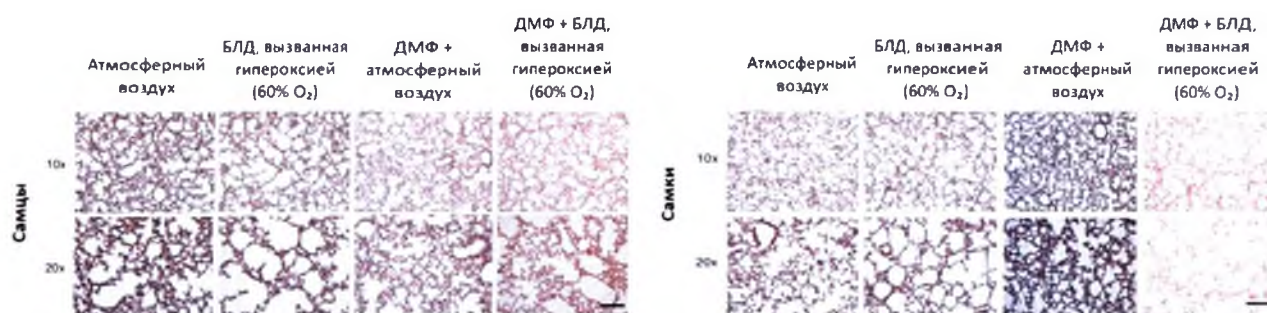
Первоисточник:

H. Wang, Y. Zhang, X. Fan et al, IL-17A inhibition attenuates pulmonary inflammation following blast lung injury, Scientific Reports./DOI: 10.1038/s41598-026-58947-4.

Ослабление экспериментальной бронхолегочной дисплазии диметилфумаратом

Ключевые слова: Диметилфумарат; Бронхолегочная дисплазия; Неонатология

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается одним из наиболее тяжелых хронических заболеваний легких у недоношенных новорожденных. Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии, применение кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких, БЛД может приводить к повреждению незрелой легочной ткани, нарушению формирования альвеол и развитию хронического воспаления. В настоящее время эффективных лекарственных препаратов, способных предотвратить развитие БЛД, практически не существует, поэтому поиск новых терапевтических подходов является актуальной задачей современной неонатологии.



Гистологическое исследование легких самцов и самок мышей. В группе с БЛД наблюдается увеличение размера альвеол и нарушение их архитектоники по сравнению с контрольной группой, с последующим восстановлением после лечения ДМФ.

БЛД – бронхолегочная дисплазия, ДМФ – диметилфумарат

Исследователи из США изучили возможность применения диметилфумарата (ДМФ) — лекарственного препарата с выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами — на новорожденных мышах с экспериментально индуцированной БЛД, вызванной воздействием гипероксии (60% O₂). Препарат вводили мышам обоих полов на 2-й и 4-й дни жизни. На 14-й день проводили гистологическое исследование легких, морфометрию, иммуногистохимическое окрашивание и анализ экспрессии белков методом вестерн-блоттинга. Использование ДМФ оказывало положительное влияние на структуру легочной ткани: улучшалась альвеолярная структура, уменьшалась толщина межальвеолярных перегородок, снижалась гибель клеток, усиливались клеточная пролиферация и образование сосудов. Одновременно препарат частично обращал изменения экспрессии *Nrf-2* и *NF-κB*, связанные с гипероксическим повреждением, и влиял на TGF-β/Smad2-сигналинг.

Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего изучения диметилфумарата как потенциального средства для профилактики или коррекции изменений при бронхолегочной дисплазии. Несмотря на то, что результаты получены на экспериментальной модели, они создают основу для дальнейших доклинических и клинических исследований препарата у недоношенных детей.

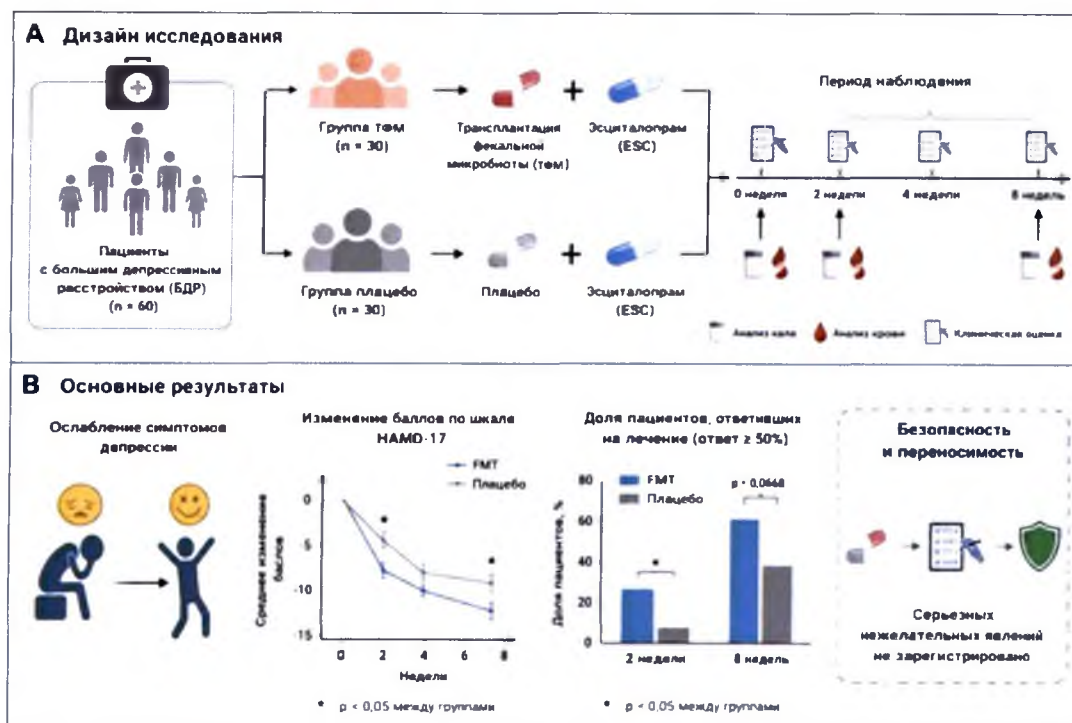
Первоисточник:

Graumuller, F., Rajendran, D.T., Li, Y. et al., Attenuation of Experimental Bronchopulmonary Dysplasia by Dimethyl Fumarate, *Pediatr Res*/DOI: 10.1038/s41390-026-05039-8

Пересадка фекальной микробиоты в качестве дополнения к терапии большого депрессивного расстройства

Ключевые слова: Микробиом кишечника; Большое депрессивное расстройство

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — препараты первой линии для терапии большого депрессивного расстройства (БДР), но лишь 1/3 пациентов достигают полной ремиссии, а у многих развивается устойчивость к лечению. Ученые предположили, что модуляция кишечной микробиоты может повысить эффективность антидепрессантов.



60 пациентов с БДР в течение 8 нед. получали эсциталопрам: половина дополнительно принимала капсулы с фекальной микробиотой (ФМ) здоровых доноров, половина — плацебо. Эффективность оценивали по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17), также исследовали образцы кала и крови с помощью метагеномного секвенирования, метаболомного анализа, транскриптомики и протеомики. Через 2 нед. пациенты с пересаженной ФМ демонстрировали более выраженное уменьшение симптомов БДР. Донорские бактерии успешно приживались в кишечнике и сосуществовали с собственной микрофлорой пациентов. Увеличилось количество представителей семейств *Lachnospiraceae* и *Oscillospiraceae*, связанных с хорошим психическим здоровьем, повысилась концентрация конъюгированных желчных кислот (гликохолевой, гликодезоксихолевой и тауроходезоксихолевой) в крови, уменьшилась выраженность депрессии, снизился уровень воспалительных белков, включая IL-6 и CCL20.

Вероятно, пересадка микробиоты изменяет обмен желчных кислот, что, в свою очередь, уменьшает системное воспаление и способствует антидепрессивному эффекту. Однако разница в частоте ремиссии между изучаемыми группами не достигла статистической значимости.

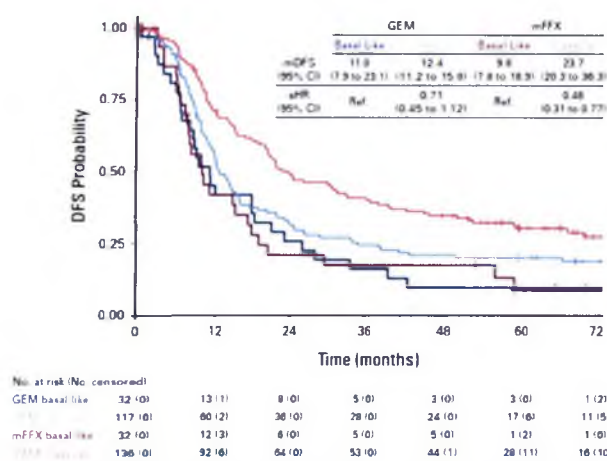
Первоисточник:

Li J, Wang Y, Li R, Adjunctive fecal microbiota ..DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2026.05.017>

Вклад геномного профилирования опухоли в адъювантную химиотерапию рака поджелудочной железы: результаты исследования PRODIGE-24/CCTG PA6

Ключевые слова: Адъювантная ПХТ; Геномное профилирование опухоли; Рак поджелудочной железы

Модифицированный режим химиотерапии, включающий фторурацил, лейковорин, иринотекан и оксалиплатин (mFOLFIRINOX/mFFX), является стандартной схемой адъювантной химиотерапии при резектабельном раке поджелудочной железы (РПдЖ), демонстрируя преимущества в показателях выживаемости по сравнению с гемцитабином (Gem). Несмотря на значимые достижения молекулярной онкологии, вклад предиктивных биомаркеров в персонализацию лечения РПдЖ остается до настоящего времени неясным. В рассматриваемой публикации авторы представляют результаты исследования PRODIGE-24/CCTG PA6, посвященного изучению молекулярного ландшафта РПдЖ с оценкой клинической значимости геномных изменений и молекулярных подтипов опухоли.



В исследование включено 350 пациентов с РПдЖ, получавших в адъювантном режиме схему mFFX либо Gem. Таргетное секвенирование образцов опухолевой ДНК было успешно выполнено для 317 из 350 пациентов (168 mFFX и 149 GEM соответственно) и дополнено транскриптомным типированием с использованием классификатора PurlST. Первичными и вторичными конечными точками являлись безрецидивная выживаемость (БРВ, DFS), и опухолевая специфичная выживаемость (ОСВ, CSS), оцененные в зависимости от молекулярного подтипа PurlST, мутационного статуса четырех ключевых драйверных генов (*KRAS*, *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A*) и 24 генов гомологичной репарации (HRR), а также от статуса мутационных сигнатур (SBS). Результаты исследования показали, что классический подтип РПдЖ по PurlST демонстрировал более высокую БРВ по сравнению с базальноподобным подтипом РПдЖ. Среди пациентов с мутацией *KRAS* режим mFFX значительно улучшил БРВ по сравнению с GEM (ОШ 0,60 [95% ДИ 0,45–0,79]; $p < 0,001$), в то время как среди больных с диким типом *KRAS* разницы не наблюдалось. Статус HRR, генов *BRCA*, так же как и положительный и отрицательный статус SBS, не влияли на отдаленные результаты лечения в разных подгруппах.

Результаты исследования свидетельствуют в пользу пролонгирования существующих стратегий адъювантного лечения РПдЖ. mFFX остается стандартным режимом адъювантной терапии при РПдЖ, а полученные в ходе исследования данные о равнозначной эффективности mFFX и Gem у пациентов с диким типом *KRAS* следует рассматривать как гипотезообразующие и требующие дальнейшего изучения.

Первоисточник:

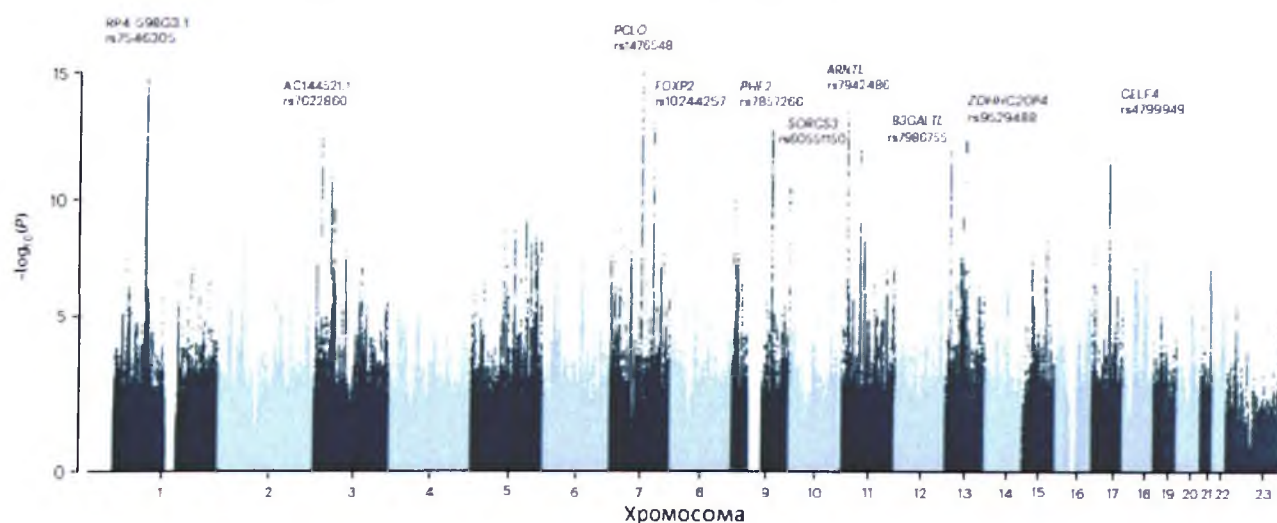
Andrea Witz, Thierry Conroy, Aurelien Lambert et al., Impact of Tumor Genomic Profile on Adjuvant Chemotherapy Efficacy in Resected Pancreatic Adenocarcinoma: Results From the PRODIGE-24/CCTG PA6 Study, Journal of Clinical Oncology, № -, стр. 1-39/DOI: 10.1200/JCO-25-02508

Крупнейшее генетическое исследование выявило 80 генетических локусов при генерализованном тревожном расстройстве

Ключевые слова: GWAS; GAD-7; Генерализованное тревожное расстройство

Тревожные расстройства — наиболее распространенные психические заболевания, но генетические причины тревожности остаются менее изученными по сравнению с депрессией или шизофренией. Большинство предыдущих полногеномных поисков ассоциаций (GWAS) были ограничены клиническими случаями, что сужало фенотипический спектр. Исследователи из Психиатрического геномного консорциума провели крупнейший на сегодняшний день метаанализ GWAS-исследований генерализованного тревожного расстройства, ориентируясь на тяжесть симптомов, а не их наличие или отсутствие.

Авторы изучили данные 693869 человек европейского происхождения из 14 когорт, для которых были доступны результаты теста тревожности (GAD-7). Идентифицировано 80 независимых значимых вариантов в 74 локусах, 39 из которых ранее не ассоциировались с тревожностью. Наиболее сильный сигнал получен для межгенного локуса на хромосоме 1 и интронного варианта в гене *PCLO* на хромосоме 7 — белка, регулирующего пресинаптическую структуру и высвобождение нейротрансмиттеров.



График, основанный на метаанализе общегеномных ассоциаций тяжести симптомов генерализованной тревоги.

Наследуемость симптомов тревожности составила 5,9%, что ниже, чем при анализе клинических случаев, но ожидаемо для количественного фенотипа. Также наблюдались генетические корреляции с другими психоневрологическими заболеваниями. Ген-ориентированный анализ (MAGMA) выделил 197 генов, включая *PCLO*, *SORCS3* (регуляция глутаматных рецепторов) и *CRHR1* (ключевой регулятор стресс-ответа). Среди обогащенных биологических путей преобладали гены, связанные с синаптической мембраной, аксоногенезом и нейрогенезом. Наибольшая экспрессия генов отмечена в коре головного мозга, гипофизе и префронтальной коре.

Полученные данные подчеркивают роль синаптической дисфункции в патогенезе тревожности и открывают возможности для перепрофилирования лекарственных средств.

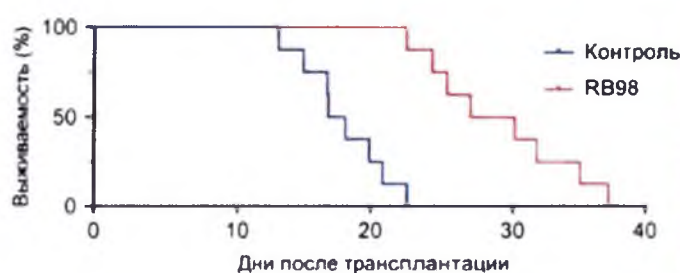
Первоисточник:

Skelton M. et al., Genome-wide meta-analysis of quantitatively measured generalized anxiety symptoms in individuals of European ancestry, *Nature Human Behaviour*, № 2026/DOI: 10.1038/s41562-026-02476-7

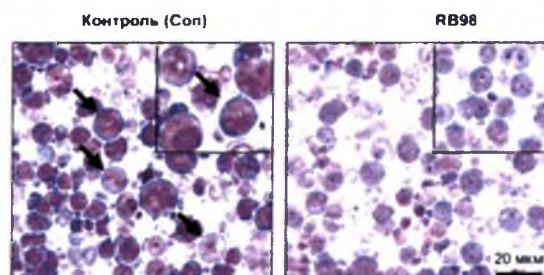
Таргетирование RBPMS как подход к терапии при остром миелоидном лейкозе

Ключевые слова: Таргетная терапия; RBPMS; Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остается заболеванием с высоким риском рецидива, что связано с сохранением лейкоз-индуцирующих клеток. В работе китайских ученых исследуется роль РНК-связывающего белка RBPMS в поддержании стволовых свойств AML-клеток и оценивается возможность его фармакологического ингибирования.



Выживаемость мышей при лечении с RB98 по сравнению с контролем



Цитологические препараты селезенки контрольных мышей и мышей на последней стадии лечения. Стрелками указаны бластные лейкозные клетки

Авторы показали, что ген *RBPMS* повышенно экспрессируется у пациентов с ОМЛ, а высокий уровень его экспрессии связан с худшей общей выживаемостью. При этом удаление *Rbpms* у мышей практически не нарушало нормальное кроветворение: основные популяции клеток крови, костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток сохранялись. В моделях ОМЛ потеря *Rbpms* замедляла развитие заболевания, снижала лейкозную нагрузку и увеличивала выживаемость животных.

RBPMS связан с регуляцией оси FOXO1. RBPMS распознает специфические мотивы в мРНК *FOXO1* через RRM-домен и привлекает m6A-считывающий белок IGF2BP3. Это приводит к увеличению уровня белка FOXO1. Далее FOXO1 активирует транскрипцию генов, связанных с гликолизом, что поддерживает метаболическую программу злокачественных клеток.

Отдельная часть работы посвящена малой молекуле RB98, ингибирующей RBPMS. В экспериментах на клеточных линиях RB98 подавляла рост лейкозных клеток и уменьшала лейкозную нагрузку. При этом выраженного повреждения нормального гемопоэза авторы не наблюдали.

RBPMS-регулируемый молекулярный каскад участвует в поддержании стволового состояния клеток и может быть перспективной мишенью при разработке новых терапевтических подходов. Наиболее значимым результатом является уточнение роли ингибитора RB98, который обладает потенциалом блокирования проявлений лейкозного фенотипа при относительном сохранении нормального кроветворения.

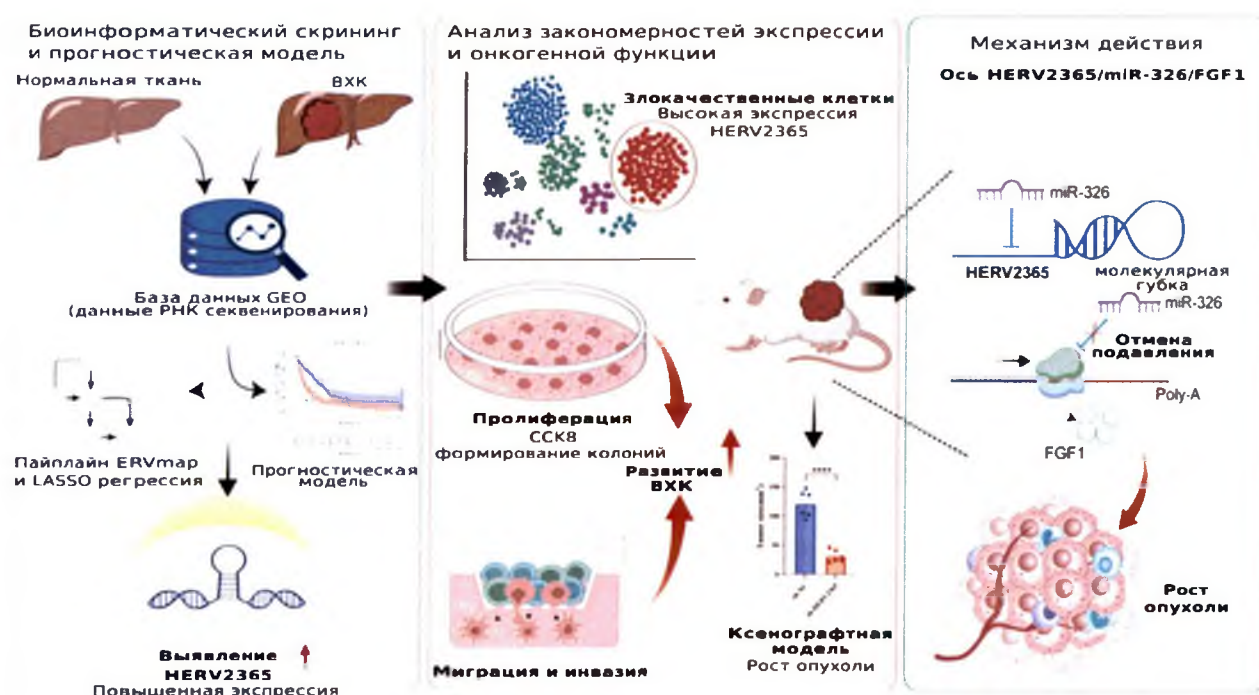
Первоисточник:

Ping Liu et al., Targeting RBPMS selectively eliminates FOXO1-mediated stem cell signatures in mouse models of acute myeloid leukemia, Science Translational Medicine, № 18, стр. eadv8951/DOI: DOI: 10.1126/scitranslmed.adv8951

HERV2365 повышает экспрессию *FGF1* за счет взаимодействия с *miR-326* и способствует прогрессии внутрипеченочной холангиокарциномы

Ключевые слова: Мобильные элементы генома; ЗНО

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВХК) — это агрессивная форма первичного рака печени. Хотя эндогенные ретровирусы человека играют роль в развитии ряда злокачественных новообразований, роль этих элементов в развитии ВХК оставалась неясной.



На основании данных секвенирования тотальной РНК и РНК единичных клеток образцов ВХК и прилежащих нормальных тканей исследователи из Китая обнаружили элемент HERV2365, который был гиперэкспрессирован в опухолевых образцах, а также оказался специфичен для злокачественных клеток и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Роль HERV2365 в онкогенезе ВХК была подтверждена при помощи нокдауна и гиперэкспрессии в клеточных линиях ВХК, а также на основе ксенографтных моделей опухоли. Исследователи показали, что HERV2365 регулирует уровень экспрессии *FGF1*, поскольку HERV2365 может выступать как конкурирующая эндогенная РНК для *miR-326*, которая является регулятором *FGF1* и обладает иммуносупрессивными свойствами.

HERV2365 показан как негативный прогностический маркер при ВХК, регулирующий ось *miR-326*/*FGF1*, а также как потенциальная терапевтическая мишень.

Первоисточник:

Y. Zhong, X. Jiang, F. Wang et al, HERV2365 upregulates FGF1 expression by sponging *miR-326* to promote the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma, *iScience*, № 29 (6)/ DOI: 10.1016/j.isci.2026.115852

Большинство современных методов профилирования тканей человека, по результатам которых сформированы Human Protein Atlas и GTEx, опираются главным образом на транскриптомные и иммуногистохимические данные, тогда как уровень мРНК лишь умеренно коррелирует с реальным содержанием белков — основных функциональных молекул клетки. Возникает вопрос: можно ли построить единую количественную протеомную карту всего организма — от эмбриона до опухоли — и использовать ее для перепрофилирования существующих лекарств и поиска новых терапевтических мишеней?

The image is a composite of several diagrams related to the development of the digestive system:

- Human Torso:** A central illustration of a human torso with internal organs highlighted in red. Labels with arrows point to the **Lung**, **Stomach**, **Small intestine**, **Kidney**, and **Pancreas**.
- Lung:** A diagram showing a cross-section of a lung bud. It labels **471 cell** (blue) and **472 cell** (red). To the right, a box lists **ASIP** (blue arrow) and **SOX9A2** (red arrow).
- Stomach:** A box containing **LIFR** (blue) and **GKN1** (blue).
- Small intestine:** A box containing **ASIP** (blue) and **PLS1** (blue).
- Kidney:** A box containing **OSR1** (blue), **SBK1** (blue), and **POK1** (blue).
- Pancreas:** A section titled "Class pancreatic enzymes" containing a network diagram. The nodes are **CPN1**, **PNLIP**, **CTRC**, **DEL2A**, **CPN2**, and **CPN1**. A box to the right shows a diagram of a pancreas.
- Transcription factors:** A box listing **TFAP2**, **SOX9**, **POU1F1**, and **NR2F1**.
- Proteases:** A box listing **KLK2**.

Первоисточник:

19

Выявлено два субтипа аутизма на основе кросс-видового анализа функциональной связности мозга

Ключевые слова: Гипоконнективность; Гиперконнективность; Синаптическая дисфункция; Аутизм; фМРТ

Аутизм — клинически гетерогенное расстройство, и предполагается, что эта гетерогенность отражает различия в биологических механизмах. Однако прямых доказательств этой связи до сих пор не было. Исследователи из Италии, Швейцарии, США и других стран применили кросс-видовой подход с использованием функциональной МРТ, чтобы выяснить, можно ли разделить аутизм на биологически обоснованные субтипы на основе паттернов нарушения связности мозга.



Сначала они проанализировали данные фМРТ 20 различных мышиных моделей аутизма, моделирующих разные генетические мутации и иммунные нарушения. Оказалось, что нарушения связности у этих моделей четко делятся на два доминирующих субтипа: гипоконнективный (преобладает снижение связности) и гиперконнективный (преобладает усиление связности). Гипоконнективный субтип был ассоциирован с обогащением синаптических путей (белки синапсов, передача через химические синапсы, MAPK-сигналинг), а гиперконнективный — с иммунными путями (цитокиновый сигналинг, врожденный и адаптивный иммунитет) и транскрипционной регуляцией.

Исследователи применили эти данные к человеческой фМРТ-выборке: 940 человек с идиопатическим аутизмом и 1036 нейротипичных контролей из 38 датасетов

(в основном ABIDE). Используя эволюционно консервативные регионы мозга, они идентифицировали те же два субтипа — гипоконнективный (7,9% выборки) и гиперконнективный (17,2%). Гипоконнективный субтип характеризовался снижением связности между соматомоторной и темпоропариетальной сетями, тогда как гиперконнективный — усилением подкорково-корковых связей и снижением кортико-кортикальных связей. Пациенты с гиперконнективным субтипом имели более высокие баллы по шкале ADOS (социальное взаимодействие) по сравнению с гипоконнективным. Генная декодировка человеческих фМРТ-карт показала, что гипоконнективный субтип ассоциирован с синаптическими путями, а гиперконнективный — с иммунными, что в точности воспроизводит результаты, полученные на мышах.

Работа демонстрирует, что гетерогенность фМРТ-связности при аутизме действительно отражает биологическую гетерогенность, и предлагает эмпирический подход к биологическому субтипированию аутизма.

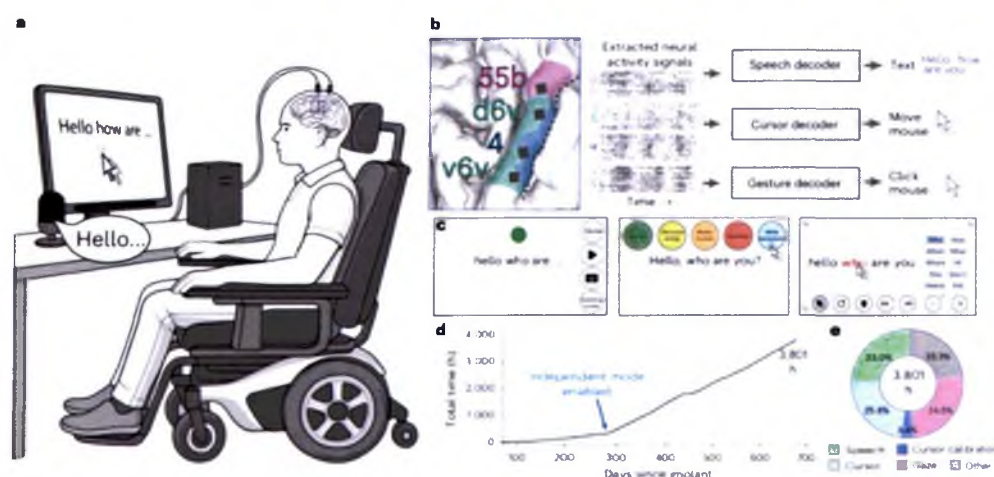
Первоисточник:

Pagani M., Zerbi V., Gini S. et al., Autism subtypes identified using cross-species functional connectivity analyses., Nature Neuroscience, № 2026/DOI: 10.1038/s41593-026-02287-z

Нейроинтерфейс для реализации речи и управления курсором на экране монитора

Ключевые слова: Нейроинтерфейс; Паралич; Боковой амиотрофический склероз

Недавние исследования показали, что возможно создать нейроинтерфейс, который интегрирован в кору головного мозга, что позволяет воспроизводить речь и контролировать курсор на экране монитора пациентам с тяжелыми формами паралича или иных сенсомоторных патологий. Однако до сих пор было непонятно, обладают ли подобные устройства двумя критически важными характеристиками. Во-первых, пациент должен быть способен использовать такой нейроинтерфейс дома в одиночку, без помощи исследователей, во-вторых, необходимо, чтобы нейроинтерфейс на протяжении долгого времени надежно и постоянно декодировал сигналы нервной ткани в речь и движения курсора, без сбоев и пауз.



Ученые из США описали независимое и практически ежедневное мультимодальное использование такого нейроинтерфейса пациентом с диагностированным параличом и расстройством артикуляции, развившимся в результате бокового амиотрофического склероза. Примерно два года пациент использовал нейроинтерфейс дома, общее время работы с устройством составило свыше 3800 часов при отсутствии рядом исследователя, который мог бы поддерживать общение пациента с его семьей и друзьями. Пациент независимо контролировал собственный персональный компьютер, а также осуществлял на нем удаленную работу в течение полного рабочего дня. В ходе общения пациент успешно произнес 183060 предложений, объем произнесенной речи составил 1960163 слова со скоростью 56 слов в минуту. Он отметил, что 92% его предложений были удовлетворительно расшифрованы программным обеспечением его нейроинтерфейса. В ходе формальной оценки работоспособности, когда пациента попросили сказать слова, появляющиеся на дисплее, предпринимаемые попытки речи были расшифрованы с 99% точностью, реализованный словарный запас пациента составил 125000 слов. Пациент также использовал нейроинтерфейс как устройство доступа к клавиатуре и курсору, что позволило ему общаться через текстовые записи, электронную почту и использовать в своих повседневных целях интернет.

Описываемый случай является критически важным шагом на пути внедрения технологий поддержки качества повседневной жизни в домашний быт пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями.

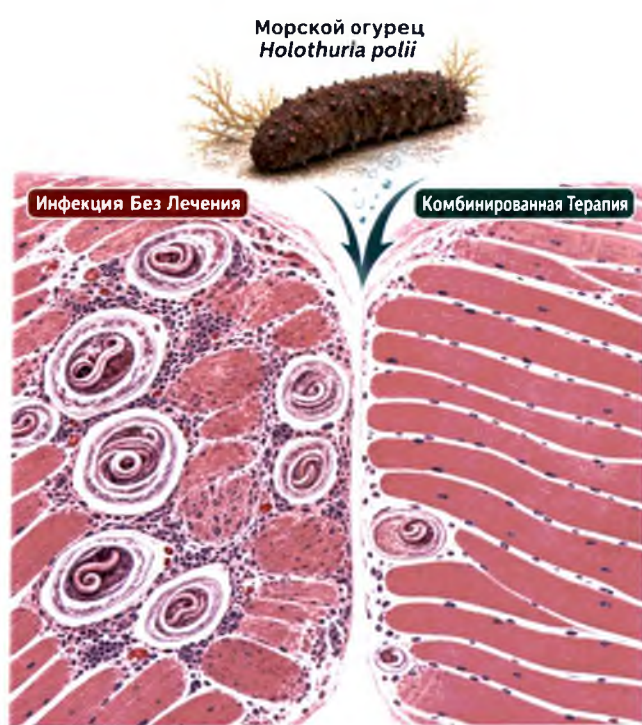
Первоисточник:

Nicholas S Card, Tyler Singer-Clark, Hamza Peracha et. al, Long-term independent use of an intracortical brain-computer interface for speech and cursor control, Nature Medicine, № Online, ahead of print, стр. 1-7/DOI: 10.1038/s41591-026-04414-6

Экстракт морского огурца ослабляет повреждение мышц при трихинеллезе

Ключевые слова: Трихинеллез; Гистология; Иммуногистохимия; Скелетные мышцы

Трихинеллез — алиментарная паразитарная инфекция, при которой личинки *Trichinella spiralis* мигрируют в скелетные мышцы и длительно сохраняются там, инкапсулируясь и вызывая воспаление, повреждение мышечных волокон, ангиогенез. Хотя альбендазол остается основным препаратом для лечения трихинеллеза, его эффективность против инкапсулированных личинок ограничена.



Скелетная мышца при трихинеллёзе:
слева без лечения, справа после комбинированной терапии
альбендазолом и экстрактом морского огурца *Holothuria polii*

Египетские исследователи оценили, может ли экстракт морского огурца *Holothuria polii* усилить терапевтический эффект при экспериментальном трихинеллезе у мышей. Для *H. polii* уже были описаны противопаразитарные и противовоспалительные свойства. Животных распределили на группы без лечения, с альбендазолом, с экстрактом *H. polii* и с комбинированной терапией. Авторы подсчитывали число инкапсулированных личинок и изучали морфологию скелетных мышц, включая иммуногистохимическое выявление COX-2 и VEGF.

У инфицированных животных без лечения наблюдали выраженные воспалительные изменения и повреждение мышечных волокон. Применение экстракта *H. polii* уменьшало паразитарную нагрузку и ослабляло патологические изменения, а наиболее заметный эффект наблюдался при сочетании с альбендазолом. Иммуногистохимическое исследование показало снижение экспрессии COX-2 и VEGF в мышцах, что отражает уменьшение воспалительного и ангиогенного ответа.

Работа показывает, что природные соединения морских беспозвоночных могут рассматриваться как вспомогательные средства при лечении трихинеллеза. Для практического применения необходимы дальнейшие исследования в области состава экстракта, его стандартизации и безопасности.

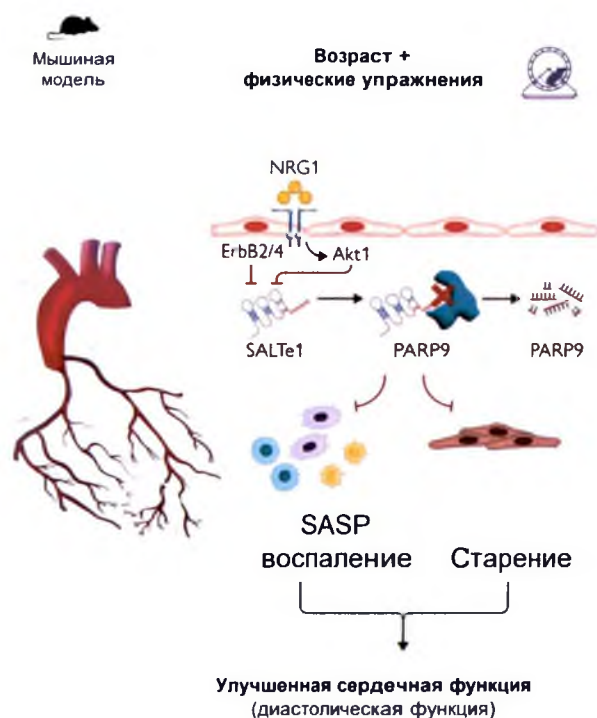
Первоисточник:

El-Saidy S.A., Sabry A., El-Khodary G.M. et al., Assessment of the therapeutic efficacy of *Holothuria polii* extract during the muscular phase of *Trichinella spiralis* infection in albino mice, . Scientific Reports. 2026, № 16, стр. 20567/DOI: 10.1038/s41598-026-60075-y

днРНК SALTel способствует старению микрососудов и возрастной сердечной дисфункции

Ключевые слова: SALTel; Сердечная дисфункция

Микроваскулярное старение — ключевой фактор возрастного снижения сердечной функции. Физические упражнения эффективно противодействуют этим изменениям, однако молекулярные посредники их защитного действия оставались неизвестны.



Ученые идентифицировали длинную некодирующую РНК (днРНК) SALTel, которая активируется в эндотелиальных клетках микрососудов сердца при старении и подавляется физической нагрузкой, и установили ее причинную роль в развитии возрастной сердечной дисфункции.

У 20-месячных мышей экспрессия SALTel в сердце значительно выше, чем у молодых, а восемь недель бега снижали ее уровень до молодого. У пациентов с дилатационной, гипертрофической и ишемической кардиомиопатией уровень SALTel также был повышен. Гиперэкспрессия SALTel в эндотелии сердца молодых мышей индуцировала старение эндотелиальных клеток, снижала плотность капилляров, нарушала перфузию и ухудшала диастолическую функцию. Напротив, системное ингибирование SALTel антисмысловыми олигонуклеотидами восстанавливало капиллярную сеть и перфузию, а также нормализовало диастолические показатели до уровня молодых животных.

SALTel локализована в ядре и физически связывается с мРНК PARP9, защищая ее от деградации, что повышает уровень белка PARP9, который индуцирует воспалительные и сенесцентные программы в эндотелии. Физические упражнения снижают SALTel через миокин NRG1: NRG1, уровень которого растет в сердце при нагрузках, через рецепторы ErbB2/4 и сигнальный путь Akt1 подавляет экспрессию SALTel.

Снижение экспрессии SALTel после удаления сенесцентных клеток физетином, сопровождающееся улучшением сердечной функции, подтверждает, что высокий уровень SALTel связан именно со стареющими эндотелиоцитами.

Работа впервые устанавливает причинную роль эндотелиального старения в возрастной сердечной недостаточности и идентифицирует SALTel как перспективную терапевтическую мишень.

Первоисточник:

Haobo Li et. al., Long noncoding RNA SALTel, microvascular ageing, and cardiac dysfunction, European Heart Journal/DOI: 10.1093/eurheartj/ehag356