МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д.3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
Тел.: +7 (495) 628-44-53, факс: +7 (495) 628-50-58

13.05.2026 № 27-0/И/2-8469
На № _____ от _____

Руководителям научных организаций, образовательных организаций высшего образования и дополнительного профессионального образования, подведомственных Минздраву России

Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет для использования в работе информационные дайджесты за февраль и март 2026 года «Новости науки и медицины 02/2026» и «Новости науки и медицины 03/2026», подготовленные ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Приложение: на 54 л. в 1 экз.

Подлинник электронного документа, подписанного ЭП, хранится в системе электронного документооборота Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП

Сертификат: 720EB43699947E1F12113AEF1DE0767C
Кому выдан: Семёнова Татьяна Владимировна
Действителен: с 11.03.2026 до 04.06.2027

Т.В. Семёнова

Исполнитель: Швера Милана Валерьевна, тел.:+7 (495) 627-24-00 доб. 2707
Электронная почта: pr.korobko@minzdrav.gov.ru

вх 1883
от 14.05.2026

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

02/2026

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• Клиническая платформа AI-MDT: интеграция CNN и LLM для поддержки принятия решений при диагностике рака легкого	3
БИОИНФОРМАТИКА	• Метод фенотипирования опухоли по аллель-специфическому числу копий в каждом клеточном клоне	4
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Вакцинация против ветряной оспы замедляет биологическое старение	5
	• днРНК Gm44981 подавляет старение мезангиальных клеток и старение почек	6
ВИРУСОЛОГИЯ	• Сферические вирусы становятся асимметричными ради заражения организма	7
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Муковисцидоз защищает людей от воспалительных заболеваний кишечника	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• CRISPR-Cas3 – перспективная система для терапевтического редактирования генома	9
ГИСТОЛОГИЯ	• Быстрое просветление тканей для интраоперационной онкодиагностики	10
	• Применение пробиотиков снижает выраженность повреждений миокарда при старении	11
	• Классификация опухолей кожи ВОЗ: ключевые обновления в пятом издании	12
ИММУНОЛОГИЯ	• Лаурилмальтозид защитил мышей от бактериальной инфекции	13
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	• Разработана платформа для репрограммирования клеток в иммунные с помощью комбинаций генов	14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Пембролизумаб, ленватиниб и сниженные дозы GEMOX в первой линии терапии распространенного рака желчных протоков: исследование II фазы	15
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Антимикробная активность промышленных и сельскохозяйственных химических соединений в отношении представителей кишечной микробиоты человека *in vitro*	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	• Роль G-квадруплексов в сперматогенезе	17
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Анализ мутационного ландшафта раскрывает новые механизмы колоректального полипоза	18
	• Агрессивность аденокарциномы легкого связана с активацией LINE-1	19
	• Поликлональное происхождение предраковых заболеваний толстого кишечника	20
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Иммунные клетки мозга могут объяснять половые различия при болезни Альцгеймера	21
	• Объяснена работа TMEM175	22
	• Проведено крупнейшее исследование нестабильности тандемных повторов	23

НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ

- Выявлена роль астроцитов в формировании памяти страха 24

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Защитный механизм ускоряет развитие гипергликемии и разрушает клетки поджелудочной железы 25

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Роль обонятельных рецепторов в аневризме аорты 26

Клиническая платформа AI-MDT: интеграция CNN и LLM для поддержки принятия решений при диагностике рака легкого

Ключевые слова: MDT; Искусственный интеллект; Машинное обучение; LLM; Рак легкого; CNN; Нейронные сети

Ранняя диагностика и выбор тактики лечения рака легкого требуют мультидисциплинарного подхода (MDT), однако традиционный формат коллегиальных обсуждений сталкивается с проблемами эффективности обработки данных и доступа к актуальным клиническим рекомендациям. Ученые из Китая представили платформу AI-MDT, призванную автоматизировать и улучшить процесс при помощи технологий искусственного интеллекта (ИИ). Ее цель — повысить качество диагностики и скорость принятия решений за счет интеграции данных и интеллектуальной аналитики.

Платформа использует машинное обучение для анализа мультимодальных данных: сверточные нейронные сети (CNN) выявляют легочные узелки на КТ-снимках, U-Net архитектуры выполняют 3D-реконструкцию легких, а ансамблевые модели классифицируют образования по степени риска. Для поддержки принятия решений применяются большие языковые модели (LLM), которые на основе актуальных клинических руководств формируют персонализированные рекомендации с объяснимой доказательной базой. Алгоритмы глубокого обучения также автоматически определяют стадию согласно международной классификации TNM (T (tumor) — размер первичной опухоли, N (nodus) — присутствие и количество пораженных регионарных лимфатических узлов, M (metastasis) — наличие отдаленных метастазов), объединяя данные визуализации и текстовые отчеты. За счет автоматизации подготовки данных и интеллектуальной аналитики время подготовки к консультациям сократилось, а эффективность работы MDT-команд возросла.

Внедрение платформы AI-MDT продемонстрировало повышение эффективности MDT-консультаций и сокращение временных затрат. Интеграция методов машинного обучения позволила не только автоматизировать рутинные задачи, но и обеспечить врачей персонализированными и доказательными рекомендациями на основе анализа данных. Платформа открывает новые возможности для точной диагностики и лечения рака легкого, представляя собой пример успешного применения ИИ в клинической практике.

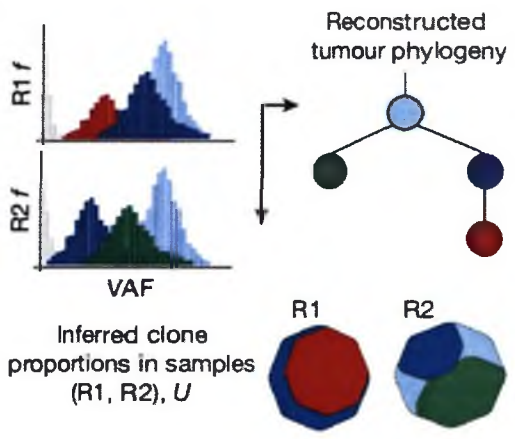
Первоисточник:

Yunyou Liu, Fei Wang, Peng Wang, Zhen Zhou, Hongqian Wang, Jingyao Li, Yang Qiu, Haidong Wang, Siwei Miao, AI-MDT: an automatic and intelligent multidisciplinary team consultations platform for lung cancer diagnosis, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, № 152(1):32, стр. 1-15/DOI: https://doi.org/10.1007/s00432-025-06413-5

Метод фенотипирования опухоли по аллель-специфическому числу копий в каждом клеточном клоне

Ключевые слова: Клональная эволюция; Нестабильность генома; Метастазирование

Геномная нестабильность, включающая в себя мутационный процесс и хромосомную нестабильность, является ключевым драйвером онкогенеза. Хромосомная нестабильность — это потеря или приобретение (изменение числа копий) хромосом или их участков дочерними поколениями делящихся клеток. Впервые разработан вычислительный метод аллель-специфического анализа числа копий, который также позволяет установить последовательность актов амплификации в каждом отдельно взятом клоне клеток опухоли.



Ученые из Великобритании разработали алгоритм, который требует на вход следующие данные: оценочные парциальные значения числа копий по аллелям в совокупности всех клеток образца, данные о клональном составе каждого образца, филогенетическое дерево клонов каждого образца. На основе этих данных алгоритм воспроизводит эволюцию изменения числа копий для каждого отдельно взятого клона в образце. Источником этих данных служит секвенирование тотальной ДНК, выделенной из образцов опухоли.

С помощью данного метода было показано, что для клонов клеток рака легкого, диссеминирующих и образующих метастазы, характерна более выраженная хромосомная нестабильность, чем для клонов недиссеминирующих клеток. При этом в случае поликлональных метастазов число предшествующих актов изменения числа копий существенно выше, чем для моноклональных метастазов. Также было показано, что большой разброс клонов в опухоли по числу копий ассоциирован с худшей выживаемостью без прогрессирования заболевания у пациентов с раком легкого.

Главный недостаток метода — сложная предобработка данных, результат работы алгоритма зависит от качества предварительного анализа. Тем не менее метод полезен для изучения эволюции опухоли и процесса ее перехода к более агрессивному, метастатическому фенотипу.

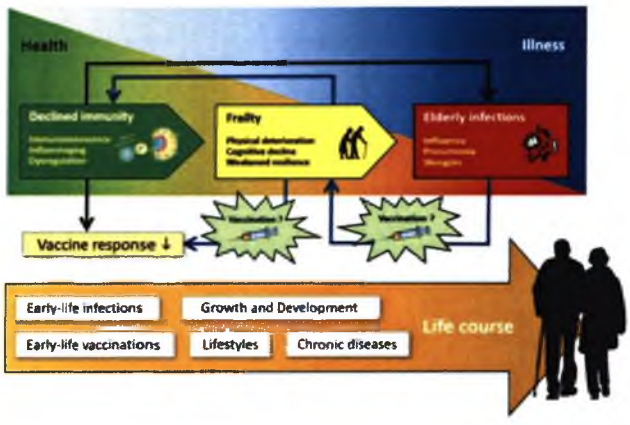
Первоисточник:

Pawlik P., Grigoriadis K., Bunkum A. et al., Clone copy number diversity is linked to survival in lung cancer, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09398-w

Вакцинация против ветряной оспы замедляет биологическое старение

Ключевые слова: Varicella zoster; Вакцинация; Воспаление; Старение; Ветряная оспа

Проведение вакцинации у взрослых может выходить за рамки простой профилактики инфекций и влиять на фундаментальные процессы, в частности на старение. Для вакцины против ветряной оспы (*Varicella zoster*) есть данные о связи с потенциальным снижением риска возрастных заболеваний, таких как деменция. Однако пути непосредственного влияния вакцинации на механизмы старения оставались до недавнего времени малоизученным.



Исследователи из Университета Южной Калифорнии (США) провели анализ данных 3884 взрослых в возрасте 70 лет и старше из когорты Health and Retirement Study. Измерение биомаркеров венозной крови, проточной цитометрии и физических параметров позволило оценить семь ключевых составляющих старения: воспаление, врожденный и адаптивный иммунитет, сердечно-сосудистую гемодинамику, нейродегенерацию, а также эпигенетическое и транскриптомное старение. Помимо этого, был рассчитан интегральный показатель биологического возраста. Удалось обнаружить ассоциацию вакцинации с более низким интегральным показателем старения, что говорит о потенциальном влиянии на несколько систем организма. У вакцинированных лиц были ниже показатели системного воспаления, наблюдалось более медленное эпигенетическое и транскриптомное старение. Также вакцинация была связана с более высокими (то есть худшими) показателями адаптивного иммунитета. Этот результат, возможно, отражает сложность интерпретации иммунного профиля пожилых людей и может указывать как на нормальный иммунный ответ на вакцину, так и на особенности иммунного старения, требующие дальнейшего изучения.

Наиболее выраженное замедление эпигенетического и транскриптомного старения, как и улучшение интегрального показателя, наблюдалось в первые три года после вакцинации. При этом положительные эффекты проявлялись и спустя более длительный срок. Улучшения в показателях воспаления и врожденного иммунитета, напротив, отмечались преимущественно в группе, вакцинированной более четырех лет назад, что может указывать на отсроченное или кумулятивное влияние.

Одним из предполагаемых механизмов наблюдаемых эффектов является подавление реактивации латентного вируса ветряной оспы, которое в противном случае могло бы провоцировать хроническую иммунную активацию и воспаление. Также вакцина может оказывать влияние через индукцию долгосрочного функционального и эпигенетического репрограммирования клеток врожденной иммунной системы.

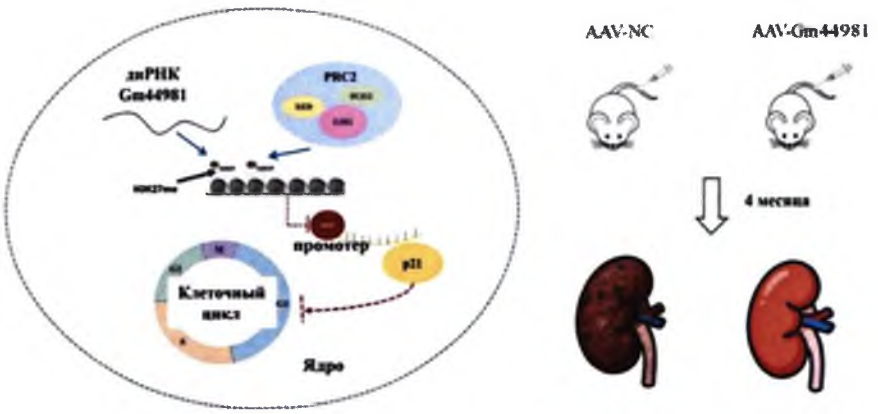
Первоисточник:

Jung Ki Kim, Eileen M Crimmins, Association between shingles vaccination and slower biological aging: Evidence from a U.S. population-based cohort study, The Journals of Gerontology: Series A, № 2026, стр. glag008/DOI: https://doi.org/10.1093/gerona/glag008

днРНК Gm44981 подавляет старение мезангиальных клеток и старение почек

Ключевые слова: днРНК; Транскриптом; Мезангиальные клетки; ХБП

Старение почек сопровождается структурными и функциональными изменениями, включая утолщение базальной мембраны клубочков и экспансию мезангиального матрикса, что повышает риск острого повреждения почек и хронической болезни почек (ХБП). Клеточное старение мезангиальных клеток (МК) играет ключевую роль в этих процессах. Длинные некодирующие РНК (днРНК) вовлечены в регуляцию старения различных органов, однако их роль в старении почек, в частности МК, остается малоизученной.



Ученые из Китая провели полногеномный транскриптомный анализ ткани почек молодых (3 месяца) и старых (24 месяца) мышей и идентифицировали днРНК *Gm44981*, экспрессия которой была значительно снижена в стареющих почках. Методом FISH было показано, что *Gm44981* локализуется преимущественно в ядре мезангиальных клеток клубочков. В экспериментах *in vitro* на клеточной линии мезангиальных клеток мыши подавление экспрессии *Gm44981* ускоряло клеточное старение, а ее избыточная экспрессия, напротив, подавляла его. Удалось установить, что *Gm44981*, находясь в ядре, связывается с ферментом EZH2 (каталитической субъединицей комплекса PRC2) и направляет его в промоторную область гена *Cdkn1a*, что приводит к повышению уровня репрессивной эпигенетической метки H3K27me3 и, как следствие, к подавлению транскрипции *p21* (ключевой маркер и индуктор старения). Использование ингибитора EZH2 (GSK126) отменило эффект *Gm44981*, подтвердив специфичность этого механизма. Снижение экспрессии *p21*, в свою очередь, снимало блок с Cdk2, способствуя пролиферации клеток и прохождению ими G1/S фазы клеточного цикла. В экспериментах *in vivo* на мышах с фенотипом ускоренного старения, которым вводили AAV-Gm44981, восстановление уровня экспрессии *Gm44981* в почках смягчало выраженность гистологических признаков старения: снижалась мезангиальная пролиферация, сокращался фиброз, уменьшалось отложение коллагена.

***Gm44981* — новый эндогенный эпигенетический модификатор, поддерживающий "молодое" состояние хроматина в мезангиальных клетках. Стратегии, направленные на восстановление экспрессии *Gm44981* (например, с помощью AAV-векторов), могут стать основой для терапии, замедляющей старение почек. Помимо физиологического старения, ось *Gm44981-EZH2-p21* может быть общей молекулярной мишенью для лечения различных ХБП, включая диабетическую нефропатию, где мезангиальная патология и активация p21 играют ключевую роль.**

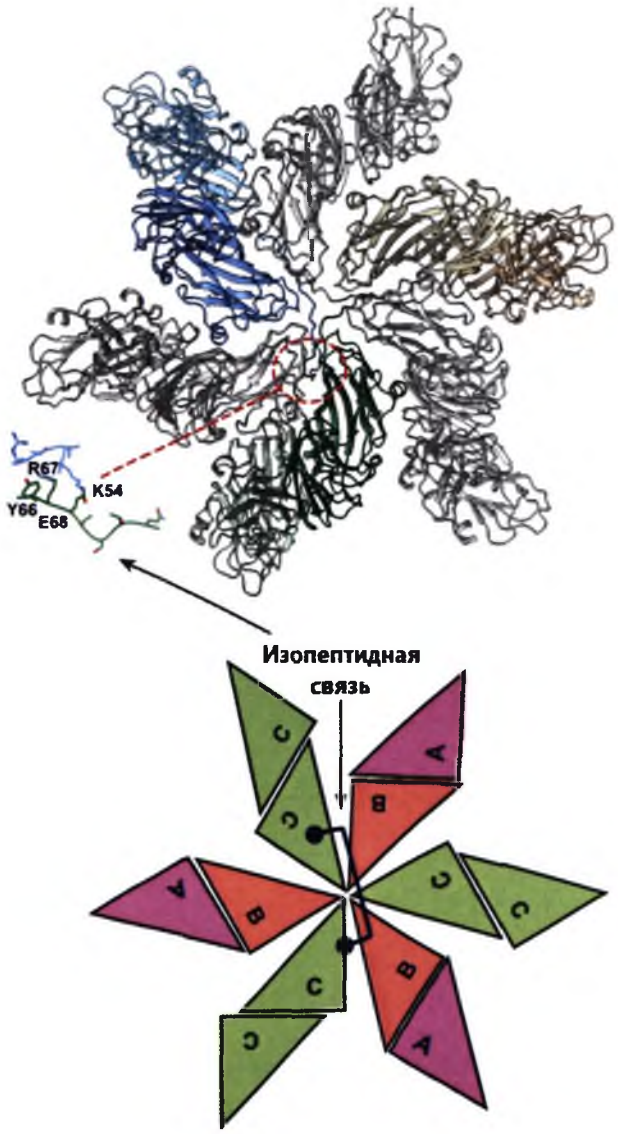
Первоисточник:

Jie Li et al., LncRNA Gm44981 modulates.../DOI: 10.1080/0886022X.2026.2628471

Сферические вирусы становятся асимметричными ради заражения организма

Ключевые слова: Вирусный капсид; Процесс заражения; РНК-геном

Сферические вирусы, несмотря на свою внешнюю симметрию, требуют наличия асимметричных элементов для успешного инфицирования, в частности для направленного выхода геномной РНК в клетку-хозяина. Однако то, как эти асимметричные точки выхода встроены в четвертичную структуру вириона, долгое время оставалось неизвестным.



Ученые из США на примере вируса морщинистости репы впервые раскрыли молекулярную основу направленного выхода РНК-генома из икосаэдрических вирусов. Несмотря на внешнюю симметрию, внутри капсида этих вирусов существует критически важная асимметрия.

Исследователи сымитировали условия внутри зараженной клетки, изменив кислотность среды, что заставило вирусную частицу запустить процесс подготовки к выбросу РНК. Комбинация методов cryo-EM и масс-спектрометрии (HDXMS) показала, что асимметрия создается единственной межцепочечной связью между остатками глутаминовой кислоты и лизина в белках оболочки. Эта сшивка смещает центр тяжести частицы, создавая неравномерное распределение давления, и служит якорем, который притягивает и удерживает вирусную РНК преимущественно на одной половине капсида.

В процессе заражения, когда вирусная частица начинает разбираться, эта изопептидная связь остается стабильной и создает направленную силу, которая выталкивает генетический материал не случайным образом, а строго через определенное, заранее заданное отверстие в капсиде. Это обеспечивает вирусу высокоэффективный и быстрый старт инфекционного процесса.

Результаты исследования могут быть полезны для разработки препаратов против вирусов, имеющих икосаэдрическую форму, например, вируса полиомиелита и энтеровирусов. Также открытие может помочь в создании наноконтейнеров для лекарств, которые будут высвобождать содержимое прицельно, а не случайно.

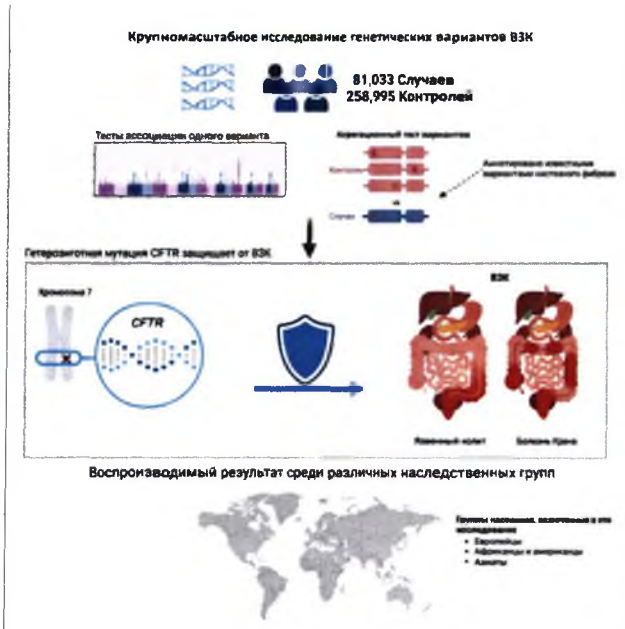
Первоисточник:

Sean M. Braet et al., Asymmetric isopeptide bond steers directional genomic RNA egress from icosahedral virus., Sci. Adv., № 11, стр. eady4104/DOI: 10.1126/sciadv.ady4104

Муковисцидоз защищает людей от воспалительных заболеваний кишечника

Ключевые слова: CFTR; Муковисцидоз; ВЗК

От воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) страдают миллионы людей во всем мире. Такие заболевания, как болезнь Крона и язвенный колит, значительно снижают качество жизни пациентов. Несмотря на достижения в области разработки противовоспалительных препаратов, существующие методы лечения часто имеют ограниченную эффективность и серьезные побочные эффекты. Исследователи активно ищут новые терапевтические мишени, изучая редкие генетические варианты, которые могут указать на перспективные направления лечения сложных заболеваний.



Американо-британским коллективом было проведено масштабное исследование экзома 38558 пациентов с ВЗК и 66945 контрольных субъектов европейского происхождения на этапе обнаружения вариантов, а также 42475 пациентов и 192050 контрольных субъектов различного происхождения на этапе проверки результатов. Авторы обнаружили, что генетические варианты, вызывающие муковисцидоз (дефекты гена *CFTR*), оказывают защитный эффект против ВЗК. Наиболее значимый результат был получен для варианта deltaF508 ($p=8,96E^{-11}$), а агрегационный тест вариантов показал, что вызывающие муковисцидоз мутации в совокупности снижают восприимчивость к ВЗК ($p=3,9E^{-07}$). В работе также установлено, что для анализа редких вариантов клинические аннотации более надежны, чем алгоритмические модели предсказания функциональных последствий мутаций.

Полученные результаты демонстрируют возможность разработки селективных, тканеспецифичных модуляторов *CFTR* в качестве инновационного терапевтического подхода к лечению воспалительных заболеваний кишечника. Это исследование подчеркивает актуальность изучения генетических вариантов как источника данных для создания более эффективных и безопасных методов лечения сложных полигенных заболеваний.

Первоисточник:

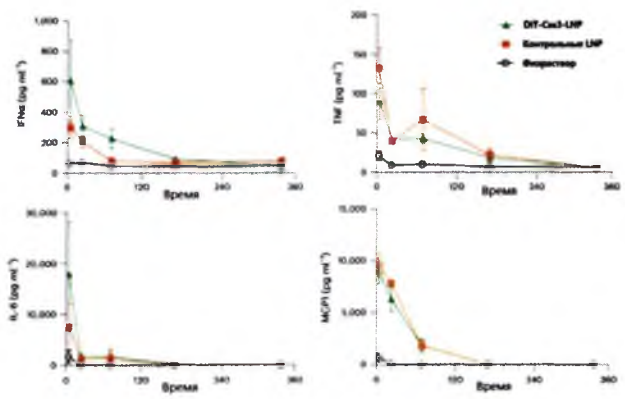
Yu, Mingrui et al., Cystic fibrosis risk variants confer protection against inflammatory bowel disease, Cell Genomics, № 6, стр. Issue 2, 101071/DOI: DOI: 10.1016/j.xgen.2025.101071

CRISPR-Cas3 – перспективная система для терапевтического редактирования генома

Ключевые слова: TTR-амилоидоз; TTR; Cas3; Редактирование генома; CRISPR

Система CRISPR-Cas9 произвела революцию в биомедицине, открыв путь для редактирования генома *in vivo*. Однако ключевым ограничением Cas9 остается механизм репарации двуцепочечных разрывов ДНК, который часто приводит к коротким вставкам или делециям. В ряде случаев это может вызывать мутации со сдвигом рамки считывания (in-frame), потенциально сохраняющие частичную функцию белка, что недопустимо для терапии доминантных заболеваний. Система CRISPR-Cas3, в свою очередь, способна вызывать протяженные делеции в ДНК, что снижает риск сохранения остаточной функции белка.

Международная группа исследователей оценила потенциал CRISPR-Cas3 для коррекции мутаций в гене *TTR*, вызывающих транстиретиновый амилоидоз (TTR-амилоидоз) — системное заболевание, при котором снижение выработки мутантного транстиретина в печени приносит терапевтическую пользу. Благодаря оптимизации направляющей РНК ученые достигли уровня редактирования 58,9± 0,5% *in vitro* в локусе *TTR*, индуцировав большие делеции, которые полностью подавляли экспрессию гена. В отличие от системы Cas9, которая создавала короткие вставки и делеции в нескольких нецелевых сайтах, Cas3 генерировала в основном направленные делеции протяженностью до 75 kb, без воспроизводимых нецелевых мутаций.



В экспериментах на мышах с гуманизированным экзоном *TTR* однократное внутривенное введение липидных наночастиц, содержащих химически модифицированные матричные РНК Cas3-комплекса и направляющую РНК, привело к редактированию 48,7±1,1% аллелей *TTR* в печени и снижению уровня сывороточного TTR на 80,1±4,6% через неделю после инъекции. При этом размер делеций *in vivo* был ограничен 21 kb. Редактирование с помощью Cas3 в мышиной модели снижало уровень сывороточного белка без образования in-frame мутаций, которые наблюдались при использовании Cas9. Кроме того, лечение Cas3 ослабляло отложение TTR в миокарде, ассоциированное с инфильтрацией макрофагов, — ключевой признак ранней патологии. Полногеномное секвенирование с короткими и длинными прочтениями подтвердило высокую специфичность Cas3: значимые нецелевые эффекты обнаружены не были, в то время как Cas9 индуцировала редкие делеции и инсерции в некодирующих регионах.

Исследование демонстрирует, что CRISPR-Cas3 является эффективной и специфичной системой для *in vivo* редактирования генома и предлагает альтернативный подход к терапии заболеваний, при которых требуется полное инактивирование гена, а риск образования функциональных мутантных белков нежелателен.

Первоисточник:

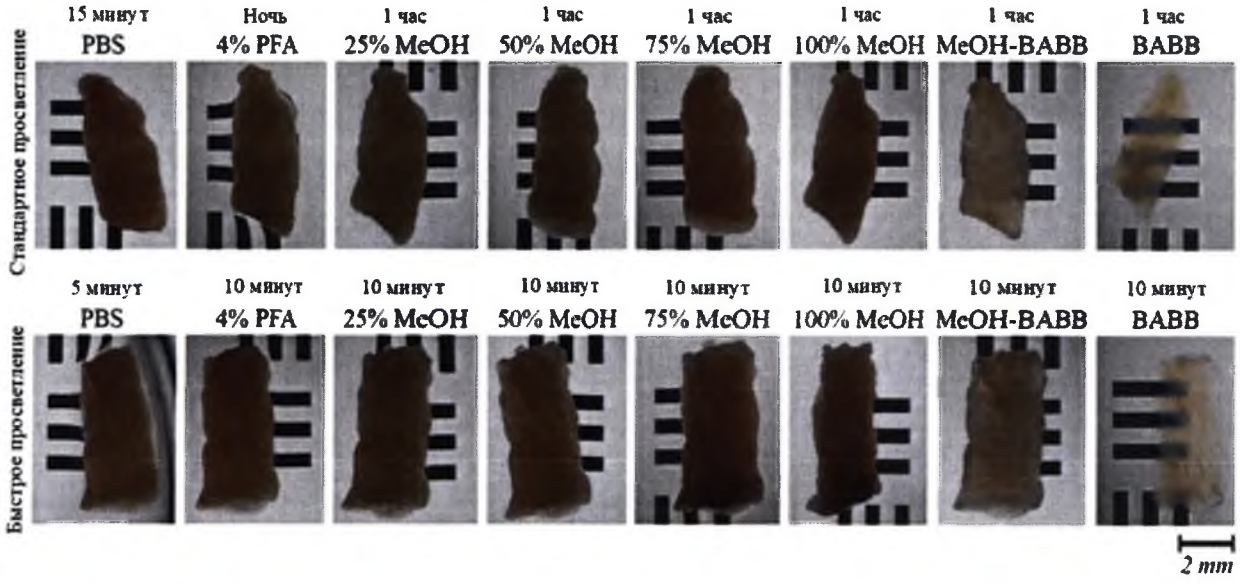
Ishida, S., Sato, Y., Chosa, K. et al., CRISPR–Cas3-based editing for targeted deletions in a mouse model of transthyretin amyloidosis, Nat Biotechnol/DOI: https://doi.org/10.1038/s41587-025-02949-6

Быстрое просветление тканей для интраоперационной онкодиагностики

Ключевые слова: Онкодиагностика; ЗНО; Флуоресцентная микроскопия; Гистотехника

При удалении новообразований иссечение стараются проводить с захватом свободных от опухоли тканей, что позволяет минимизировать риск рецидива. В последнее десятилетие отличные результаты в оценке края резекции показали хирургические операции под флуоресцентным контролем. В рамках данной методики пациент заранее получает конъюгированный с флуоресцентным красителем препарат, который связывается с опухолью. После иссечения новообразования чистоту края резекции оценивают с помощью флуоресцентных методов.

Учеными из Нидерландов опробован протокол быстрого просветления тканей для интраоперационной флуоресцентной диагностики. Образцы для исследования забирали от онкологических пациентов, получивших 15 мг цетуксимаба-IRDye800CW. На этапе гистотехники для ускорения проникновения используемых в просветлении ткани веществ применяли планетарный шейкер. Разработанный протокол позволил достигнуть прозрачности, сопоставимой с традиционным 24-часовым протоколом, приблизительно за 1 час. Удалось просветлить фрагменты ткани толщиной 4 мм, что существенно выше 100 мкм в ранее описанных быстрых методиках.



Более глубокое проникновение света в прозрачные ткани увеличивало светимость в 1,5 раза за счет возбуждения большего объема флуорофора. Обработанные таким способом образцы также были успешно использованы для стандартной гистологической оценки и иммуногистохимического исследования.

Установлено, что методика принципиально выполнима. Авторы также указывают, что особый интерес для дальнейших исследований представляют изучение распространения просветляющих агентов в тканях и определение точного минимального времени, необходимого для просветления специфических образцов.

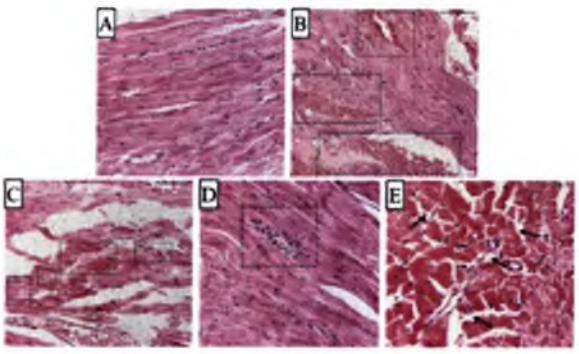
Первоисточник:

Fakhrolmobasheri, A., Nijboer, T.S., Keizers, B. et al., Compatibility of fast tissue clearing with targeted fluorescence imaging and pathology analysis using clinical head and neck cancer biopsies, Sci Rep, № 15, стр. 44268/DOI: 10.1038/s41598-025-27809-w

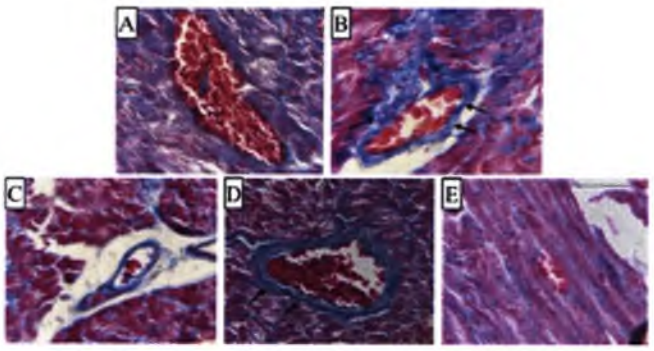
Применение пробиотиков снижает выраженность повреждений миокарда при старении

Ключевые слова: Пробиотики; Старение; Микробиом; Окислительный стресс

Окислительный стресс – один из центральных патогенетических механизмов повреждения миокарда при старении. Длительное повышение уровня активных форм кислорода приводит к структурной дезорганизации сердечной мышцы, воспалительной реакции и развитию интерстициального фиброза, что снижает сократительную функцию сердца. В последние годы активно обсуждается роль кишечной микробиоты и пробиотиков как системных модификаторов воспалительных и дегенеративных процессов, однако их влияние на морфологию миокарда при окислительном стрессе изучено недостаточно.



A – ткань миокарда в норме. B – *сосудистое полнокровие*. C – капиллярное полнокровие. D – воспаление и инфильтрация иммунными клетками. E – отёк (чёрные стрелки) и гипертрофия кардиомиоцитов (белые стрелки). Группа, не получающая терапию. Окрашивание: гематоксилин и эозин. Увеличение x400.



A – ткань миокарда в норме. Группа, получающая комбинированную терапию. B – *сосудистый фиброз* (чёрные стрелки) и интерстициальный фиброз (белые стрелки). Группа, не получающая терапию. C – низкая степени фиброза. Группа, получающая терапию *L. casei*. D – васкулярный фиброз (чёрные стрелки). Группа, получающая терапию *B. breve*. E – практически нормальная ткань миокарда. Группа, получающая комбинированную терапию. Окрашивание: трихром. Увеличение x1000.

Ученые из Ирана провели исследование на модели ускоренного старения у мышей: животным вводили D-галактозу, индуцируя окислительный стресс и структурные изменения сердца, сходные с возрастными повреждениями. Затем грызуны получали пробиотики *Lacticaseibacillus casei*, *Bifidobacterium breve* или их комбинацию в течение восьми недель. Методы оценки включали гистологическое исследование миокарда, биохимическую оценку маркеров окислительного стресса (малондиальдегида – MDA, глутатиона – GSH) и экспрессии генов, в частности *Sirt1*. На фоне пробиотической терапии в миокарде уменьшались воспалительные изменения, сохранялась архитектура кардиомиоцитов, снижалась степень фиброза. Кроме того, отмечалось повышение уровня GSH при снижении содержания MDA, а также повышение экспрессии гена *Sirt1*, что говорит об улучшении антиоксидантной защиты и увеличении устойчивости кардиомиоцитов к окислительным повреждениям. Комбинированное применение *L. casei* и *B. breve* показало более выраженный эффект по сравнению с монотерапией.

Применение пробиотиков в экспериментальной модели старения привело к снижению выраженности воспалительных и дегенеративных изменений миокарда. Полученные данные подчеркивают перспективность дальнейших исследований пробиотиков как основы потенциального вспомогательного подхода к профилактике структурных изменений сердечной мышцы при старении.

Первоисточник:

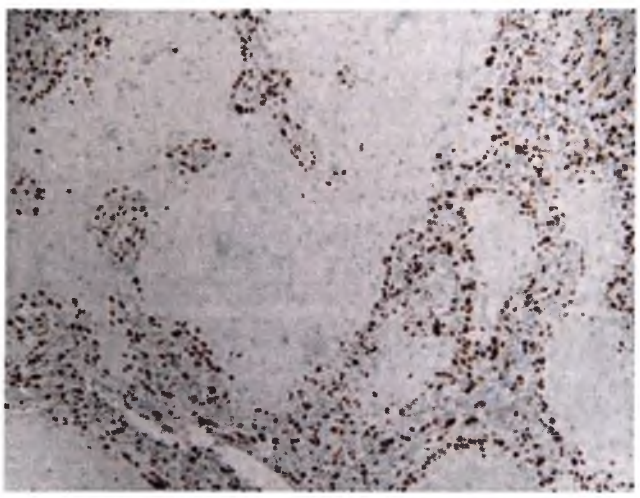
Hamzeh, O., Rostami-Mansoor, S., Feizi, F. et al., Probiotics intervention reduces oxidative stress-driven myocardial injury, Sci Rep, № 16, стр. 136/DOI: 10.1038/s41598-025-28955-x

Классификация опухолей кожи ВОЗ: ключевые обновления в пятом издании

Ключевые слова: Опухоли мягких тканей; Опухоли придатков кожи; Меланоцитарные опухоли; Кератиноцитарные опухоли

Высокая точность и надежность диагностики крайне важны для выбора верной стратегии терапии злокачественных новообразований (ЗНО). В связи с этим клиницисты, радиобиологи и молекулярные биологи активно работают над совершенствованием научной базы диагностических критериев и номенклатурой патологий. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подготовлено 5 издание Классификации опухолей кожи, содержащее важные изменения и добавления.

Кератиноцитарные/эпидермальные опухоли. Установлено, что иммуногистохимические (ИГХ) критерии позволяют выявить отличия кератоакантомы от фолликулярной формы плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) в большинстве случаев.



Аденосквамозная карцинома более не рассматривается в качестве подтипа ПКРК: по результатам анализа экспрессии генов ее рекомендовано относить к эккринным протоковым карциномам. ***Меланоцитарные опухоли.*** Новые молекулярно-генетические данные подтверждают необходимость разделения меланоцитарных опухолей на 9 групп в соответствии с концепцией патогенеза, введенных в 4 издании, и создают фундамент для углубленного изучения "меланоцитарных опухолей промежуточной стадии". Благодаря этому в разделе "Меланоцитарные новообразования на коже, периодически подвергающейся воздействию солнца" была описана новая категория – "Меланоцитомы". При изучении, диагностике и оценке рисков меланоцитом для получения дополнительной информации рекомендовано использовать ИГХ (изменение экспрессии p16 и Ki67), молекулярные и генетические маркеры, в том числе поиск мутаций промотора *TERT*. ***Опухоли придатков кожи.*** Впервые обнаружен ALK-позитивный гистиоцитоз. Прогресс в определении молекулярного фенотипа опухолей придатков кожи позволил расширить подробную базу, пополнив список мутаций и химерных генов. Раздел "Опухоли придатков кожи" также обновили внесенные впервые триходискома и фиброфолликулома. Добавлена новая глава, посвященная опухолям ногтевого ложа, в которую вошли такие разделы, как онихоматикома, онихопапиллома, ногтевая фиброкератома, онихоцитарная матрикома и другие.

В последнем издании Классификации опухолей кожи всесторонне проанализированы актуальные данные, дополняющие предыдущее издание и охватывающие более широкий спектр объектов, а достижения в области молекулярной генетики позволяют идентифицировать новые типы опухолей.

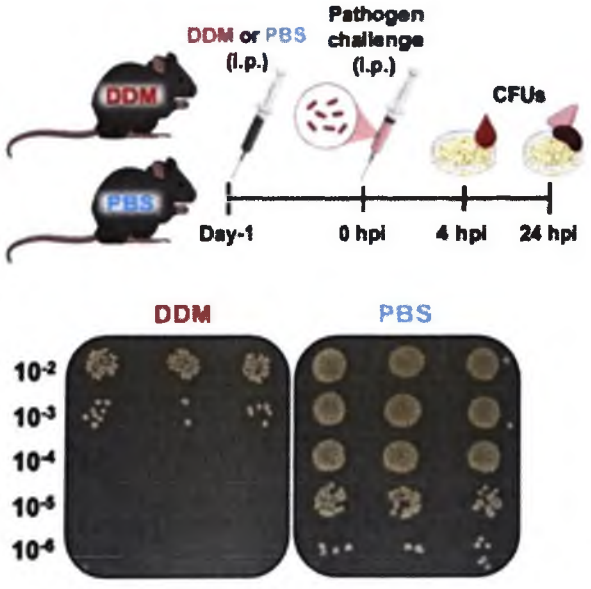
Первоисточник:

Gabrielle Goldman-Levy, Raymond Barnhill, Boris C. Bastian, Werner Kempf, David Elder, Pedram Gerami, Wayne Grayson, Dmitry Kazakov, Daniela Massi, Jane Messina, Arnaud de la Fouchardiere, Alexander J. Lazar, Thomas Brenn, Brian Rous, Andrew Field, Anthony Gill, Jennelle C. Hodge, Joseph D Khoury, Katia Leite, Shahin Sayed, Puay Hoon Tan, Rosalie Elenitsas, Eduardo Calonje, Lyn M. Duncan, Liang Zhiyong, Holger Moch, Rajendra Singh, Harshima Wijesinghe, Ian Cree, Dilani Lokuhetty, WHO classification of skin tumours: key updates in thefifth edition, Histopathology, № 3, стр. 553-744/DOI: 10.1111/his.15562

Лаурилмальтозид защитил мышей от бактериальной инфекции

Ключевые слова: Иммунная подготовка; Внутрибольничные инфекции; MRSA; Синегнойная палочка; Нейтрофилы

Внутрибольничные инфекции встречаются примерно у одного из 31 госпитализированного пациента и остаются одной из основных глобальных причин предотвратимых заболеваний и смертей, особенно в отделениях интенсивной терапии и неонатологии. Исследования сепсиса и инфекций, приобретенных в отделениях интенсивной терапии, подчеркивают необходимость немедленной готовности иммунной системы, то есть ответов, не зависящих от адаптивной памяти. Соответственно, растет интерес к профилактическим стратегиям, направленным на организм хозяина, которые действуют быстро и неспецифически, снижая восприимчивость к инфекциям различных классов патогенов. Продолжается поиск соединений, которые могли бы эффективно влиять на клеточные и гуморальные механизмы врожденного иммунитета.



Ученые из Южной Кореи исследовали в качестве потенциального мембраноактивного антимикробного адъюванта n-додецил-бета-D-мальтозид (лаурилмальтозид) — неионное поверхностно-активное вещество, которое разрушает бактериальные мембраны и повышает эффективность антибиотиков. Несмотря на отсутствие прямой антибактериальной активности *in vitro*, ученые решили проверить на мышах его профилактическую эффективность против инфекций синегнойной палочки и кишечной палочки, устойчивых к карбапенемам, а также золотистого стафилококка (MRSA). Мышам внутрибрюшинно вводили лаурилмальтозид в дозе 32 мг/кг за один день до внутрибрюшинного инфицирования. После заражения все грызуны из контрольной группы погибли, а получившие лаурилмальтозид — выжили. Чтобы оценить влияние n-додецил-бета-D-мальтозида на рекрутирование клеток врожденного иммунитета, исследователи собрали перитонеальную жидкость через сутки после внутрибрюшинного введения вещества в отсутствие бактериального заражения. Выяснилось, что лаурилмальтозид способствует раннему привлечению и активации нейтрофилов — ключевых эффекторных клеток, участвующих в первоначальном уничтожении бактерий без индукции системного воспаления. Более того, была увеличена экспрессия хемокинов, таких как CXCL10, что способствует экспрессии генов, стимулируемых интерфероном, и усилению защиты от респираторной инфекции вирусом гриппа.

Продемонстрировано, что молекула лаурилмальтозида функционирует как иммуномодулирующий каркас, способный индуцировать антиген-независимую активацию врожденного иммунитета для профилактики инфекций широкого спектра действия.

Первоисточник:

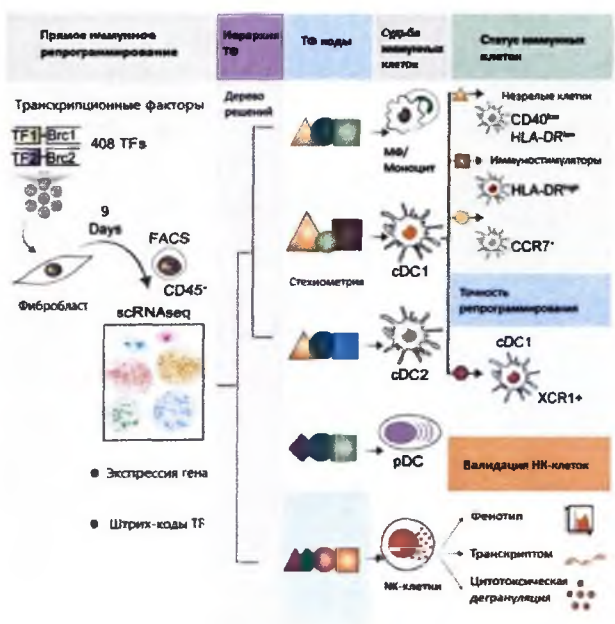
Jisun Parka, Jihyun Yanga, Seonghan Janga, Tae-Won Kimb, Suhyeon Heoa, Jieun Seod, et al., Innate immune priming by n-dodecyl-β-D-maltoside in murine models of bacterial and viral infection, eBioMedicine, № 124/DOI: 10.1016/j.ebiom.2026.106143

Разработана платформа для репрограммирования клеток в иммунные с помощью комбинаций генов

Ключевые слова: scRNA-seq; Репрограммирование клеток; Транскрипционные факторы

Прямое репрограммирование соматических клеток в иммунные с помощью набора транскрипционных факторов (ТФ) — перспективное направление клеточной терапии. Однако поиск эффективных комбинаций ТФ остается сложной задачей из-за огромного количества возможных вариантов взаимодействия.

Ученые из Швеции разработали REPROcode — высокопроизводительную платформу для скрининга комбинаций ТФ, которая позволяет превращать фибробласты в различные типы иммунных клеток. В основе технологии — библиотека из 408 ТФ, каждый из которых помечен уникальным штрих-кодом. Это позволяет с помощью секвенирования единичных клеток (scRNA-seq) отслеживать, какие именно ТФ попали в каждую клетку.



На первом этапе исследователи подтвердили эффективность платформы, репрограммировав фибробласты в дендритные клетки 1 типа (cDC1) с помощью известной комбинации PU.1, IRF8 и BATF3 (PIB). Удалось не только воспроизвести процесс, но и определить оптимальное соотношение этих ТФ для максимальной эффективности. Также были найдены дополнительные факторы (GATA2, GF11B), которые усиливают процесс репрограммирования.

Далее, используя пул из 48 ТФ, специфичных для разных подтипов дендритных клеток (cDC1, cDC2, плазмоцитоидных DC), ученые смогли получить из фибробластов целый спектр иммунных клеток: макрофаги, моноциты и даже NK-подобные клетки. Для индукции NK-клеток была определена эффективная комбинация из четырех ТФ: TBX21, ETS1, NFIL3 и EOMES (TENE). Полученные клетки проявляли характерные для NK-клеток функции, включая цитотоксичность.

REPROcode представляет собой мощный инструмент для декодирования логики клеточной идентичности и открывает путь к созданию персонализированных иммунных клеток для терапии рака, аутоиммунных заболеваний и регенеративной медицины.

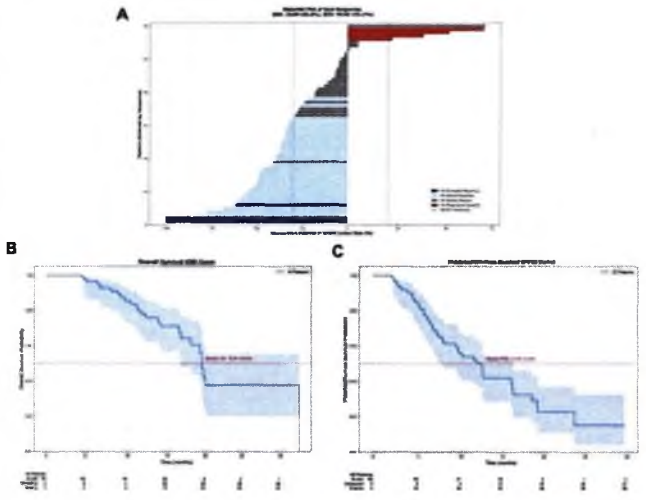
Первоисточник:

Kurochkin, Ilia et al., A combinatorial transcription factor screening platform for immune cell reprogramming, Cell Systems, № Volume 17, Issue 1, стр. 101457/DOI: https://doi.org/10.1016/j.cels.2025.101457

Пембролизумаб, ленватиниб и сниженные дозы GEMOX в первой линии терапии распространенного рака желчных протоков: исследование II фазы

Ключевые слова: Рак желчных протоков; Клинические исследования; Химиотерапия; Ленватиниб; Иммунотерапия; Пембролизумаб

Рак желчных протоков (РЖП) характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Из-за высокой токсичности стандартных режимов иммунохимиотерапии требуется поиск новых подходов. В клиническом исследовании II фазы оценивалась деэскалация химиотерапии: комбинация пембролизумаба и ленватиниба со сниженными дозами GEMOX в первой линии терапии РЖП.



В исследование были включены 60 пациентов с нерезектабельным или метастатическим РЖП. Пациенты получали пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели), ленватиниб (8 или 12 мг ежедневно) и GEMOX в модифицированном режиме (гемцитабин 1000 мг/м² и оксалиплатин 85 мг/м² в первый день каждого трехнедельного цикла) на протяжении 6–8 циклов. В дальнейшем проводилась поддерживающая терапия пембролизумабом и ленватинибом. Первичной конечной точкой являлся объективный ответ (ORR), вторичными — выживаемость без прогрессирования (PFS), общая выживаемость (OS) и профиль безопасности. При медиане наблюдения 16,0 месяцев объективный ответ (полный ответ — 5,0%, частичный ответ — 50,0%) и уровень контроля заболевания составили 55,0% и 93,3% соответственно. Медиана PFS достигла 12,5 месяца (95% ДИ 7,93–16,3), а медиана OS — 19,5 месяца (95% ДИ 17,97 — не достигнута). Повышенный исходный уровень опухолевых маркеров CA19-9 (>37 Ед/мл) и раково-эмбрионального антигена (>5 нг/мл) был независимо ассоциирован с худшими показателями OS и PFS соответственно. Режим терапии продемонстрировал управляемую токсичность: нежелательные явления (НЯ) зафиксированы у 95% пациентов, преимущественно 1–2 степени тяжести. НЯ 3–4 степени тяжести наблюдались у 65% пациентов, однако летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. Иммуноопосредованные НЯ возникли у 11,7% пациентов и носили преимущественно легкий характер.

Комбинация пембролизумаба и ленватиниба с редуцированными дозами GEMOX продемонстрировала многообещающую эффективность и благоприятный профиль безопасности при лечении распространенного РЖП. Полученные данные свидетельствуют о том, что деэскалация химиотерапии может способствовать установлению баланса между эффективностью и токсичностью. Для подтверждения результатов и оптимизации выбора терапии на основе биомаркеров необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

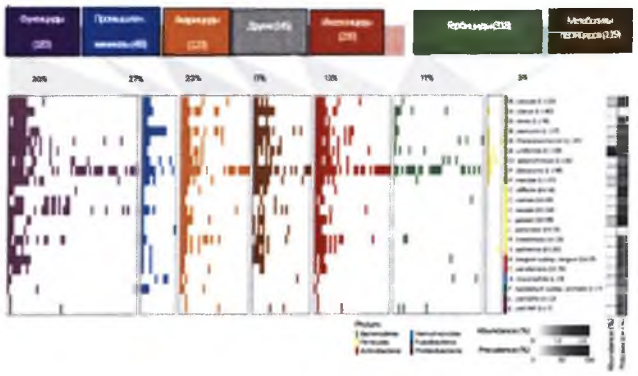
Первоисточник:

Piao M, Li C, et al., Efficacy and safety of pembrolizumab, lenvatinib, and reduced-dose gemcitabine/oxaliplatin as initial treatment for advanced biliary tract cancer: a multicenter, single-arm, prospective, phase II study, Journal for ImmunoTherapy of Cancer/DOI: 10.1136/jitc-2025-014653

Антимикробная активность промышленных и сельскохозяйственных химических соединений в отношении представителей кишечной микробиоты человека *in vitro*

Ключевые слова: Микробиом кишечника; Пестициды; Машинное обучение

Промышленные и сельскохозяйственные химические соединения, включая пестициды, традиционно рассматриваются как загрязняющие вещества с ограниченной биологической активностью. Однако в последнее время возрастают опасения относительно их потенциально более широкого спектра токсичности и влияния на состав и функции микробиоты кишечника человека.



Коллектив авторов из Европы провел систематический *in vitro* скрининг, направленный на оценку воздействия 1076 загрязняющих веществ на 22 наиболее распространенных вида кишечных бактерий.

В результате проведенного анализа было выявлено 588 ингибирующих взаимодействий, обусловленных 168 химическими соединениями, большинство из которых ранее не характеризовались как обладающие антибактериальной активностью. Наиболее выраженное ингибирующее действие продемонстрировали фунгициды и промышленные химикаты, среди которых около 30% проявили антибактериальные свойства в отношении представителей кишечной микробиоты.

Объем и разнообразие полученных данных позволили реализовать подходы машинного обучения для прогнозирования антибактериальной активности пестицидов. С точки зрения механизмов действия химико-генетические скрининги с использованием библиотек транспозонных мутантов *Parabacteroides merdae* и *Bacteroides thetaiotaomicron* позволили идентифицировать гены, которые опосредуют устойчивость к воздействию загрязняющих веществ. Дополнительно установлено, что мутации с потерей функции в генах под действием ряда загрязнителей чаще всего приводят к нарушению работы метаболических ферментов, влияющих на биосинтез разветвленных короткоцепочечных жирных кислот.

Совокупность полученных данных свидетельствует о необходимости учитывать антибактериальную активность химических загрязнителей при проведении дальнейших исследований микробиома, изучении механизмов формирования антимикробной резистентности, а также при осуществлении токсикологических оценок.

Первоисточник:

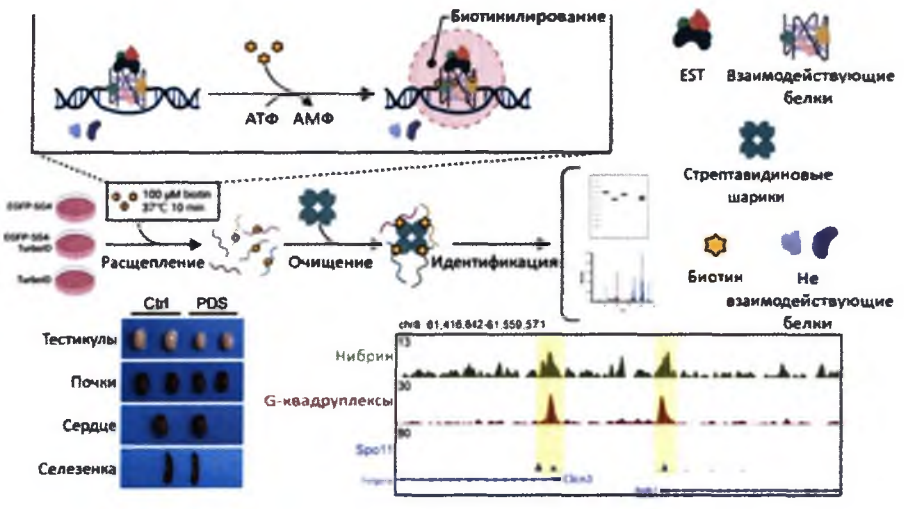
Roux, I., Lindell, A.E., Grießhammer, A. et al., Industrial and agricultural chemicals exhibit antimicrobial activity against human gut bacteria in vitro, Nature Microbiology, № 10, стр. 3107–3121/DOI: 10.1038/s41564-025-02182-6

Роль G-квадруплексов в сперматогенезе

Ключевые слова: Кроссинговер; Сперматогенез; Бесплодие; G-квадруплекс

Около 10% пар в мире сталкиваются с бесплодием, и примерно в половине случаев это связано с мужской репродуктивной дисфункцией. При этом причины большинства случаев олигозооспермии и азооспермии до сих пор остаются неизвестными.

G-квадруплексы – это богатые гуанином неканонические структуры из 4 цепей ДНК, стабилизируемые ионами металлов. Они участвуют в регуляции экспрессии и сплайсинге РНК, контролируют длину теломер и защищают ДНК от повреждений, однако до сих пор была плохо изучена их роль в сперматогенезе. Группа ученых из Китая показала, что стабилизация G-квадруплексов пидиридостатином (PDS) сильнее всего отражается именно на половой системе мышей: у самцов значительно уменьшается объем тестикул и ухудшается производство сперматозоидов. При мейозе происходит кроссинговер, необходимый для увеличения генетического разнообразия потомства, но сопровождающийся двуцепочечными разрывами ДНК. Исследование маркеров повреждения ДНК показало, что излишняя стабильность G-квадруплексов не влияет на частоту образования разрывов ДНК при сперматогенезе, однако нарушает их восстановление.



CUT&Tag секвенирование позволило установить, что профили G-квадруплексов сильно изменяются по мере созревания сперматозоидов. Чтобы понять роль этого процесса, авторами был разработан рекомбинантный белок EST, совмещающий в себе антитело к G-квадруплексам, флуоресцирующий белок и биотиновую лигазу. В клетке он связывается с G-квадруплексами и биотинилирует расположенные рядом с ними белки. Биотинилированные соединения могут быть выделены с помощью стрептавидина и проанализированы методом масс-спектроскопии. Среди молекул, колокализовавшихся с G-квадруплексами, были обнаружены белки, участвующие в гомологичной рекомбинации и репарации ДНК – путях, которые ранее не были сопоставлены с этими структурами. В частности, была показана колокализация с Spo11 и нибрином. Spo11 – фермент, разрезающий ДНК в процессе мейотической рекомбинации. Колокализация с ним указывает на то, что G-квадруплексы участвуют в выборе сайтов для кроссинговера. Нибрин входит в репарационный комплекс MRN, распознающий разрывы ДНК.

Показана новая роль G-квадруплексов в кроссинговере и починке сопутствующих ему двуцепочечных разрывов ДНК. Некорректная динамика этих структур подавляет починку ДНК и нарушает сперматогенез.

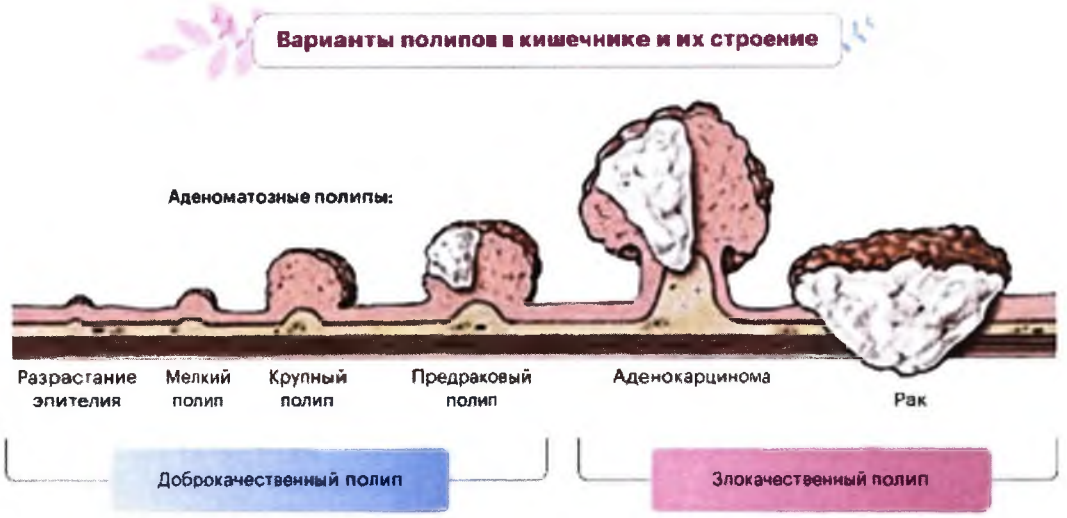
Первоисточник:

Li S., Ma Y., Shi H. et al., G-quadruplex structures are key regulators of mammalian spermatogenesis, Cell Mol Biol Lett, № 31(1)/DOI: 10.1186/s11658-025-00839-y

Анализ мутационного ландшафта раскрывает новые механизмы колоректального полипоза

Ключевые слова: Молекулярное профилирование; Полипы; WES; Полноэкзомное секвенирование; Мозаицизм; Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) часто развивается из предшествующих полипов, а наличие множественных полипов указывает на генетическую предрасположенность. Однако у половины пациентов с аденоматозным полипозом и у большинства пациентов с зубчатым полипозом рутинная диагностика не выявляет патогенных герминальных вариантов.



Международная группа исследователей для характеристики соматического мутационного ландшафта провела полноэкзомное секвенирование (WES) 299 колоректальных опухолей (полипов и карцином) от 169 пациентов с идиопатическим аденоматозным или зубчатым полипозом и/или ранним началом КРР.

Анализ драйверных мутаций показал различия между типами полипов: в аденоматозных полипах преобладали мутации в *APC/CTNNB1* (73% случаев), в то время как для зубчатых была характерна мутация в *BRAF* V600E (79% случаев). В 19% случаев аденоматозного полипоза был выявлен *APC*-мозаицизм — наличие идентичной соматической мутации *APC* в нескольких полипах одного пациента, которое объясняет отсутствие обнаружения мутации в зародышевой линии при рутинном тестировании. Удалось установить, что полипы в целом имеют низкую нагрузку соматических мутаций и сниженный вклад сигнатуры *SBS1*, связанной с возрастом, по сравнению со спорадическим КРР. В *BRAF*-мутированных полипах была повышена доля сигнатуры *SBS89*, которая ранее наблюдалась в нормальной ткани толстой кишки, что может указывать на их менее агрессивный молекулярный профиль.

Данные подчеркивают важность молекулярного профилирования опухолей: оно позволяет выявить скрытые генетические причины, такие как *APC*-мозаицизм, ведет к более точной стратификации и персонализированной терапии.

Первоисточник:

Sommer, Anna K. et al., Mutational Landscape of Colorectal Tumors From Individuals With Unexplained Adenomatous or Serrated Colorectal Polyposis, Gastroenterology/DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.10.011

Агрессивность аденокарциномы легкого связана с активацией LINE-1

Ключевые слова: Ретротранспозоны; Аденокарцинома легких

Аденокарцинома легкого — наиболее распространенный подтип рака легкого, однако механизмы ранней эволюции этой опухоли остаются недостаточно изученными. Авторы статьи в Nature провели глубокое полногеномное секвенирование (WGS) 542 образцов опухолей, полученных в рамках масштабного проекта Sherlock-Lung. Это позволило реконструировать ход их развития.

У курильщиков опухоли характеризовались высокой частотой драйверных мутаций в гене *KRAS*, обогащенных специфическими для табакокурения заменами C:G>A:T, а также быстрым распространением мутации в клеточных клонах опухоли. У никогда не куривших пациентов (особенно женщин европейского происхождения) опухоли часто несли мутации в гене *EGFR* и демонстрировали длительный период латентности, имели более субклональную архитектуру, что объясняет более длительный эволюционный процесс. Особое внимание ученые уделили поиску факторов, способствующих быстрому росту опухоли. Они обнаружили, что опухолевая сигнатура ID2 (инсерции и делеции длиной в 1 п.о.) служит маркером агрессивного течения болезни. Опухоли с высоким содержанием ID2 отличались коротким периодом латентности, повышенным уровнем маркеров гипоксии, склонностью к метастазированию и низкой выживаемостью пациентов. Авторы показали, что причиной накопления мутаций типа ID2 является повышенная активность мобильного генетического элемента LINE-1 (L1) — известного драйвера геномной нестабильности. В норме эти ретротранспозоны подавлены, но в агрессивных опухолях происходит деметилирование их промоторов, приводящее к реактивации L1. Кодируемая им эндонуклеаза вносит разрывы в ДНК, попытки репарации которых и приводят к мутациям ID2. Ключевым регулятором метилирования промоторов L1 оказался белок ZNF695 из семейства факторов транскрипции KRAB-ZFP, которые в норме подавляют мобильные элементы. В $ID2^+$ опухолях активность гена *ZNF695* была значительно повышена. Однако детальный анализ транскриптов показал, что раковые клетки экспрессируют неканоническую форму ZNF695. Она не способна поддерживать метилирование LINE-1, что ведет к его активации, геномной нестабильности и агрессивному развитию заболевания.

Впервые идентифицирована связь между фактором транскрипции ZNF695, активностью ретротранспозонов и конкретным паттерном мутаций, определяющим клинический исход. Полученные данные имеют важное значение для разработки персонализированных терапевтических подходов.

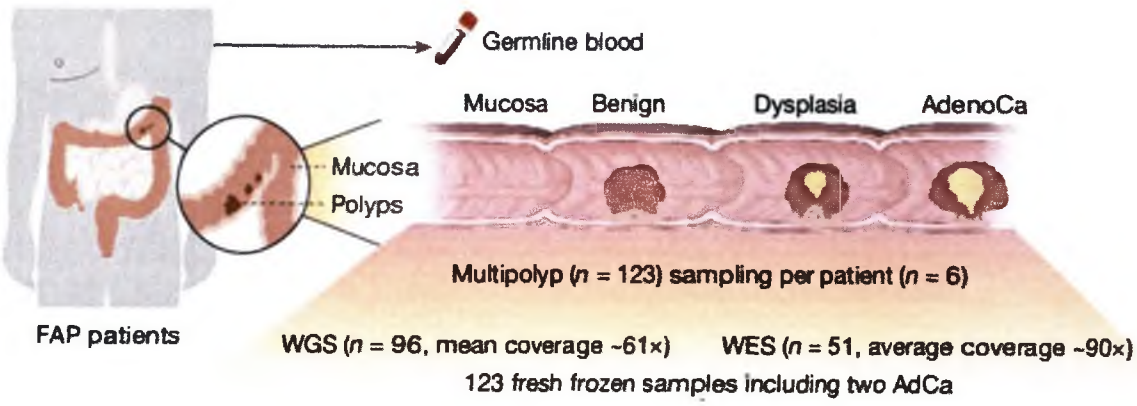
Первоисточник:

Zhang, T., Zhao, W., Wirth, C. et al., Uncovering the role of LINE-1 in the evolution of lung adenocarcinoma, Nature/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09825-y

Поликлональное происхождение предраковых заболеваний толстого кишечника

Ключевые слова: Аденоматозный полипоз; WGS; Колоректальный рак; APC

Согласно общепринятой гипотезе, полипы толстой кишки состоят из потомков исходной эпителиальной клетки, в которой произошла ключевая онкогенная мутация в генах *APC* или *KRAS*. Однако некоторые наблюдения идут вразрез с этой гипотезой: ранние мутации иногда обнаруживаются не во всех клетках полипа. Вместо этого в одном полипе может присутствовать несколько уникальных субклональных мутаций в *APC* или *KRAS*. Это указывает на то, что развитие полипов в толстом кишечнике может быть поликлональным.



Ученые из США исследовали 123 образца ткани эпителия толстого кишечника, полученных от 6 пациентов с семейным аденоматозным полипозом (САП). Пациенты с САП имеют гетерозиготную герминальную мутацию гена *APC* , которая ассоциирована с развитием колоректального рака и многочисленных предраковых образований — полипов. В выборку вошли образцы как доброкачественной, так и диспластической ткани полипов, а также образцы нормального слизистого эпителия. По данным полногеномного секвенирования, 40% доброкачественных и 28% диспластических полипов возникли из нескольких различных генетических клонов клеток. С помощью полногеномного секвенирования отдельных крипт было показано несовпадение мутаций между криптами в пределах одного полипа. Была зафиксирована экспансия клонов внутри полипов с субпопуляциями клеток с соматическими мутациями в гене *APC,* которые, согласно двухударной теории онкогенеза, обеспечивают второе событие, инактивирующее функцию данного опухолевого супрессора. При этом выяснилось, что несколько различных мутаций *APC* могут сосуществовать в разных линиях одного полипа.

Поликлональный рост полипов толстого кишечника обеспечивает генетическую гетерогенность как отправную точку эволюции опухоли. Однако преимущество в росте, которое имеют клетки с драйверными мутациями, не дает полного объяснения процесса инициации онкогенеза и указывает на важность других факторов.

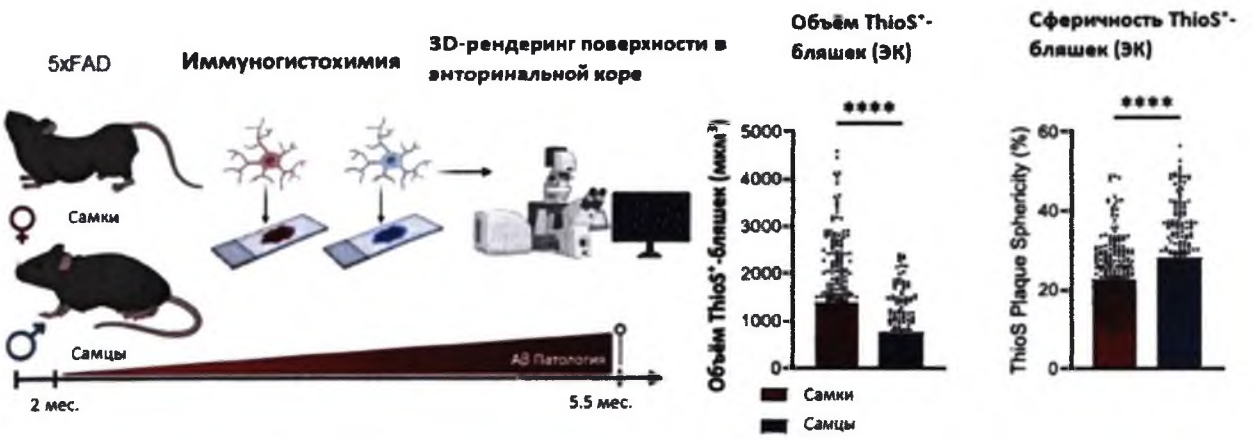
Первоисточник:

Van Egeren, D., Schenck, R.O., Khan, A. et al., Polyclonal origins of human premalignant colorectal lesions, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09930-y

Иммунные клетки мозга могут объяснять половые различия при болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Амилоидные бляшки; Болезнь Альцгеймера; Микроглия

Болезнь Альцгеймера (БА) демонстрирует половую диспропорцию: для женщин риск развития болезни выше, у них наблюдаются более быстрое снижение когнитивных функций и атрофия мозга. Микроглия помогает поддерживать стабильную внутреннюю среду в мозге, ее клетки играют ключевую роль в патогенезе и развитии БА и различаются у полов, однако то, как именно микроглия способствует половым различиям при БА, ранее оставалось неясным. Ученые из США исследовали половые различия в морфологии амилоидных бляшек и взаимодействии их с микроглией на модели мышей 5xFAD. У самок мышей объем фибриллярных Aβ-бляшек в энторинальной коре оказался больше, чем у самцов того же возраста, а их сферичность (показатель компактности) — ниже. Также у самок наблюдалась повышенная дистрофия нейритов (аксонов и дендритов), что указывает на большую нейротоксичность патологии. Микроглия вблизи бляшек у самок фагоцитировала больше мелких Aβ-агрегатов, этот показатель положительно коррелировал с объемом основной бляшки. Общее покрытие бляшек микроглией не различалось между полами, что указывает на качественные, а не количественные различия.



Для изучения молекулярных механизмов выделили кортикальную микроглию у мышей и провели полнотранскриптомное секвенирование. Микроглия самок демонстрировала более выраженный ответ, что проявлялось в активации большего числа генов, ассоциированных с заболеванием (фенотип DAM/MGnD), усилении гликолитического метаболизма и презентации антигена. Анализ показал, что транскриптомные профили микроглии у самок на разных стадиях эстрального цикла существенно не отличались, что указывает на независимость наблюдаемых эффектов от циклических гормональных колебаний. Наиболее ярким открытием стало специфичное усиление интерферонового сигналинга в микроглии: у самок был резко повышен уровень множества генов, стимулируемых интерфероном, характерных для интерферон-респонсивной микроглии (IRM). Белковая валидация с использованием проточной цитометрии подтвердила обогащение Aβ-фагоцитирующих $CD317^{+}$ IRM у самок по сравнению с самцами.

Результаты показали, что пол влияет на морфологию Aβ-бляшек, нейритную дистрофию и функциональное состояние микроглии при патологии Aβ независимо от стадии эстрального цикла.

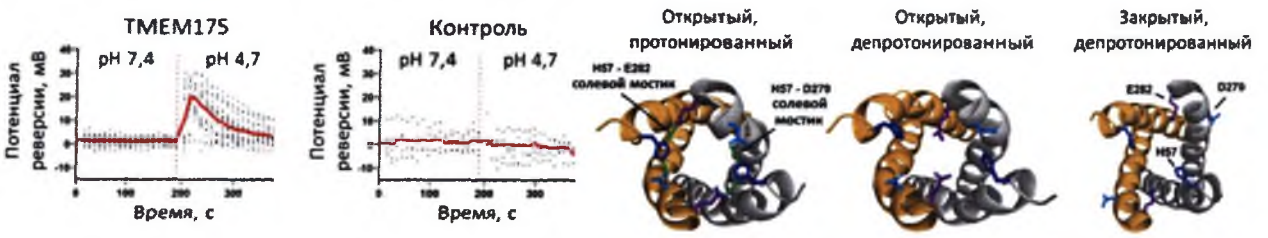
Первоисточник:

Calcines-Rodríguez et al., Microglial interferon../DOI: 10.1186/s12974-025-03659-1

Объяснена работа TMEM175

Ключевые слова: Лизосомы; Болезнь Паркинсона; TMEM175; Ионные каналы

TMEM175 – ионный канал лизосом, необходимый для поддержания в них корректного уровня pH. Мутации в гене *TMEM175* ассоциированы с диабетом 2 типа, раком молочной железы и нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Паркинсона. Хотя изначально TMEM175 был описан как калиевый канал, некоторые дальнейшие исследования указали на его способность также пропускать ионы водорода. До сих пор не существует научного консенсуса о том, способен ли TMEM175 к транспорту ионов водорода и как регулируется его селективность.



Ранние исследования показали, что при нормальном pH TMEM175 действительно преимущественно пропускает ионы калия, но закисление люмена лизосомы приводит к значительному увеличению потока протонов через канал. Однако измерения потенциала реверсии для TMEM175 (напряжение, при котором меняется направление тока через мембрану) значительно отличаются от теоретических предсказаний и как будто противоречат этой модели. Группа ученых из Германии предположила, что наблюдаемое расхождение связано с экспериментальными ограничениями: из-за низкой концентрации и быстрой диффузии протонов вблизи каналов происходит локальное выравнивание pH, которое нарушает снимаемые показания. Для проверки этой гипотезы было произведено электрофизиологическое исследование TMEM175 с высоким разрешением по времени. В клеточной линии HEK293 была вызвана повышенная экспрессия *TMEM175*, из-за чего часть каналов встроилась в мембрану клеток вместо лизосом, ориентируясь так, будто внеклеточная среда является люменом. При нейтральном pH локальные потенциалы соответствовали стандартной активности калиевых каналов, однако закисление внеклеточной среды привело к резкому увеличению потенциала реверсии, а затем – к его возвращению к нулю. Авторы показали, что повышение потенциала связано с повышением проводимости протонов, а его последующее снижение возникает из-за локального выравнивания pH. Изучив структуру TMEM175, авторы пришли к выводу, что его чувствительность к pH отчасти связана с гистидином-57 (H57), расположенным на входе в канал со стороны люмена. Как показывает молекулярная динамика, при низком pH эта аминокислота протонируется и образует солевые мостики с аспартатом и глутаматом (D279 и E282), открывая просвет канала. Замена H57 на тирозин (схожая геометрия и ароматическая группа, но тирозин не способен связывать протоны) привела к снижению проницаемости канала для ионов – как водорода, так и калия – и изменению баланса между их потоками при снижении pH.

Исследование тока ионов через TMEM175 с высоким временным разрешением позволило доказать его селективную проводимость для протонов и объяснить наблюдавшиеся ранее несоответствия. Гистидин-57 был выделен как непосредственный сенсор pH, изменяющий просвет канала в зависимости от протонирования и тем самым контролирующий поток ионов и селективность.

Первоисточник:

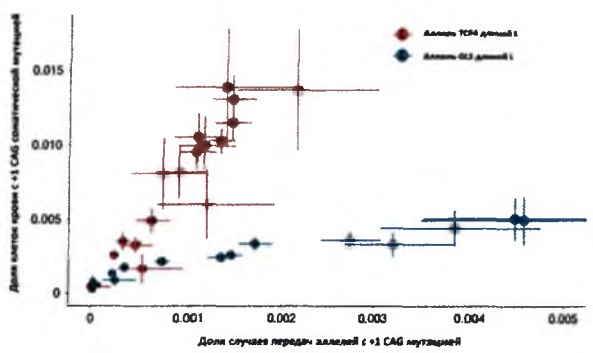
Schulze T., Sprave T., Groebe C. et al., Proton-selective conductance and gating of the lysosomal cation channel TMEM175, Proc Natl Acad Sci U S A, № 123(3)/DOI: 10.1073/pnas.2503909123

Проведено крупнейшее исследование нестабильности тандемных повторов

Ключевые слова: Тандемные повторы; Соматический мозаицизм; Биобанк; Микросателлитная нестабильность

Короткие тандемные повторы ДНК (STR) являются одними из наиболее изменчивых элементов генома. Их экспансия лежит в основе более 60 наследственных нейродегенеративных заболеваний (болезнь Хантингтона, миотоническая дистрофия и др.). Однако популяционные масштабы и генетические механизмы, регулирующие нестабильность этих повторов, оставались ранее малоизученными.

Международная группа исследователей провела крупнейший на сегодняшний день анализ нестабильности тандемных повторов на основе данных полногеномного секвенирования более 900 тысяч участников UK Biobank и проекта All of Us, были оценены герминальная и соматическая изменчивость 356 тысяч полиморфных локусов с повторами.



Соматическая экспансия многих повторов в клетках крови оказалось под сильным генетическим контролем. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) выявил 29 локусов-модификаторов, обогащенных генами систем репарации ДНК (*MSH3, FAN1, PMS2, ATAD5*). Эффект этих модификаторов оказался ткане- и локус-специфичным. Например, одни и те же варианты в гене *MSH3* по-разному влияли на экспансию повторов, связанных с болезнью Хантингтона (HTT) и синдромом Фукса (TCF4), а в некоторых случаях оказывали противоположное влияние в крови и мозге. Это указывает на сложную регуляцию процессов репарации, зависящую от клеточного контекста и особенностей хроматина вокруг конкретного повтора. Важным открытием стало наблюдение повсеместного соматического мозаицизма: определенные локусы тандемных повторов (например, CAG-повтор в гене *TCF4* и AAAG-повтор в гене *ADGRE2*) закономерно удлиняются в клетках крови по мере старения человека. Это доказывает, что нестабильность STR — не редкое событие, а постоянный динамический процесс в геноме соматических клеток. Глубокий фенотипический анализ данных UK Biobank позволил выявить ассоциацию экспансии CAG-повторов в 5'-нетранслируемой области гена глутаминазы (*GLS*) с многократным повышением риска тяжелых заболеваний печени и хронической болезни почек. При этом данный эффект не был связан с потерей функции гена, что указывает на новый — возможно, токсичный на уровне РНК — механизм доминантного заболевания, вызванного экспансией повторов.

Полученные результаты расширяют понимание фундаментальных механизмов геномной нестабильности, открывая новые мишени для потенциальной терапии заболеваний, вызванных экспансией повторов, и предлагая новые биомаркеры для оценки ее эффективности.

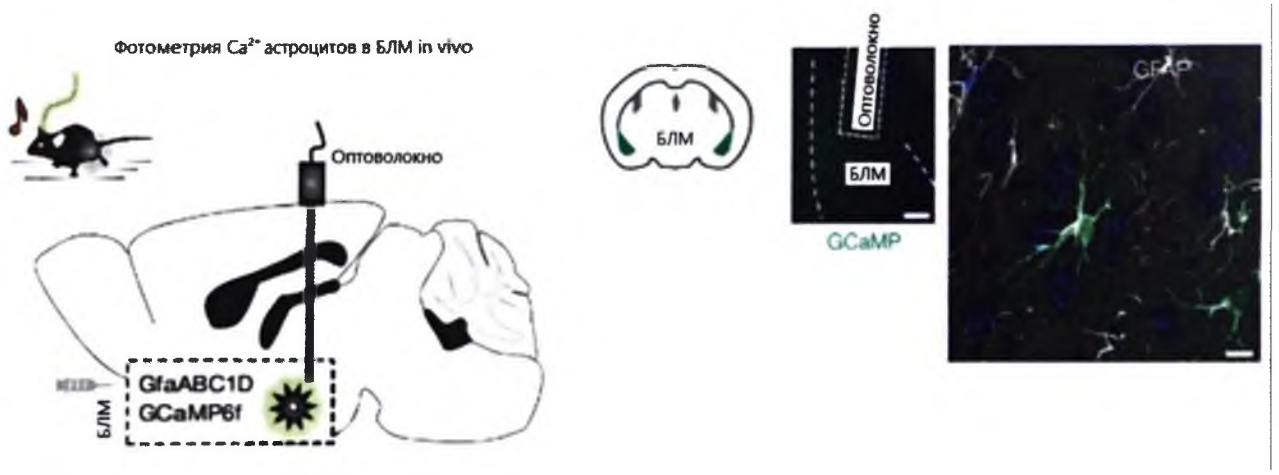
Первоисточник:

Hujoel, M.L.A., Handsaker, R.E., Tang, D. et al., Insights into DNA repeat expansions among 900,000 biobank participants, Nature/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09886-z

Выявлена роль астроцитов в формировании памяти страха

Ключевые слова: Нейробиология; Страх; Астроциты; Память; Миндалина

Мозговые системы, определяющие реакции на ранее встречавшиеся угрозы, выполняют критически важные функции выживания организма. При последующих столкновениях с известными стимулами восстанавливается память о страхе посредством активации нейронных цепей головного мозга, которые генерируют внутренние состояния страха и мобилизуют защитное поведение. Память о страхе и ее угасание обеспечиваются нейронными представлениями в базолатеральной миндалине (БЛМ), но вклад ненейронных клеток, включая астроциты, в эти процессы остается пока невыясненным.



Американские ученые, используя прижизненную визуализацию кальциевых токов (Ca^{2+}) и селективное вмешательство в активность астроцитов, обнаружили, что астроциты БЛМ динамически отслеживают состояние страха и поддерживают извлечение и угасание памяти о нем. Во время обучения и последующего воспроизведения воспоминания активируются специфические субпопуляции астроцитов, работа которых необходима для стабильных нейронных паттернов в миндалине.

При подавлении активности астроцитов нейронные представления распадались, а экспериментальные животные хуже вспоминали выученную ассоциацию со страхом, хотя сами нейроны анатомически сохранялись.

Результаты данного исследования выявляют ключевую роль астроцитов в формировании и адаптации нейронных представлений, связанных с состоянием страха, что указывает на необходимость пересмотра нейроцентрических моделей критически важных адаптивных функций, опосредованных миндалевидным телом. Одним из важных направлений будущих исследований является выяснение молекулярных механизмов, посредством которых астроциты модулируют состояния страха и соответствующие нейронные представления в базолатеральной миндалине, равно как и в других областях мозга.

Первоисточник:

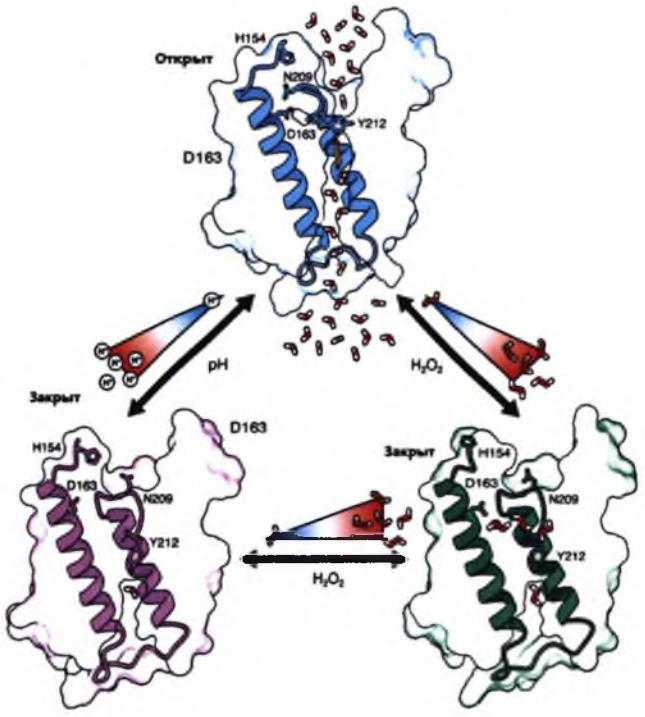
Bukalo, O., O'Sullivan, R., Tanisumi, Y. et al., strocytes enable amygdala neural representations supporting memory, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-10068-0

Защитный механизм ускоряет развитие гипергликемии и разрушает клетки поджелудочной железы

Ключевые слова: β-клетки; Аквапорин-3; АФК; Ацидоз; Сахарный диабет 2 типа

Регуляция внутриклеточного уровня активных форм кислорода (АФК) остается одной из ключевых и недостаточно изученных проблем клеточной биологии. В высоких дозах они могут быть токсичны, в оптимальных же – необходимы. Особый интерес в этом контексте представляет аквапорин 3 (AQP3) — мембранный канал, способный транспортировать перекись водорода (H_2O_2), важную сигнальную молекулу.

Международная группа исследователей раскрыла ключевой молекулярный механизм, объясняющий уязвимость к ацидозу бета-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа.



С помощью криоэлектронной микроскопии (cryo-EM) удалось получить структуры человеческого AQP3 в открытом и закрытом состоянии. Анализ показал, что канал функционирует как «аварийный клапан»: он открыт при нейтральном pH, но мгновенно закрывается при снижении pH ниже 5,5 или при высокой концентрации H_2O_2. Закрытие происходит за счет протонирования остатка Asp163, что вызывает масштабную перестройку внеклеточной петли белка Loop E, которая блокирует пору.

Этот защитный механизм оборачивается против клетки при хронической гипергликемии. Высокий уровень сахара приводит к стойкому внутриклеточному закислению (ацидозу) в бета-клетках. В результате каналы AQP3, предназначенные для регуляции редокс-сигналинга, оказываются перманентно закрытыми, что нарушает нормальный поток сигнальных молекул H_2O_2 и ведет к сбою в секреции инсулина. Одновременно перекись водорода накапливается внутри клетки, усиливая окислительный стресс и запуская апоптоз.

Понимание механизма блокировки аквапорина открывает путь к созданию лекарств, способных принудительно открывать или закрывать его и замедлять прогрессирование диабета.

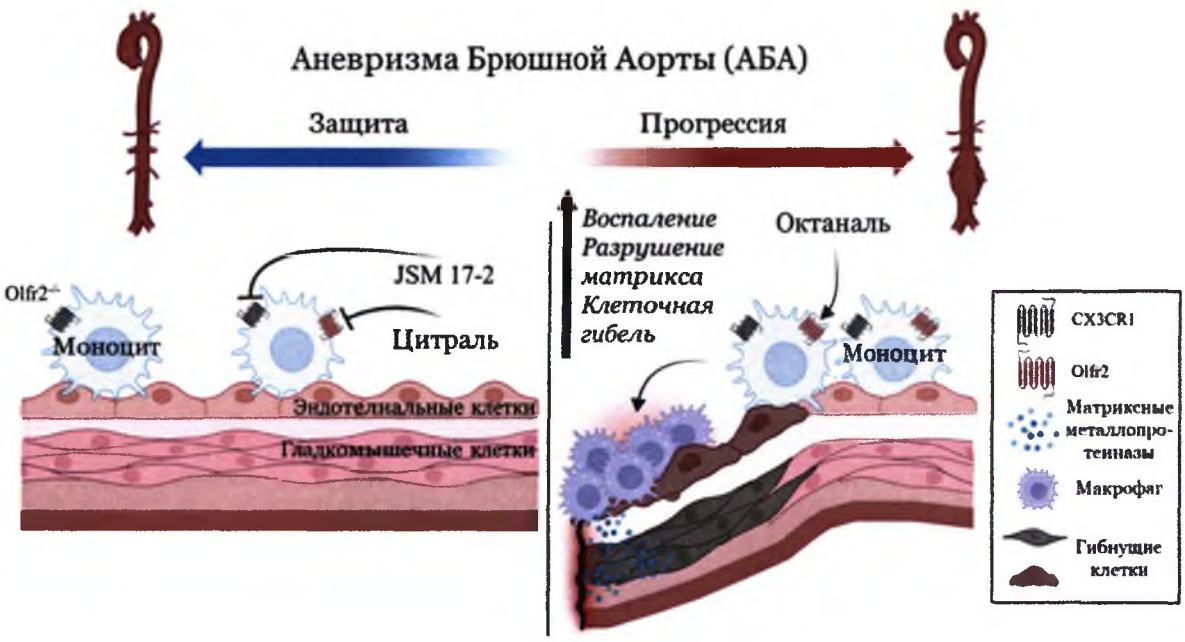
Первоисточник:

Huang, P., Venskutonytė, R., Wilson, C.J. et al., Structural insights into AQP3 channel closure upon pH and redox changes reveal an autoregulatory molecular mechanism, Nat Commun, № 16, стр. 10997/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-67144-2

Роль обонятельных рецепторов в аневризме аорты

Ключевые слова: Olfr2; Аневризма аорты; Макрофаги; Обонятельные рецепторы

Аневризма (патологическое расширение) брюшной аорты (АБА) наблюдается у ~4% человеческой популяции и может приводить к тяжелым последствиям, таким как разрыв артерии (летальность 80%). Несмотря на усилия ученых, до сих пор не была разработана эффективная фармацевтическая методика терапии АБА, и оперативное вмешательство остается основным способом предотвращения разрыва аорты.



АБА возникает вследствие хронического воспаления аорты, вызывающего разрушение внеклеточного матрикса и гибель гладкомышечных клеток. Исследования последних лет показывают важную роль неканонических рецепторов (обонятельных, вкусовых, механорецепторов) в функционировании сердечно-сосудистой системы. Группа ученых из Германии обратила внимание, что участвующие в воспалении аорты моноциты экспрессируют рецептор *Olfr2*, наиболее известный своей ролью в обонянии. Удаление гена *Olfr2* у мышей предотвратило скопление макрофагов в аорте, разрушение внеклеточного матрикса и гладкой мускулатуры, тем самым защитив животных от АБА. Агонист *Olfr2* октаналь усилил аневризму, в то время как антагонист цитраль ее ослабил. Было показано, что *Olfr2* не влияет на общее количество лейкоцитов, однако в клетках с пониженной экспрессией *Olfr2* также возникло снижение экспрессии *CX3CR1* – рецептора, важного для хемотаксиса и адгезии лейкоцитов. Исследование тканей людей с АБА показало, что в их макрофагах повышена экспрессия *OR6A2*, человеческого ортолога *Olfr2*. Более того, значения уровня экспрессии *OR6A2* коррелировали с размером аневризмы аорты.

Новые экспериментальные данные указывают на важную роль рецепторов, связанных с органами чувств, в работе иммунной и сердечно-сосудистой систем. Показанная роль *Olfr2* в хроническом воспалении аорты и разрушении ее стенки открывает новый путь к прогнозированию течения аневризм и их неинвазивной терапии.

Первоисточник:

Schelemei P., Picard F.S.R., Park Y., Olfr2 Promotes Recruitment of Monocytes via CX3CR1 in Abdominal Aortic Aneurysm, Circ Res, № 138(3)/DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.125.326591

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

03/2026

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Определены факторы раннего развития, повышающие риск пищевой аллергии у детей	3
БИОИНФОРМАТИКА	• Первый полный каталог тандемных повторов генома человека	4
	• Генетическая архитектура структурных вариантов в популяции Катара	5
	• С-лектины в качестве прогностических биомаркеров при глиобластоме	6
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• BMP9 предотвращает индуцированный железом остеопороз	7
ВИРУСОЛОГИЯ	• Стволовые клетки-ловушки как новый подход к лечению герпетического энцефалита	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Совместный анализ мутаций при нарушениях нейропсихического развития и пороках сердца	9
	• Хемогенетическая генная терапия коры головного мозга воспроизводит эффект опиоидного обезболивания без риска зависимости	10
	• Результаты пилотного проекта скрининга новорожденных — BabyDetect (Бельгия)	11
ГИСТОЛОГИЯ	• CD4+ Т-лимфоциты в моче — потенциальный биомаркер тубулоинтерстициального нефрита при болезни Шегрена	12
	• Клеточные сообщества опухоли определяют взаимозависимость опухоли и микроокружения при раке печени	13
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	• Разработана новая схема синтеза гликомиметиков	14
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Кожные андрогены регулируют патогенность золотистого стафилококка	15
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Эпигенетическая нестабильность свободно-циркулирующей ДНК: новый подход к ранней диагностике рака	16
	• Новый метод генной инженерии *in vivo* позволяет эффективно и точно создавать CAR-T клетки прямо в организме	17
	• Сигнальный путь гиалуроновая кислота–CD44: новая мишень для преодоления резистентности к иммунотерапии при перитонеальном метастазировании рака желудка	18
	• Экзосомная днРНК SNHG1 усиливает костное метастазирование рака предстательной железы	19
	• Предложен новый способ активации NK-клеточного противоопухолевого иммунитета	20
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Нейрогенез в гиппокампе во взрослом возрасте, при здоровом старении и при болезни Альцгеймера	21
	• ДНК-аптамеры могут помочь в выявлении болезни Альцгеймера	22
НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	• Найден новый точечный способ доставки лекарств в глиобластому	23

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- Ингибирование 15-PGDH: новый подход к регенерации суставного хряща 24

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

- Менструальная кровь как метод точного и неинвазивного ВПЧ-скрининга 25

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Ранние признаки сахарного диабета 1 типа можно обнаружить путем скрининга клеток пуповинной крови 26

Определены факторы раннего развития, повышающие риск пищевой аллергии у детей

Ключевые слова: Факторы риска; Пищевая аллергия; Метаанализ

Несмотря на глобальный рост заболеваемости, точные причины развития пищевой аллергии долгое время оставались неясными. Международная группа исследователей провела масштабный метаанализ, чтобы количественно оценить вклад различных факторов риска в развитие IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей до 6 лет.

Ученые проанализировали данные 190 исследований, включавших 2,8 миллиона участников из 40 стран. С использованием строгих критериев и многофакторного анализа были впервые систематизированы и ранжированы факторы риска по силе и достоверности их связи с развитием аллергии. В ходе исследования изучалось более 340 различных факторов. Средняя частота встречаемости пищевой аллергии, подтвержденной провокационными пробами, составила 4,7%.

К крупным факторам риска были отнесены: атопический дерматит (экзема) на первом году жизни (риск ↑ 12%), аллергический ринит (риск ↑ 10,1%), высокая трансэпидермальная потеря влаги (риск ↑ 10,0%), миграция родителей (риск ↑ 9,7%), позднее введение арахиса (после 12 мес.) (риск ↑ 6,8%), семейная история пищевой аллергии (риск ↑ 4–6%), антибиотики в первый месяц жизни (риск ↑ 12,8%).

Малыми факторами (повышение риска на ~1–2%) оказались мужской пол, первенец в семье, кесарево сечение, мутации в гене филаггрина, антибиотики на первом году жизни.

Достоверно на риск не влияли низкий вес при рождении, переношенная беременность, грудное вскармливание, диета и стресс матери во время беременности.

Анализ подтвердил концепцию "атопического марша", где ранние аллергические заболевания (экзема, ринит) являются главными предикторами пищевой аллергии. Ключевую роль играет нарушение кожного барьера, что поддерживает гипотезу о сенсибилизации через кожу.

Работа позволяет стратифицировать детей по группам риска. Вместо фокуса на одном факторе важно учитывать комбинацию крупных и малых факторов. Это позволит точнее определять группы для ранней профилактики и разработки новых стратегий лечения, направленных на укрепление кожного барьера и стабилизацию микробиома.

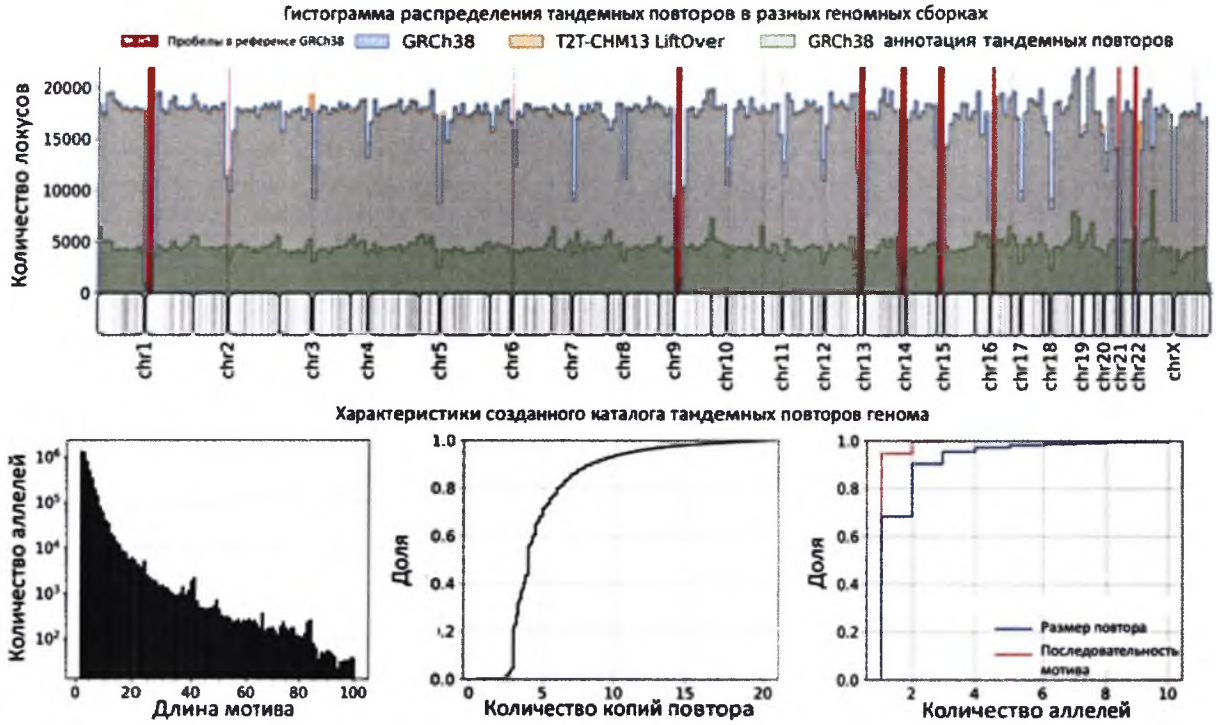
Первоисточник:

Islam N, Chu AWL, Sheriff F, et al., Risk Factors for the Development of Food Allergy in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis, JAMA Pediatr/DOI: doi:10.1001/jamapediatrics.2025.6105

Первый полный каталог тандемных повторов генома человека

Ключевые слова: Тандемные повторы; База данных; Геном человека; NNGS

Тандемные повторы — участки ДНК, где одна и та же последовательность нуклеотидов повторяется многократно. Они составляют около 7-8% генома человека и являются крайне вариабельными. Вариации количества повторов являются причиной десятков наследственных заболеваний. Длина патогенных тандемных повторов может достигать нескольких тысяч п.о., что делает невозможным их изучение путем стандартного секвенирования коротких прочтений (NGS). С появлением технологий секвенирования длинных прочтений (NNGS) и повышением их качества ситуация улучшилась.



Ученые из Канады подготовили самый полный на сегодняшний день каталог тандемных повторов, включающий более 5 млн локусов, используя данные NNGS 272 человек из проектов HPRC (n=143), HGSVC2 (n=30) и 1KGP-ONT (n=99). Для всех образцов проведена *de novo* сборка диплоидных геномов с последующим обнаружением тандемных повторов. Сравнение полученных результатов и референсных геномов (сборки GRCh38 и T2T-CHM13) позволило определить местоположение и характеристики выявленных повторов. В результате удалось включить в каталог многие ранее неизвестные локусы. Ученые установили, что 46% всех найденных повторов расположены внутри генов или их промоторов, при этом большинство из них (~90%) локализованы в интронах. Выявлен высокий уровень изменчивости: 36,7% всех коротких тандемных повторов полиморфны по длине, а у 14,4% локусов обнаружена вариативность самих нуклеотидных мотивов. Выборка включала представителей различных популяций, поэтому база данных репрезентативна для разных этнических групп и применима для клинической интерпретации вариаций у пациентов любого происхождения.

Содержащиеся в каталоге данные позволят лучше понять генетическое разнообразие и роль тандемных повторов в заболеваниях. Каталог доступен в репозитории (https://zenodo.org/records/14597629) в формате VCF и BED.

Первоисточник:

R. Chiu et al, A comprehensive tandem.../DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-66153-5

Генетическая архитектура структурных вариантов в популяции Катара

Ключевые слова: Структурные варианты; Популяционные исследования

Развитие персонализированной медицины напрямую зависит от наличия качественных, релевантных геномных данных. Несмотря на активное создание национальных биобанков, популяции арабского происхождения остаются недостаточно представленными и хуже изученными по сравнению с европейскими. Международный консорциум проанализировал генетическую архитектуру структурных вариантов (СВ) в популяции Катара, дополняя ранее проведенный анализ малых генетических вариантов.

Этнический состав когорты Qatar Genome Pilot

Этническая группа	Размер
Арабы аравийского полуострова	1052
Арабы общего происхождения	2312
Западно-евразийские/персидские	1374
Южноазиатские арабы	38
Африканские арабы	179
Смешанное происхождение	1186
Итого	6141

Структурные варианты (СВ) Qatar Genome Pilot

Показатель	Значение
Участники	6141 человек
Всего СВ	153 946 (50 bp – 10 Mb)
Типы СВ	74K делеций 17K дупликаций 36K инсерций 21K транслокаций 5K инверсий
Редкие СВ (<1%)	87%
Уникальные СВ	45%
Среднее количество СВ на человека	5026 (4533–5519)

Ученые применили комбинацию основных алгоритмических подходов детекции СВ: методы на основе разделенных прочтений, анализ глубины покрытия, локальная сборка регионов и комбинаторные подходы. Работа основана на данных проекта Qatar Genome Pilot (2015), в рамках которого проведено полногеномное секвенирование короткими прочтениями когорты из 6 141 представителя населения Катара. Выборка включала шесть субпопуляций, определенных на основе их генетического происхождения. В результате разработан пайплайн из 10 биоинформатических инструментов для поиска СВ размером от 50 до 10 миллионов нуклеотидов. С помощью пайплайна идентифицировано 153 946 СВ, из которых большинство (87%) оказались редкими, то есть встречались реже чем у 1 человека из 100. Среди редких вариантов почти половина (45%) оказались уникальными для конкретного индивида. В среднем на одного человека приходилось 5 026 СВ (диапазон: 4 533–5 519). Около 9% СВ затрагивали экзоны генов и 3% (4 390) имели предсказанный эффект потери функции. Анализ сигнальных путей генов, затронутых СВ, выявил значительное обогащение генами, связанными с тремя серьезными заболеваниями — кардиомиопатией, нарушением инсулиновых сигналов и онкологией, которые имеют высокую распространенность среди населения Катара. Чуть более 2% (3 676) структурных вариантов перекрывались с регионами регуляции хроматина, тогда как менее 1% (1 427) — с регионами микроРНК.

Значительное влияние на генетическую архитектуру популяции Катара оказывают близкородственные браки, доля которых превышает 50%. Этот фактор приводит к повышенной частоте нокаутированных генов, т.е. генов, обе копии которых функционально нарушены вследствие мутаций (например, делеций). В работе рассмотрен случай делеции двух экзонов гена *CD36*, с предсказанным эффектом потери функции. Сниженная экспрессия белка CD36 ассоциирована с макротромбоцитопенией. У индивидов с гомозиготной делецией с помощью протеомного анализа было зафиксировано значительное снижение уровня белка CD36, что подтвердило предсказание потери функции.

В результате применения комбинации биоинформатических инструментов удалось обнаружить 153 946 структурных вариантов и охарактеризовать распределение их типов на основе полных геномов. Полученные данные закладывают основу для дальнейшего изучения вклада СВ в формирование фенотипов и развитие заболеваний.

Первоисточник:

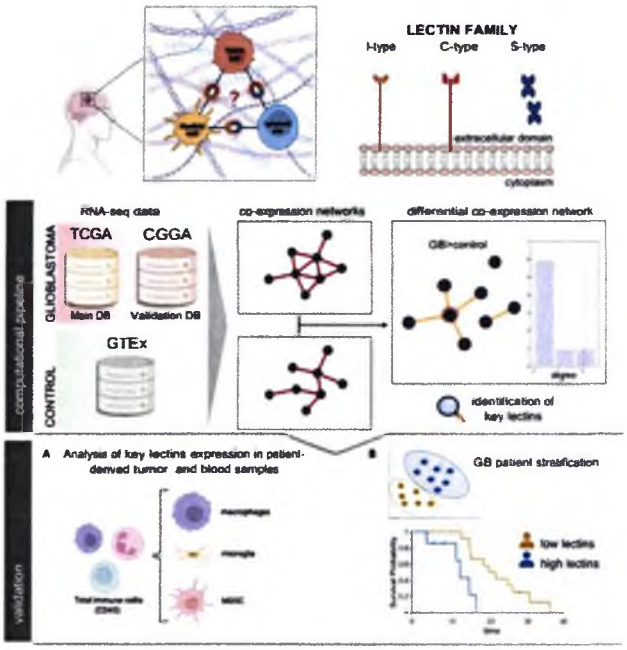
E. Aliyev, N. Syed, A. Visconti et al, The biomedical landscape of genomic structural variation in the qatari population, Nat Commun, № 17, стр. 1019/DOI: 10.1038/s41467-025-67763-9

С-лектины в качестве прогностических биомаркеров при глиобластоме

Ключевые слова: ЗНО; Лектины; ASGR2; CLEC12A; Глиобластома

Глиобластома является самой распространенной опухолью ЦНС и одной из самых агрессивных форм злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно рекомендациям ВОЗ, после верификации диагноза требуется как можно скорее провести резекцию опухоли с обязательной химио- либо радиотерапией после. При этом пациенты после операции показывают крайне низкий процент выживаемости без прогрессирования и частые рецидивы. За последнее десятилетие не было представлено ни одной новой эффективной стратегии терапии глиобластомы, в то время как этот тип ЗНО часто демонстрирует резистентность к стандартным методам лечения.

Коллектив авторов из Италии с помощью биоинформатического анализа исследовал роль в развитии глиобластомы лектинов — рецепторов, связывающих гликаны, чья экспрессия характерна в первую очередь для иммунных клеток. Согласно современным представлениям, лектины регулируют широкий спектр физиологических реакций иммунитета, включая развитие воспаления и иммунотолерантность, а также участвуют в развитии и регуляции иммунного ответа на ЗНО.



Анализ дифференциальной коэкспрессии позволил выявить ASGR2 и CLEC12A (лектины С-типа) в качестве новых биомаркеров глиобластомы, ассоциированных с инфильтрацией опухоли. Наоборот, пониженный уровень экспрессии этих двух лектинов наблюдался у пациентов с большей выживаемостью без прогрессирования. Интересно, что для ASGR2 и CLEC12A характерна тканеспецифичная экспрессия — наибольшее их количество было обнаружено на клетках миелоидного происхождения. Экспрессию гена *ASGR2* не удалось обнаружить на циркулирующих иммунных клетках, в связи с чем он предложен в качестве потенциального предиктивного биомаркера развития ЗНО. Для гена *CLEC12A* повышенная экспрессия показана на циркулирующих клетках $CD45^+$ и моноцитах, поэтому он может быть использован как биомаркер при жидкостной биопсии.

Обнаружение двух новых С-лектинов, ранее не связанных с ЗНО, не только позволяет лучше понять механизмы развития глиобластомы, но и указывает на возможность применения отдельных лектинов в качестве биомаркеров развития заболевания.

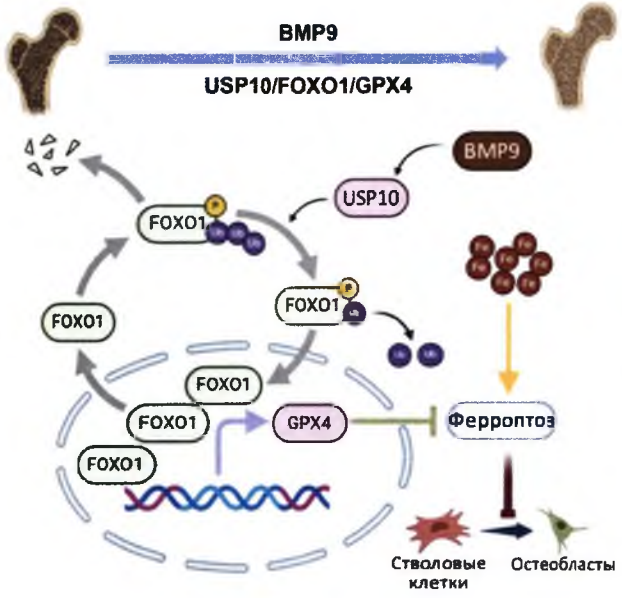
Первоисточник:

Pace A., Alfano C., D'Angelo L. et al., ASGR2 and CLEC12A as Prognostically Relevant C-Type Lectin Hubs in Glioblastoma, International Journal of Molecular Sciences, № 27(6), стр. 2626/ DOI: 10.3390/ijms27062626

BMP9 предотвращает индуцированный железом остеопороз

Ключевые слова: Ферроптоз; FOXO1; Остеопороз; Железо; BMP9

Остеопороз – метаболическое заболевание, заключающееся в снижении плотности и нарушении структуры костей, приводящее к их хрупкости и высокому риску переломов. Заболевание снижает качество жизни пациентов и создает нагрузку на систему здравоохранения.



При остеопорозе резорбция кости доминирует над остеогенезом. Существует множество факторов риска: пожилой возраст, недостаточная физическая нагрузка, нехватка витамина D и др. Группа ученых из Китая исследовала одну из наименее изученных причин остеопороза: избыточный уровень железа в организме. Клинические данные действительно продемонстрировали ассоциацию между повышенным уровнем ферритина в крови и железа в костной ткани с остеопорозом. Эксперименты на мышах подтвердили, что избыток железа приводит к снижению остеогенеза и деградации костей. Ключевой опасностью ионов железа является развитие окислительного стресса. Он приводит к повреждению биомолекул (особенно жиров), митохондриальной дисфункции, нарушению пролиферации, а в более тяжелых случаях – к ферроптозу – форме программируемой клеточной гибели. Стволовые клетки костного мозга, инкубированные в присутствии солей железа, проявили признаки всех этих патологических процессов. BMP9 – важный фактор роста костей, который также участвует в контроле обмена железа. Авторы предположили, что он может выступить в качестве эффективного средства терапии остеопороза. Действительно, повышенная экспрессия гена *BMP9* у мышей с индуцированным железом остеопорозом позволила сохранить костную ткань, повысить уровень остеогенеза и понизить окислительный стресс. BMP9 повышал экспрессию *GPX4* – антиоксидантного фермента, играющего ключевую роль в предотвращении ферроптоза. Транскрипция *GPX4* контролируется фактором FOXO1. В экспериментах BMP9 повышал уровень FOXO1 на уровне белка, но не на уровне транскрипции. Дальнейший анализ продемонстрировал, что BMP9 повышает транскрипцию фермента *USP10*, который защищает FOXO1 от разрушения в цитоплазме за счет снятия убиквитиновых меток. Таким образом, обнаружена цепочка BMP9–USP10–FOXO1–GPX4, защищающая организм от остеопороза. Нарушение работы любого из этих белков снижает экспрессию последующих элементов цепочки, а также делает клетки значительно более чувствительными к повышенному уровню железа.

Ионы железа крайне важны для метаболизма человека, но их избыток приводит к окислительному стрессу. Организм пожилых, особенно женщин, теряет способность к поддержанию строгого баланса в обмене железа, что может приводить к деградации костной ткани. BMP9 показал себя как многообещающий фактор для предотвращения остеопороза и восстановления остеогенеза.

Первоисточник:

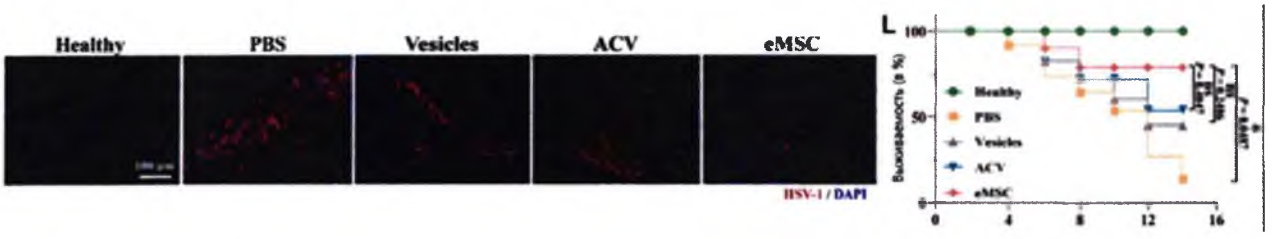
Huang Y., Zhang J., Zhu Y. et al., BMP9 alleviates iron accumulation-induced.../DOI: 10.1016/j.jare.2025.03.012

Стволовые клетки-ловушки как новый подход к лечению герпетического энцефалита

Ключевые слова: Герпетический энцефалит; Вирусология; Нектин-1; Биоинженерия; Герпесвирусы; Терапия

Герпетический энцефалит — острое инфекционное заболевание нервной системы, вызываемое вирусом простого герпеса (герпесвирус человека тип 1). Несмотря на то что ацикловир остается стандартом лечения герпетического энцефалита, его применение ограничено токсичностью и растущей устойчивостью вируса. В поиске нового способа борьбы с вирусом исследователи обратились к механизму проникновения вируса в клетку, создав «ловушку» на основе стромальных клеток с высокой экспрессией гена рецептора Nectin-1.

Рецептор нектин-1 — трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, является ключевым фактором проникновения HSV-1 в клетку: он связывает вирусный гликопротеин D и инициирует слияние вирусной и клеточной мембран. Авторы предлагают использовать «ловушки» на основе модифицированных мезенхимальных стромальных клеток (eMSC), которые экспрессируют повышенный уровень рецепторов, необходимых вирусу для входа в клетку. Такие клетки действуют как приманка, связывая вирусные частицы и тем самым снижая их доступ к нейронам. Это потенциально позволяет уменьшить вирусную нагрузку на ткани мозга без прямого воздействия на вирусные ферменты.



В экспериментах *in vivo* на инфицированных мышах в качестве положительного контроля использовались здоровые животные (Healthy), а также применялись контрольные группы с фосфатным буфером (PBS) и пустыми везикулами (vesicles), служащими транспортной системой для eMSC. Показано, что eMSC способны эффективно адсорбировать вирус и снижать его титр на несколько порядков по сравнению с контрольными группами и даже терапией ацикловиром (ACV). Подход демонстрирует снижение инфицирования клеток-мишеней, ограничение распространения вируса и значительное падение летальности. Важным преимуществом метода является его независимость от механизмов действия ацикловира, что делает его перспективным при наличии устойчивых штаммов вируса.

Предложенный подход с использованием стромальных клеток-«ловушек» представляет собой перспективную альтернативу традиционной противовирусной терапии, направленную на предотвращение проникновения вируса в клетки. Он потенциально может снизить вирусную нагрузку и обойти проблему лекарственной устойчивости. Однако для подтверждения эффективности и безопасности данного метода необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования.

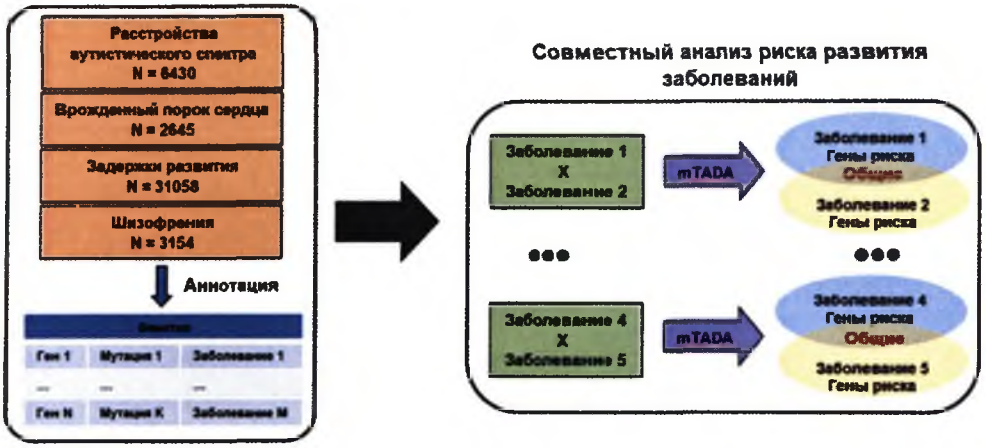
Первоисточник:

Lei Zhou, Qingying Song, Mengnian Cao, Mengjiao Qin, Zhenya Wang, Yiwen Sun, Dayu Xue, Zhenzhong Zhang, Jinjin Shi, Junjie Liu, Enucleated cells with Nectin-1 overexpression capture HSV-1 and promote viral elimination for herpes simplex encephalitis therapy, Cell Reports/DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117099

Совместный анализ мутаций при нарушениях нейропсихического развития и пороках сердца

Ключевые слова: Нарушения нейропсихического развития; Генетика

Нарушения нейропсихического развития (расстройства аутистического спектра (РАС), шизофрения, задержки развития) и врожденные пороки сердца (ВПС) часто встречаются совместно, а генетические исследования указывают на общие биологические механизмы. Однако обычно их рассматривают как отдельные диагнозы, из-за чего результаты исследований ограничены и основаны на анализе узкой группы пациентов.



Группа ученых из Виргинского института психиатрии и поведенческой генетики (США) применила новый подход — совместный анализ мутаций *de novo* (возникающих впервые у ребенка, а не унаследованных от родителей) среди пациентов с различными нарушениями нейропсихического развития. В исследовании использовался разработанный авторами статьи метод mTADA: статистическая модель, позволяющая одновременно оценивать вероятность того, что ген ассоциирован с первым заболеванием, вторым заболеванием, обоими или ни с одним из них. Благодаря примененному подходу ученым удалось выявить гены-кандидаты, связанные с каждым заболеванием отдельно: 180 генов-кандидатов для РАС, 315 — для задержки умственного развития, 49 — для пороков сердца и 47 — для шизофрении. Многие из них обнаружены впервые благодаря эффекту «объединения» данных и увеличения статистической мощности тестов. Общим для всех изученных психических расстройств оказался ген *PTEN*, а еще 9 генов (*CHD8, SCN2A, TLK2, SLC6A1, NLGN2, GRIN2B, PSMC5, MED13L* и *PUF60*) обнаружены во всех наборах генов, за исключением больных с врожденным пороком сердца. Анализ показал, что общие гены для РАС, шизофрении и нарушений развития в основном отвечают за связь между нейронами и за регуляцию активности отдельных участков ДНК. Гены, общие для задержки развития и ВПС, оказались вовлечены в развитие миокарда.

Исследование демонстрирует эффективность совместной оценки мутаций *de novo* для улучшения понимания общих механизмов возникновения нарушений развития. Использование информации о сопутствующих заболеваниях повышает точность поиска генов, вовлеченных в развитие болезни.

Первоисточник:

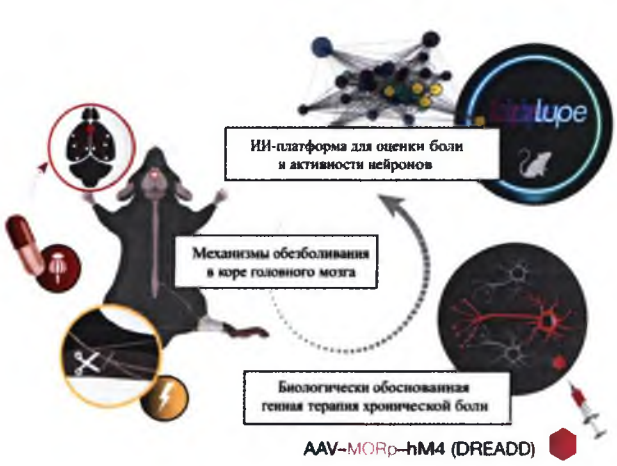
Kealhofer, M., et. al, Joint analysis of de novo mutations from autism spectrum disorder, schizophrenia, congenital heart disease, and other developmental disorders improves detection power and implicates shared molecular pathways and CNS processes, NAR Genomics&Bioinformatics/DOI: 10.1093/nargab/lqaf162

Хемогенетическая генная терапия коры головного мозга воспроизводит эффект опиоидного обезболивания без риска зависимости

Ключевые слова: Хемогенетика; Анальгетики; Генная терапия; Опиоиды

Лечение хронической боли остается одной из главных нерешенных проблем современной медицины. Традиционные опиоидные анальгетики эффективно снижают аффективное восприятие боли, однако их воздействие на множество рецепторов по всему организму приводит к тяжелым побочным эффектам, включая развитие зависимости, привыкания и угнетение дыхания. Это создает острую необходимость в разработке новых, прецизионных методов терапии, способных избирательно подавлять эмоциональный (аффективно-мотивационный) компонент боли без риска фатальных осложнений.

Чтобы решить эту задачу, исследователи из США (Университета Карнеги-Меллона, Стэнфордского, Пенсильванского и Калифорнийского университетов) разработали и продемонстрировали в действии платформу на основе искусственного интеллекта для точного оптического трекинга скрытых признаков боли на основе паттернов поведения мышей. Объединив машинное обучение с прижизненной регистрацией активности мозга в моделях острой (инъекции капсаицина и формалина) и хронической (повреждение седалищного нерва) нейропатической боли, ученые выделили специфическую группу нейронов в передней поясной коре, активность которых подавляется морфином.



Используя эти данные, команда создала генную терапию на основе аденоассоциированного вирусного вектора, за счет которой в целевых опиоид-чувствительных клетках мозга осуществлялась экспрессия специального тормозного рецептора, чувствительного к вводимому мышам препарату DCZ (deschloroclozapine). Последующая активация этого рецептора препаратом DCZ (в дозе 0,3 мг/кг) полностью имитировала обезболивающее действие классического морфина (в дозе 0,5 мг/кг). Важно отметить, что ежедневное применение такой терапии в течение 7 дней обеспечивало стабильное облегчение симптомов хронической боли без потери эффективности (формирования толерантности), а поведенческие тесты подтвердили полное отсутствие риска развития зависимости у здоровых животных.

Результаты исследования закладывают основу для создания принципиально нового подхода на основе генной терапии для прецизионного и безопасного лечения тяжелых болевых синдромов. В перспективе разработанный подход может быть адаптирован для клинической практики — например, путем использования неинвазивного сфокусированного ультразвука для безопасной доставки терапевтических генов через гематоэнцефалический барьер прямо в болевые центры мозга пациента.

Первоисточник:

Oswell, C.S., Rogers, S.A., James, J.G. et al., Mimicking opioid analgesia in cortical pain circuits, Nature, № 649 (2026), стр. 938–947/DOI: 10.1038/s41586-025-09908-w

Результаты пилотного проекта скрининга новорожденных — BabyDetect (Бельгия)

Ключевые слова: Генетический скрининг; NGS; Новорожденные

Статья, опубликованная в *Nature Medicine*, описывает первые результаты бельгийского проекта BabyDetect — генетического скрининга новорожденных с применением таргетного глубокого секвенирования 405 генов для выявления 165 поддающихся лечению детских наследственных заболеваний. Цель исследования — оценить эффективность и целесообразность внедрения геномного скрининга новорожденных в дополнение к существующему в стране скринингу на основе биохимических методов.

О возможности участия в исследовании проинформировали в общей сложности семьи с 4 260 новорожденными детьми, родители 3 847 (90%) младенцев согласились пройти тестирование. Среди 3 847 детей у 71 (1,8%) выявлены клинически значимые генетические варианты, из которых у 44 новорожденных выявлен дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD). В 30 случаях заболевание не удалось детектировать стандартными биохимическими методами, что демонстрирует пользу генетического скрининга.

По результатам генетического тестирования составлялся финальный отчет, в который найденные вероятно патогенные и патогенные варианты добавлялись в том случае, если число копий гена с данным вариантом соответствовало типу наследования заболевания, ассоциированного с этим геном. Дополнительно все обнаруживаемые биоинформатически варианты проходили этап ручной верификации: ученые выполняли поиск релевантной информации в научной литературе и сравнение с результатами биохимического анализа (если это было возможно). Интересно, что для генов, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, авторы также включали в отчет случаи, когда в одном гене на разных позициях находились два гетерозиготных варианта, подчеркивая, однако, что в работе использовался протокол секвенирования, который не позволяет определить цепь ДНК, на которой обнаружен вариант, поэтому такие случаи требуют дополнительной валидации.
Стоимость разработанной тест-панели на 165 заболеваний составляет 365 евро за образец (стоимость традиционного теста на 19 заболеваний — 42 евро за тест). Однако, как ожидается, включение большего числа генов в панель либо переход на секвенирование полного экзома в совокупности с развитием технологии и увеличением объемов производства снизят затраты (а значит, и стоимость тест-панели) в течение следующих нескольких лет.

Работа показывает, что популяционный генетический скрининг (даже в виде панельного таргетного NGS, а не WGS) позволяет обнаружить клинически важные случаи, которые пропускает стандартный биохимический скрининг. Однако требуются строгая фильтрация и валидация найденных генетических вариантов. Одним из ключевых вопросов остается сложность интерпретации вариаций генома, особенно в бессимптомных случаях. Важно учитывать пенетрантность каждого варианта и возраст появления симптомов заболевания.

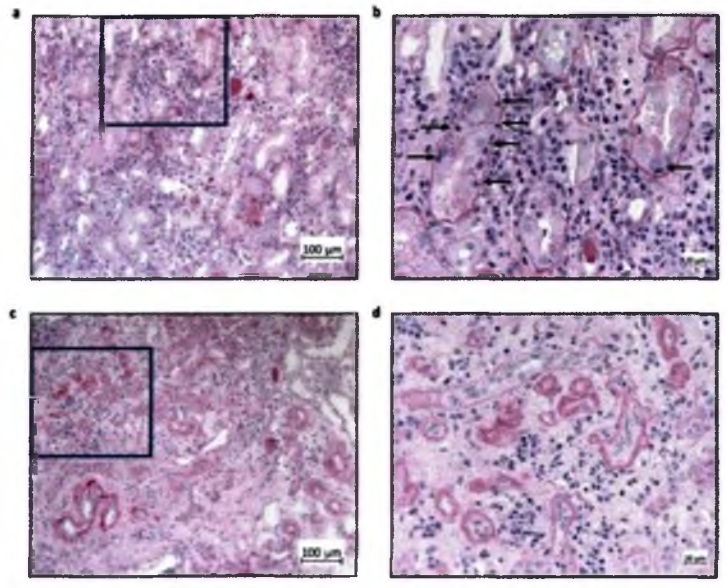
Первоисточник:

François Boemer, Kristine Hovhannesyan, Flavia Piazzon, et.al., Population-based, first-tier genomic newborn screening in the maternity ward, Nature Medicine, № 31, стр. 1339–1350/ DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03465-x

CD4+ Т-лимфоциты в моче — потенциальный биомаркер тубулоинтерстициального нефрита при болезни Шегрена

Ключевые слова: Т-хелперы; Хроническая болезнь почек; Болезнь Шегрена

Болезнь Шегрена — системное аутоиммунное заболевание, которое чаще всего поражает слезные и слюнные железы, а также — реже — ряд других внутренних органов, в том числе почки, вызывая в них тубулоинтерстициальный нефрит (TIN). TIN характеризуется воспалительной инфильтрацией интерстиция почки и повреждением канальцевого эпителия. Несмотря на важность ранней диагностики, выявление TIN обычно требует инвазивной биопсии почки, а надежные неинвазивные биомаркеры пока отсутствуют. Поэтому поиск клеточных или молекулярных маркеров, отражающих воспалительный процесс в почках, является актуальной задачей современной нефропатологии.



(a, b) – срезы ткани почки: плотный интерстициальный инфильтрат и выраженный тубулит (черные стрелки); окрашивание PAS, **(a)** – увеличение 100x, **(b)** – увеличение 400x

(c, d) – срезы ткани почки: интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, интерстициальная инфильтрация лейкоцитов обнаруживается только в областях фиброза; окрашивание PAS, **(c)** – увеличение 100x, **(d)** – увеличение 400x

Исследователи из Германии изучили возможность использования лимфоцитов в моче как биомаркеров TIN при болезни Шегрена. В работу включили 13 пациентов с болезнью Шегрена, которым выполняли биопсию почки и анализ мочи при подозрении на TIN. С помощью морфологической оценки биоптатов удалось подтвердить наличие TIN у части пациентов. Для анализа клеточного состава мочи исследователи применяли мультипараметрическую проточную цитометрию. Оценивали 8 типов иммунных клеток, включая $CD4^+$ Т-лимфоциты, $CD8^+$ Т-лимфоциты, В-клетки и моноциты. В результате было обнаружено, что у пациентов с гистологически подтвержденным TIN значительно увеличено количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов в моче по сравнению с пациентами без TIN.

Увеличение количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов в моче может служить неинвазивным клеточным биомаркером тубулоинтерстициального нефрита при болезни Шегрена. Полученные результаты открывают перспективы для разработки методов диагностики и мониторинга поражения почек без необходимости повторных биопсий.

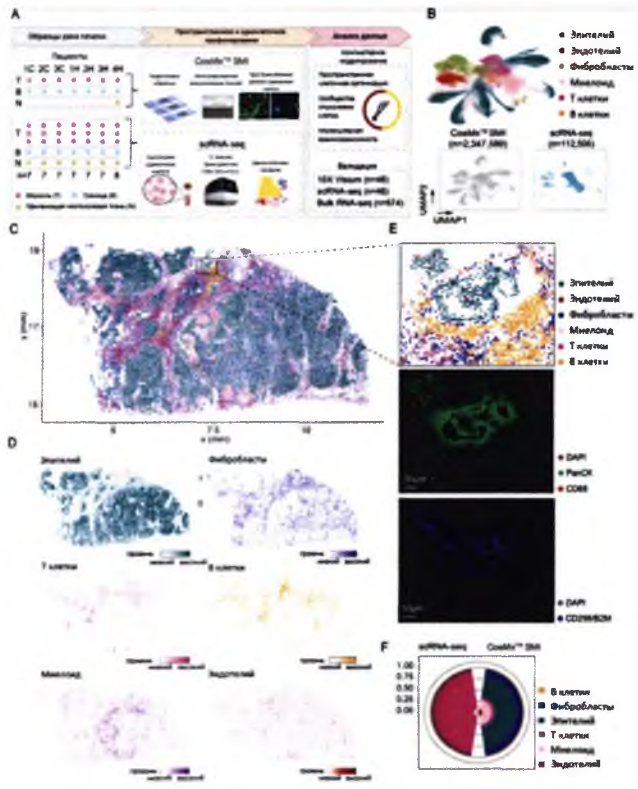
Первоисточник:

Laas V., Feindt F.C., Böse P. et al., Urinary CD4+ T helper cells are a potential biomarker for tubulointerstitial nephritis in Sjögren's disease, Sci Rep, № 16, стр. 5943/DOI: 10.1038/s41598-025-34685-x

Клеточные сообщества опухоли определяют взаимозависимость опухоли и микроокружения при раке печени

Ключевые слова: Гепатоцеллюлярная карцинома печени; ЗНО; Клеточные сообщества

Рак печени остается одним из наиболее распространенных и летальных типов злокачественных новообразований (ЗНО). Гистологические исследования показывают, что опухоли печени обладают выраженной пространственной гетерогенностью: в разных участках опухоли наблюдаются различия в составе иммунных клеток, фибробластов и сосудистых структур. Однако до недавнего времени было неясно, формируют ли опухолевые клетки и клетки микроокружения устойчивые функциональные микроструктуры и как их пространственная организация влияет на прогрессирование опухоли.



Ученые из США и Германии исследовали пространственную организацию опухолевых клеток и их микроокружения в образцах гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы применили комбинацию современных методов пространственной биологии, включая РНК-секвенирование отдельных клеток, пространственную транскриптомику и мультиплексную визуализацию, подвергнув анализу более двух миллионов клеток из десятков опухолевых образцов.

В результате был предложен новый концепт — «сообщества опухолевых клеток». Под этим термином понимаются небольшие пространственные кластеры опухолевых клеток, окруженные специфическим набором клеток микросреды. Каждое «сообщество» характеризуется определенным типом клеток ЗНО и устойчивыми взаимодействиями с иммунными клетками, фибробластами и эндотелием.

Внутри «сообществ» опухолевые клетки объединяются для роста и выживания, тем самым снижая уязвимость отдельных клеток. Авторы выявили, что разрушение пространственной организации микроокружения приводит к нарушению функционирования этих кластеров, и определили, что опухолевые клетки зависимы от микросреды.

Полученные результаты показывают, что пространственная гетерогенность опухолевой ткани играет ключевую роль в биологии гепатоцеллюлярной карциномы. В перспективе концепция «сообществ опухолевых клеток» может дать новые представления о развитии заболевания, его прогрессировании и эффективности терапии, а также лечь в основу разработки новых диагностических и терапевтических средств.

Первоисточник:

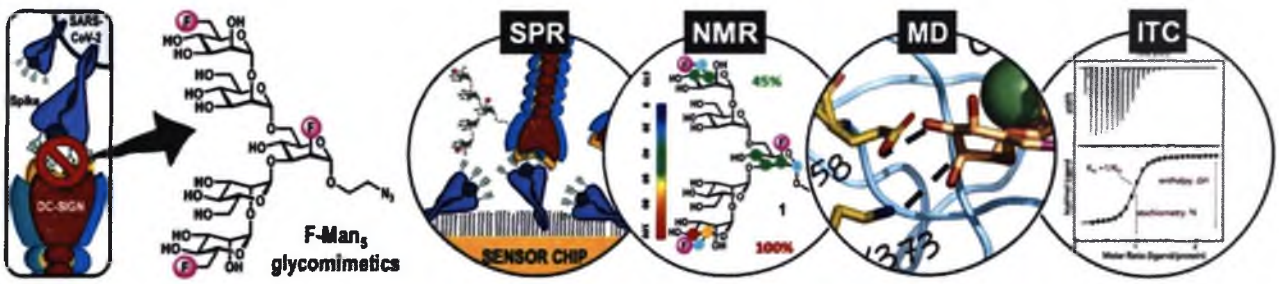
Liu M., Hernandez M.O., Castven D. et al., Tumor cell villages define the co-dependency of tumor and microenvironment in liver cancer, Nat Commun, № 17, стр. 1986/DOI: 10.1038/s41467-026-69797-z

Разработана новая схема синтеза гликомиметиков

Ключевые слова: Гликомиметики; Манноза; CLR; Лектины

Маннозилированные гликаны — это часто встречающийся эпитоп различных патогенов, от вирусов человека до грибковых инфекций, основной структурной особенностью которого является манноза. Для распознавания этих эпитопов существуют специальные мембранные рецепторы — лектины С-типа (CLR), например, DC-SIGN.

Одной из перспективных стратегий в иммунотерапии является создание гликомиметиков — стерических копий распространенных гликанов, которые специфически связываются с лектиновыми рецепторами и блокируют узнавание гликан-содержащих эпитопов.



Испано-французский коллектив разработал схему синтеза фторированного манноза-5 гликомиметика, который по своим свойствам не отличается от Man5-9GlcNAc2 — одного из основных маннозилированных N-гликанов организма человека.

Поверхностный плазмонный резонанс (SPR) подтвердил высокую аффинность полученного гликомиметика к лектиновым рецепторам человека, при этом схема синтеза существенно дешевле и проще существующих аналогов.

С помощью ЯМР-спектроскопии авторы установили точное место связывания гликомиметика и CLR, а затем методом молекулярной динамики подтвердили эффективность связывания по времени.

Предложен не просто новый гликомиметик, а принципиально новая схема синтеза — по упрощенному пути, с сокращением маннозных остатков до 5 и фторированием. Подобные гликомиметики могут применяться как в иммуномодулирующей терапии, так и для таргетного нацеливания на лектиновые рецепторы.

Первоисточник:

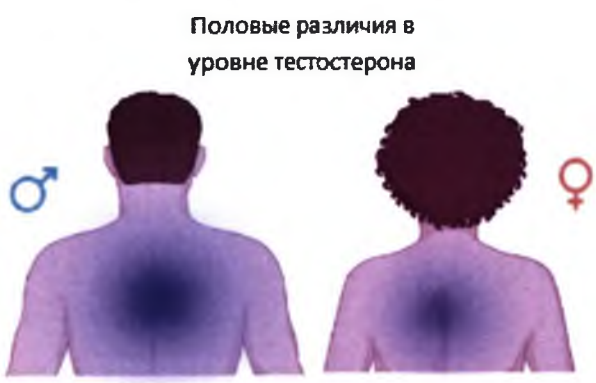
Silva-Díaz A., Thépaut M., Ramírez-Cárdenas J. et al, Enhancing lectin recognition via precise fluorination: Man5 glycomimetics for targeting DC-SIGN, Bioorganic Chemistry, стр. 109747/ DOI: 10.1016/j.bioorg.2026.109747

Кожные андрогены регулируют патогенность золотистого стафилококка

Ключевые слова: Микробиом; Золотистый стафилококк; Микробиология; MRSA; Тестостерон; Резистентность

Мужчины более восприимчивы к инфекциям кожи и мягких тканей, чем женщины, однако механизмы, обуславливающие эти различия, остаются неясными. Основным фактором являются андрогены (тестостерон и дигидротестостерон — ДГТ), которые могут синтезироваться в коже в наномолярных концентрациях. Бактерии, колонизирующие кожу, подвергаются воздействию этих гормонов, однако их влияние на бактериальный патогенез остается неясным.

Основным возбудителем кожных инфекций является *Staphylococcus aureus*, колонизирующий носовую полость у трети здоровых людей (MRSA-инфекция). Для колонизации кожи *S. aureus* регулирует факторы вирулентности через систему кворум-сенсинга *agr*, контролирующую экспрессию токсинов и адгезинов. Нарушение функции *agr* снижает инерционность патогена. Известно, что малые молекулы хозяина и бактерий могут ингибировать *agr*, но такие кожные сигналы, способствующие патогенезу, в настоящий момент изучены слабо.



В исследовании группы американских исследователей было показано, что снижение уровня тестостерона и ДГТ у мышей повышает устойчивость к MRSA-инфекции. Тестостерон и ДГТ активируют систему *agr* у штаммов MRSA и чувствительного к метициллину S. aureus, стимулируя кворум-сенсинг независимо от аутоиндуцирующего пептида (AIP). Для активации необходимы мембранный рецептор гистидинкиназа *AgrC* и транскрипционный фактор *AgrA*.

Моделирование выявило уникальный сайт связывания тестостерона на *AgrC*, отличный от сайта AIP. Кроме того, стереоизомер тестостерона — энантиомер (ent-T) — выступает ингибитором сигнализации *agr* и цитотоксичности.

Таким образом, андрогены служат ключевыми хост-сигналами, регулирующими кожную инфекцию *S. aureus*, а ent-T представляет собой перспективный терапевтический агент для лечения таких инфекций.

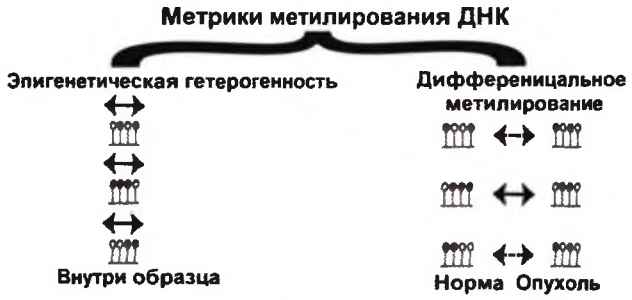
Первоисточник:

Maria Sindhura John, Mahendran Chinnappan, Camille I. Sturges, Methinee Artami, Mohini Bhattacharya, Rebecca A. Keogh, Jeffrey S. Kavanaugh, Shivani Jain, Hanna Gedamu, Jessica Komarovsky, Mauricio Velasquez, Tripti Sharma, Jeffrey G. McDonald, Alexander R. Horswill & Tamia A. Harris-Tryon, Skin androgens regulate Staphylococcus aureus pathogenicity via quorum sensing, Nature Microbiology, № 11, стр. 704-717/DOI: 10.1038/s41564-026-02261-2

Эпигенетическая нестабильность свободноциркулирующей ДНК: новый подход к ранней диагностике рака

Ключевые слова: Свободноциркулирующая ДНК; РМЖ; НМРЛ; Эпигенетическая нестабильность

Раннее выявление рака критически важно для улучшения клинических исходов, однако многие существующие методы недостаточно чувствительны для обнаружения ЗНО I стадии. Один из перспективных подходов — анализ свободноциркулирующей ДНК (фрагментома). Также в клетках опухоли можно исследовать уровень метилирования.



Исследователи из Университета Джонса Хопкинса (США) предложили измерять не просто уровень метилирования, а его вариабельность — эпигенетическую нестабильность — в свободноциркулирующей ДНК пациентов. Были разработаны метрики эпигенетической нестабильности (EII — Epigenetic Instability Index), которые оценивают вариабельность в паттернах метилирования ДНК, а не абсолютный уровень этих изменений. В нормальных тканях CpG-островки обычно неметилированы и однородны, тогда как в раковых клетках метилирование возникает стохастически, создавая гетерогенность. Были проанализированы общедоступные наборы данных по 2084 образцам. В результате удалось определить панель из 269 CpG-островков (B-269 CGI), наиболее информативных для оценки вариабельности метилирования ДНК.

Валидация на когорте пациентов с раком молочной железы (n=30) показала чувствительность для ранних (неметастатических) форм 68% при 95% специфичности (AUC=0,74), на продвинутых стадиях AUC=1,00. Результаты валидации для немелкоклеточного рака легкого (n=71): чувствительность для стадии IA около 81% при 95% специфичности (AUC=0,92), общая модель для всех стадий: AUC=0,96.

Новый метод не требует предварительного знания специфичных для данного типа рака маркеров и улавливает сам феномен опухолевой гетерогенности. Даже на ранних стадиях, когда опухолевой ДНК в крови очень мало, эпигенетический «шум» оказывается детектируемым.

Разработанный подход открывает путь к созданию универсального теста для скрининга множества типов рака на ранних стадиях по образцу крови. В отличие от методов, ищущих конкретные мутации или строго определенные сайты метилирования, анализ эпигенетической нестабильности может быть применим даже при минимальной опухолевой нагрузке.

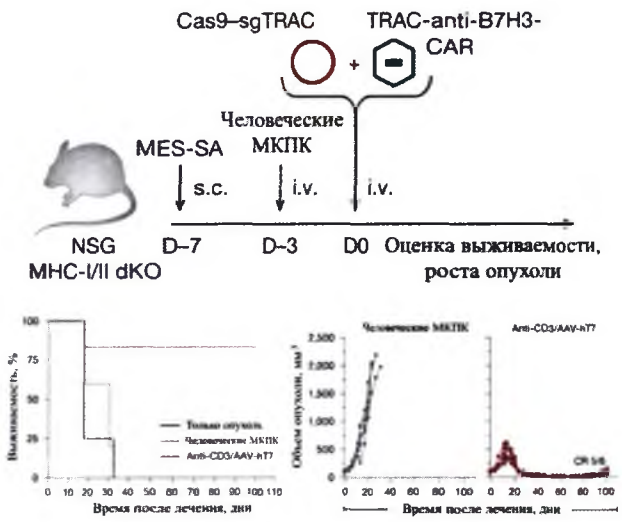
Первоисточник:

Thursby, S.-J., et al., Epigenetic Instability Based Metrics in Cell-Free DNA for Early Cancer Detection, Clinical Cancer Research/DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-3384

Новый метод генной инженерии *in vivo* позволяет эффективно и точно создавать CAR-T клетки прямо в организме

Ключевые слова: CAR-T; Иммунотерапия рака; Генное редактирование; CRISPR-Cas9

CAR-T клеточная терапия совершила революцию в лечении онкологических заболеваний, однако ее широкое применение ограничивается долгим, дорогим и сложным процессом производства клеток вне организма пациента (*ex vivo*). Существующие попытки создавать такие клетки прямо в теле человека (*in vivo*) пока несовершенны: они либо дают лишь временный эффект, либо встраивают гены случайным образом, что может приводить к опасным мутациям или снижать эффективность лечения. В связи с этим современная медицина остро нуждается в технологиях, позволяющих точно, стабильно и безопасно перепрограммировать иммунные клетки пациента непосредственно внутри его организма.



Команда исследователей из Калифорнийского университета (США) и Университета Дьюка (США) решила эту проблему, разработав инновационную двухкомпонентную систему доставки генов. Ученые объединили специальные транспортные наночастицы (EDV), которые избирательно находят Т-лимфоциты по маркеру CD3 и доставляют в них систему редактирования генома CRISPR-Cas9, с модифицированным безопасным вирусом (AAV-hT7), который приносит терапевтический ген *CAR* и встраивает его строго в заданный участок клеточной ДНК (*TRAC*). Эффективность подхода проверили на гуманизированных мышах с пересаженной иммунной системой человека (мононуклеарными клетками периферической крови) в моделях агрессивного лейкоза (с линией опухолевых клеток NALM6), множественной миеломы (OPM2) и саркомы (MES-SA). Результаты оказались впечатляющими: после однократной инъекции системы до 19,7% всех целевых Т-клеток в организме превращались в активные CAR-T лимфоциты. В модели лейкоза это обеспечило полное излечение 18 из 20 животных, а в моделях миеломы и саркомы терапия привела к ремиссии у 100% (8 из 8) и 83% (5 из 6) мышей соответственно. Сравнительный анализ продемонстрировал, что генерированные *in vivo* TRAC-CAR-T клетки функционально превосходят лимфоциты, полученные доставкой *in vivo* гена *CAR* CD3-специфичным лентивирусом: их пиковая экспансия на второй неделе после лечения оказалась до 50 раз выше.

Данное исследование доказало возможность успешного и высокоточного встраивания крупных терапевтических генов в первичные иммунные клетки непосредственно внутри организма. В перспективе эта платформа может кардинально изменить ландшафт клеточной терапии, превратив сложную персонализированную процедуру в доступный метод лечения рака, аутоиммунных и инфекционных заболеваний с помощью стандартных внутривенных инъекций.

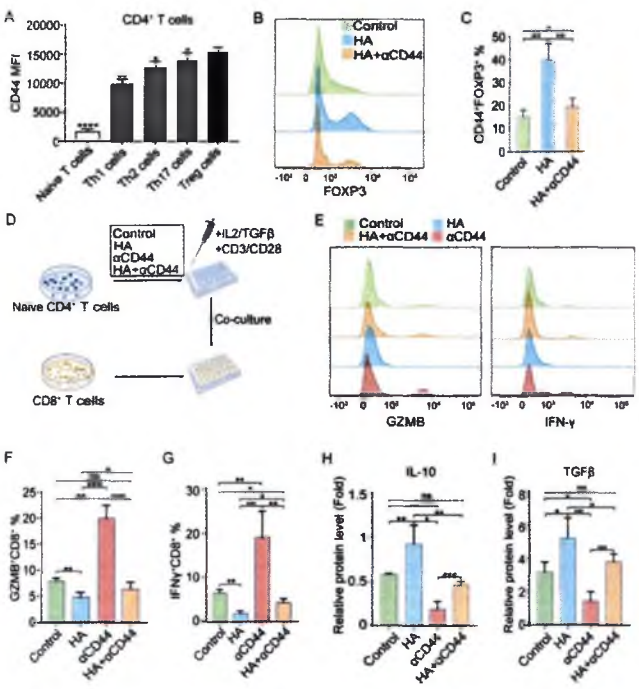
Первоисточник:

Nyberg, W.A., Bernard, PL., Ngo, W. et al., In vivo site-specific engineering to reprogram T cells, Nature (2026)/DOI: 10.1038/s41586-026-10235-x

Сигнальный путь гиалуроновая кислота-CD44: новая мишень для преодоления резистентности к иммунотерапии при перитонеальном метастазировании рака желудка

Ключевые слова: Рак желудка; Метастазы; Внеклеточный матрикс; CD4+ Т-лимфоциты; Гиалуроновая кислота

Перитонеальное метастазирование (ПМ) — одна из наиболее сложных клинических проблем при раке желудка (РЖ) ввиду высокой частоты рецидивов и низкой эффективности существующей терапии. Ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ) играет важную роль в развитии резистентности, однако вклад взаимодействий стромы и иммунных клеток в гетерогенность ПМ и нечувствительность к иммунотерапии остается неясным. Ученые из Китая изучили влияние состава ВКМ, в частности накопления гиалуроновой кислоты (ГК), на иммунное микроокружение и ответ на терапию при метастазировании РЖ.



Гистопатологический анализ, исследование образцов пациентов, транскриптомика единичных клеток и мышиные модели ПМ были использованы для оценки паттернов ремоделирования ВКМ и динамики иммунных клеток в чувствительных и резистентных к терапии очагах. С помощью функциональных и фармакологических подходов изучено влияние сигнального пути ГК–CD44 на дифференцировку CD4+ Т-клеток и ответ на блокаду иммунных контрольных точек.

Чувствительные к терапии очаги ПМ характеризовались обилием эластических волокон, резистентные — накоплением коллагена. Отложение ГК стало ключевым признаком, различающим эти состояния ВКМ, и ассоциировалось с разными исходами терапии. Повышенный уровень ГК активировал CD44-зависимый сигнальный путь в CD4+ Т-клетках, через каскад CD44–IQGAP1–RAC1–SMAD3 индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток (T-reg) и формирование иммуносупрессивного микроокружения. Фармакологическое ингибирование CD44 снижало экспансию T-reg и усиливало противоопухолевую эффективность анти-PD-1-терапии в мышиных моделях ПМ.

Сигнальный путь ГК-CD44 выступает ключевым звеном между ремоделированием ВКМ и иммуносупрессией при ПМ рака желудка. Воздействие на опосредованные ВКМ иммуносупрессивные механизмы может стать перспективной стратегией преодоления терапевтической резистентности и повышения эффективности иммунотерапии.

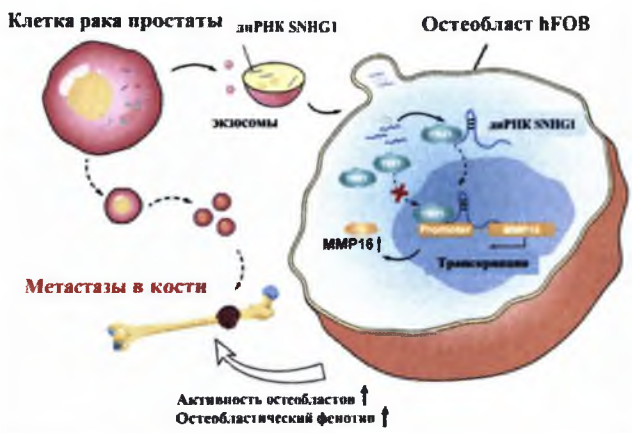
Первоисточник:

Zhao J, Ji C, et al., Hyaluronic acid-CD44 signaling defines therapeutic resistance and immunosuppressive microenvironment in peritoneal metastasis of gastric cancer, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, № 2026;14/DOI: 10.1136/jitc-2025-014179

Экзосомная днРНК *SNHG1* усиливает костное метастазирование рака предстательной железы

Ключевые слова: днРНК; SNHG1; Метастазы; Экзосомы; Рак предстательной железы

Костные метастазы — самый частый вариант отдаленного распространения рака предстательной железы (РПЖ) и основная причина неблагоприятного прогноза. Для них характерен остеобластический тип поражения, при котором опухоль активно перестраивает костное микроокружение. Ученые из Китая показали, что в этом процессе участвуют опухолевые экзосомы и переносимая ими длинная некодирующая РНК (днРНК) *SNHG1*.



Экспрессия *SNHG1* повышена в ткани рака простаты, особенно при костных метастазах, и обогащена в экзосомах опухолевых клеток пациентов. В экспериментах эти экзосомы поглощались остеобластами hFOB, переносили в них *SNHG1* и повышали ее ядерную локализацию. В результате у остеобластов усиливались пролиферация, активность щелочной фосфатазы, минерализация и экспрессия остеогенных маркеров.

Механистически *SNHG1* связывается с белком YBX1 и способствует его перемещению в ядро, после чего комплекс *SNHG1*/YBX1 активирует транскрипцию гена *MMP16*. При подавлении *SNHG1* или YBX1 в экспериментах уровень экспрессии *MMP16* снижался, а принудительная экспрессия *MMP16* восстанавливала у остеобластов повышенную пролиферацию, активность щелочной фосфатазы и минерализующий потенциал. То есть опухолевые экзосомы не просто доставляют маркер заболевания, а переносят функциональную днРНК, которая перепрограммирует клетки костной ниши через ось *SNHG1*–YBX1–*MMP16*.

В мышиной модели предварительное введение экзосом с высоким уровнем *SNHG1* усиливало костное метастазирование и повышало уровень *MMP16* и щелочной фосфатазы, тогда как подавление *SNHG1* ослабляло эти эффекты. Это убедительно показывает, что экзосомная *SNHG1* действительно помогает опухоли заранее подготовить «благоприятную почву» в кости для метастазирования и ускоряет колонизацию костной ткани клетками рака простаты.

В этой работе *SNHG1* предстает не просто онкогенной днРНК внутри опухолевой клетки, а системным медиатором межклеточной коммуникации: она упаковывается в экзосомы, доставляется в остеобласты и тем самым запускает патологическую остеогенную перестройку костного микроокружения через YBX1 и *MMP16*. Практически это делает *SNHG1* одновременно потенциальным биомаркером костных метастазов и терапевтической мишенью.

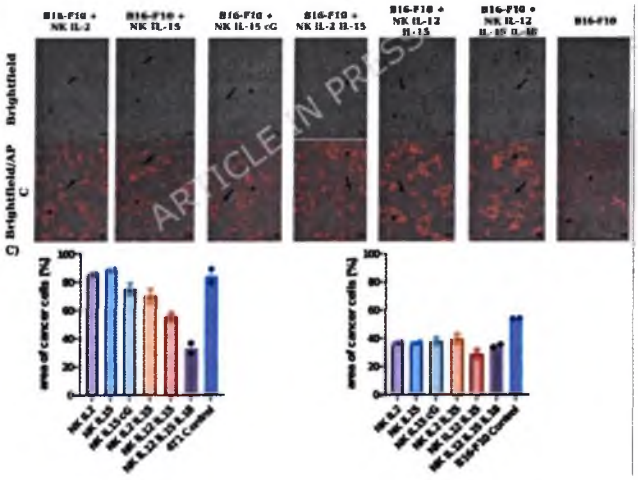
Первоисточник:

Taowei Yang et. al., Exosome-transmitted long noncoding RNA SNHG1 promotes prostate cancer bone metastasis via YBX1/MMP16 axis, Cell Death Discovery, № 12, стр. 1-15/DOI: 10.1038/s41420-025-02855-5

Предложен новый способ активации NK-клеточного противоопухолевого иммунитета

Ключевые слова: ЗНО; IL-12; IL-15; РМЖ; NK-клетки; Интерлейкины; Меланома; IL-18

Естественные киллеры (NK-клетки) являются одним из основных компонентов иммунитета лимфоидного происхождения и позволяют реализовывать быстрый иммунный ответ на агрессивные патогены, такие как вирусы. Поскольку их основная роль — селективное узнавание и прямое уничтожение зараженных клеток, они могут также принимать активное участие в противоопухолевом ответе. Длительное время ведутся научные и клинические исследования в попытках регуляции противоопухолевой активности NK-клеток, в частности с помощью цитокинов.



Классическим цитокином, применяемым при NK-терапии злокачественных новообразований (ЗНО), является интерлейкин-2 (IL-2), однако его использование сопряжено с рядом нежелательных побочных явлений. Ученые из Польши решили сравнить эффективность модуляции активности NK-клеток с помощью IL-12, IL-15 и IL-18 — цитокинов, схожих по структуре и свойствам с IL-2. Культура NK-клеток была получена из двух линий мышей — BALB/c и C57BL/6NCrl. Подтвердив иммунофенотип NK-клеток, исследователи провели определение профиля цитокинов путем мультиплексной проточной цитометрии: после обработки выбранными интерлейкинами больше всего повысился уровень INF-ɣ, INF-α, TNF-α, IL-6, GM-CSF, а также хемокинов CXCL9, CXCL10, CCL4, CCL3. При совместном культивировании NK-клеток с двумя типами опухолевых клеток — рака молочной железы (РМЖ) и меланомы — стимуляция интерлейкинами практически не повлияла на скорость пролиферации иммунных клеток, однако существенно увеличила процент лизиса клеток опухоли. Наибольший эффект показало совместное применение IL-12, IL-15 и IL-18, при этом для такой терапии не показана аутоагрессия NK-клеток, в отличие от терапии со стимуляцией IL-2.

Предложен новый способ активации цитотоксической активности NK-клеток против двух распространенных типов ЗНО. Несмотря на то что стимуляция сочетанием Il-12, IL-15 и IL-18 не влияет на скорость пролиферации иммунных клеток, она существенно улучшает распознавание "свой-чужой" и повышает процент лизиса клеток опухоли.

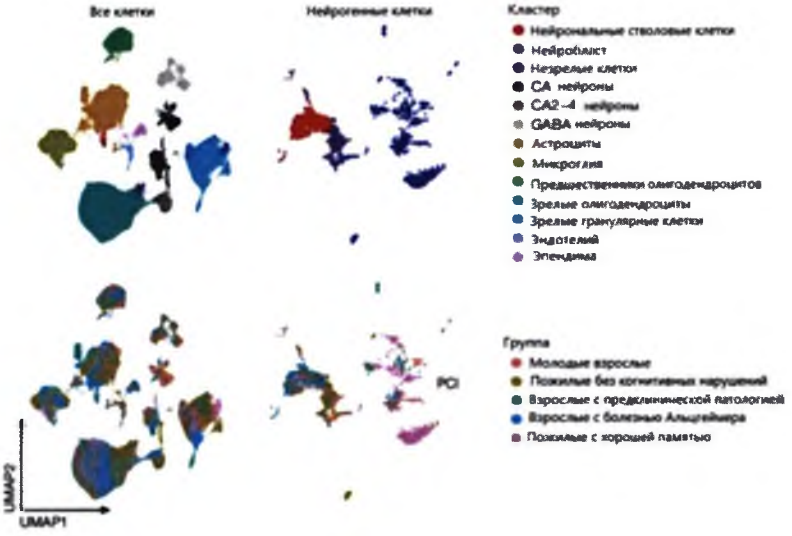
Первоисточник:

Czapla J., Drzyzga A., Smolarczyk R., Characteristics of NK cells activation following IL-12, IL-15, IL-18 cytokines stimulation for preclinical purposes, Scientific Reports/DOI: 10.1038/s41598-026-42816-1

Нейрогенез в гиппокампе во взрослом возрасте, при здоровом старении и при болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Нейрогенез; Нейродегенеративные заболевания; Болезнь Альцгеймера; Гиппокамп; Старение

Изучение нейрогенеза в гиппокампе человека во взрослом возрасте и его изменений при старении и болезни Альцгеймера — важная часть изучения нейродегенеративных заболеваний. Долгое время велись исследования с целью определить, происходит ли образование новых нейронов у взрослых людей и насколько этот процесс связан с памятью и когнитивными функциями. Американские ученые в новой работе сравнили нейрогенез при нормальном старении и при нейродегенеративных заболеваниях.



Исследование основано на анализе постмортальных образцов гиппокампа из нескольких групп: молодых взрослых, пожилых людей без когнитивных нарушений, пожилых людей с хорошей памятью, людей с предклинической патологией и пациентов с болезнью Альцгеймера. С помощью одноядерного РНК-секвенирования проанализировано около 356000 клеточных ядер. Авторы обнаружили нейрогенную линию развития от нейрональных стволовых клеток через нейробласты к незрелым гранулярным нейронам. При старении и при болезни Альцгеймера количество незрелых нейронов и нейробластов уменьшается, тогда как молекулярные изменения в хроматиновой доступности и регуляторных сетях генов нарушают нормальный нейрогенез. В противоположность этому у людей с хорошей памятью выявлено повышенное количество незрелых нейронов, что может отражать механизм когнитивной устойчивости.

Данная работа показывает, что нейрогенез в гиппокампе сохраняется во взрослом возрасте, но значительно изменяется при старении и особенно при болезни Альцгеймера. Эпигенетические и транскрипционные изменения в нейрогенных клетках и взаимодействиях между нейронами и астроцитами могут определять переход от нормального старения к когнитивному снижению. Полученные данные помогают понять молекулярные механизмы нейродегенерации и указывают на возможные терапевтические мишени для сохранения памяти и когнитивных функций.

Первоисточник:

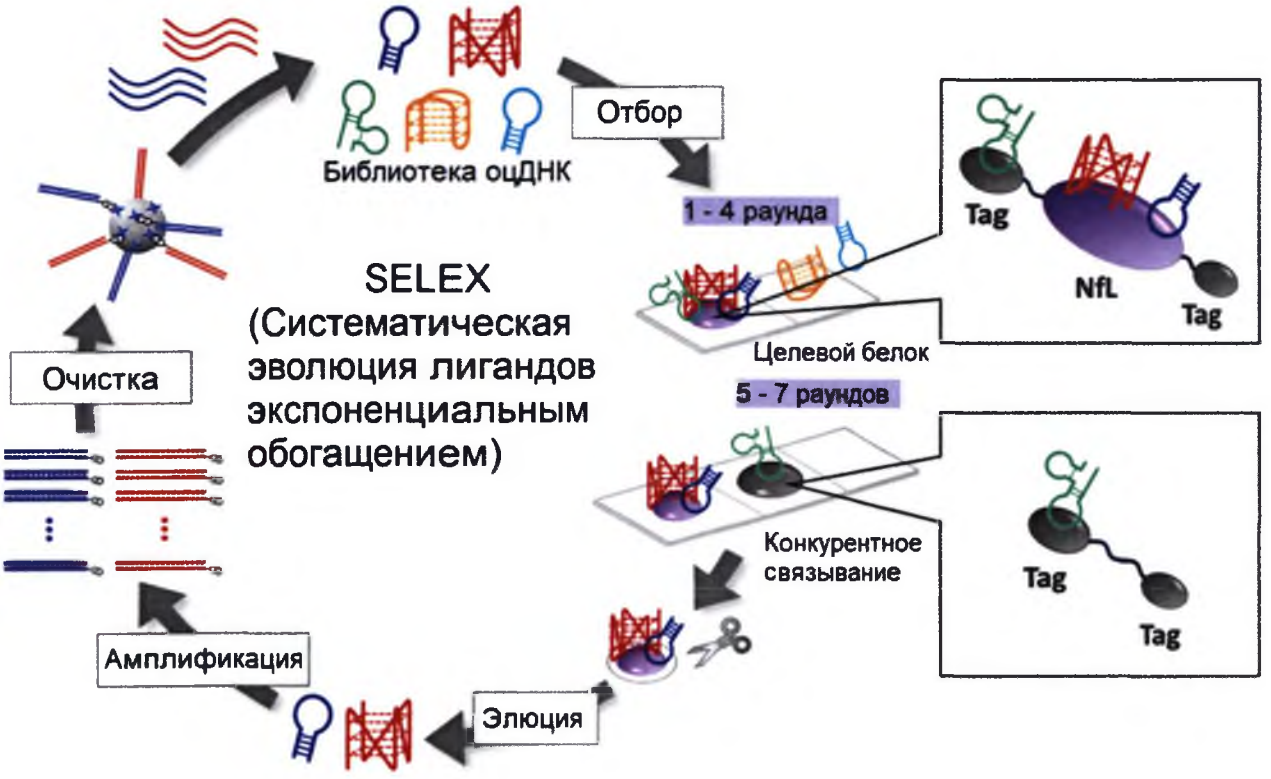
Disouky, A., Sanborn, M.A., Sabitha, K.R. et al., Human hippocampal neurogenesis in adulthood, ageing and Alzheimer's disease, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10169-4

ДНК-аптамеры могут помочь в выявлении болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Аптамер; Биомаркер; Болезнь Альцгеймера

Легкая цепь нейрофиламента (NFL) — перспективный биомаркер аксонального повреждения, уровень которого в крови коррелирует с тяжестью нейродегенерации. Альтернативой существующим методам детекции могут служить ДНК-аптамеры — олигонуклеотиды, сочетающие высокую аффинность с возможностью химической модификации.

Японские исследователи провели синтез и отбор аптамеров, специфичных к NFL. Для этого исследователи брали полный белок и короткие пептиды. Было получено 86 последовательностей, большинство из которых были обогащены гуанином. Из них отобрали 30 пригодных для создания биосенсоров. Все кандидаты распознавали полную молекулу NFL, а также фрагменты, включающие аминокислотные остатки 281–338 – область, используемую в иммуноанализах.



Для двух аптамеров — MN711 и MN734 — определили константы диссоциации — 11 нМ и 8,1 нМ, что сопоставимо с аффинностью коммерческих антител. Укороченная версия аптамера MN711 (без праймерных участков) показала еще более высокую аффинность, что делает его перспективным для интеграции в компактные биосенсоры.

Благодаря возможности синтеза и модификации аптамеры могут стать основой для создания портативных устройств для скрининга и мониторинга нейродегенеративных заболеваний.

Первоисточник:

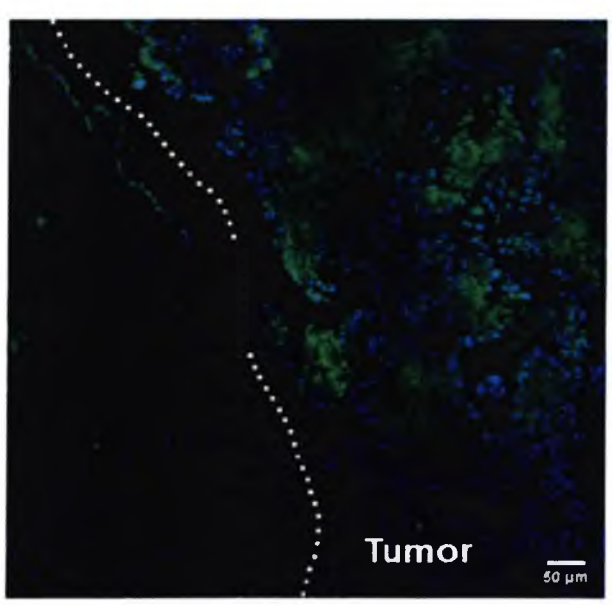
Matsumoto M, Ikebukuro K, Tsukakoshi K., Competitive-SELEX discovery of DNA aptamers selective for neurofilament light chain in human plasma, Biochem Biophys Res Commun, № 18;796:153151/DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.153151

Найден новый точечный способ доставки лекарств в глиобластому

Ключевые слова: Аптамер; Таргетная доставка; Глиобластома

Глиобластома — наиболее агрессивная и часто встречающаяся опухоль мозга. Ключевые сложности терапии связаны с наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), ограничивающего проникновение большинства препаратов, и высокой инвазивностью опухолевых клеток, которые прорастают в здоровую ткань, делая полную резекцию чаще всего невозможной. Мутантная форма рецептора EGFR (EGFRvIII) играет ключевую роль в патогенезе глиобластомы, поскольку ассоциирована со стволовыми свойствами опухолевых клеток и резистентностью к терапии. Российские исследователи провели сравнительный анализ двух ДНК-аптамеров (олигонуклеотидов, специфически связывающихся с молекулами-мишенями) — U2 и его модифицированной стабилизированной версии Gol1 — для оценки их терапевтического потенциала.

На первичных культурах клеток глиобластомы человека (BU881, BI, G01, Sus) с разным уровнем экспрессии *EGFR/EGFRvIII* ученые подтвердили, что исходный аптамер U2 обладает высокой специфичностью к "дикому" типу рецептора, тогда как Gol1 демонстрирует исключительное сродство к мутантной форме EGFRvIII. В культуре клеток BU881 с высоким уровнем EGFRvIII Gol1 накапливался значительно эффективнее и дольше, чем U2. Gol1 подавлял пролиферацию EGFRvIII-позитивных клеток BU881 на ~40%, миграцию — на 85% и приводил к полной гибели популяции к 5-му дню. Важно, что U2 в клетках BI стимулировал миграцию, несмотря на снижение пролиферации, тогда как Gol1 такого эффекта не давал.



Эксперименты на крысиной модели ортотопической глиобластомы 101/8 показали селективное накопление меченого Gol1-FAM в ткани опухоли с максимальной концентрацией в инвазивной пограничной зоне — именно там, где располагаются наиболее агрессивные мигрирующие клетки, ответственные за рецидив. В интактной ткани мозга сигнал отсутствовал, что подтверждает высокую специфичность аптамера и его способность преодолевать нарушенный в области опухоли гематоэнцефалический барьер.

Gol1 сочетает в себе свойства таргетного терапевтического и диагностического (тераностического) агента. Он не только избирательно убивает наиболее агрессивные EGFRvIII-позитивные клетки и подавляет их миграцию, но и способен "перепрограммировать" опухолевые клетки в сторону дифференцировки. Способность визуализировать инвазивные клетки на границе опухоли открывает перспективы для более точной хирургии и мониторинга терапии.

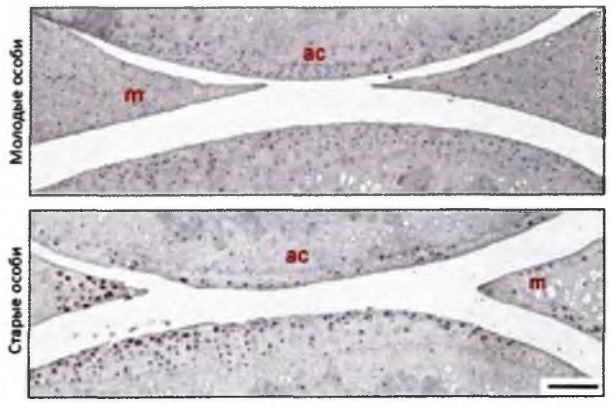
Первоисточник:

Dzarieva F., Kopylov A., Pavlova S. et al., Optimized Gol1 Aptamer Demonstrates Superior Antitumor Efficacy in EGFRvIII-Positive Glioblastoma Models, Pharmaceutics, № 18(3), стр. 299/DOI: DOI: 10.3390/pharmaceutics18030299

Ингибирование 15-PGDH: новый подход к регенерации суставного хряща

Ключевые слова: 15-PGDH; scRNA-seq; PGE2; Регенерация хряща; Остеоартрит

Старение и травмы суставов приводят к разрушению хряща и остеоартриту, для которого сегодня нет эффективных методов восстановления. Ученые из США обнаружили, что при повреждении сустава и в процессе старения в хрящевой ткани мышей повышается активность фермента 15-PGDH, расщепляющего простагландин E2 (PGE2). Последний традиционно ассоциируется с воспалением и болью, но также участвует в важных физиологических процессах.



Окрашивание 15-PGDH в мениске (m) и суставном хряще (ac) коленных суставов молодых (4 мес.) и старых (>24 мес.) мышей. Интенсивность коричневого цвета показывает уровень фермента: у старых мышей в хряще он выше

В экспериментах на мышах C57BL/6 (молодые, 3—4 мес., n=5; старые, 24—28 мес., n=10) активность 15-PGDH была повышена в хрящевой ткани в процессе старения и при травматизации. Молодым мышам (n=10) моделировали посттравматический остеоартрит путем разрыва передней крестообразной связки. Ученые ингибировали 15-PGDH низкомолекулярным соединением SW033291 (PGDHi) двумя способами: системным внутрибрюшным введением PGDHi старым мышам (ежедневно, месяц) и локальными внутрисуставными инъекциями PGDHi молодым мышам с травмой (дважды в неделю, 4 недели). В обоих случаях это привело к выраженной регенерации хряща: увеличивалась его толщина, содержание коллагена II и протеогликанов повышалось до уровня здоровых молодых мышей. Локальное введение PGDHi также снижало боль и уровень провоспалительных цитокинов (CCL4, CCL7, CXCL10), причем повышение PGE2 снижало болевую чувствительность. Анализ scRNA-seq показал, что ингибирование 15-PGDH изменяет клеточный состав хряща за счет перераспределения популяций хондроцитов, а не за счет деления стволовых клеток. Доля гипертрофированных хондроцитов, несущих поверхностный маркер CD200 и характеризующихся высоким уровнем экспрессии *15-PGDH* (15-PGDH+CD200+), снизилась с 8% до 3% (гипертрофированные хондроциты играют ключевую роль в деградации хряща). Доля артикулярных хондроцитов с низкой экспрессией *15-PGDH* возросла с 22% до 42%. Пространственная визуализация CODEX подтвердила снижение количества CD200+ клеток и расширение зон здорового хряща с высоким содержанием протеогликанов. Клиническая значимость результатов подтверждена на культуре ткани хряща пациентов с остеоартритом (n=11): обработка PGDHi снизила количество CD200+ клеток, повысила содержание протеогликанов и жесткость ткани, что указывает на восстановление функции хряща.

Ингибирование 15-PGDH является многообещающей стратегией лечения остеоартрита — как возрастного, так и посттравматического. В отличие от традиционных подходов, нацеленных на подавление воспаления, благодаря этому методу происходит снижение болевых ощущений и восстановление хряща за счет изменения клеточного состава в пользу функциональных хондроцитов. Валидация на человеческих тканях и возможность локального введения открывают перспективы для создания первого препарата, способного не просто снимать симптомы, а восстанавливать хрящ при остеоартрите.

Первоисточник:

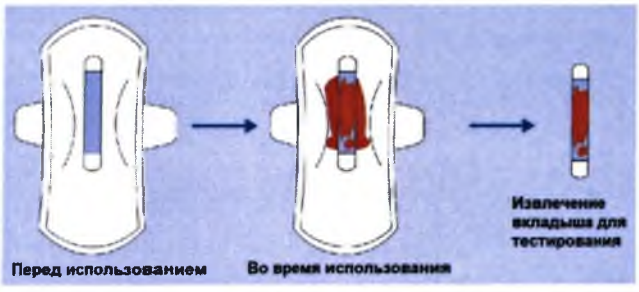
Mamta Singla и др., Inhibition of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase promotes cartilage regeneration, Science/DOI: doi 10.1126/science.adx6649

Менструальная кровь как метод точного и неинвазивного ВПЧ-скрининга

Ключевые слова: Рак шейки матки; ВПЧ; Скрининг

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) — это группа из 27 вирусов семейства *Papillomaviridae*, которые свойственны только человеку, вызывают разрастание тканей (папилломы и кондиломы) и часто передаются половым путем. Персистирующая инфекция вирусом папилломы человека — основная причина рака шейки матки, который по-прежнему является причиной более 350000 смертей в год. Однако многие женщины избегают скрининга из-за болезненности, культурных барьеров или отсутствия доступа к медицине. Китайские ученые предложили альтернативное решение: использовать для теста менструальную кровь.

Научный коллектив разработал специальную мини-прокладку для сбора образцов — стерильную полоску из хлопка, которая крепится на обычную гигиеническую прокладку. Женщины собирали образец менструальной крови дома и отправляли его в лабораторию. Затем результаты сравнили с «золотым стандартом» — забором материала врачом с последующей цитологией. Исследователи сосредоточились на том, насколько хорошо каждый метод выявляет интраэпителиальную неоплазию шейки матки 2-й и 3-й степени (CIN2+/CIN3+).



В общей сложности за период с 2021 по 2025 год ВПЧ-тестирование образцов менструальной крови и сравнение с результатами ВПЧ-тестирования цервикального мазка выполнили для 3068 женщин (20—54 лет) с регулярным циклом. Были получены статистически равноценные значения для чувствительности (менструальная кровь: 94,7%, мазок: 92,1%) и специфичности (89,1% и 90,0% соответственно). Разница в количестве направлений на кольпоскопию для выявления одной женщины с CIN2+ оказалась также незначимой: 10,1 в методе с прокладкой против 9,6 при заборе врачом.

Метод демонстрирует исключительно высокую чувствительность и практически 100% уверенность в том, что женщина с отрицательным тестом здорова. Использование менструальной крови для ВПЧ-тестирования может преодолеть основные барьеры скрининга — боль, страх, нехватку медперсонала и культурные ограничения, — что открывает путь к массовому скринингу населения.

Первоисточник:

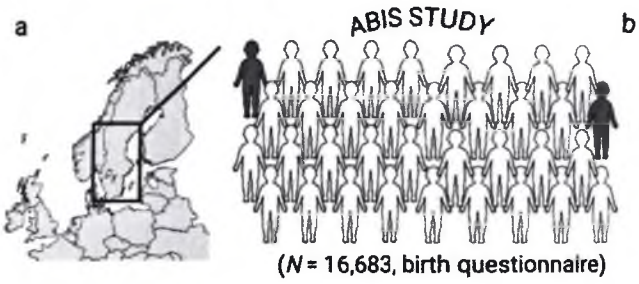
Tian X, Cao C, Wang L, Zhang J, Chen Y, Tian R et al., Testing menstrual blood for human papillomavirus during cervical cancer screening in China: cross sectional population based study, BMJ, № 2026;392:e084831/DOI: doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2025-084831

Ранние признаки сахарного диабета 1 типа можно обнаружить путем скрининга клеток пуповинной крови

Ключевые слова: Биомаркеры; Сахарный диабет 1 типа; Машинное обучение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором разрушаются β-клетки поджелудочной железы. Обычно его диагностируют уже после начала аутоиммунной атаки, и терапия является поддерживающей. Международная группа исследователей задалась вопросом: можно ли обнаружить предрасположенность к диабету при рождении?

Ученые проанализировали образцы пуповинной крови из крупнейшей шведской когорты ABIS (16683 младенца, родившихся в период с 1997 по 1999 г.). Используя протеомный анализ Olink и методы машинного обучения, они обнаружили, что иммунные нарушения, ведущие к СД1, наблюдаются задолго до появления первых симптомов. Исследование выявило 32 белка, уровень которых значимо различался у новорожденных с подтвержденным в будущем диагнозом "диабет" по сравнению со здоровыми детьми.



Повышенный уровень наблюдался у HLA-DRA (ответственен за гиперактивную презентацию антигенов), IDS (фермент, влияющий на секрецию инсулина и внеклеточный матрикс) и CTSC (воспалительный фермент). Сниженным оказался уровень TIMP3 (отвечает за подавление воспаления), ADA (регулятор иммунного ответа) и CD40LG. Наиболее яркие различия наблюдались у детей, которым диагноз поставили в первые 5 лет жизни. Ранее для белка TIMP3 на животных моделях была показана роль в защите β-клеток: его низкий уровень при рождении может указывать на уязвимость поджелудочной железы.

С помощью машинного обучения ученые разработали модель на основе 30 белков, предсказывающую развитие СД1 с высокой точностью. Примечательно, что добавление данных о генетическом риске (генотип HLA) не улучшило прогноз — белковая сигнатура оказалась самодостаточным индикатором.

Результаты исследования доказывают, что предрасположенность к сахарному диабету 1 типа формируется внутриутробно. Протеомный анализ пуповинной крови может стать неинвазивным скрининговым методом для выявления детей из группы высокого риска задолго до начала необратимого разрушения β-клеток, открывая возможность использования превентивных стратегий.

Первоисточник:

Ahrens A.P., Dias R., Hyötyläinen T. et al., The inflammatory path toward type 1 diabetes begins during pregnancy, Nat Commun, № 17, стр. 979/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-67712-6