

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

02/2026

ИТ-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



ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	<ul style="list-style-type: none"> Клиническая платформа AI-MDT: интеграция CNN и LLM для поддержки принятия решений при диагностике рака легкого 	3
БИОИНФОРМАТИКА	<ul style="list-style-type: none"> Метод фенотипирования опухоли по аллель-специфическому числу копий в каждом клеточном клоне 	4
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Вакцинация против ветряной оспы замедляет биологическое старение днРНК Gm44981 подавляет старение мезангиальных клеток и старение почек 	5 6
ВИРУСОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Сферические вирусы становятся асимметричными ради заражения организма 	7
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Муковисцидоз защищает людей от воспалительных заболеваний кишечника 	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR-Cas3 - перспективная система для терапевтического редактирования генома 	9
ГИСТОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое просветление тканей для интраоперационной онкодиагностики Применение пробиотиков снижает выраженность повреждений миокарда при старении Классификация опухолей кожи ВОЗ: ключевые обновления в пятом издании 	10 11 12
ИММУНОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Лаурилмальтозид защитил мышей от бактериальной инфекции 	13
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	<ul style="list-style-type: none"> Разработана платформа для репрограммирования клеток в иммунные с помощью комбинаций генов 	14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб, ленватиниб и сниженные дозы GEMOX в первой линии терапии распространенного рака желчных протоков: исследование II фазы 	15
МИКРОБИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Антимикробная активность промышленных и сельскохозяйственных химических соединений в отношении представителей кишечной микробиоты человека <i>in vitro</i> 	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Роль G-квадруплексов в сперматогенезе 	17
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Анализ мутационного ландшафта раскрывает новые механизмы колоректального полипоза Агрессивность аденокарциномы легкого связана с активацией LINE-1 Поликлональное происхождение предраковых заболеваний толстого кишечника 	18 19 20
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> Иммунные клетки мозга могут объяснять половые различия при болезни Альцгеймера Объяснена работа TMEM175 Проведено крупнейшее исследование нестабильности тандемных повторов 	21 22 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.

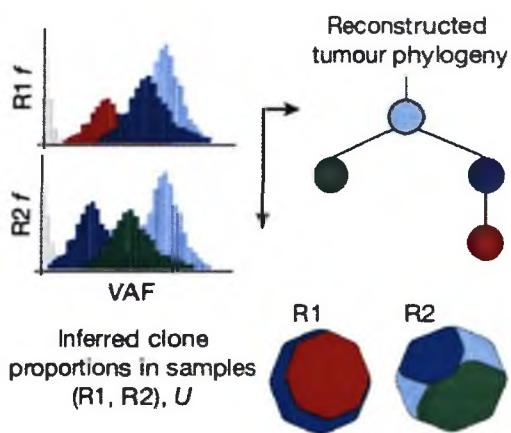
Первоисточник:

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.

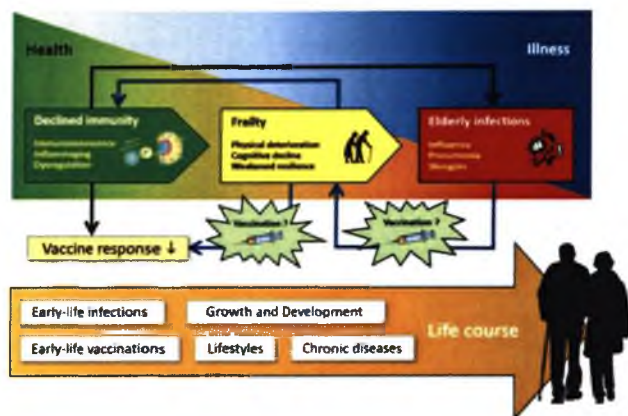
Первоисточник:

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.

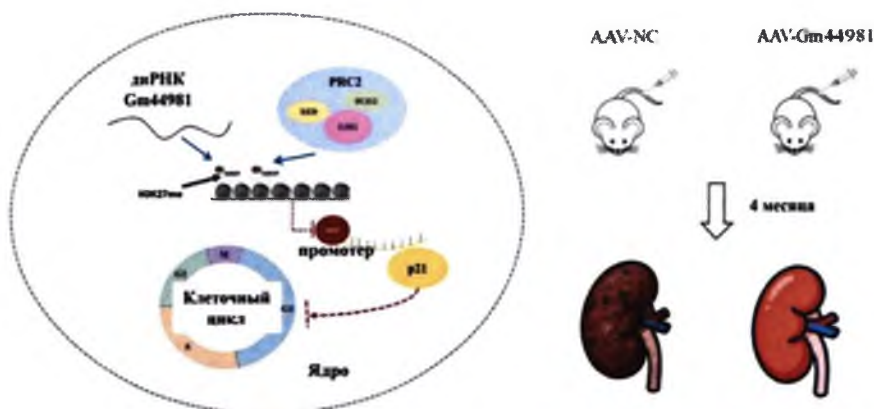
Первоисточник:

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.**

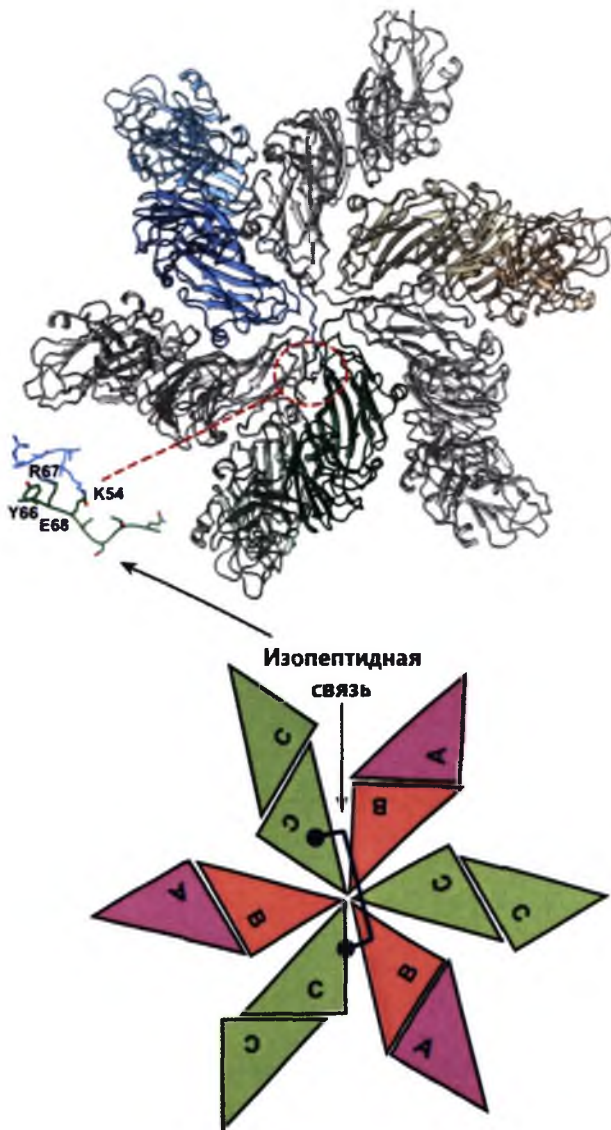
Первоисточник:

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 симитировали условия внутри зараженной клетки, изменив кислотность среды, что заставило вирусную частицу запустить процесс подготовки к выбросу РНК. Комбинация методов сгуо-ЕМ 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 изоопептидная 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.

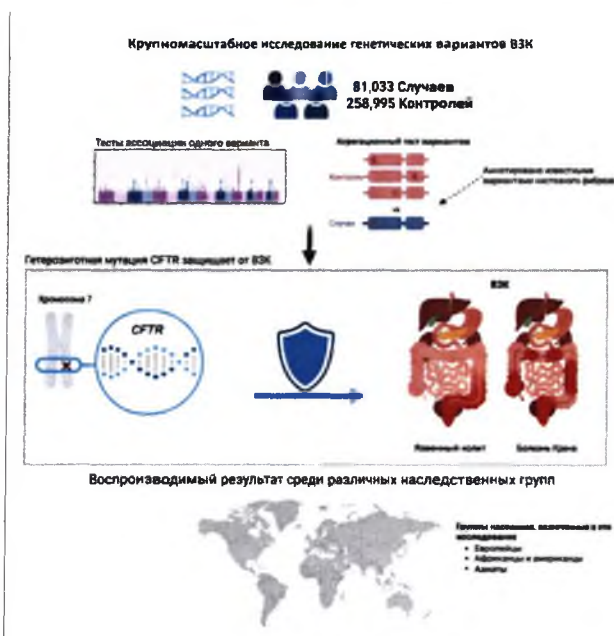
Первоисточник:

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 экзота 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:

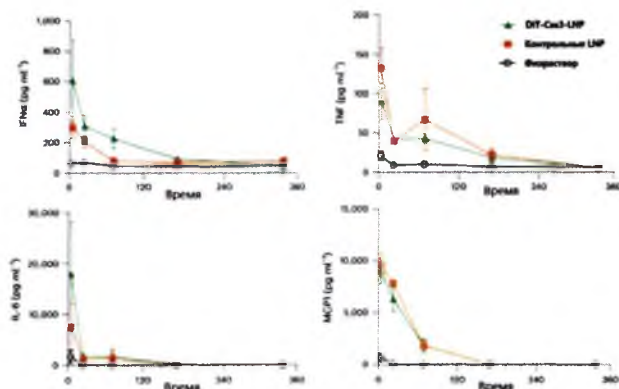
Yu, Mingrui et al., Cystic fibrosis risk variants confer protection against inflammatory bowel disease, *Cell Genomics*, № 6, стр. Issue 2, 101071/DOI: DOI: 10.1016/j.xgen.2025.101071

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 $58,9 \pm 0,5\%$ *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 $48,7 \pm 1,1\%$ аллелей *TTR* в печени и снижению уровня сывороточного TTR на $80,1 \pm 4,6\%$ через неделю после инъекции. При этом размер делеций *in vivo* был ограничен 21 kb. Редактирование с помощью Cas3 в мышечной 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:

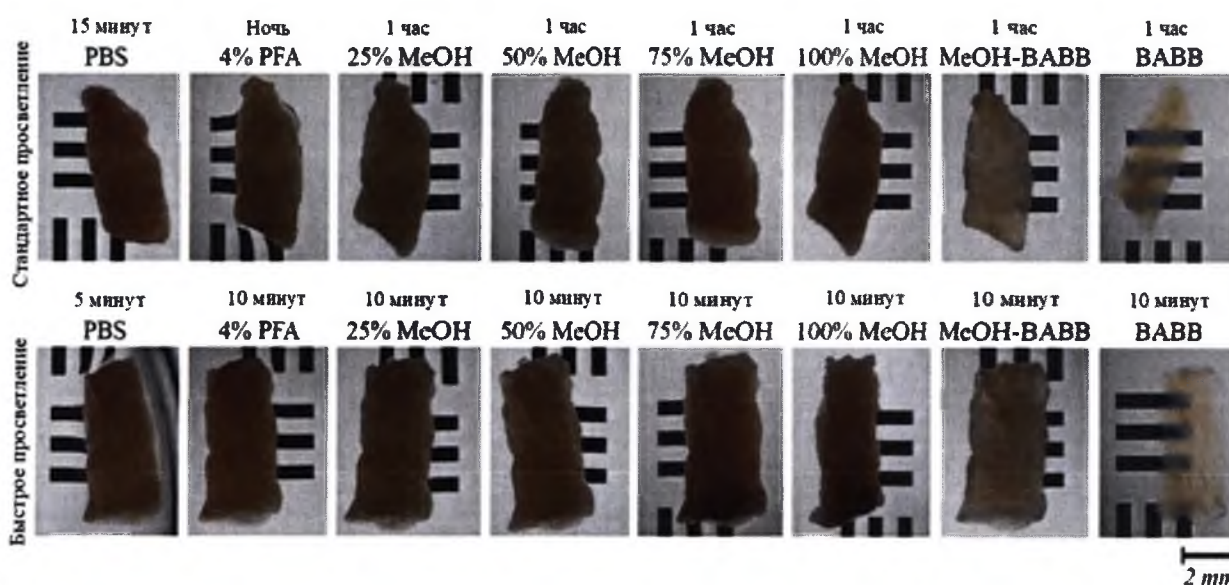
Ishida, S., Sato, Y., Chosa, K. et al., CRISPR-Cas3-based editing for targeted deletions in a mouse model of transthyretin amyloidosis, *Nat Biotechnol*/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02949-6>

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.

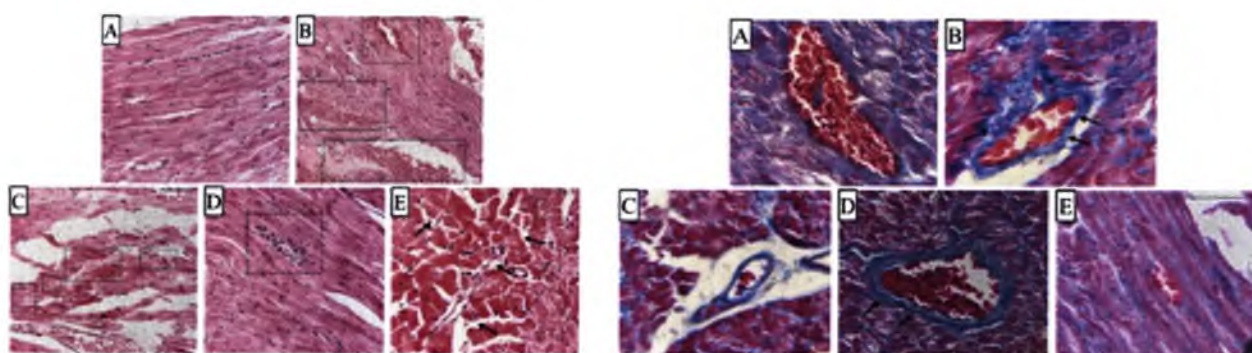
Первоисточник:

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.



А - ткань миокарда в норме. В - сосудистое полнокровие. С - 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.

А - ткань миокарда в норме. Группа, получающая комбинированную терапию. В - сосудистый фиброз (чёрные стрелки) и интерстициальный фиброз (белые стрелки). Группа, не получающая терапию. С - 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:

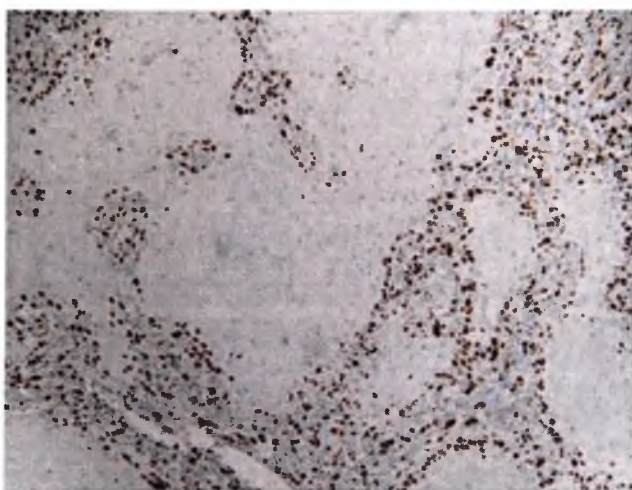
Hamzeh, O., Rostami-Mansoor, S., Feizi, F. et al., Probiotics intervention reduces oxidative stress-driven myocardial injury, Sci Rep, № 16, стр. 136/DOI: 10.1038/s41598-025-28955-x

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 ониоматикома, онихопапиллома, ногтевая фиброкератома, ониоцитарная 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.

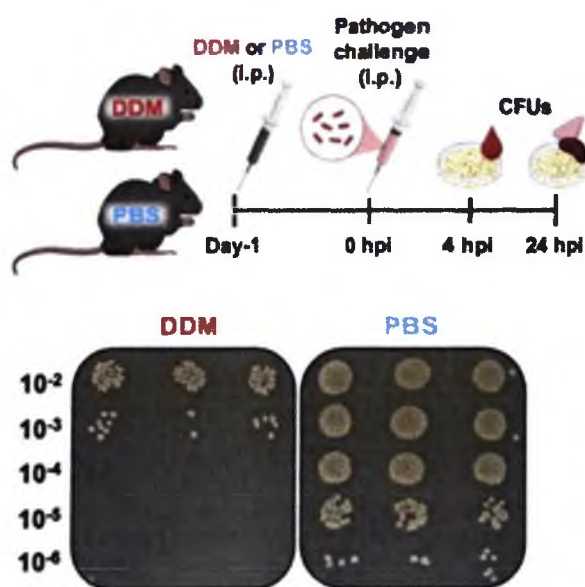
Первоисточник:

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 the fifth 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.



Чтобы оценить влияние *n*-додецил-β-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.

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

Первоисточник:

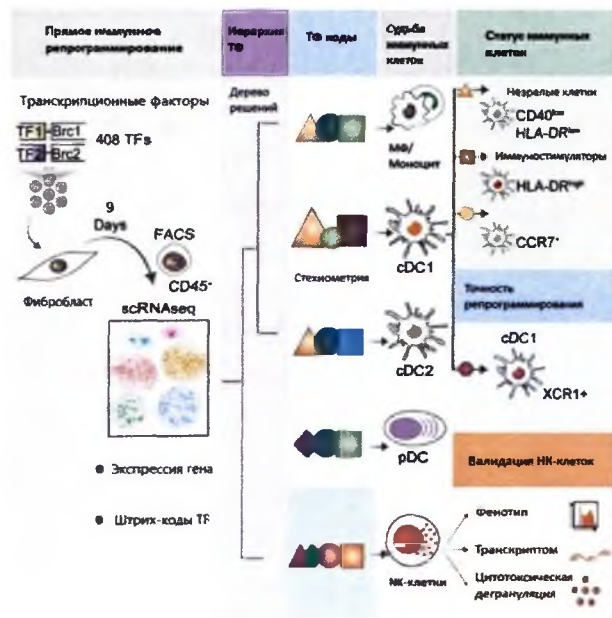
Jisun Parka, Jihyun Yanga, Seonghan Janga, Tae-Won Kimb, Suhyeon Heoa, Jieun Seod, et al., Innate immune priming by *n*-dodecyl-β-D-maltoside in murine models of bacterial and viral infection, *eBioMedicine*, № 124/DOI: 10.1016/j.ebiom.2026.106143

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:

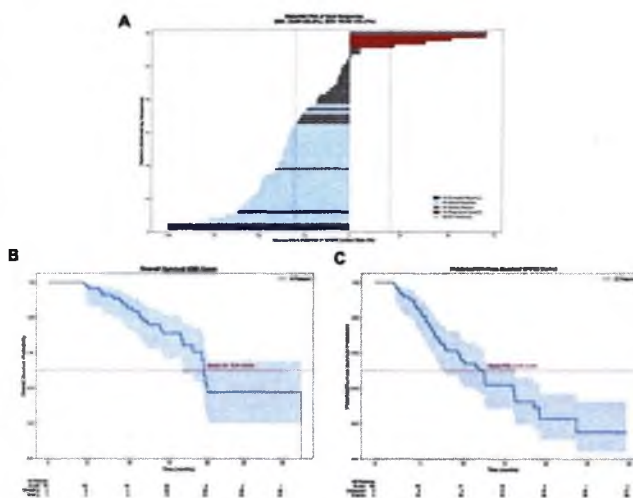
Kurochkin, Ilya et al., A combinatorial transcription factor screening platform for immune cell reprogramming, Cell Systems, № Volume 17, Issue 1, стр. 101457/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cels.2025.101457>

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

Ключевые слова: Рак желчных протоков; Клинические исследования; Химиотерапия; Леватиниб; 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 леватиниба 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), леватиниб (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 леватинибом. 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 СА19-9 (>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 леватиниба 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.

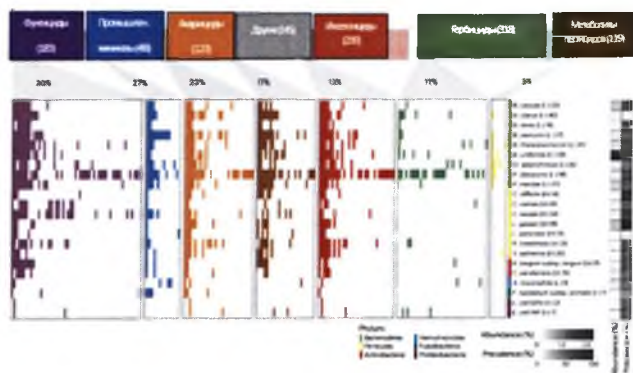
Первоисточник:

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:

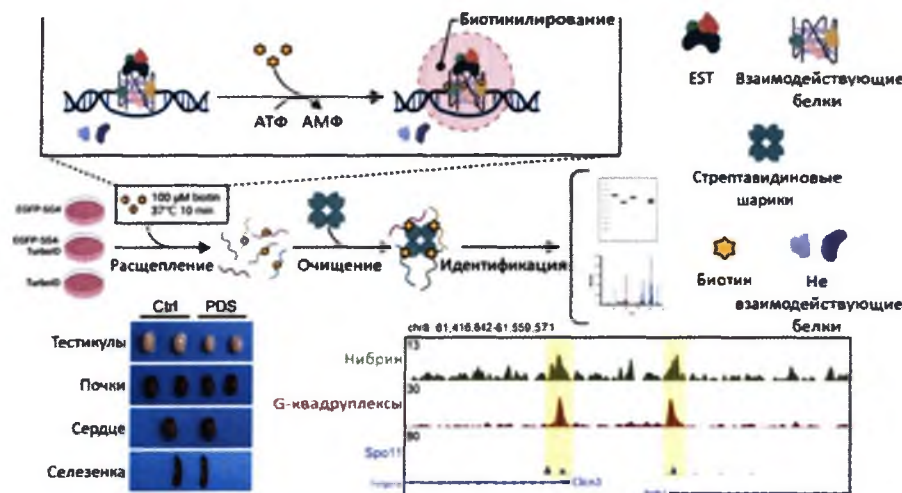
Roux, I., Lindell, A.E., Grieshammer, A. et al., Industrial and agricultural chemicals exhibit antimicrobial activity against human gut bacteria *in vitro*, Nature Microbiology, № 10, стр. 3107-3121/DOI: 10.1038/s41564-025-02182-6

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 пиридиностатином (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-спектрологии. 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 нбрином. 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.

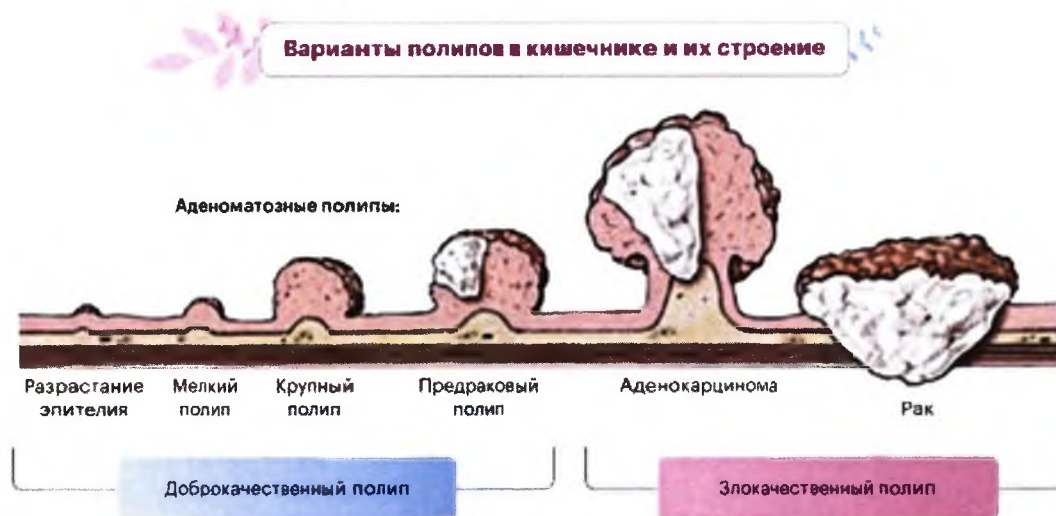
Первоисточник:

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.

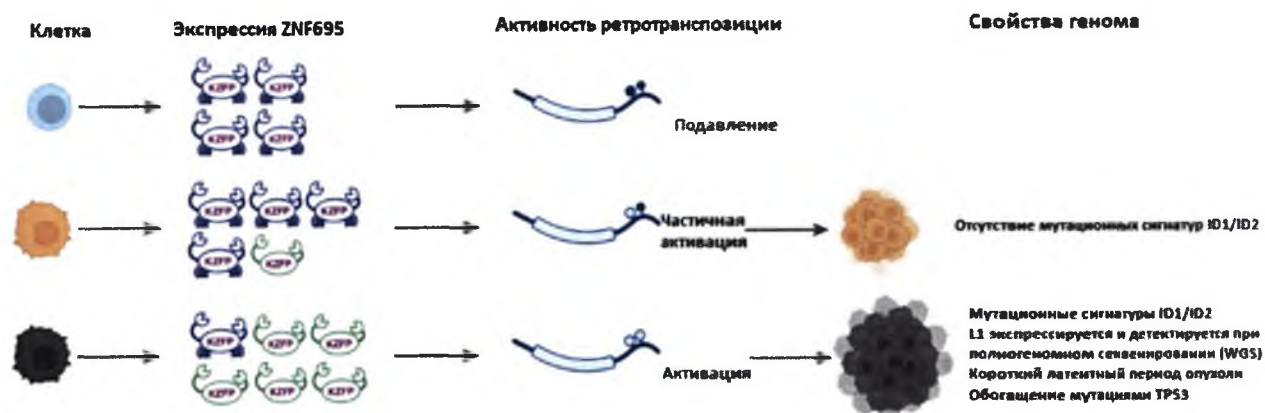
Первоисточник:

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. Кодированная 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.

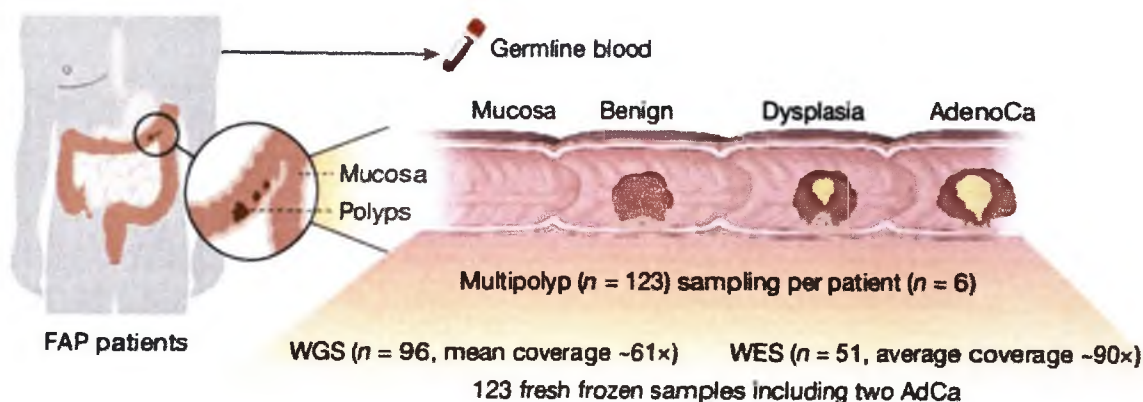
Первоисточник:

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.

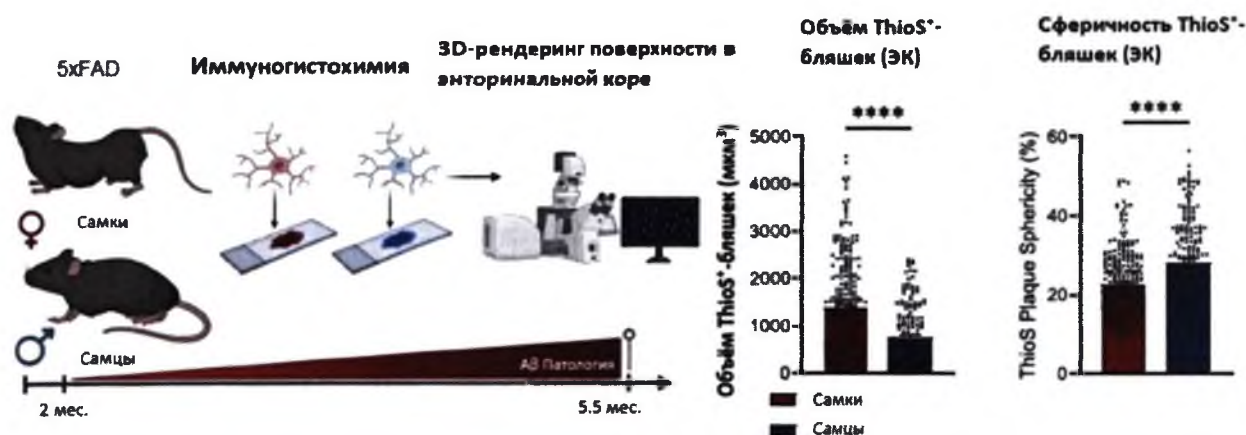
Первоисточник:

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 Аβ-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 Аβ-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 Аβ-фагоцитирующих CD317⁺ IRM у самок по сравнению с самцами.

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

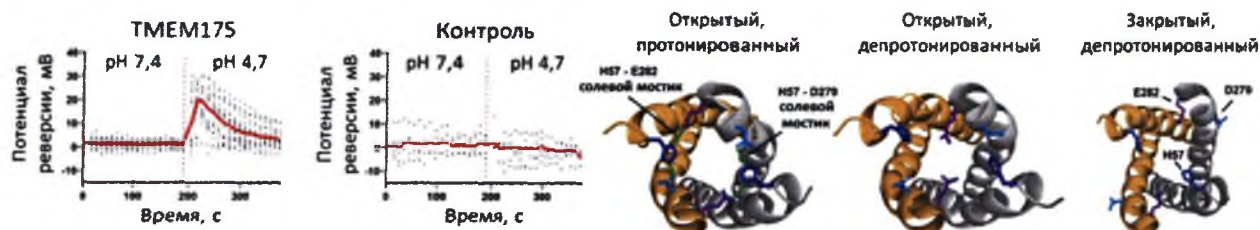
Первоисточник:

Calcines-Rodriguez 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 аспаратом 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:

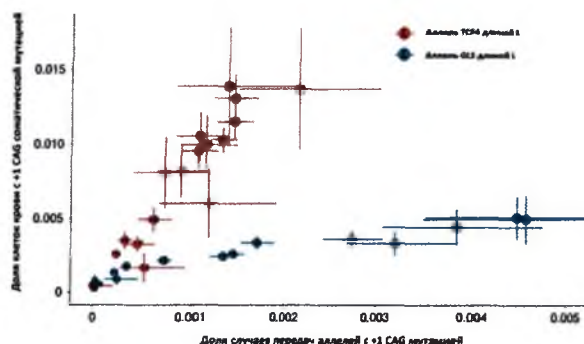
Schulze T., Sprave T., Groebe C. et al., Proton-selective conductance and gating of the lysosomal cation channel TMEM175, Proc Natl Acad Sci U S A, № 123(3)/DOI: 10.1073/pnas.2503909123

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 распались, 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:

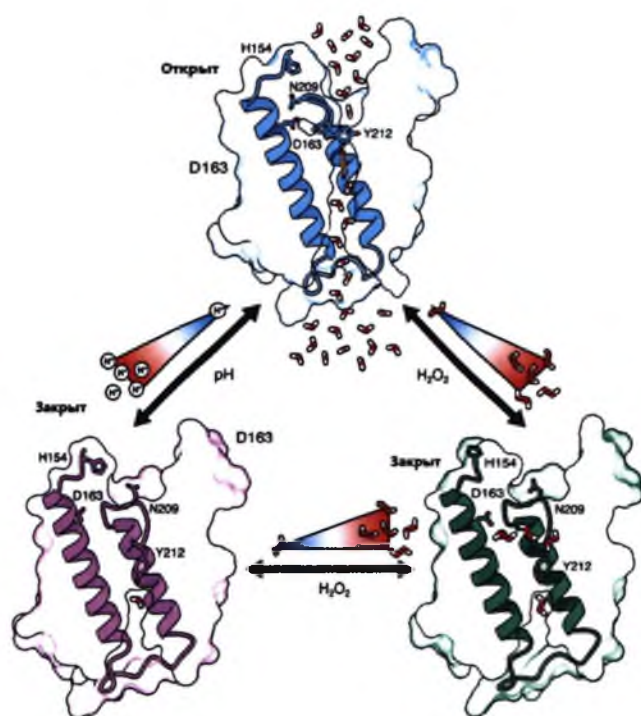
Bukalo, O., O'Sullivan, R., Tanisumi, Y. et al., astrocytes enable amygdala neural representations supporting memory, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-10068-0

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 (сгуо-ЕМ) 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.

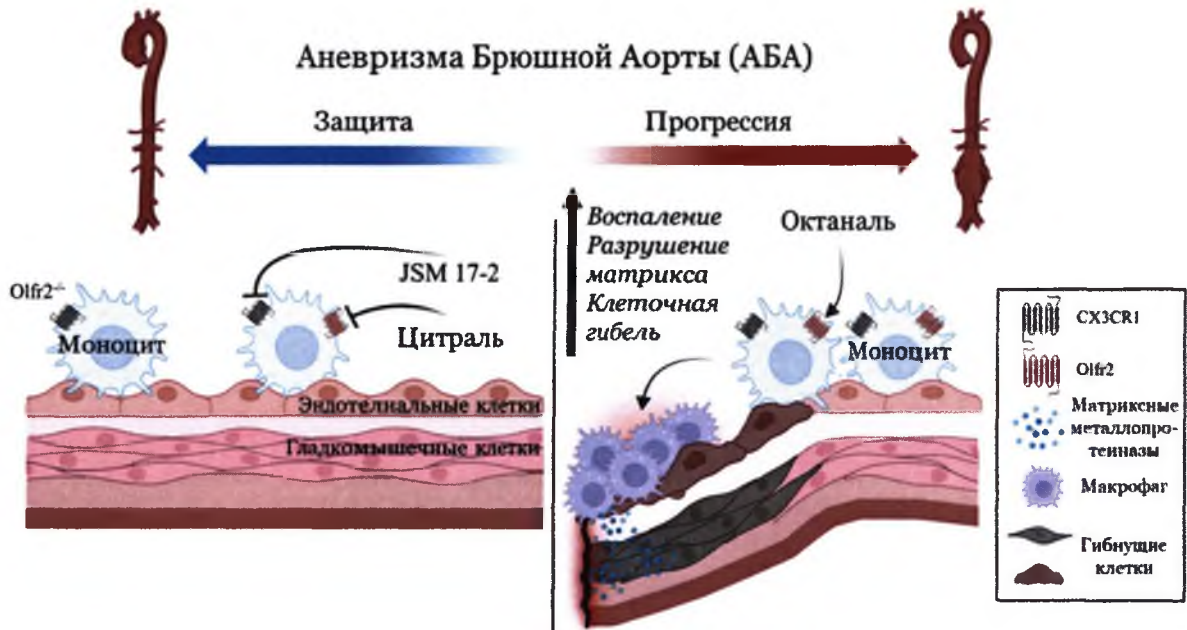
Первоисточник:

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: *Olf2*; 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 *Olf2*, наиболее известный своей ролью в обонянии. Удаление гена *Olf2* у мышей предотвратило скопление макрофагов в аорте, разрушение внеклеточного матрикса и гладкой мускулатуры, тем самым защитив животных от АБА. Агонист *Olf2* октаналь усилил аневризму, в то время как антагонист цитраль ее ослабил. Было показано, что *Olf2* не влияет на общее количество лейкоцитов, однако в клетках с пониженной экспрессией *Olf2* 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 *Olf2*. 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 *Olf2* 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., *Olf2* Promotes Recruitment of Monocytes via CX3CR1 in Abdominal Aortic Aneurysm, *Circ Res*, № 138(3)/DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.125.326591