

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

04/2025



ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

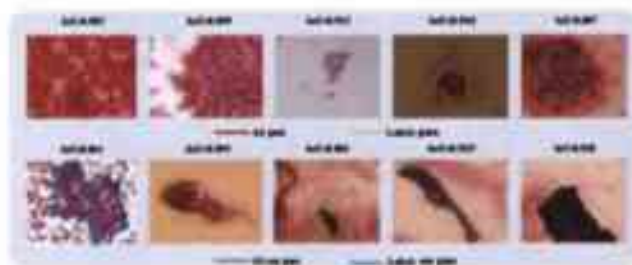
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ
МЕДИЦИНА

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• Разработана модель для диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы на основе цитологических изображений	2
	• IntegraO: интеграция мультиомиксных данных для стратификации пациентов	3
ИММУНОЛОГИЯ	• Системный взгляд на иммунное старение: выявлены маркеры возраста, пола и болезней у пожилых	4
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Интерферон-продуцирующее опухолевое микроокружение определяет ответ на иммунотерапию при колоректальном раке	5
	• ICGI: интегративная система идентификации генов, вызывающих рак, на базе большой языковой модели и омиксных данных	6
	• Цикл Кребса как мишень для радиосенсибилизации	7
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Сладость или гадость?	8
	• Как бифидобактерии помогают детскому организму реагировать на прививки?	9
	• Антибактериальный ополаскиватель для полости рта изменяет микробиом кишечника	10
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Раковые клетки «отравляют» иммунную систему своими митохондриями	11
	• Пересмотр генетической парадигмы рака: роль тканевого контекста и регуляторных сетей	12
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Использование столовых клеток для лечения болезни Паркинсона	13
	• Наночастицы на основе алкалоидов для доставки лекарств в мозг	14
	• Трансплантация митохондрий как метод терапии нейродегенерации	15
НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ	• Змеи прошли особый «зеркальный тест»	16
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• Гипоксия – основная причина смерти при отравлении гелиземием изящным	17
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	• Имплантация миокардиальных графтов для восстановления функций сердца	18

Разработана модель для диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы на основе цитологических изображений

Ключевые слова: Поджелудочная железа; Протоковая аденокарцинома; SSCNN; Искусственный интеллект

Эндоскопическая ультразвуковая тонкоигольная аспирационная биопсия (EUS-FNA) признана высокоинформативным и малоинвазивным методом верификации рака поджелудочной железы, обеспечивающим визуализацию опухолевого очага, включая его топографию, размеры и периферическую сосудистую инфильтрацию. Однако дефицит кадров и высокая рабочая нагрузка на цитопатологов, обусловленные постоянным спросом на выполнение EUS-FNA, остаются актуальной проблемой. Системы искусственного интеллекта рассматриваются как перспективное решение.



На основе данных 210 пациентов, перенесших EUS-FNA в 4 клинических центрах, был сформирован набор из 3213 увеличенных изображений клеточных кластеров поджелудочной железы. Для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы (PDAC) и неопухолевых поражений (non-PDAC) была разработана полуконтролируемая

сверточная нейронная сеть (SSCNN), валидированная посредством внутреннего и внешнего тестирования.

Цитопатологи были стратифицированы на три группы в соответствии со стажем профессиональной деятельности: старшая (более 15 лет), средняя (10-15 лет) и младшая (5-9 лет) – по два специалиста в каждой группе. Изображения в виде веб-ссылок были отправлены 6 цитопатолам с опциями PDAC и non-PDAC под каждым изображением. Каждый цитопатолог независимо провел оценку изображений и сформулировал заключения, затем был проведен расчет точности диагностики и сравнение эффективности с системой SSCNN.

Диагностическая точность старших, средних и младших цитопатологов составила 95,00%, 88,33% и 76,67%, соответственно. Диагностическая точность системы SSCNN составила 90,00%.

Разработанная система SSCNN представляет собой перспективный инструмент цифровой цитопатологии, повышающий точность диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, снижающий субъективность ручного анализа и компенсирующий дефицит профильных специалистов.

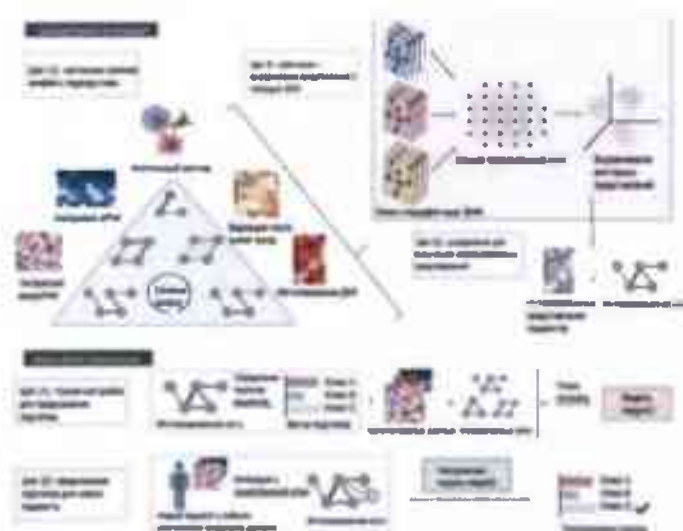
Первоисточник:

Fang D, Huang Y, Li S et al., A semi-supervised convolutional neural network for diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma based on EUS-FNA cytological images, BMC Cancer, № 2025 Mar 18; стр. 25(1):495/DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13910-w>

IntegraO: интеграция мультиомиксных данных для стратификации пациентов

Ключевые слова: Рак; IntegraO; Мультиомиксные данные; Машинное обучение

В эпоху персонализированной медицины интеграция мультиомиксных данных (генетических, экспрессионных, эпигенетических, протеомных и других) играет ключевую роль в стратификации пациентов и выборе терапии. Однако неполнота данных и сложность их совместного анализа остаются серьезными проблемами. Учеными из Канады представлен новый метод IntegraO, использующий машинное обучение для интеграции неполных мультиомиксных данных и классификации пациентов даже при частично отсутствующей информации.



IntegraO — это фреймворк, основанный на графовых нейронных сетях (GNN), который решает две ключевые задачи. Первая — интеграция данных: строятся отдельные графы сходства пациентов для каждого типа омиксных данных (например, экспрессии генов и метилирования ДНК), где ребра отражают степень биологического подобия между образцами, а затем эти графы итеративно объединяются через общие узлы, с использованием механизма взвешенного распространения информации между модальностями. Вторая задача — классификация новых пациентов: после обучения с применением специальной функции потерь, сочетающей сохранение структуры графов (reconstruction loss) и выравнивание представлений (alignment loss), система способна точно классифицировать новых пациентов — даже при наличии лишь части данных, проектируя их в единое латентное пространство через предобученные GNN-энкодеры и учитывая контекст уже имеющихся образцов.

IntegraO демонстрирует, как современные технологии машинного обучения — особенно GNN и методы обработки графов — могут преодолеть ограничения традиционных подходов в онкологии. Его способность анализировать гетерогенные и неполные данные открывает новые возможности для персонализированного лечения. Авторы также отмечают, что будущие улучшения могут включать интеграцию гистопатологических изображений и клинических записей для повышения точности диагностики и прогнозирования течения заболеваний.

Первоисточник:

Ma S., Zeng A. G. X., Haibe-Kains B. et al., Moving towards genome-wide data integration for patient stratification with Integrate Any Omics, Nature Machine Intelligence, № 7, стр. 29-42/
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42256-024-00942-3>

Системный взгляд на иммунное старение: выявлены маркеры возраста, пола и болезней у пожилых

Ключевые слова: Старение; Системная биология; Глубокое иммунное фенотипирование; Спектральная проточная цитометрия

Иммунное старение способствует развитию многих хронических заболеваний пожилого возраста, от инфекций до сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Однако детальные маркеры этих процессов, особенно с учетом половых различий и значительной вариабельности внутри стареющей популяции, оставались недостаточно изученными, что затрудняло разработку персонализированных подходов.

В настоящем исследовании для решения этой задачи было проведено глубокое иммунопрофилирование обширной когорты, включавшей 550 пожилых людей (возраст ≥ 60 лет) и контрольную группу из 100 молодых людей (20–40 лет). Методология охватывала высокоразрешающее фенотипирование 97 субпопуляций иммунных клеток (спектральная проточная цитометрия) и анализ 48 цитокинов плазмы. Ключевым элементом стал интегративный анализ с использованием consensus OPLS — метода, позволяющего выявлять общие скрытые закономерности между различными типами данных (иммунологическими, клиническими, лабораторными) для получения системной картины.



Такой подход позволил детально охарактеризовать изменения, происходящие с возрастом внутри самой пожилой группы: например, дальнейшее снижение доли Tfh-подобных CD4⁺ клеток (кластер 12) и наивных CD8⁺ Т-клеток (кластер 1) сочеталось с увеличением специфических субпопуляций Т-клеток памяти (в частности, TEMRA CD8⁺, кластер

21) и ростом концентрации хемокинов (CCL27, CXCL9, HGF). Интегративный анализ также выявил многопараметрические иммунные сигнатуры различных состояний: курение ассоциировалось с изменениями в субпопуляционном составе лейкоцитов и увеличением В-клеток памяти (кластер 6); остеопороз – с повышенным уровнем хемокина CXCL9 и определенных кластеров В-клеток (16, 18); при сердечной недостаточности наблюдались повышенный уровень HGF и изменения в популяциях Т-клеток (CD8 в кластерах 16, 18; CD4 в кластере 2); CMV-серопозитивность была связана с выраженным увеличением числа эффекторных клеток / клеток памяти $\gamma\delta$, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и снижением их наивных предшественников. Важно отметить, что исследование также подтвердило и уточнило существенные половые различия: например, у пожилых женщин уровень наивных CD8⁺ Т-клеток (кластер 1) был более высоким по сравнению с мужчинами.

Полученные высокоразрешающие иммунные профили и системные сигнатуры значительно расширяют понимание гетерогенности иммуностарения. Результаты демонстрируют потенциал интегративного анализа для выявления комплексных биомаркеров, которые в будущем могут помочь стратифицировать пожилых людей по особенностям их иммунного статуса и способствовать разработке персонализированных стратегий поддержания здоровья и профилактики заболеваний в пожилом возрасте.

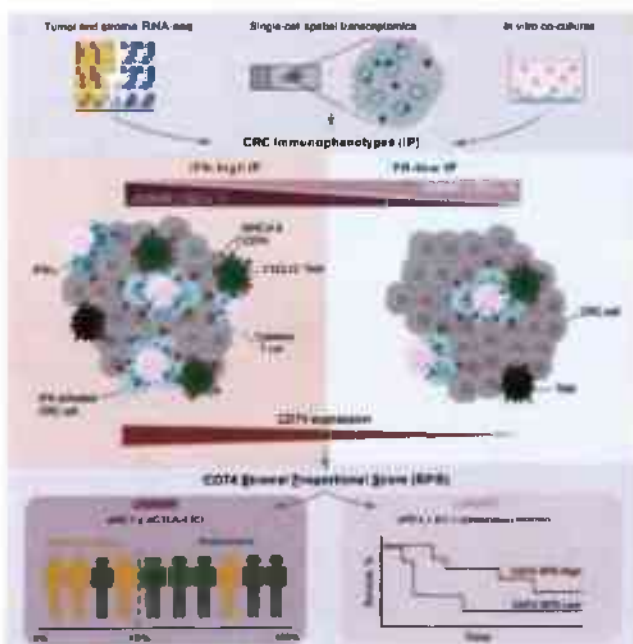
Первоисточник:

Riemann, Lennart Bošnjak, Berislav et al., Integrative deep immune profiling of the elderly reveals systems-level signatures of aging, sex, smoking, and clinical traits, *eBioMedicine*, № Volume 112, 105558/DOI: 10.1016/j.ebiom.2025.105558

Интерферон-продуцирующее опухолевое микроокружение определяет ответ на иммунотерапию при колоректальном раке

Ключевые слова: Микроокружение опухоли; Транскриптом; Колоректальный рак; Иммунотерапия рака; Ингибиторы иммунных контрольных точек

Противоопухолевая терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), произвела революцию в лечении пациентов с колоректальным раком (КРР) и дефицитом механизма репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (dMMR), значительно увеличив их выживаемость без прогрессирования (ВБП). Как правило, ответ на иммунотерапию ассоциирован с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ), характерной для опухолей с dMMR. При этом менее 50% пациентов с dMMR отвечают на терапию. Более того, около 90% пациентов с КРР, в опухолях которых нет нарушений механизма репарации (pMMR), в настоящее время не имеют показаний для назначения ИКТ. Поэтому актуален поиск предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию, помимо ТМВ, применимых к обоим подтипам КРР: dMMR и pMMR.



В данном исследовании опухолевые клетки и ассоциированная с опухолью строма были проанализированы по отдельности, что позволило провести комплексное сравнение внутренних (т.е. присущих самой опухоли) и внешних (т.е. связанных с микроокружением) признаков в различных подтипах КРР.

В работе применили метод анализа пространственной транскриптомики единичных клеток для изучения образцов 58 пациентов с КРР (28 пациентов с dMMR-опухолями и 30 пациентов с pMMR-опухолями), а также для исследования культур клеток *in vitro* и мышиных моделей, что помогло выявить корреляции ответа на ИКТ и стратифицировать ответы пациентов на терапию независимо от статуса ТМВ или ММР.

Было показано, что интерферон-продуцирующие цитотоксические Т-клетки вызывают значительную гиперэкспрессию антигенпрезентирующего фактора, включая инвариантную цепь МНС класса II CD74, в ассоциированных с опухолью макрофагах и в самих опухолевых клетках. Пациенты с dMMR и гиперэкспрессией CD74 отвечали на терапию ИКТ, группа пациентов с pMMR и гиперэкспрессией CD74 продемонстрировала более высокие показатели ВБП при лечении ИКТ. Как показали результаты исследования, по уровню экспрессии единственного маркера - CD74 - можно оценить наличие иммунного микроокружения опухоли, способствующего ответу на ИКТ.

Количественное определение экспрессии CD74 может быть использовано для выявления пациентов с КРР, для которых ИКТ потенциально эффективна.

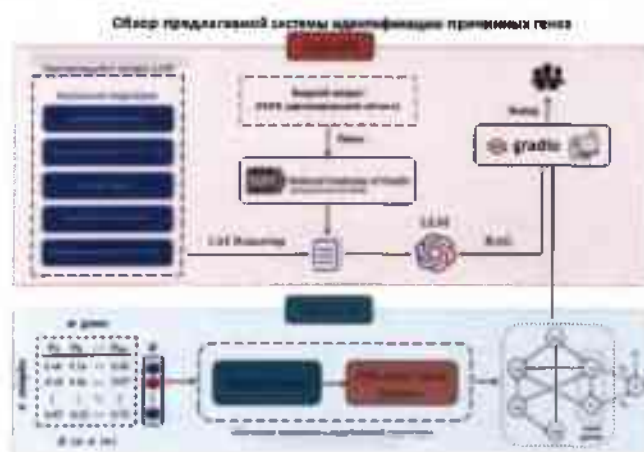
Первоисточник:

Acha-Sagredo, Amelia et al., A constitutive interferon-high immunophenotype defines response to immunotherapy in colorectal cancer, Cancer Cell, № 43, стр. 292-307/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.12.008>

ICGI: интегративная система идентификации генов, вызывающих рак, на базе большой языковой модели и омиксных данных

Ключевые слова: Мультиомикс; Онкология; LLM

Онкологические заболевания остаются одной из главных причин смерти в мире. Для диагностики, персонализированной таргетной терапии и прогнозирования течения заболеваний важно выявлять гены, связанные с канцерогенезом, и механизмы их регуляции. Существующие методы машинного обучения дают избыточные и ненадежные результаты. Для решения этой проблемы разрабатывают методы на основе причинно-следственной связи. На транскриптомном уровне они выявляют прямые причины и последствия изменений экспрессии генов. На геномном уровне методы оценивают драйверные и пассажирские мутации, учитывая факторы риска.



Новая платформа под названием ICGI (*Integrative Causal Gene Identification* — интегративная система идентификации генов, вызывающих рак) использует новые возможности большой языковой модели, LLM и преимущества причинно-следственного анализа. ICGI состоит из двух модулей: CGI-GPT и DML-CGI. CGI-GPT — это модуль идентификации причинно-следственных связей на основе LLM. Шаблон причинно-следственного запроса включает пять компонентов: системное руководство, анализ предметной области, описание задачи, рекомендации по решению и указание результата. В

частности, вводится пара «ген—заболевание», чтобы получить информацию о гене из базы данных NCBI. Эта информация включает в себя краткое описание гена, его официальное полное название и официальный символ, которые преобразуются в удобные для LLM контексты с учетом генов с помощью четких инструкций и разделителей. Затем цепочка подсказок, исходный запрос и контексты с учетом генов объединяются в окончательную полную подсказку. Вводя запрос в GPT-4o mini и используя обучение с подсказками, дополненное генерацией с использованием поиска (RAG), система определяет, существует ли причинно-следственная связь между указанным геном и раком, и предоставляет подробные объяснения на естественном языке. В модуле DML-CGI сначала строится скелет ассоциации на основе транскриптомных данных, а затем используется причинно-следственный вывод на основе DML для выявления потенциальных связей между генами и конкретными типами рака.

Хотя участие определенных генов в процессах канцерогенеза подтверждено исследованиями, другие ассоциации требуют экспериментальной верификации. ICGI упрощает планирование таких экспериментов, сокращая количество кандидатных ассоциаций для проверки и затраты на нее. Однако его возможности пока ограничены из-за отсутствия точных биомедицинских данных и парадигмы обучения LLM, ориентированной на предсказание, а не оценку достоверности.

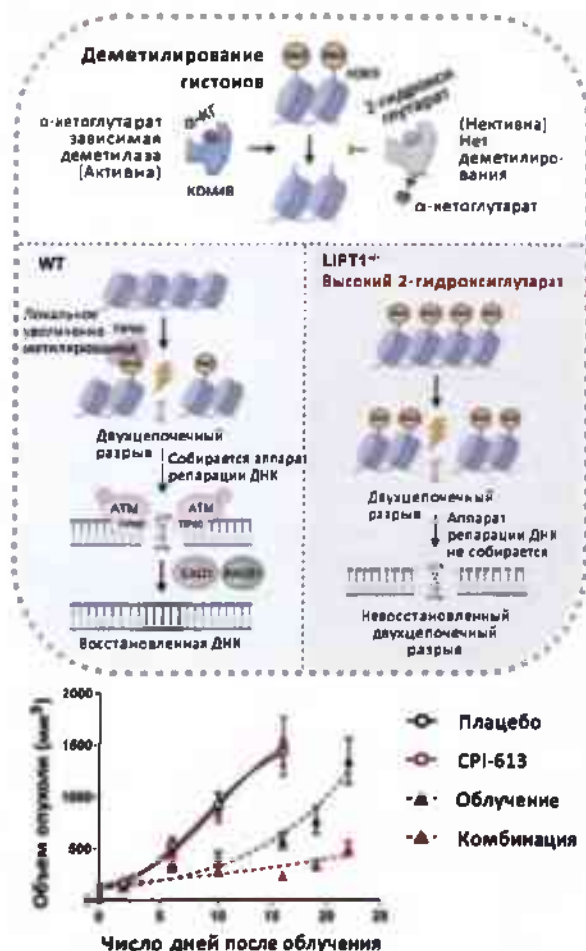
Первоисточник:

Zeng H., Yin C., Chai C. et al., Cancer gene identification through integrating causal prompting large language model with omics data-driven causal inference, *Briefings in Bioinformatics*, № 26.2, стр. bbaf113/DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf113>

Цикл Кребса как мишень для радиосенсибилизации

Ключевые слова: Мелкоклеточный рак легкого; Радиотерапия

Радиотерапия является ключевым методом лечения для многих типов карцином, значительно улучшая прогноз для пациента, однако она сама по себе наносит большой вред здоровым тканям организма. Для уменьшения радиационной дозы и повышения эффективности терапии необходимо использование радиосенсибилизаторов, однако число одобренных для использования средств невелико.



Группа ученых из США провела CRISPR-Cas9 скрининг 2981 гена, ассоциированного с мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ), с целью определения уровня восприимчивости к ионизирующему излучению. Среди наиболее значимых для защиты от облучения оказалось несколько генов, обеспечивающих работу дегидрогеназ цикла Кребса: пируватдегидрогеназного (ПДГ) и α-кетоглутаратдегидрогеназного (α-КГДГ) комплексов. Наиболее важным оказался ген липотрансферазы 1 (*LIP1*), отвечающий за ковалентное связывание липоевой кислоты (липоилирование) с активными центрами этих дегидрогеназ. При нарушении липоилирования в клетках накапливается 2-гидроксиглутарат, который конкурентно ингибирует гистоновые деметилазы. Метильный сигнал на гистоне H3 необходим для сигнализации о двухцепочечном разрыве ДНК и запуска процесса репарации. Излишнее метилирование всего хроматина, в свою очередь, заглушает этот сигнал. Вещество CPI-613 проходит клинические испытания как противораковое средство, нарушающее энергетический обмен клетки. Оно обладает низкой токсичностью, но его эффективность также кажется малой. CPI-613 конкурирует с липоевой кислотой и

вызывает нарушение липоилирования ПДГ и α-КГДГ. Авторами было исследовано влияние CPI-613 на злокачественные опухоли *in vivo*. Для этого мышам были подсажены клетки МКРЛ человека. Мыши, перорально получавшие CPI-613, показали такой же темп роста введенных образований, что и контрольная группа. Однако CPI-613 сделал эти образования значительно более восприимчивыми к рентгеновскому излучению по сравнению с контрольной группой.

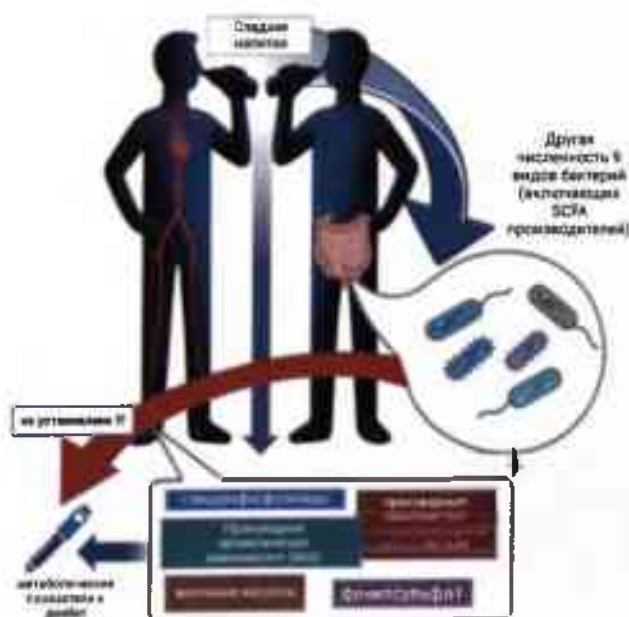
При поиске новых лекарственных средств к выбранной мишени возникают две потенциальные проблемы: токсичность и сложность производства. Именно поэтому столь ценны исследования, в которых новую роль находят уже известные лекарства.

Первоисточник:

Chiang J.-C., Shang Z., Rosales T. et al., Lipoylation inhibition enhances radiation control of lung cancer by suppressing homologous recombination DNA damage repair, Science Advances, № Vol 11, Issue 11/DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adt1241>

Около 14% смертей от диабета связаны именно с неправильным питанием, поэтому американские исследователи предприняли попытку обнаружить связь между потреблением сладких напитков и возникновением диабета. Ученые произвели единственное в своем роде когортное исследование метабеномов в ассоциации с метаболитами крови и потреблением сладких напитков (СН).

Так как состав микробиома кишечника человека различается в зависимости от множества признаков, авторы рассмотрели когорту испаноязычного населения США / латиноамериканцев, для которой были известны данные о диете, метаболитах крови, метагеноме, а также были получены некоторые метаболические показатели (индекс массы тела, результаты 2-часового теста на толерантность к глюкозе, уровень триглицеридов и тд). Были выявлены девять видов кишечных микробов, ассоциированных с потреблением СН. *Dakarella massiliensis*, *Bacteroides pectinophilus*, *Clostridium* sp. KNHs214, *Clostridium* sp. M62/1, *Eubacterium eligens*, *Lachnospiraceae bacterium* TF01-11 и *Ruminococcus callidus* были обратно связаны с потреблением СН. *Anaerostipes caccae* и *Clostridium bolteae* были положительно связаны с потреблением СН. При анализе связанных с этими бактериями метаболитов крови, которые еще и находятся в ассоциации с потреблением СН, удалось выделить пять групп метаболитов — глицерофосфолипидная группа, группа производных ВСАА, смешанная группа (19 метаболитов), группа фенилсульфата и группа производных ароматических аминокислот (ААА). Связи между метаболическими показателями и выделенными видами бактерий обнаружено не было. Однако была установлена связь между выделенными группами метаболитов, диабетом и метаболическими показателями, что косвенно доказало связь девяти видов кишечных микробов с диабетом. Если рассматривать “механистическую” связь между выявленными видами бактерий и метаболизмом глюкозы, то оказалось возможным ее отследить. Например, *Eubacterium eligens* и *Clostridium* sp. KNHs214 (обратно связанные с потреблением СН) участвуют в метаболизме двух вторичных желчных кислот, которые регулируют рецепторы, участвующие в метаболизме глюкозы.



Такое разностороннее исследование вопроса приоткрыло связь между сладкими напитками, кишечными бактериями и диабетом, выявляя ключевые виды бактерий, чья численность может влиять на возникновение диабета у человека. Однако без экспериментального подтверждения такой концепции причинно-следственные связи остаются неустановленными, о чем и пишут авторы в разделе "ограничения". Было бы интересно на группе людей, у которых развился диабет в процессе исследования, проследить связь с выделенными бактериями, но, к сожалению, это невозможно ввиду отсутствия данных.

Zhang, Yanbo et al., Sugar-sweetened beverage intake, gut microbiota, circulating metabolites, and diabetes risk in Hispanic Community Health Study/Study of Latinos, Cell Metabolism, № 4, стр. 578 - 591/DOI: DOI: 10.1016/j.cmet.2024.12.004

Как бифидобактерии помогают детскому организму реагировать на прививки?

Ключевые слова: Антибиотики; Микробиология; Вакцинация; Пробиотики

На сегодняшний день известно, что прием антибиотиков может снижать эффективность вакцин, ослабляя иммунный ответ, однако механизмы этого явления изучены недостаточно. Недавнее исследование, опубликованное в *Nature*, продемонстрировало, что метагеномное разнообразие кишечной микробиоты, в частности наличие определенных видов рода *Bifidobacterium*, играет ключевую роль в усилении иммунного ответа на вакцины в раннем возрасте.

В исследовании приняли участие около 400 новорожденных, которых разделили на две основные группы: дети, не получавшие антибиотики, и дети, подвергавшиеся антибактериальной терапии. Последнюю группу дополнительно разделили на подгруппы в зависимости от типа применяемых антибиотиков (бензилпенициллин, гентамицин и другие) и способа их введения (прямое воздействие, прием матерью до родов, через грудное молоко и т.д.).



У всех младенцев до и после вакцинации против менингококка, пневмококка и ротавируса брали образцы крови и стула для анализа метагенома кишечной микробиоты и определения титров специфических антител в крови. Проведенный анализ выявил значимую взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и уровнем поствакцинальных антител. После вакцинации PCV13 (13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной) была

обнаружена положительная корреляция между присутствием *Bifidobacterium* и высокими титрами антител. Для верификации этих данных было выполнено дополнительное исследование на гнотиобиотических мышах, которое подтвердило гипотезу о способности *Bifidobacterium* усиливать иммунный ответ на вакцинацию.

Исследование показало, что воздействие антибиотиков в раннем возрасте, особенно в неонатальный период, снижает иммунный ответ на вакцины, в первую очередь на конъюгированные полисахаридные, что связано с уменьшением количества *Bifidobacterium* в микробиоте. Введение пробиотиков может стать простым и безопасным способом улучшить эффективность вакцинации, что требует проверки в клинических испытаниях. Результаты подчеркивают необходимость осторожного назначения антибиотиков новорожденным и важность изучения роли микробиоты в формировании иммунитета.

Первоисточник:

Feargal J. Ryan, Miriam A. Lynn, Saoirse C. Benson, Jocelyn M. Choo, Charné Rossouw, Steven L. Taylor, Stephen J. Blake, Joyce I. Mugabushaka, Steve L. Wesselingh, Damon J. Tumes, Geraint B. Rogers, David J. Lynn, Michelle Clarke, Mary Walker & Helen S. Marshall, Sonia McAlister, Peter Richmond, Lynne C. Giles, et al., *Bifidobacteria support optimal infant vaccine responses*, *Nature*/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08796-4>

Антибактериальный ополаскиватель для полости рта изменяет микробиом кишечника

Ключевые слова: Микробиом кишечника; Микробиом; Диета

С функциональной точки зрения микробиомы полости рта и кишечника демонстрируют взаимозависимое регулирование физиологических функций и патологических процессов в организме человека. Однако аспекты взаимодействия микробиомов полости рта и кишечника, их адаптивные характеристики в условиях различных диетических воздействий и патофизиологическое влияние изучены недостаточно полно. Науке известно о значительном влиянии антисептического ополаскивателя с хлоргексидином на состав микробиоты полости рта, однако данные о его воздействии на кишечные бактерии в нормальных условиях и при заболеваниях ограничены.

В рамках исследования Carvalho и соавт. регулярное местное применение хлоргексидинового антисептического ополаскивателя для полости рта у мышей, получавших диету западного типа (с высоким содержанием жиров и сахара, низким содержанием клетчатки), привело к значительным изменениям в профиле микробиома нижнего отдела кишечника.



Хлоргексидиновый ополаскиватель существенно подавлял рост бактерий класса *Coriobacteria* и семейств *Clostridiaceae* и *Atopobiaceae*. Ранее эти бактерии исследовались в контексте метаболических заболеваний, а их повышенное или пониженное присутствие в кишечнике коррелировало с такими заболеваниями, как гестационный сахарный диабет, воспалительное заболевание кишечника и ожирение. Обнаружение повышенного содержания триглицеридов и белков в кишечнике модельных мышей в сочетании с дисбактериозом позволило предположить, что ополаскиватель может мешать всасыванию макронутриентов. Также было выявлено снижение количества ферментативных бактерий штамма *Clostridium sensu stricto 1*, которые связаны с метаболизмом различных соединений с образованием масляной кислоты как «родоспецифического» продукта ферментации. Также у мышей данной группы наблюдалось значительное снижение количества бактерий вида

Eubacterium coprostanoligenes, которые известны своей способностью конвертировать холестерин в копростанол в толстой кишке. В рамках исследований, направленных на выявление различных микробных сигнатур кишечника у людей с разной степенью ожирения, вид *Eubacterium coprostanoligenes* был предложен в качестве потенциального микробного биомаркера для здоровых индивидуумов. Кроме того, у исследуемой группы животных наблюдалось увеличение количества некоторых бактерий в кишечнике, например, семейства *Peptococcaceae*, известного своим участием в различных патологических состояниях, таких как артрит, эндокардит и абсцесс мозга.

Длительное использование ополаскивателя для полости рта с хлоргексидином у мышей с диетой западного типа вызывает сопровождаемое мальабсорбцией нарушение профиля микробиоты кишечника.

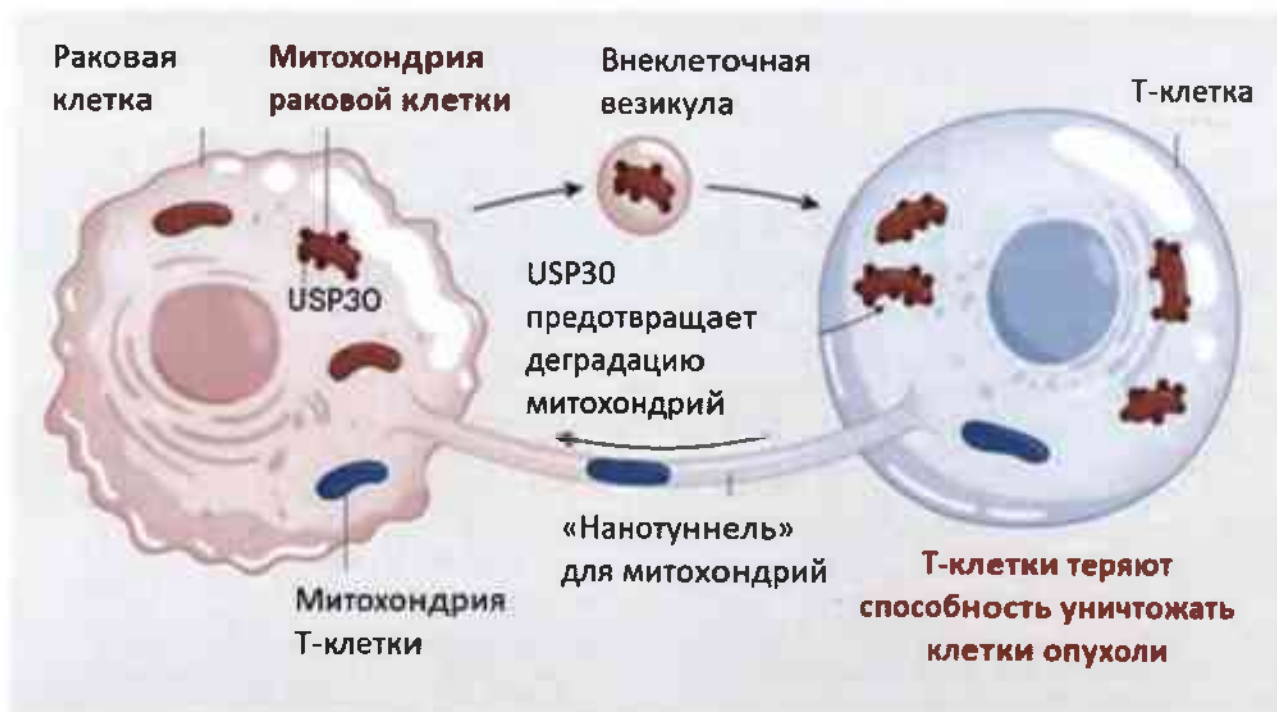
Первоисточник:

Lucas Rannier Ribeiro Antonino Carvalho, Ariela M. Boeder, Miho Shimari, Andrei L. Kleschyov, Anders Esberg, Ingegerd Johansson, Eddie Weitzberg, Jon O. Lundberg & Mattias Carlstrom, Antibacterial mouthwash alters gut microbiome, reducing nutrient absorption and fat accumulation in Western diet-fed mice, *Nature Microbiology*, № 4025 (2024)/DOI: 10.1038/s41598-024-54068-y

Раковые клетки «отравляют» иммунную систему своими митохондриями

Ключевые слова: Митохондрии; ЗНО; мтДНК

Клетки злокачественной опухоли изменяют свое микроокружение для уклонения от иммунной системы, в частности от атаки Т-клеток. Известно, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL) страдают от дисфункции митохондрий, из-за чего их противоопухолевая активность ослабевает. Механизмы этого явления остаются неясными.



Ученые из Университета Тиба (Япония) исследовали образцы опухолей трех человек с меланомой и заметили, что митохондрии – как в опухолевых клетках, так и в TIL – обладают одними и теми же мутациями. Когда авторы выращивали раковые клетки с флуоресцентно мечеными митохондриями рядом с TIL, то TIL вбирали в себя некоторые раковые митохондрии. Для такого заражения иммунных клеток опухолевыми митохондриями потребовалось всего 24 ч. К 15 дню собственные митохондрии TIL были заменены митохондриями раковых клеток почти полностью. Зараженные раковыми митохондриями TIL утратили способность нормально делиться и были склонны к апоптозу. TIL и клетки опухоли обмениваются митохондриями через цитоплазматические мостики, которые можно назвать "нанотуннели". Авторы изучили, как митохондриям раковых клеток удается сохранять свои структуры и функции при транспортировке в TIL. Оказалось, что дефектные опухолевые митохондрии покрыты белком USP30, который не позволяет Т-клеткам их разрушать. Заражая TIL своими дефектными митохондриями, опухолевая клетка в то же время похищает "здоровые" митохондрии у TIL.

Исследование раскрывают ранее неизвестный механизм уклонения опухоли от иммунного ответа посредством митохондриального переноса. Полученные данные могут способствовать разработке будущих методов иммунотерапии рака.

Первоисточник:

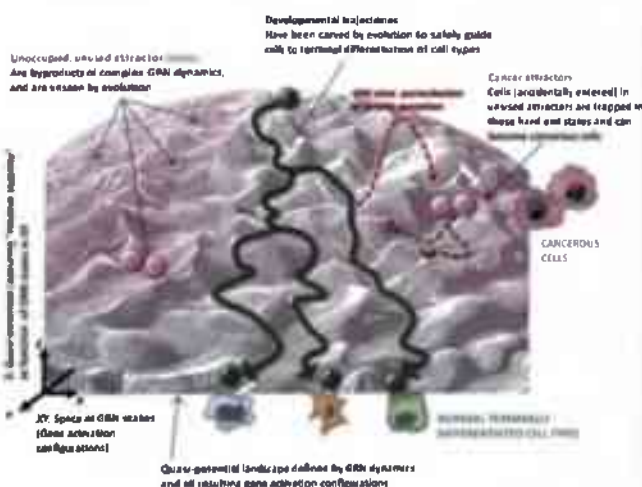
Hideki Ikeda, Katsushige Kawase, Tatsuya Nishi et al., Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment, Nature/DOI: 10.1038/s41586-024-08439-0

Пересмотр генетической парадигмы рака: роль тканевого контекста и регуляторных сетей

Ключевые слова: Микроокружение опухоли; Клеточные аттракторы; Соматическая мутационная теория; Регуляторные генетические сети; Фенотипическая пластичность

Несмотря на долгосрочное доминирование соматической мутационной теории (SMT), согласно которой рак возникает в результате накопления генетических повреждений, данные массового секвенирования опухолей ставят под сомнение ее универсальность. Повторяющиеся мутации обнаруживаются лишь в части опухолей, а так называемые драйверные мутации нередко присутствуют и в морфологически нормальных тканях без признаков трансформации. Кроме того, многие опухоли не содержат специфических мутаций, отличающих их от соответствующих нормальных клеток. Эти противоречия ставят под вопрос основной постулат SMT — прямую причинно-следственную связь между мутациями и канцерогенезом.

Авторы статьи предлагают альтернативную модель, в которой клеточный фенотип трактуется как устойчивое динамическое состояние — «аттрактор» — в пространстве состояний регуляторных сетей. Такие состояния определяются взаимодействием множества генов и их регуляторов, включая белки, РНК и элементы хроматина. В этой системе злокачественные фенотипы не обязательно требуют мутаций, а могут представлять собой ранее не активированные устойчивые состояния, которые становятся достижимыми в результате сбоев в тканевой организации, эпигенетической регуляции или межклеточном взаимодействии. Таким образом, рак рассматривается как сбой системы, а не результат дефектного генома.



Эмпирическая поддержка этой модели исходит из наблюдений, демонстрирующих обратимость злокачественного фенотипа. В классических экспериментах опухолевые клетки, пересаженные в нормальную тканевую среду (например, ядра раковых клеток в бластоцисты или опухолевые эпителиоциты в интактную строму молочной железы), восстанавливали нормальное поведение. Напротив, нормальные клетки могли приобретать опухолевые черты при нарушении микросреды. Эти данные указывают, что тканевый контекст и архитектура играют критическую роль в удержании клеток в физиологическом состоянии и могут

препятствовать или способствовать переходу к злокачественному фенотипу.

Авторы подчеркивают необходимость перехода от редукционистской генетической модели к системным представлениям, учитывающим динамику регуляторных сетей, клеточную пластичность и морфогенетические поля. Такой подход не исключает роль мутаций, но помещает их в более широкий контекст. Он позволяет рассматривать возможность восстановления нормального фенотипа через модуляцию микросреды. Это открывает перспективу пересмотра моделей канцерогенеза и подходов к терапии.

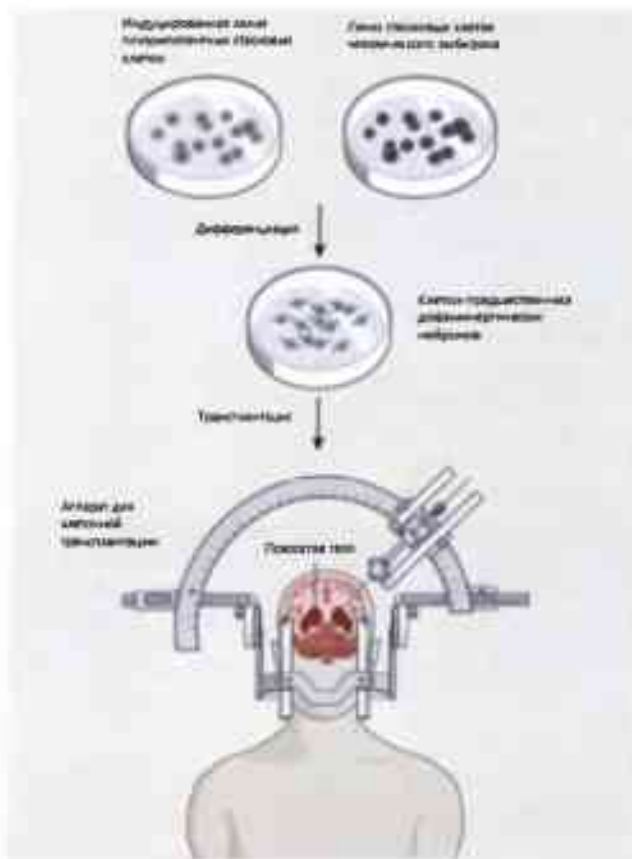
Первоисточник:

Huang S, Soto AM, Sonnenschein C, The end of the genetic paradigm of cancer., PLOS Biology, № 2025/DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003052>

Использование столовых клеток для лечения болезни Паркинсона

Ключевые слова: Трансплантация; Стволовые клетки; Болезнь Паркинсона; Нейродегенеративные заболевания

Болезнь Паркинсона характеризуется прогрессирующей потерей нейронов, которые высвобождают нейромедиатор дофамин. Двигательные симптомы (ригидность мышц, замедленность, тремор и нарушения походки) вызваны истощением нейронов в области среднего мозга. Трансплантация нейронов, высвобождающих дофамин, в мозг — перспективный подход регенеративной терапии болезни Паркинсона.



Уже существующий способ лечения — введение предшественника дофамина, который легко транспортируется из кровотока в мозг, — по мере прогрессирования болезни Паркинсона становится менее эффективным в связи с уменьшением количества самих нейронов. Пополнение дофаминергических нейронов посредством регенеративной медицины может стать альтернативным способом лечения, однако большой объем фетальной мозговой ткани, необходимый для лечения одного пациента, вызывает этические и технические проблемы получения нужного количества и качества клеток для трансплантации. Одним из решений таких проблем является создание дофаминергических нейронов с использованием стволовых клеток, которые можно размножать в больших масштабах.

Ученые из Японии сообщают о результатах исследования фазы I/II: дофаминергические клетки-предшественники, полученные из индуцированной плюрипотентной линии стволовых клеток, были трансплантированы в обе стороны мозга семи людям с болезнью Паркинсона. В

течение периода исследования не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов, а трансплантированные клетки вырабатывали дофамин, не образуя опухолей. Авторы также наблюдали снижение выраженности двигательных симптомов заболевания.

Результаты обнадеживают, поскольку они показывают, что использование аллогенных трансплантатов для лечения болезни Паркинсона, вероятно, безопасно. Однако для подтверждения их эффективности необходимы дополнительные исследования, так что в скором времени ожидаются следующие этапы клинических испытаний, фазы II и III, для полной оценки эффективности этих вмешательств.

Первоисточник:

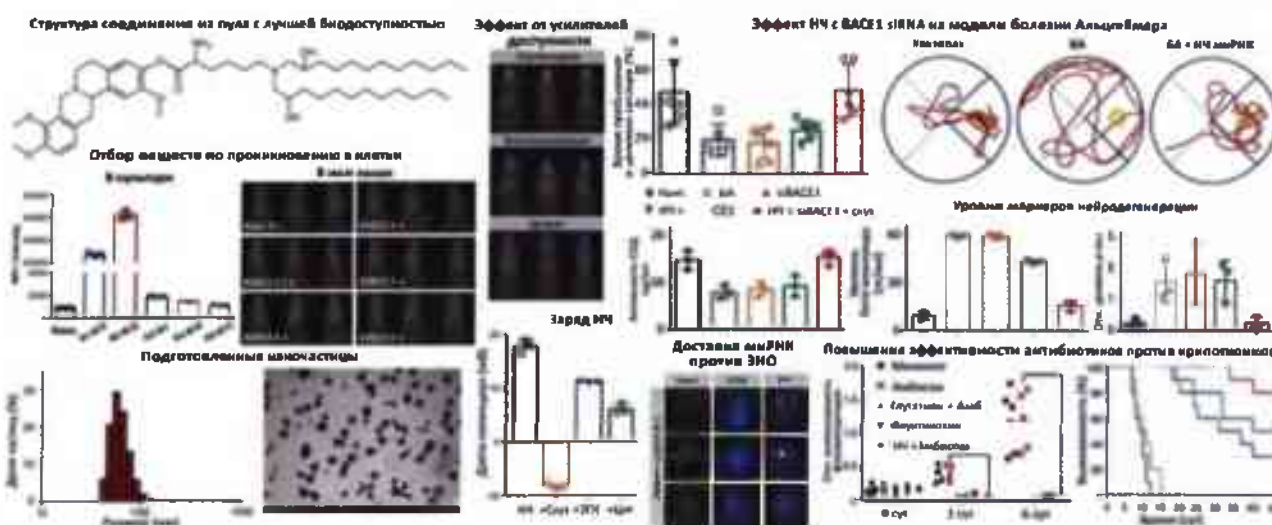
Sawamoto, N., Doi, D., Nakanishi, E. et al., Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-08700-0

Наночастицы на основе алкалоидов для доставки лекарств в мозг

Ключевые слова: ГЭБ; Болезнь Альцгеймера; Липидные наночастицы

Одним из направлений разработки препаратов для лечения болезней мозга является поиск эффективного пути доставки и стабилизации фармпрепаратов.

Китайские ученые протестировали пул синтетических ионизируемых аминокислот на основе структуры протобербериновых алкалоидов. Липидные наночастицы из этих веществ (ЛНЧ) были сформированы с использованием микрофлюидики. Их загружали малыми интерферирующими РНК (siRNA) против белка BACE1 или антибиотиком амфотерицином В. ЛНЧ тестировали на клеточных линиях эндотелия, глиомы и первичных нейронах гиппокампа мыши. Терапевтический потенциал оценивали на мышиных моделях болезни Альцгеймера и криптококкового менингита. Для всех препаратов изучали фармакокинетику; результат воздействия на мышей оценивали в поведенческих тестах, по уровню активных форм кислорода (АФК) и гистохимическими методами, а также по экспрессии значимых белков.



В результате были получены ЛНЧ со связанными препаратами диаметром 90нм. Были показаны хорошие емкость и стабильность загрузки препаратов, успешная доставка и внутриклеточный транспорт препаратов. Высокая эффективность нацеливания на мозг была подтверждена как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, была показана фармакологическая активность самих алкалоидов протоберберина. Эффект усиливался при дополнении органическими кислотами для компенсации заряда ЛНЧ. ЛНЧ с siRNA BACE1 снижали уровень гиперфосфорилированного тау-белка и АФК в мозге, способствовали улучшению когнитивных способностей мышей. ЛНЧ, нагруженные амфотерицином В, значительно эффективнее подавляли бактериальный менингит, чем свободный антибиотик. Негативного влияния на выживаемость обнаружено не было.

Созданное средство доставки показало хорошие результаты. Видятся полезными расширенные тесты на клеточную токсичность и иммуногенность созданных ЛНЧ в силу проблемных свойств прежних синтетических аминокислотидов.

Первоисточник:

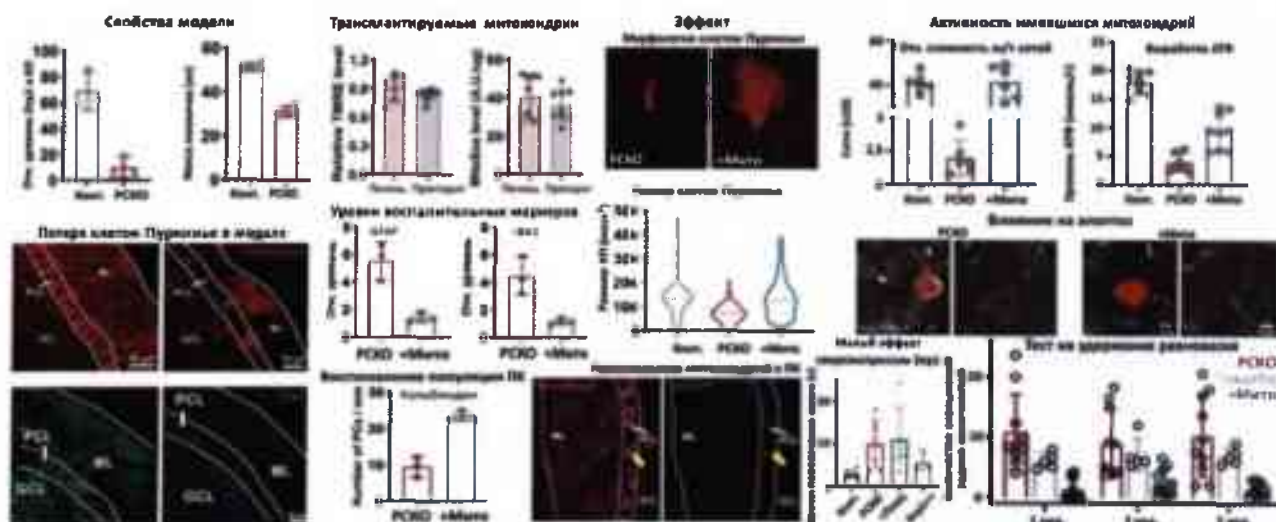
Bian, X., Guo, Q., Yau, L.F. et al., Berberine-inspired ionizable lipid for self-structure stabilization and brain targeting delivery of nucleic acid therapeutics, Nature Communications, № 16, стр. 2368/DOI: 10.1038/s41467-025-57488-0

Трансплантация митохондрий как метод терапии нейродегенерации

Ключевые слова: Аллотрансплантация; Атаксия; Митохондриальная дисфункция

Одним из потенциальных механизмов нейродегенерации и, как следствие, одной из целей для терапии является митохондриальная дисфункция.

Китайские ученые исследовали техническую возможность трансплантации митохондрий для терапии нейродегенерации. Для этого они создали мышиную модель мозжечковой атаксии с нокаутом гена *Drp1* в клетках Пуркинье (КП). После развития патологического состояния этим мышам проводили интрацеребральную аллотрансплантацию митохондрий, полученных из непораженных тканей печени. Выживаемость митохондрий определяли по их мембранному потенциалу и активности дыхательной цепи. Эффект от введения митохондрий оценивали по способности мышей удерживать равновесие и сохранять направление движения, по уровню АТФ и активных форм кислорода (АФК) в тканях мозга, методами гистохимического окрашивания срезов мозга.



У больных мышей в тканях мозжечка ожидаемо повышался уровень маркеров апоптоза и митофагии, наблюдалась митохондриальная дисфункция, а последующая гибель КП активировала астроциты и микроглию. Трансплантированные митохондрии преимущественно накапливались в поврежденных КП и удерживались там в течение как минимум 4 недель. Пересадка 40 мкг *Drp1*+ митохондрий молодым мышам смягчала последствия митохондриальной дисфункции: в КП увеличивались уровень АТФ и мембранный потенциал митохондрий, а продукция АФК снижалась. На клеточном уровне это приводило к ослаблению паркин-зависимой митофагии, восстановлению митохондриальных сетей и замедлению апоптоза КП. В масштабах организма инъекция *Drp1*+ митохондрий смягчала двигательные нарушения у молодых мышей.

Метод выглядит перспективным для патологий, характеризующихся большим вкладом митохондриальной дисфункции в патогенез, хотя испытания *Drp1*+ терапии ограничиваются только молодыми мышами. Для развития подхода требуются стандартизация дозы митохондрий и определение механизмов, определяющих интернализацию органелл.

Первоисточник:

Li, S.J., Zheng, Q.W., Zheng, J. et al., Mitochondria transplantation transiently rescues cerebellar neurodegeneration improving mitochondrial function and reducing mitophagy in mice, Nature Communications, № 16, стр. 2839/DOI: 10.1038/s41467-025-58189-4

Змеи прошли особый "зеркальный тест"

Ключевые слова: Поведение; Змеи; Зеркальный тест; Хемотаксис

При словах "самосознание животных" многие ученые вспомнят о шимпанзе, воронах и дельфинах. В глазах человека рептилии – животные со скромными когнитивными способностями. От мысли, что змея способна отделить себя от окружающего ее мира, многие ученые тут же отмахнутся. Однако в системе получения человеком знаний существует известный изъян – это взгляд на мир сквозь чувственный опыт. Когнитивные способности рептилий плохо изучены из-за отсутствия методов их изучения.



Тест с зеркалом, предназначенный для поиска самосознания у животных, работает для существ, которые ориентируются в мире с помощью зрения. Но многие животные, например, змеи, в первую очередь полагаются на обоняние. Ученые из Университета Уилфрида Лорье (Канада) разработали обонятельную версию зеркального теста. Для участия в эксперименте авторы выбрали неядовитых подвязочных змей из семейства ужеобразных, которые отличаются удивительно сложной социальной жизнью. У змей, как и у людей, на коже есть масла,

обладающие запахом. Змей протирали ватными подушечками, собирая образцы их запаха, в некоторые из которых подмешивали оливковое масло. Пахучие подушечки размещали по обоим концам длинных узких коробок и предлагали змеям их изучить. Змеи выбирали из таких вариантов: между их собственным запахом и чистым оливковым маслом; между их собственным запахом, измененным оливковым маслом, и измененными или немодифицированными запахами других змей того же вида. Когда змее любопытно и нестрашно – она часто щелкает языком, пробуя им воздух (так змея составляет обонятельную картину мира). Авторы определяли интерес змей в исследовании, измеряя, как часто и как долго они щелкают языком – чем чаще и дольше, тем сильнее интерес. Подвязочные змеи в эксперименте сосредоточились на собственном искаженном запахе и проигнорировали вариации запахов других змей. На человеческий язык это можно перевести так "Я пахну не так, как обычно, от меня не должно так пахнуть! Иначе мои друзья меня не узнают". Подвязочные змеи необычайно общительны: зимой они собираются в большие группы для спячки, а в период активности образуют социальные сети из "друзей", центральное положение в которых занимают взрослые самки. Возможно, поэтому подвязочные змеи развили способность распознавать разницу между "собой" и "не собой".

Авторы исследования проявили чуткость к особенностям природы существ, во многом отличных от млекопитающих. Результатом этого подхода стала попытка адаптации когнитивного "зеркального теста" к природе змей. Тонкое ощущение природы исследуемого животного, продемонстрированное в данной работе, является примером смены парадигмы когнитивных исследований. Подобный образ мышления применим и к классическим модельным животным – крысам и мышам, которые, (хоть и в меньшей, чем змеи, степени) также практически во всем отличны от человека.

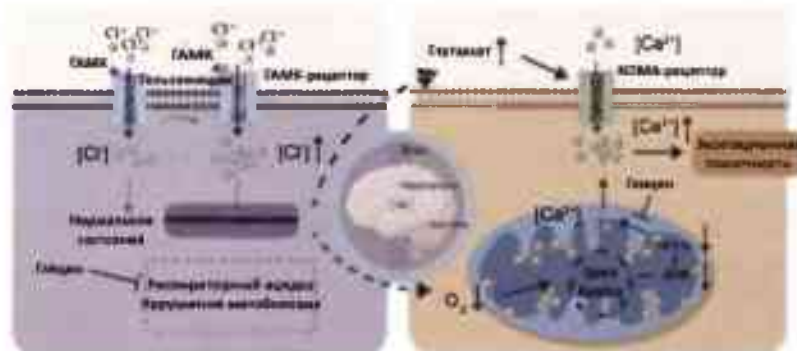
Первоисточник:

Troy Freiburger, Noam Miller, Morgan Skinner et al., Olfactory self-recognition in two species of snake, Proc Biol Sci/DOI: 10.6084/m9.figshare.c.7130476

Гипоксия - основная причина смерти при отравлении гелземием изящным

Ключевые слова: Нейротоксин; Глицин; Гипоксия

Гелземию изящный – популярное в китайской медицине растение. Он используется для избавления от болей, борьбы с воспалением и язвами. В то же время растение содержит ряд нейротоксинов, которые способны привести к нарушению дыхания, судорогам, потере сознания, остановке сердца и смерти. До сих пор для гелземию изящного не найдено противоядие.



Наиболее токсичным веществом в соке гелземию считается гелзеницин - индольный алкалоид, способный проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Группа исследователей из Китая показала, что гелзеницин обладает высокой аффинностью к рецепторам γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и чрезмерно активирует их при связывании. ГАМК является основным тормозным медиатором позвоночных, и излишняя активация ее рецепторов приводит к подавлению респирации. Основная причина повреждения тканей при гипоксии - это разрушение митохондрий и вызываемая им клеточная гибель. Авторы показали, что отравление мышей гелзеницином приводит к сильным повреждениям митохондрий гиппокампа и ствола мозга.

Хотя человек и мыши крайне восприимчивы к яду гелземию, свиньи переносят его значительно легче. Проведя сравнительный метаболомный анализ мышей и свиней, авторы обнаружили, что концентрация глицина в мозге свиней в несколько раз выше, чем у мышей. Исследования показывают, что высокая концентрация глицина в тканях защищает их от последствий гипоксии и блокирует запускаемый митохондриями сигнал к аутофагии. Действительно, превентивное введение глицина в брюшину мышей значительно увеличило их выживаемость при отравлении гелзеницином.

Гипоксия приводит к повышению содержания глутамата в межклеточном пространстве, который активирует ток кальция в цитозоль клеток. Разрушающиеся митохондрии также высвобождают кальций. По всей видимости, при умеренной гипоксии это запускает процесс адаптации к нехватке кислорода, однако чрезмерное повышение уровня кальция приводит к излишнему возбуждению нейронов, вызванным им судорогам и последующей клеточной гибели. Авторы использовали сульфат магния для блокировки кальциевых каналов у мышей, отравленных гелзеницином. Это действительно предотвратило развитие судорог, но не снизило уровень смертности. Это показывает, что именно нарушение дыхания и гипоксия являются первопричинами смерти.

По результатам своих исследований авторы предлагают защиту от гипоксии как основной метод противодействия отравлению гелземию изящным.

Первоисточник:

Huang C.-Y., Zuo M.-T., Qi X.-J. et al., Hypoxia tolerance determine differential gelsenicine-induced neurotoxicity between pig and mouse, BMC Medicine, № 23, 156/DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03984-5>

Имплантация миокардиальных графтов для восстановления функций сердца

Ключевые слова: Кардиология; Имплантаты; Сердечная недостаточность; Стволовые клетки

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти людей по всему миру. Ожидание трансплантации сердца может составлять от нескольких дней до нескольких лет, причем приоритет отдается пациентам в более тяжелом состоянии.

Многочисленные исследования показывают, что восстановления насосных функций сердца можно добиться имплантацией дополнительных кардиомиоцитов. Тем не менее серьезную проблему составляет поддержание баланса между приживаемостью введенных клеток и возможными побочными эффектами их введения (аритмия и образование опухолей). Группа ученых из Германии опробовала иной подход: из плюрипотентных клеток *in vitro* были выращены графты миокардиальной ткани, которые и использовались для трансплантации.



В качестве наиболее близкого к человеку модельного животного были выбраны макаки-резусы. Созданные для них графты по свойствам были очень близки к графтам, используемым в клинической практике, и не содержали недифференцированных стволовых клеток. Подобранная иммуносупрессивная терапия (такролимус + метилпреднизолон) позволила избежать отторжения графтов большого объема на протяжении шести месяцев после

пересадки у всех испытуемых обезьян. В то же время был опробован способ удаления импланта в случае возникновения осложнений: отмена иммуносупрессии позволила вызвать контролируемое отторжение тканей даже спустя три месяца после пересадки. Из шести макак, у которых была вызвана сердечная недостаточность, четыре показали улучшенную работу сердца после имплантации графтов. В имплантированных тканях наблюдался рост сосудов (хотя степень их васкуляризации оказалась несколько ниже, чем у тканей хозяина), и их кардиомиоциты показали полную дифференцировку. Критически важным также является то, что ни у одной из 20 макак, которым была проведена пересадка, не наблюдалось аритмии или возникновения опухолей.

Успешные эксперименты с макаками позволили провести клиническое испытание на пациенте с тяжелой сердечной недостаточностью, ожидавшем пересадки сердца. Пациент прожил три месяца с имплантированными графтами, после чего ему было пересажено донорское сердце. В данном случае графты также показали хорошую приживаемость, не вызвали аритмии или возникновения опухолей.

Каждый год более 6 тысяч человек умирают, не дождавшись трансплантации сердца. Развивающиеся методы по выращиванию целых органов крайне сложны в реализации, и любая имплантация органа связана со значительными сложностями и рисками. Данная работа представляет иной подход к имплантации: поддержание собственного органа пациента за счет небольшого объема выращенных *in vitro* тканей.

Первоисточник:

Jebran A.F., Seidler T., Tiburcy M. et al., Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans, Nature, № 639, стр. 503-511/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08463-0>

ФГБОУ ВО «ФМБА РОССИИ»



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

05/2025



ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

ВИРУСОЛОГИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

- MobNAS – ансамблевая модель для диагностики рака молочной железы 2
- Определена эффективность методов диагностики кальцификации сонных артерий с использованием ИИ 3
- CNN с дифференцируемой аугментацией улучшает лучевую диагностику рака легких 4

ВИРУСОЛОГИЯ

- Стартуют испытания на людях нового антибиотика против супербактерий 5

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Удаление «зомби-клеток» как потенциальный метод лечения хронической боли в спине 6
- Использование *Spirulina platensis* для лечения ревматоидного артрита и восстановления гомеостаза костей 7

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Детализированы регуляторные характеристики перспективной мишени для генной терапии метаболических расстройств 8

ИММУНОЛОГИЯ

- Психodelики восстанавливают связи между мозгом и иммунной системой 9

МИКРОБИОЛОГИЯ

- Лечение колита и аллергии на арахис с помощью бутирата 10

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Связаны ли участвовавшие случаи аутизма с бартонеллезом и другими векторными инфекциями? 11

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Фармакологическое ингибирование рецептора инфламмасом смягчает симптоматику таупатии 12
- ДНК – «наноцветок» для доставки нуклеотидных лекарств через ГЭБ 13

ЭПИГЕНЕТИКА

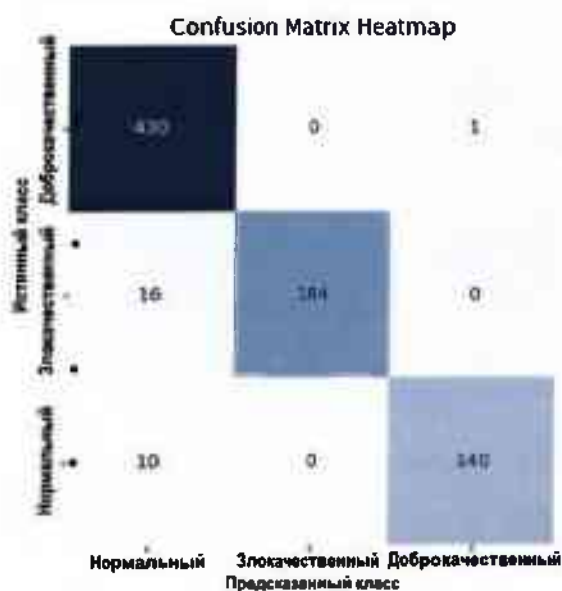
- Межхромосомные контакты обеспечивают эпигенетическое наследование 14
- EPI-Clone: разработан новый метод разделения стволовых клеток по метилированию ДНК 15

MobNAS - ансамблевая модель для диагностики рака молочной железы

Ключевые слова: Рак молочной железы; Медицинская диагностика; Машинное обучение; Искусственный интеллект

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных типов онкологических заболеваний, требующим ранней и точной диагностики. В статье исследователей из Пакистана представлена новая модель MobNAS, сочетающая архитектуры MobileNetV2 и NASNetLarge, которая демонстрирует высокую точность диагностики на основе классификации патологических очагов на ультразвуковых изображениях на три категории: доброкачественные новообразования, злокачественные новообразования и нормальные ткани.

MobNAS использует преимущества MobileNetV2 - легковесной модели для устройств с ограниченными ресурсами - и NASNetLarge - архитектуры, оптимизированной с помощью обучения с подкреплением. Обученная на 1578 изображениях, модель достигла точности 97% с низкой средней абсолютной ошибкой ($MAE \approx 0,05$) и высоким коэффициентом корреляции Мэттьюса ($MCC = 0,95$).



Ключевые инновации разработанной модели диагностики РМЖ включают:

- эффективность: MobNAS работает на мобильных устройствах, что делает ее применимой в удаленных медицинских учреждениях;
- точность: результаты MobNAS превышают показатели ResNet50, InceptionV3 и других моделей, сохраняя при этом низкие вычислительные затраты;
- универсальность: MobNAS использует трансферное обучение, сокращая потребность в больших наборах данных;
- масштабируемость: MobNAS легко интегрируется в существующие медицинские системы, поддерживая как облачные, так и локальные решения.

Классификатор MobNAS представляет собой перспективное решение для автоматизированной диагностики РМЖ, сочетая высокую точность с доступностью. Дальнейшие исследования могут быть направлены на улучшение классификации сложных случаев и расширение модели для работы с другими типами медицинских изображений. Этот подход открывает новые возможности для внедрения в клиническую практику диагностических решений на основе алгоритмов машинного обучения, в частности в регионах с ограниченными ресурсами.

Первоисточник:

Tariq Shahzad, Sheikh Muhammad Saqib, Tehseen Mazhar, Muhammad Iqbal, AhmadAlmogren, Yazeed YasinGhadi, Mamoon M. Saeed & Habib Hamam, MobNas ensemble model for breast cancer prediction, Scientific Reports, № 15: 18238, стр. 1-17/DOI: 10.1038/s41598-025-01920-4

Определена эффективность методов диагностики кальцификации сонных артерий с использованием ИИ

Ключевые слова: Кальцификация; Сонные артерии; Метаанализ; Искусственный интеллект

Кальцификация сонных артерий является важным маркером сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, а также говорит о повышенном риске развития инсульта. Процесс кальцификации визуализируется на различных рентгенограммах (боковая цефалометрия, панорамная или боковая рентгенография шеи) как нерегулярная узловая рентгеноконтрастность, расположенная чуть ниже угла нижней челюсти и подъязычной кости в проекции шейных позвонков C3–C4.



Международной группой исследователей был проведен метаанализ данных об эффективности методов диагностики кальцификации сонных артерий с использованием искусственного интеллекта (ИИ).

Из 1430 исследований для проведения метаанализа было отобрано 9, в которых использовали снимки конусно-лучевой компьютерной томографии (n=3) и

панорамные рентгенограммы (n=6).

В анализируемых исследованиях для выявления кальцификации сонных артерий применялись различные методы глубокого обучения, при этом основным методологическим подходом стало применение сверточных нейронных сетей (CNN). Наиболее часто применялись Faster R-CNN (на основе ResNet), U-Net и модели на основе Inception. Также применялись методы трансферного обучения с использованием предварительно обученных моделей, включая ResNet, EfficientNet и DenseNet.

Гибридные архитектуры продемонстрировали высокую эффективность: Inception V3 в сочетании с U-Net показала точность 96,35% и чувствительность 94,2%, а EfficientNet-B4 – точность 98,5% и чувствительность 98,0%.

Модели ИИ могут применяться для выявления кальцификации сонных артерий на стоматологических снимках с целью раннего скрининга атеросклероза и других сосудистых заболеваний.

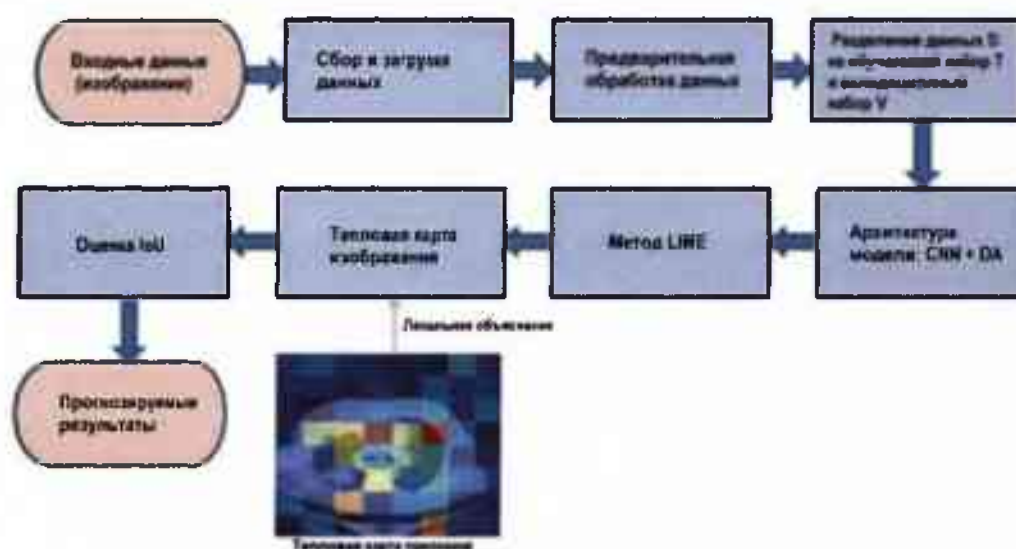
Первоисточник:

Arzani S, Soltani P, Karimi A et al., Detection of carotid artery calcifications using artificial intelligence in dental radiographs: a systematic review and meta-analysis., BMC Med Imaging, № 25(1), стр. 174/DOI: <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01719-9>

CNN с дифференцируемой аугментацией улучшает лучевую диагностику рака легких

Ключевые слова: Дифференцируемая аугментация; Медицинская диагностика; Машинное обучение; Рак легкого; CNN

Рак легких продолжает занимать лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по уровню смертности. Ранняя диагностика критически важна для повышения выживаемости пациентов. В новом исследовании предложен инновационный метод на основе сверточных нейронных сетей (CNN), который демонстрирует рекордную точность в 98,78% при анализе изображений.



Ключевая инновация новой системы – дифференцируемая аугментация (DA), которая искусственно расширяет данные для обучения, меняя яркость, контраст и другие параметры изображений. Данный подход минимизирует явление переобучения (overfitting), когда модель запоминает шумы и артефакты конкретного набора данных вместо выявления общих диагностических признаков. Благодаря дифференциальной аугментации модель приобретает устойчивость к вариациям в качестве изображений, вызванным различиями в параметрах съемки, характеристиках оборудования и условиях визуализации, что обеспечивает стабильную диагностическую точность при работе с гетерогенными медицинскими данными. Система не только ставит диагноз, но и визуализирует свои выводы с помощью тепловых карт, показывая, какие именно участки вызвали подозрение. Тесты на реальных медицинских данных подтвердили, что метод превосходит аналоги (DenseNet, ResNet), а его прозрачность делает его удобным инструментом для врачей. Технология особенно полезна там, где не хватает специалистов: она может стать "вторым мнением" в сложных случаях.

Таким образом, модель для анализа изображений на основе CNN с дифференцируемой аугментацией сочетает в себе высокую точность, устойчивость к переобучению и прозрачность решений. Это открывает перспективы для клинического внедрения и дальнейших исследований в области медицинской визуализации.

Первоисточник:

Vahiduddin Shariff, Chiranjeevi Paritala & Krishna Mohan Ankala, Optimizing non small cell lung cancer detection with convolutional neural networks and differential augmentation, Scientific Reports, № 15, 15640 (2025), стр. 1-27/DOI: 10.1038/s41598-025-98731-4

Стартуют испытания на людях нового антибиотика против супербактерий

Ключевые слова: Антибиотик; Зосурабалпин

Швейцарский фармацевтический гигант Roche объявил о начале финальной фазы испытаний на людях нового антибиотика зосурабалпина.

Зосурабалпин (также известный как RG6006, Abx-MCP, Ro7223280) – это экспериментальный антибиотик, который дает новую надежду в борьбе с одним из самых опасных патогенов – карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii* (CRAB). CRAB классифицируется ВОЗ как патоген «приоритета 1: критический» из-за растущей частоты выявления в больницах и ограниченных вариантах его лечения.



Разработанный Roche в сотрудничестве с учеными из Гарвардского университета, зосурабалпин стал первым представителем нового класса антибиотиков – связанных макроциклических пептидов, активных против *Acinetobacter spp.*

Зосурабалпин обладает уникальным механизмом действия, который отличает его от существующих антибиотиков. Он нацелен на комплекс LptB2FGC во внутренней мембране бактерии, который отвечает за транспортировку липополисахарида (ЛПС) – важного компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Блокируя этот транспортный механизм, зосурабалпин вызывает накопление ЛПС внутри клетки до токсичного уровня, что в конечном итоге приводит к гибели бактерии. Этот механизм специфичен для CRAB, что делает зосурабалпин антибиотиком узкого спектра действия.

Открытие и разработка зосурабалпина – значительный прорыв в борьбе с антибиотикорезистентностью. Если препарат успешно пройдет все стадии клинических испытаний и будет одобрен, он станет представителем нового класса антибиотиков против определенных штаммов бактерий – впервые за более чем 50 лет!

Первоисточник:

Andreas Guenther, Laurie Millar, Amanda Messer, Mylène Giraudon, Katie Patel..., 2126. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) in Healthy Participants Following Single Dose Administration of Zosurabalpin, a Novel Pathogen-Specific Antibiotic..., Open Forum Infect Dis./DOI: doi: 10.1093/ofid/ofad500.1749

Удаление "зомби-клеток" как потенциальный метод лечения хронической боли в спине

Ключевые слова: Хроническая боль в пояснице; Болевой синдром; Сенолитики

Недавние научные достижения проливают свет на потенциально новый подход к лечению хронической боли в спине, основанный на воздействии на так называемые "зомби-клетки", или стареющие клетки. Эти клетки перестали делиться, но вместо того, чтобы погибнуть путем апоптоза, они остаются в тканях и выделяют комплексный набор молекул, известный как ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP). SASP включает в себя провоспалительные цитокины, хемокины, протеазы, факторы роста и другие вещества. Накопление стареющих клеток в дегенерирующих межпозвоночных дисках (МПД) коррелирует с прогрессированием заболевания и болевым синдромом.



Проведенное в Университете Макгилла исследование было направлено на изучение эффекта применения двух сенолитических агентов: RG-7112, являющегося ингибитором комплекса p53/MDM2, и o-Ванилина, природного соединения, найденного, например, в куркуме и обладающего противовоспалительными свойствами. Для оценки эффективности этих сенолитиков в лечении боли в спине была использована модель мышей линии *sprag-/*, генетически предрасположенных к раннему развитию дегенерации межпозвоночных дисков (МПД) и связанной с ней боли в спине. У этих мышей также наблюдаются накопление стареющих клеток в МПД с возрастом и прогрессирование дегенерации.

Проведенное исследование показало, что комбинированное применение сенолитических препаратов o-Ванилина и RG-7112 эффективно уменьшает боль в спине и обращает вспять некоторые патологические изменения в межпозвоночных дисках у мышей.

Это первое убедительное доказательство потенциала сенолитиков как модифицирующих заболевание препаратов для лечения хронической боли в пояснице, связанной с дегенерацией МПД. Результаты открывают новые перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий, нацеленных на клеточные механизмы старения и дегенерации, что может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов

Первоисточник:

Matthew Mannarino <https://orcid.org/0000-0001-7086-7396>, Hosni Cherif <https://orcid.org/0000-0002-0703-3898>, Saber Ghazizadeh <https://orcid.org/0000-0002-7217-753X>, Oliver Wu Martinez, Kai Sheng <https://orcid.org/0000-0002-9236-3663>, Elsa Cousineau, Seunghwan Lee <https://orcid.org/0000-0003-4158-5714>, Magali Millecamps <https://orcid.org/0000-0002-2404-1830>, Chan Gao, [...], and Lisbet Haglund, Senolytic treatment for low back pain, Science Advances/DOI: DOI: 10.1126/sciadv.adr1719

Использование *Spirulina platensis* для лечения ревматоидного артрита и восстановления гомеостаза костей

Ключевые слова: Воспаление; Ревматоидный артрит; Биотехнология

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется проникновением в суставы провоспалительных макрофагов, что приводит к нарушению суставного иммунитета и его эрозии. Комплексное ремоделирование суставного и костного гомеостаза имеет важное значение для облегчения симптомов РА.



Ученые из Китая сообщают об использовании микроорганизма *Spirulina platensis* (SP), обычно употребляемого в пищу, как эффективном регуляторе воспаления и дифференциации остеокластов у мышей с РА. SP снижает избыточное количество активных форм кислорода и подавляет провоспалительные цитокины в синовиальных макрофагах. Более того, SP перепрограммирует провоспалительные M1-подобные макрофаги на противовоспалительные M2-подобные. В частности, SP эффективно ингибирует активацию остеокластов и блокирует прогрессирование эрозии костей.

SP конструируется с макрофагальными мембранами, чтобы обеспечить иммунитет и нацеливание на РА *in vivo*. Такие конструкции усиливают аутофагию, а также убиквитин-опосредованную протеасомную деградацию, что способствует экспрессии и ядерной транслокации редокс-чувствительного фактора транскрипции *NRF2*. Далее *NRF2* активирует антиоксидантные ферменты для прекращения инициированных макрофагами патологических каскадов и восстановления внутрисуставного иммунного гомеостаза, обеспечивая регенерацию костей в моделях мышинного артрита.

Эта работа показывает терапевтическую активность функционального продукта питания SP в подавлении синовиального воспаления и дифференциации остеокластов, предлагая готовую стратегию для лечения РА в будущем.

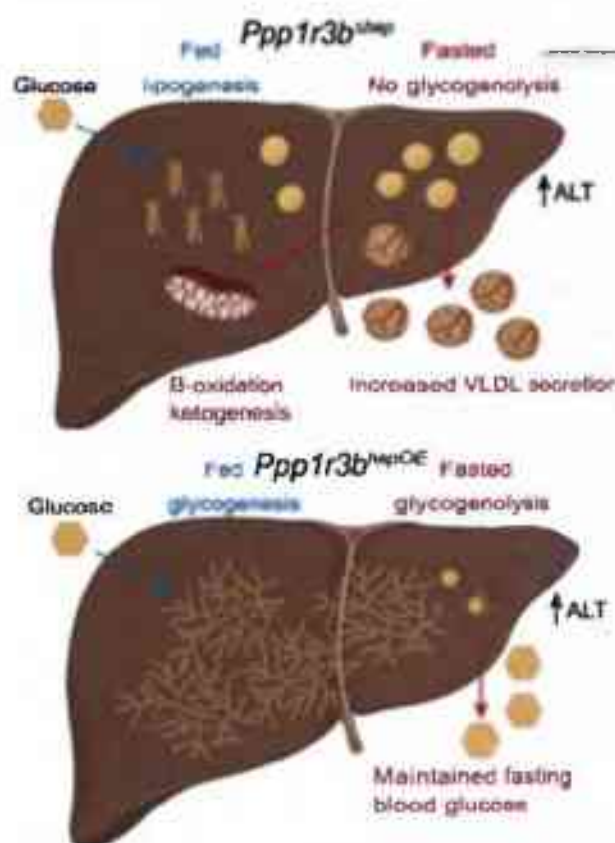
Первоисточник:

Yang, X., Rong, K., Fu, S. et al., Engineered *Spirulina platensis* for treating rheumatoid arthritis and restoring bone homeostasis, *Nature Communications*, № 16, стр. 1-19/DOI: 10.1038/s41467-025-59579-4

Детализированы регуляторные характеристики перспективной мишени для геновой терапии метаболических расстройств

Ключевые слова: Геновая экспрессия; Геновая терапия; Сахарный диабет; Атеросклероз; Ожирение

Ожирение, атеросклероз, расстройства обмена жиров и углеводов, сопровождающиеся нарушениями функций печени, относятся к числу весьма распространенных и социально значимых патологий. Новые перспективы их лечения могут быть открыты благодаря генотерапевтическим подходам. При этом информация о потенциальных мишенях геновой терапии нуждается в постоянных детализации и дополнении.



В новом исследовании авторам удалось детализировать функции гена *PPPR3B*, отвечающего за накопление внутрипеченочного гликогена и редукцию уровня глюкозы в крови, а также определить его защитную роль в отношении жировой дистрофии печени и нарушений жирового обмена при голодании. На основании сравнения экспериментальных данных, полученных при делеции и усилении экспрессии *PPPR3B*, был сделан вывод о том, что программируемые данным геном протеин-фосфатазы способны переключать клетки печени с жирового на гликогенный путь утилизации циркулирующей в крови глюкозы и с утилизации жиров на утилизацию гликогена при голодании. В последнем случае происходит уменьшение выделения в кровь липопротеинов очень низкой плотности, что может иметь потенциально антиатерогенное значение.

Регулировки уровня экспрессии *PPPR3B* удалось достичь благодаря использованию комбинации технологий Cre-LoxP с гепатоцит-специфичными аденовирусами, при этом все полученные на животных

результаты были валидированы на материалах репозитория Penn Medicine BioBank, содержащего данные полноэкзомного секвенирования, ассоциированные с функционально-морфологическими показателями состояния печени более 10 000 пациентов.

Открытие новых свойств мишени *PPPR3B* может стать важным аргументом в пользу разработки на ее основе средств геновой терапии ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и других расстройств, связанных с нарушением метаболизма.

Первоисточник:

Creasy KT, Mehta MB, Schneider CV, Park J, Zhang D, Shewale SV, Millar JS, Vujkovic M, Hand NJ, Titchenell PM, Baur JA, Rader DJ. Ppp1r3b is a metabolic switch that shifts hepatic energy storage from lipid to glycogen. Sci Adv. № 2025 May 16;/DOI: 10.1126/sciadv.ado344

Психоделики восстанавливают связи между мозгом и иммунной системой

Ключевые слова: Иммунная система; Мозг; Психоделики

Опубликованное в журнале Nature исследование выявило удивительную связь между хроническим стрессом, иммунной системой и тревожными расстройствами. Ученые из Гарвардского университета и Массачусетской больницы Бригама обнаружили, что стресс активирует иммунные клетки, которые перемещаются к мозгу, усиливают воспаление и повышают выраженность реакций страха.



Центральным элементом исследования стали астроциты в амигдале - области мозга, критически важной для обработки эмоций, особенно страха. Исследование показывает, что астроциты амигдалы выступают в роли ключевых регуляторов, ограничивающих реакции страха, вызванные психологическим стрессом. Эти клетки экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который контролирует противовоспалительные и нейропротекторные сигнальные пути в микроокружении миндалевидного тела. Снижение экспрессии EGFR в астроцитах, например, под воздействием хронического стресса, связано с усилением поведенческих реакций страха. Результаты также указывают на то, что стресс в раннем возрасте может вызывать стойкую дисфункцию астроцитов, связанную с

изменениями в обучении и памяти, зависимыми от миндалевидного тела.

Исследование выявило, что хронический стресс связан с привлечением моноцитов в менингеальные оболочки. Накопление менингеальных моноцитов коррелирует со снижением передачи сигналов в пути EGFR в астроцитах и усилением паттернов поведения, связанных со страхом.

Примечательно, что введение психоделических соединений, таких как псилоцибин и МДМА, обращало вспять накопление моноцитов в мозговых оболочках и нормализовало поведение, связанное со страхом, в доклинических моделях. Эти данные свидетельствуют о том, что психоделики модулируют нейроиммунные взаимодействия и могут представлять собой новый терапевтический подход для лечения стресс-ассоциированных психоневрологических расстройств.

Полученные данные открывают новые перспективы для разработки методов лечения, нацеленных на нейроиммунные взаимодействия при тревожных расстройствах, депрессии и других состояниях, связанных со стрессом.

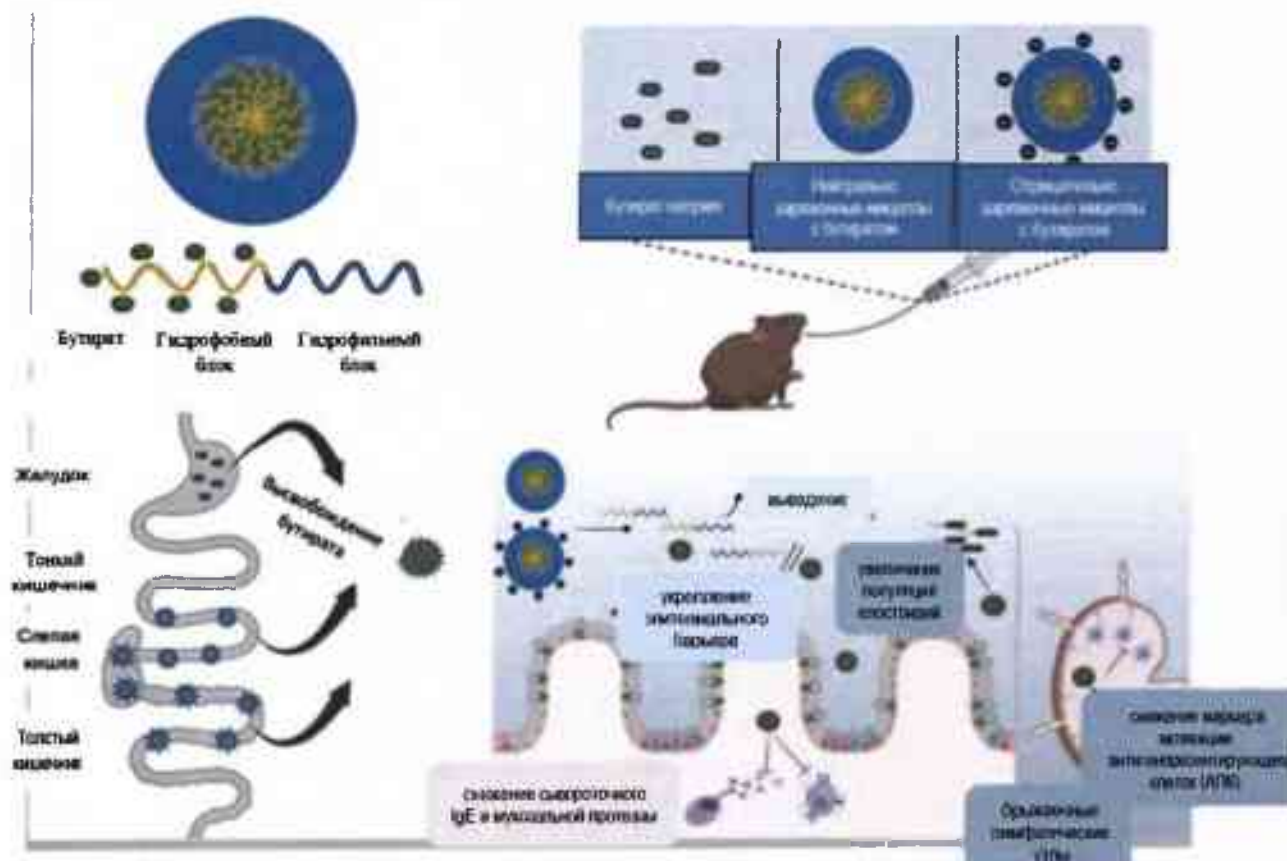
Первоисточник:

Elizabeth N. Chung, Jinsu Lee, Carolina M. Polonio, Joshua Choi, Camilo Faust Akl..., Psychedelic control of neuroimmune interactions governing fear, Nature volume 641/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08880-9>

Лечение колита и аллергии на арахис с помощью бутирата

Ключевые слова: Микробиом кишечника; Аллергия

Микробиом играет ключевую роль в модуляции иммунного ответа хозяина и поддержании толерантности в кишечнике. Однако современные изменения в питании и чрезмерное использование антибиотиков способствовали увеличению заболеваемости пищевой аллергией, воспалительными заболеваниями кишечника и другими неинфекционными хроническими заболеваниями, что связано с истощением полезных таксонов, включая клостридии, продуцирующие бутират.



В своем новом исследовании Wang и соавторы продемонстрировали, что интрагастрально доставляемые полимерные мицеллы, высвобождающие бутират в различных участках кишечного тракта, восстанавливают барьерные и защитные реакции в мышиных моделях колита и аллергии на арахис.

Лечение мицеллами привело к увеличению обилия таксонов, продуцирующих бутират в кластере *Clostridium XIVa*, а также обеспечило защиту мышей от анафилактической реакции на арахисовую пробу и снизило тяжесть заболевания в модели колита.

Таким образом, восстанавливая микробный и слизистый гомеостаз, мицеллы, высвобождающие бутират, могут выступать в качестве антиген-независимого подхода к лечению аллергических и воспалительных заболеваний.

Первоисточник:

Ruyi Wang , et al., Treatment of peanut allergy and colitis in mice via the intestinal release of butyrate from polymeric micelles, Nature Microbiology, № 7(1), стр. 38-55/DOI: 10.1038/s41551-022-00972-5

Связаны ли участвовавшие случаи аутизма с бартонеллезом и другими векторными инфекциями?

Ключевые слова: Аутизм; Бартонеллез; Болезнь Лайма; РАС

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это сложные нарушения развития, распространенность которых неуклонно растет во всем мире. Несмотря на десятилетия интенсивных исследований, точные причины РАС во многих случаях остаются невыясненными.

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на возможную связь между РАС и различными инфекционными агентами, в частности, векторными инфекциями, такими как бартонеллез и болезнь Лайма. Эта гипотеза предполагает, что хронические или скрытые инфекции, передаваемые клещами и другими переносчиками, могут играть роль в развитии или усугублении симптомов РАС у определенной группы пациентов.

Медицинские специалисты, специализирующиеся на векторных инфекциях, сообщают о тысячах случаев РАС, связанных с инфекцией бактериями рода *Bartonella* и подобными патогенами, при этом состояние многих детей улучшается после этиотропного лечения патогена. Тем не менее несмотря на их выводы и широко распространенные свидетельства родителей, эта связь остается в значительной степени проигнорированной научным сообществом.



Бартонелла – это не просто «лихорадка кошачьих царапин». Это стелс-патоген, передающийся широким спектром переносчиков: блохами, вшами, клещами, клопами и даже кусающими пауками. Патоген также может передаваться через царапину или попадание на открытую рану слюны от инфицированной кошки или собаки. Учитывая, что до 44% владельцев животных имеют положительный результат теста на бартонеллу, этот показатель в общей популяции может быть намного выше, чем кто-либо может представить. Бартонелла способна проникать в ткани, включая мозг, сердце, суставы и глаза. Бактерия может уклоняться от ответа иммунной системы, прячась внутри клеток, биопленок и

макрофагов, вызывая хронические заболевания и затрудняя свое обнаружение, делая лечение еще более сложным.

В течение трех десятилетий исследования РАС были сосредоточены на генетических факторах и факторах окружающей среды, а также на микробиоме. К сожалению, в настоящее время все еще нет четкого объяснения тому, почему уровень распространенности РАС продолжает расти, достигая уровня эпидемии.

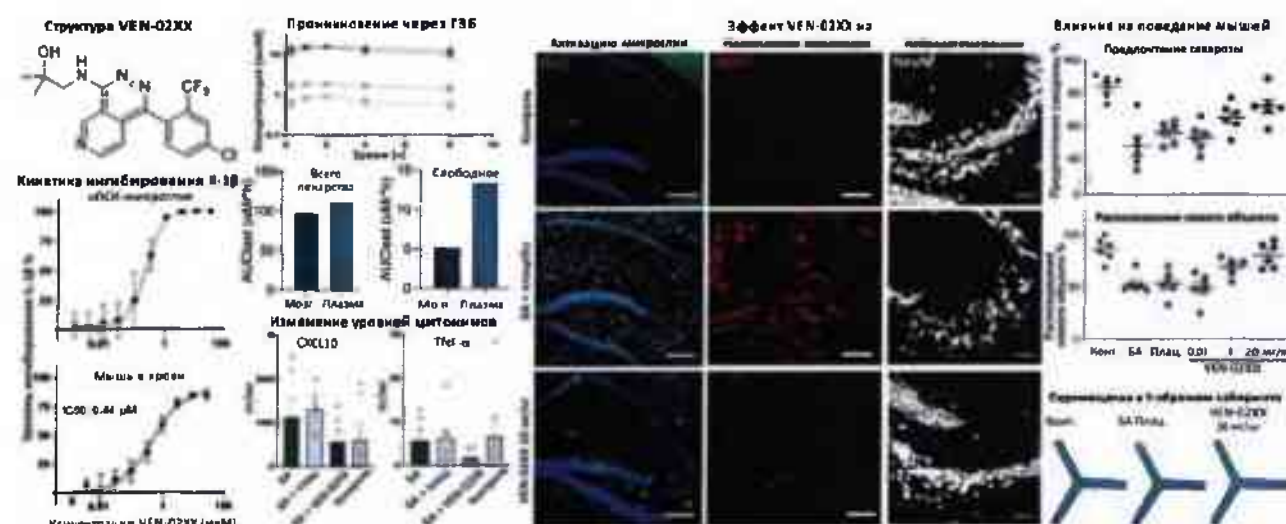
Хотя на данном этапе гипотеза о роли бартонеллы в эпидемии РАС требует всесторонней и тщательной проверки с использованием строгих научных методов, она подчеркивает необходимость непредвзятого подхода к изучению всех возможных факторов. Авторы считают, что пришло время пересмотреть основы – изучить роль таких инфекций, как бартонелла, бабезия и боррелия, которые могут проникать в мозг, нарушать иммунную функцию и вызывать хронические симптомы, изменяющие жизнь.

Фармакологическое ингибирование рецептора инфламмасом смягчает симптоматику таупатии

Ключевые слова: Воспаление мозга; Амилоидоз; Болезнь Альцгеймера

Инфламмасома при аномальной активации запускает нейровоспаление, распространяет отложение амилоида и нейродегенерацию. Ее фармакологическое ингибирование в контексте ЦНС перспективно, но оказалось сложным из-за множества сопутствующих факторов.

Малая молекула VEN-02XX была предложена американскими учеными как проникающий в мозг селективный ингибитор белка инфламмасы NLRP3. Его воздействие изучали на нескольких моделях: как на клеточных, так и на модели болезни Альцгеймера (БА) у мышей с нокаутом 5XFAD/Rubicon. Препарат вводили мышам перорально в течение 9 недель. Поведенческие тесты мышей включали в себя тест на предпочтении сахарозы, Y-лабиринт и распознавание новых объектов. Концентрацию и локализацию веществ определяли иммунохимическими методами и масс-спектрометрией.



Ингибирование NLRP3 при помощи VEN-02XX оказалось достаточным для смещения микроглиальной клеточной архитектуры из гиперактивированного амёбоидного состояния в гомеостатическое разветвленное состояние с соразмерным снижением ключевых провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , IL-6 и CXCL10 у мыши. Постсимптоматическое введение VEN-02XX мышам улучшало выживаемость нейронов, снижало уровень реактивного микроглиоза и нейровоспаления. Фармакологическое ингибирование NLRP3 показало статистически значимое, хоть и не радикальное, уменьшение размера и количества амилоидных бляшек; кроме того, было отмечено снижение уровня фосфорилирования тау-белка. У мышей, получавших VEN-02XX, были отмечены смягчение когнитивного дефицита, ассоциированного с БА, статистически значимое улучшение в обучении и памяти, а также в поведении ангедонии.

Ингибирование инфламмасом показало себя перспективной стратегией для симптоматической терапии при болезнях Альцгеймера или Паркинсона. Видится важным дополнительно подтвердить антиамилоидный эффект VEN-02XX.

Первоисточник:

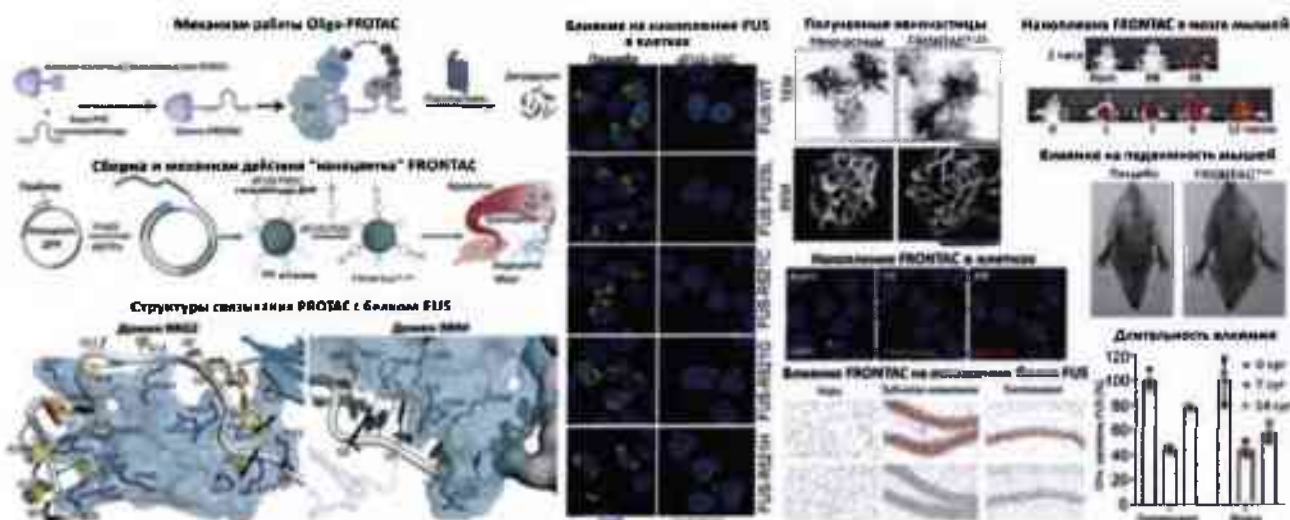
Auger, A., Faide, R., Rickman, A.D. et al., Post-symptomatic NLRP3 inhibition rescues cognitive impairment and mitigates amyloid and tau driven neurodegeneration, npj Dementia, № 1, стр. 3/DOI: 10.1038/s44400-025-00011-5

ДНК - "наноцветок" для доставки нуклеотидных лекарств через ГЭБ

Ключевые слова: Наночастицы; Боковой амиотрофический склероз; Аптамер

Олигонуклеотид-связанные белковые препараты показывают высокую эффективность как инструмент подавления накопления белков, однако они легко разлагаются в крови и плохо преодолевают гематоэнцефалический барьер.

Китайские ученые для решения проблемы таргетной доставки предложили комплекс, названный «наноцветок». В нем препарат типа PROTAC модифицирован фосфотиоатом и иммобилизован на ДНК-наночастицах, состоящих из аптамеров, связывающих TfR, и последовательностей, обратных комплементарных остоу PROTAC. Для тестирования «наноцветка» была использована модель мутаций гена *FUS*, вызывающих боковой амиотрофический склероз. Эксперименты проводили на культурах клеток нейронов и эпителиоцитов, а также на мышцах. Смоделированное связывание лигандов подтверждали по аффинности. Накопление белков изучали иммунохимически и по транскриптому. Эффект оценивали по выживаемости клеток, уровню активных форм кислорода и активности лактат-дегидрогеназы.



Экспериментальные результаты и данные молекулярного докинга показали, что сконструированная молекула dFUS-PS9C связывается с доменами RGG2 и RRM белка FUS, а лиганд талидомид наиболее эффективно привлекает убиквитин-лигазы. Включающий эти 2 компонента dFUS-E9C эффективно деградировал FUS с $DC_{50} \sim 25$ нМ, в первую очередь цитоплазматические агрегаты белка, хотя это значение было смещено вправо в клетках, временно экспрессирующих GFP-FUS, вероятно, из-за сверхэкспрессии гена *FUS*. Доза комплекса после однократного введения достигала мозга мышей в течение 2 часов и удерживалась там в течение 2 недель без токсического эффекта, а количество агрегатов FUS снижалось на 80%.

«Наноцветок» FRONTACFUS успешно обеспечил доставку нуклеотидных препаратов в мозг и может быть использован для других фармсубстанций. Однако нельзя забывать, что существует вероятность связывания ДНК-наночастицами других заряженных молекул, а это может привести к непредвиденным побочным эффектам.

Первоисточник:

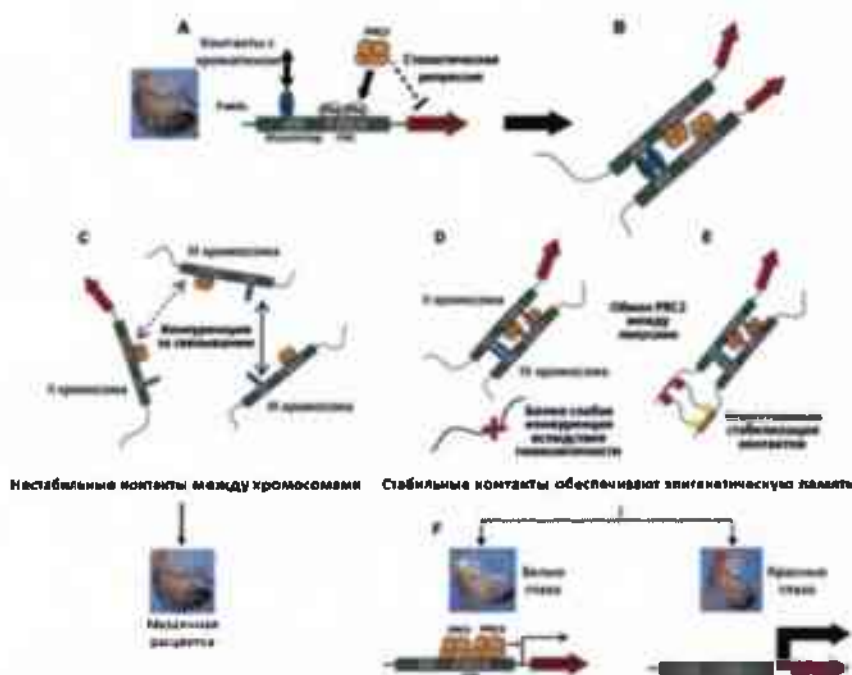
Ge, R., Chen, M., Wu, S. et al., DNA nanoflower Oligo-PROTAC for targeted degradation of FUS to treat neurodegenerative diseases, Nature Communications, № 16, стр. 4683/DOI: 10.1038/s41467-025-60039-2

Межхромосомные контакты обеспечивают эпигенетическое наследование

Ключевые слова: Эпигенетика; Дрозофила; Хроматин

Наряду с генетическими, эпигенетические процессы регулируют метаболизм, онтогенез и клеточное старение, а также могут нивелировать негативные последствия мутаций. Тем не менее многие эпигенетические механизмы до сих пор плохо изучены.

Группа европейских ученых исследовала механизм наследования эпигенетических изменений у линии дрозофил Fab2L, цвет глаз которых определяется активностью гена *mini-white* на II хромосоме. Этот ген регулируется последовательностью Fab-7, дубликат которой также расположен на III хромосоме. Обычно у мух этой линии экспрессия *mini-white* является стохастической и не наследуется. Однако удаление последовательности Fab-7 с одной из III хромосом приводит к тому, что цвет глаз мухи начинает наследоваться (становится возможен отбор по этому признаку).



С Fab-7 способны связываться два ключевых белка: PRC2 и GAF. PRC2 репрессирует ген *mini-white*, а GAF связывает участки хроматина друг с другом. Авторы показали, что эпигенетическое наследование становится возможным только тогда, когда локусы Fab-7 II и III хромосом расположены близко друг к другу. Предположительно, это связано с возникающей при близком соседстве конкуренцией за PRC2 и его способностью усиливать собственное связывание. Таким образом, когда обе III хромосомы обладают последовательностью Fab-7, они охотней взаимодействуют друг с другом, нежели со II хромосомами; когда же Fab-7 есть только на одной III хромосоме клетки, она начинает взаимодействовать со II хромосомой и конкурировать с ней за PRC2.

Авторы исследования показали, что пространственная организация хроматина сама по себе может контролировать эпигенетическое наследование, и предложили механизм регуляции экспрессии, основанный на конкуренции двух соседствующих участков хроматина за общий репрессор.

Первоисточник:

Fitz-James M.H., Sabarís G., Sarkies P. et al., Interchromosomal contacts between regulatory regions trigger stable transgenerational epigenetic inheritance in *Drosophila*, Molecular Cell, № Vol. 85, Iss. 4, стр. 677 - 691/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.11.021>

EPI-Clone: разработан новый метод разделения стволовых клеток по метилованию ДНК

Ключевые слова: Стволовые клетки; Метилирование ДНК

До недавнего времени отслеживание судьбы отдельных стволовых клеток и их потомков было сложной задачей, часто требующей генетической модификации клеток, что неприменимо для изучения естественного старения у людей.



Новый метод EPI-Clone, разработанный международной группой ученых, позволяет обойти эти ограничения. В его основе лежит анализ эпигенетических меток, а именно метилирования ДНК. С помощью EPI-Clone ученые проанализировали более 230 тысяч отдельных клеток крови у десятков мышей и людей разного возраста. Результаты позволили выявить значительные изменения в динамике кроветворения с возрастом:

У молодых мышей и людей наблюдалось большое разнообразие клонов стволовых клеток крови, каждый из которых вносил небольшой вклад в общий пул клеток крови. **У пожилых мышей** до 70% стволовых клеток крови принадлежали всего нескольким десяткам крупных клонов. В то же время многие клоны, сохранившие характеристики "молодых" клеток,

продолжали существовать, хотя и вносили меньший вклад.

- **У людей** выраженные изменения начинали проявляться примерно к 50 годам, а к 60 годам и старше доминирование крупных клонов становилось еще более очевидным.

Авторы предполагают, что потеря разнообразия клонов может помочь объяснить стойкое хроническое воспаление, которое возникает во время старения и является предрасполагающим фактором, повышающим уязвимость к болезням с возрастом.

Разработанный метод позволяет глубже изучить механизмы "воспалительного старения" и его связь с конкретными клонами стволовых клеток крови. Мониторинг изменений в пуле стволовых клеток крови может помочь выявлять людей с ускоренным старением кроветворной системы задолго до появления клинических симптомов заболеваний, а понимание того, какие именно клоны ответственны за негативные возрастные изменения, открывает путь к разработке таргетных терапевтических стратегий. Возможно, в будущем станет реальным избирательное воздействие на "проблемные" клоны стволовых клеток крови для омоложения кроветворной системы и улучшения иммунных функций.

Первоисточник:

Michael Scherer, Indranil Singh, Martina Maria Braun, Chelsea Szu-Tu, Pedro Sanchez Sanchez..., Clonal tracing with somatic epimutations reveals dynamics of blood ageing, Nature (2025)/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09041-8>