



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

05/2026

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И
ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

НОВОСТИ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
БИОМЕДИЦИНЫ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ,
АКУШЕРСТВО И
ПЕДИАТРИЯ



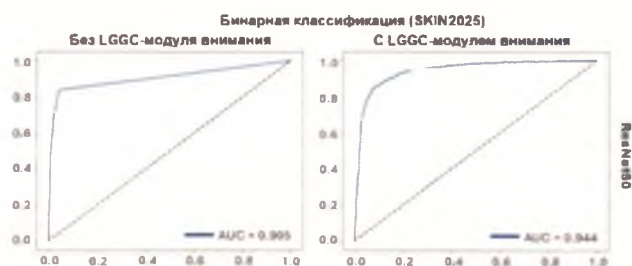
ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• LGGC-Net: локально-глобальный граф и цветовое внимание для диагностики злокачественных новообразований кожи 2 • MELGene: новая платформа машинного обучения для предсказания ассоциаций «заболевание-ген» 3 • 13-генная ML-модель CRTR: точный прогноз ответа на терапию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

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

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

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

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



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

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

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

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

Первоисточник:

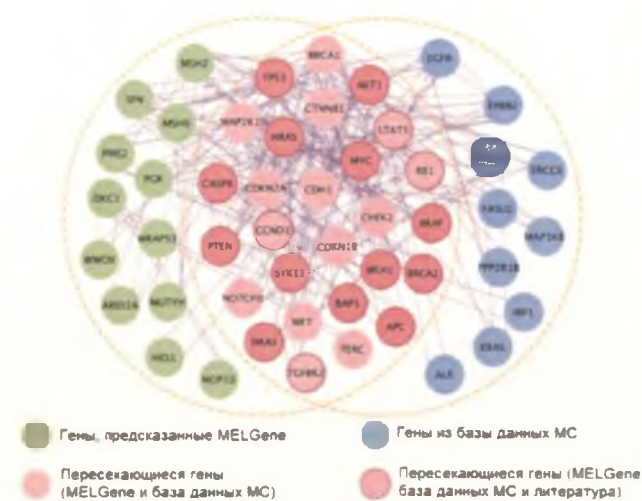
Sarker MA, Kabir MA, Hossain MS., LGGC-Net: a local-global graph and color attention-based lightweight CNN for skin cancer classification, Scientific Reports, № 2026 Apr 16., стр. 1-34/ DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-48724-8>

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

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

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

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



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

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

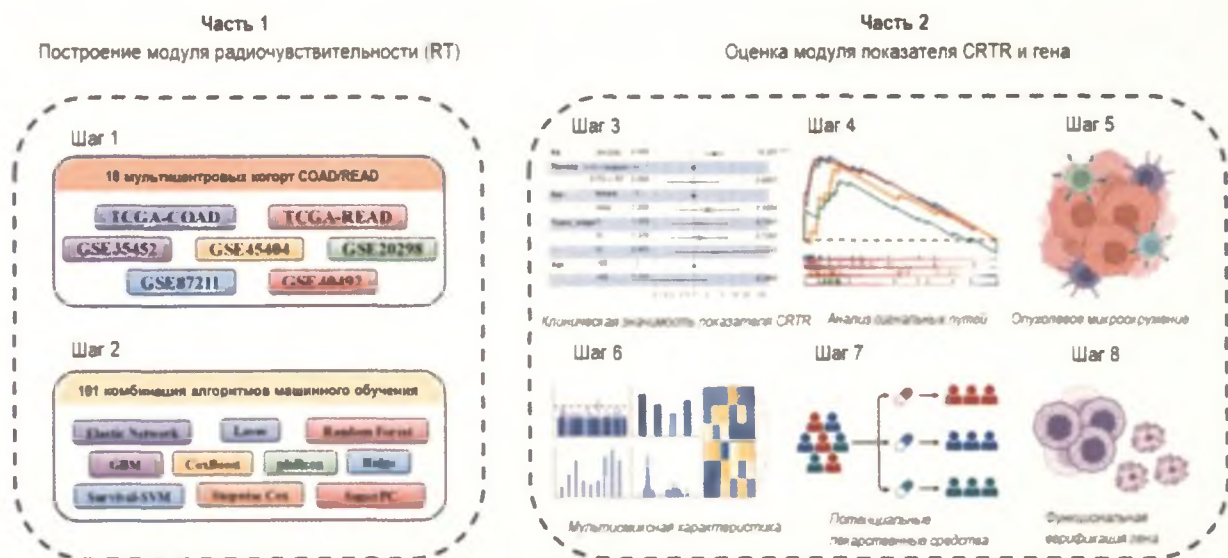
Первоисточник:

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

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

Ключевые слова: CRTR; Рак прямой кишки; Машинное обучение

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



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

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

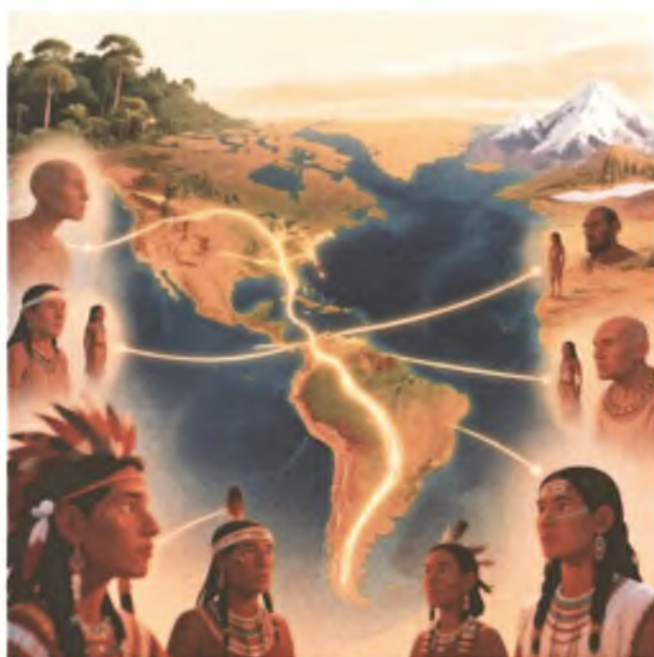
Первоисточник:

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

Эволюционная история и уникальное генетическое разнообразие коренных американцев

Ключевые слова: Эволюция; Генетическое происхождение; Популяционные исследования

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



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

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

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

Первоисточник:

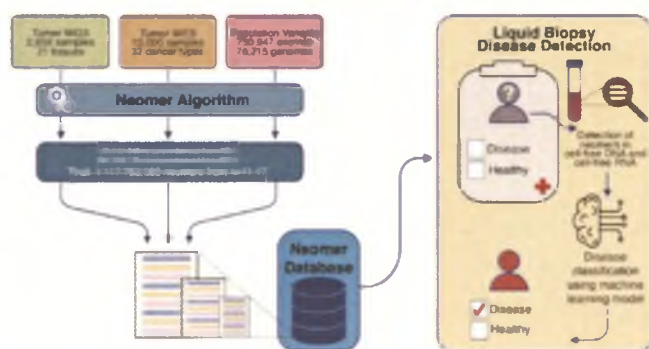
Castro e Silva, M.A., Nunes, K., Ribeiro, M.R. et al., The evolutionary history and unique genetic diversity of Indigenous Americans, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10406-w

neomerDB: база неомеров - биомаркеров онкологических заболеваний

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

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

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



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

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

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

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

Первоисточник:

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

Алгоритм искусственного интеллекта предсказывает пространственную локализацию иммунных клеток

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

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

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



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

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

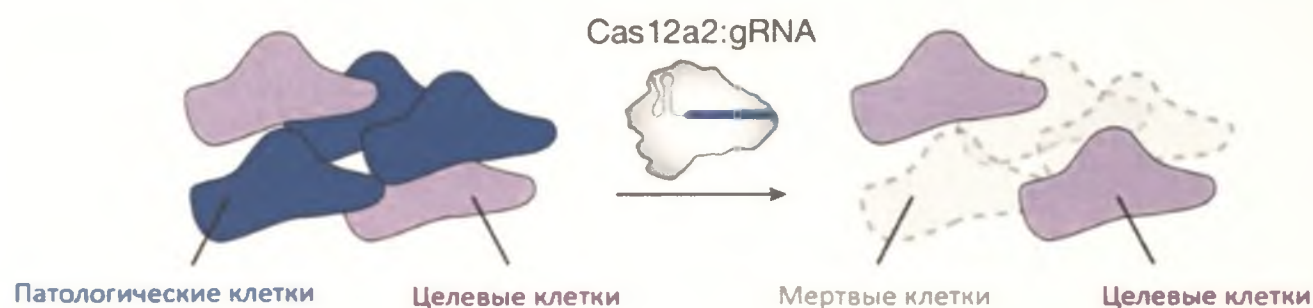
Первоисточник:

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

CRISPR-Cas12a2 измельчила ДНК заданных клеток и уничтожила их

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

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



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

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

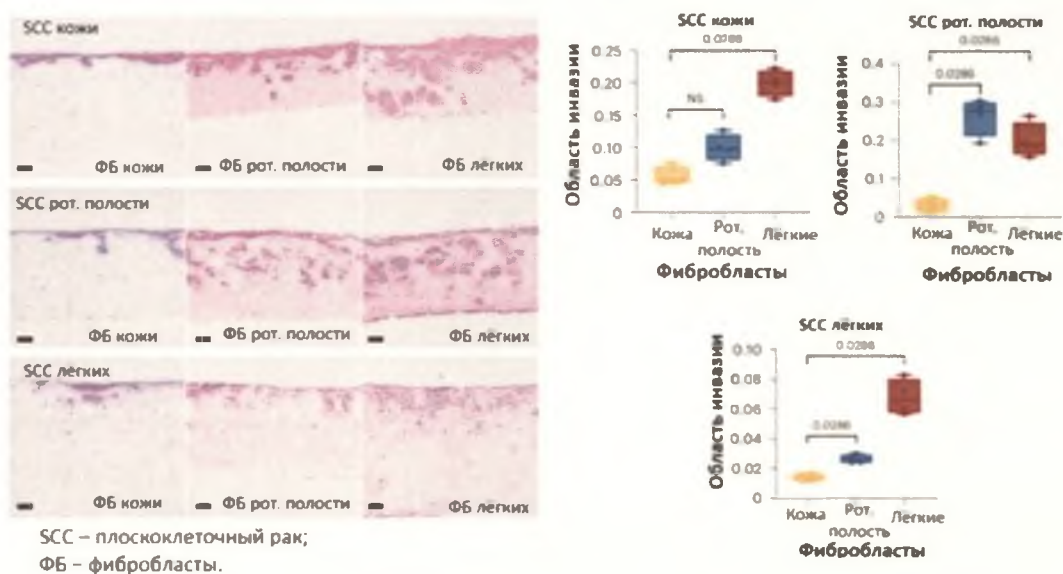
Первоисточник:

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

Липиды фибробластов разных тканей регулируют инвазию в модели плоскоклеточного рака

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

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



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

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

Первоисточник:

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

Эффективность препаратов для снижения веса: влияние различных факторов

Ключевые слова: GWAS; GIPR; GLP1R; SNP

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



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

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

Первоисточник:

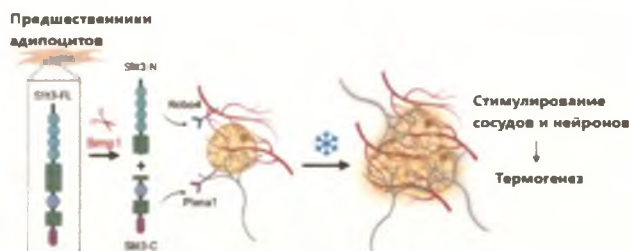
Qiaojuan Jane Su, James R. Ashenurst et al., Genetic predictors of GLP1 receptor agonist weight loss and side effects, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10330-z>

Метаболический путь бурого жира - потенциальная мишень для лекарств от ожирения

Ключевые слова: SLIT3; Ангиогенез; Бурая жировая ткань

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

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



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

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

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

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

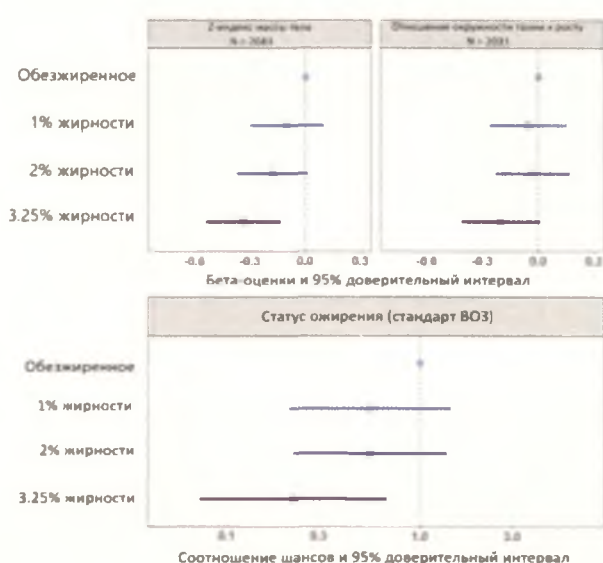
Первоисточник:

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

Цельное молоко снижает риск детского ожирения

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

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



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

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

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

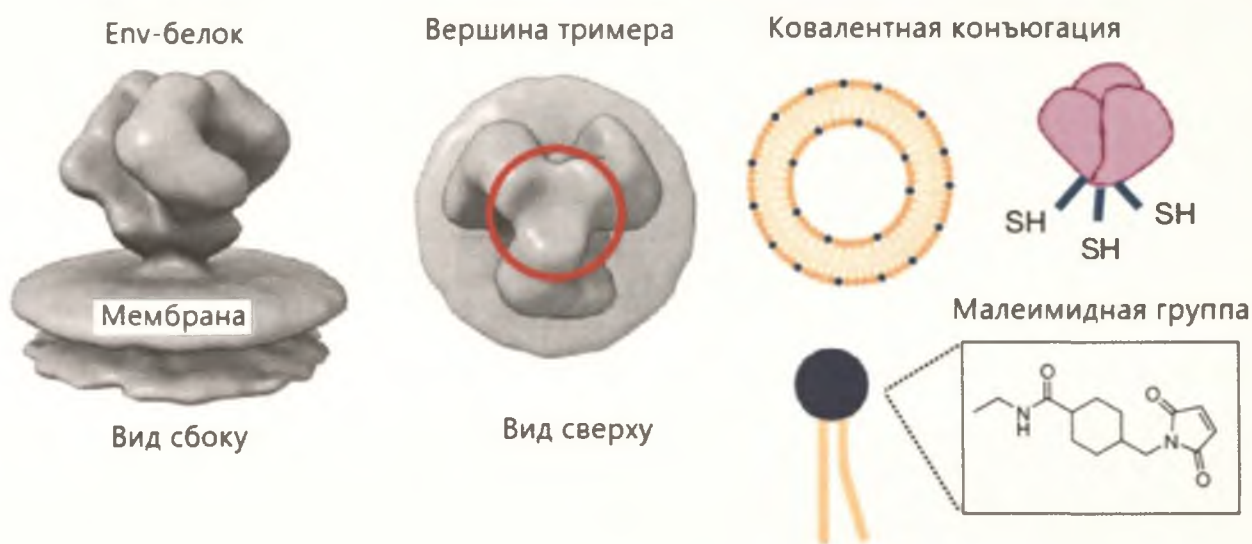
Первоисточник:

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

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

Ключевые слова: Вакцина; Иммунология; Иммунный ответ; ВИЧ

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



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

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

Первоисточник:

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

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

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Прикладная иммунология; Тканеспецифичность

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



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

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

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

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

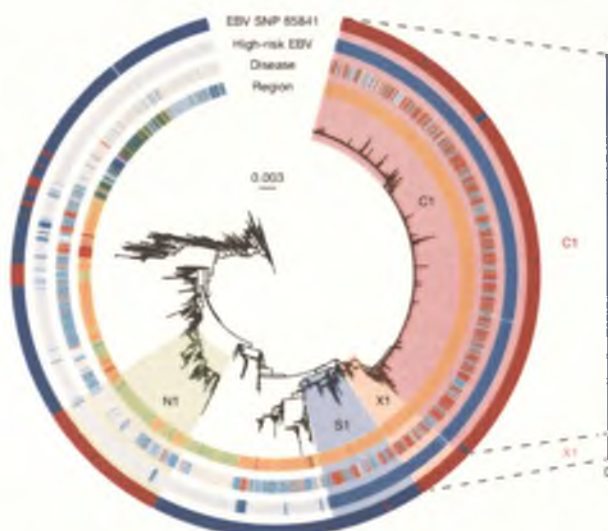
Первоисточник:

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

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

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

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



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

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

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

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

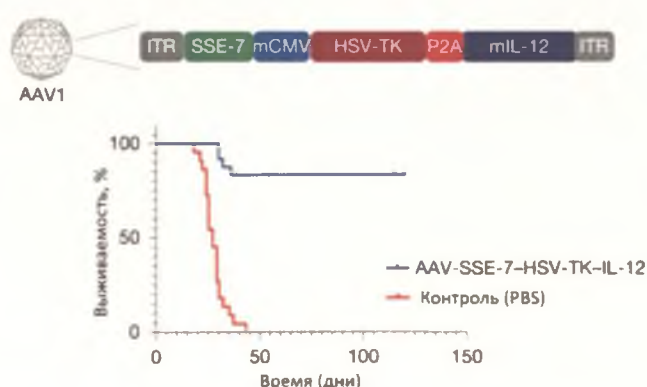
Первоисточник:

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

Созданы синтетические суперэнхансеры для высокоспецифичной вирусной иммунотерапии глиобластомы

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

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



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

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

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

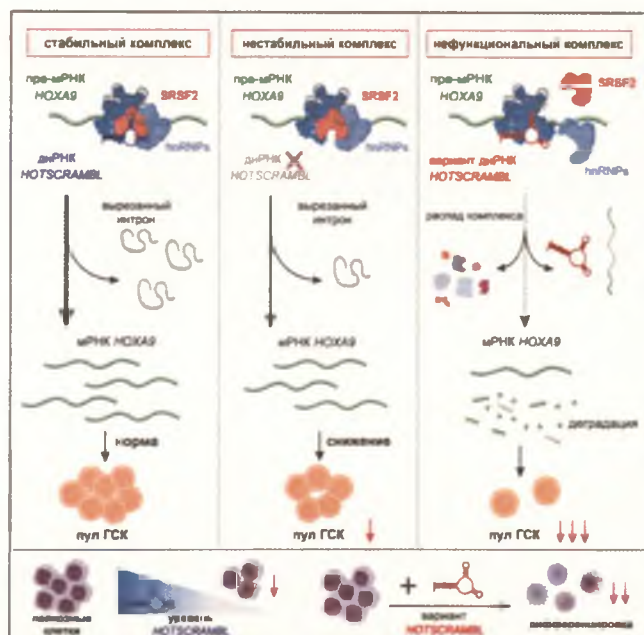
Первоисточник:

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

днРНК HOTSCRAMBL регулирует гемопоэтические стволовые клетки и снижает риск опухолей крови

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

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



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

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

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

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

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

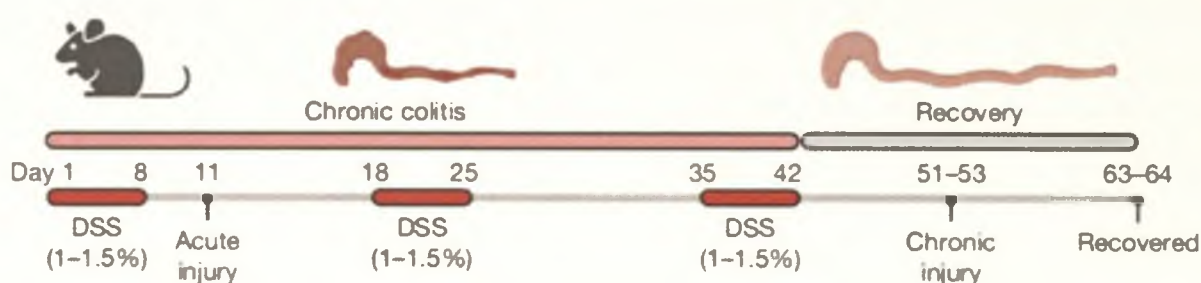
Первоисточник:

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

Перенесенное воспалительное заболевание кишечника способствует патогенезу аденомы кишечника

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

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



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

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

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

Первоисточник:

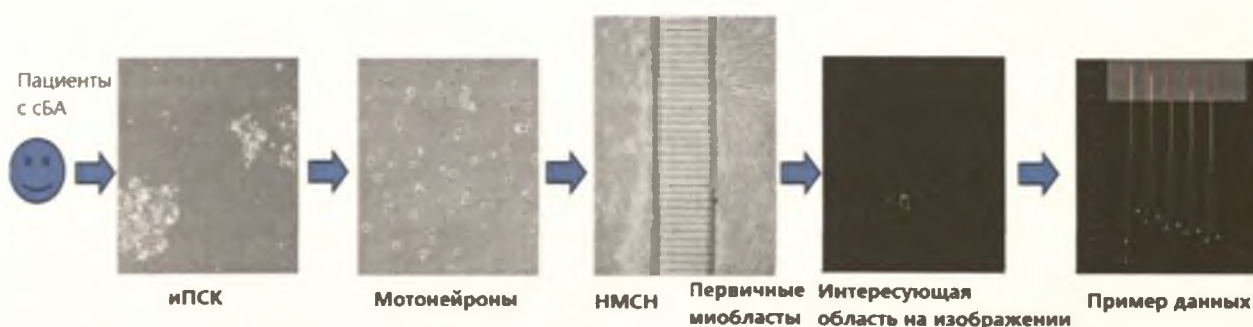
Nagaraja, S., Ojeda-Miron, L., Zhang, R. et al, Epigenetic memory of colitis promotes tumour growth, *Nature*/DOI: 10.1038/s41586-026-10258-4

Начальные симптомы болезни Альцгеймера могут возникать вне мозга

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

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

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



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

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

Первоисточник:

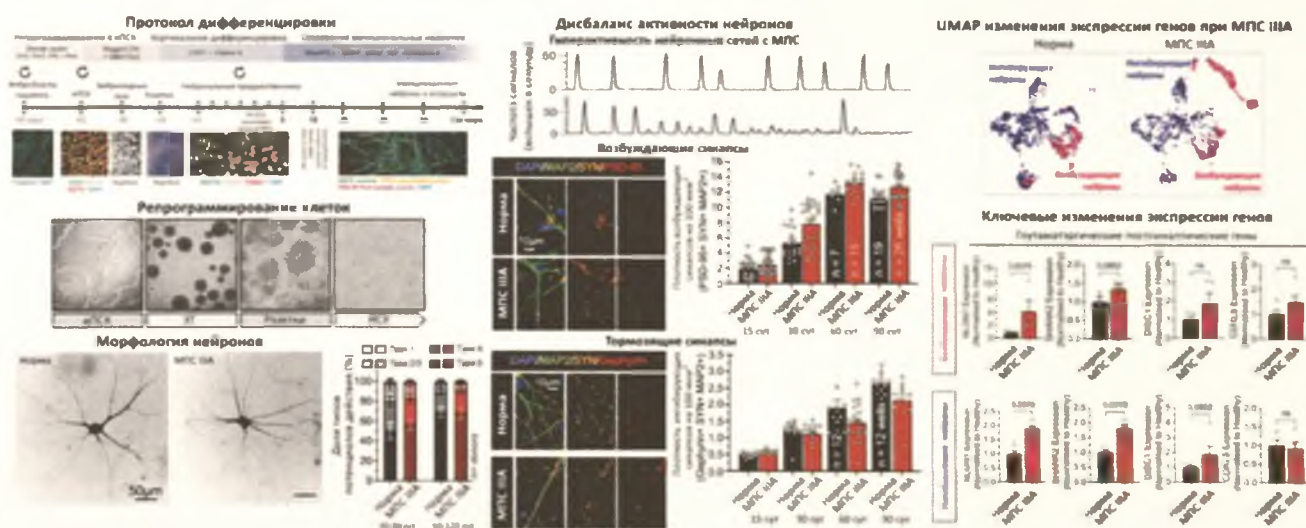
Kargazhanov A, Aiken R, Hawkins K, et al., Evaluating the peripheral nervous system pathology of Alzheimer's disease utilizing a functional human NMJ microphysiological system, *Alzheimer's Dement*, № 2026;22, стр. e71281/DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.71281>

Модель синаптической дисфункции на основе стволовых клеток

Ключевые слова: Деменция; Нейрональные стволовые клетки; Потеря синапсов

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

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



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

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

Первоисточник:

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

Микробный состав крови как индикатор болезни Паркинсона

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона; Микробиом крови; Биомаркеры

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

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

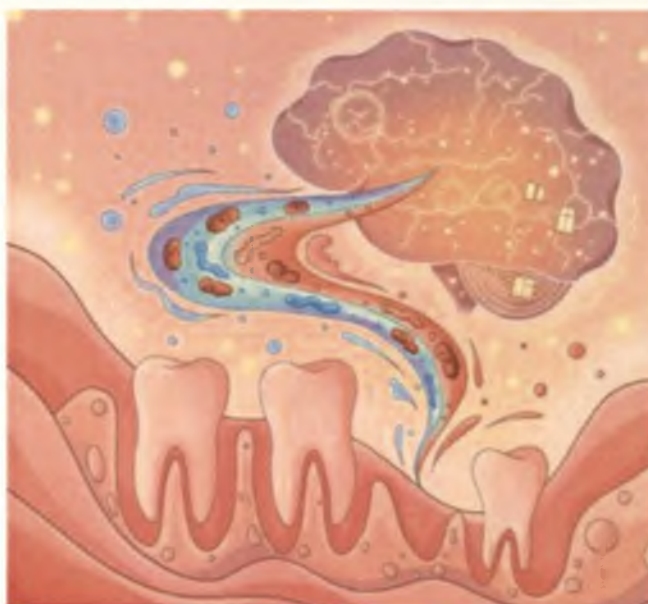
Последовательности бактериальных ДНК обнаружены у 90% участников исследования, причем у пациентов с БП уровень микробных маркеров оказался стабильно выше. При высоком видовом богатстве бактерий у пациентов с БП нарушен баланс — основной состав представлен лишь несколькими доминирующими видами.

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

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

Первоисточник:

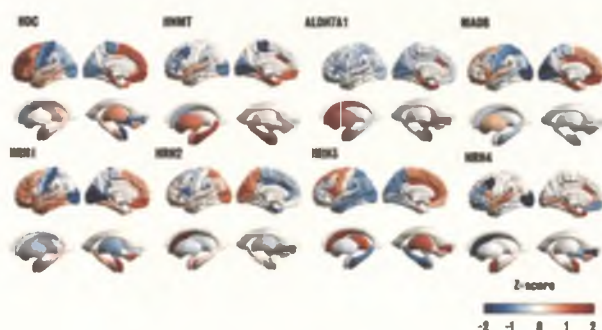
Xingxing Jiana, Pei Yua, Yi Zhang, Hongxu Pan, Keman Wu, Hongxi Zhang, Hao Zhang, Yuanfeng Huang, Yuwen Zhao, Yige Wang, Yijing Wang, Qiao Zhou, Xiaotuan Zhang, Guihu Zhao, Bin Li, Jifeng Guo, Kun Xia, Beisha Tang, Jinchen Li, Large-scale profiling of blood microbial signatures in patients with Parkinson's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



Мультимодальная карта гистаминергической системы мозга человека

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

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



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

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

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

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

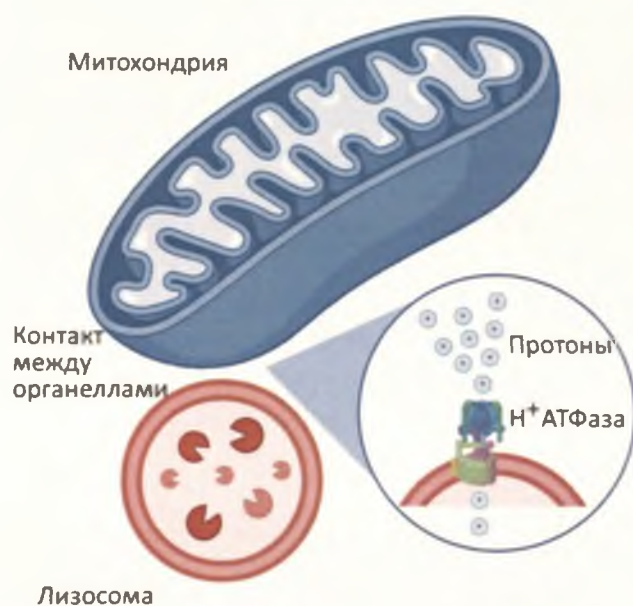
Первоисточник:

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

Митохондрии закисляют лизосомы

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

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



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

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

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

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

Первоисточник:

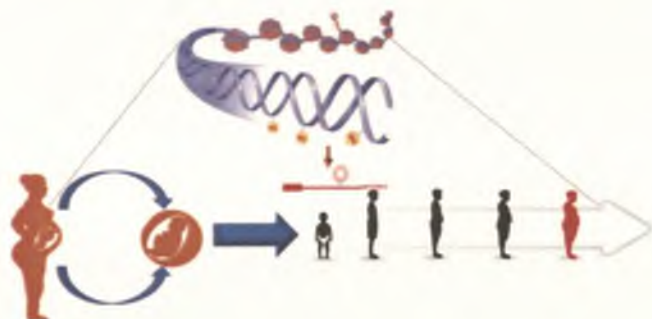
Tian Z., Chen R., Fang G. et al., Mitochondria acidify lysosomes through membrane contacts, Cell Rep., № 45(3)/DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117112

Исключительно грудное вскармливание связано с уникальными эпигенетическими изменениями у младенцев

Ключевые слова: Грудное молоко; PACE; Метилирование ДНК

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

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



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

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

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

Первоисточник:

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