На правах рукописи



Петрова Виктория Михайловна

Молекулярно-генетические факторы старения на моделях животных

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Федеральная территория «Сириус» – 2026

Работа выполнена в научном центре генетики и наук о жизни автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»»

Научный руководитель: **Рогаев Евгений Иванович**, доктор биологических наук, профессор, академик РАН

Защита состоится 18 декабря 2026 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета НТУ.1.5.7.35 в АНОО ВО «Университет Сириус» по адресу 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНОО ВО «Университет «Сириус» https://siriusuniversity.ru/sveden/science/obyavleniya-o-zashchitakh

Автореферат разослан “17” ноября 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук Поценковская Э. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Глобальное демографическое старение и сопутствующий ему рост частоты ассоциированных с возрастом патологий обусловливают приоритетный характер исследований, направленных на изучение механизмов старения и поиск способов профилактики хронических заболеваний пожилого возраста. Старение представляет собой сложный многофакторный процесс, сопровождающийся общим снижением функций различных систем органов и повышением риска развития возраст-ассоциированных патологий, в особенности прогрессирующей дисфункции иммунной системы. Одним из активно развивающихся направлений геронтологии является использование модельных животных, позволяющих изучать различные проявления старения и оценивать эффективность антивозрастных вмешательств. В связи с этим фундаментальную и прикладную ценность приобретает комплексное изучение животных с разными фенотипами старения. Использование крыс линии OXYS позволяет исследовать генетически детерминированные факторы преждевременного старения. В то же время модели приматов, как наиболее эволюционно и физиологически близкие к человеку, важны для выявления маркеров естественного старения, которые могут иметь высокий потенциал для использования в практической медицине.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день накоплен значительный массив данных, полученных на различных модельных организмах: от низших эукариот до приматов, что позволяет выявлять как универсальные, эволюционно консервативные механизмы старения, так и видоспецифичные особенности.

Наиболее распространенными модельными организмами в геронтологии являются мыши и крысы, поскольку они обладают рядом практических преимуществ: легко содержатся в стандартных виварiях, не требуют сложного ухода, имеют короткий репродуктивный период и жизненный цикл, что позволяет проводить длительные исследования в сжатые сроки. Кроме того, существует большое количество селекционных и генетически модифицированных линий крыс и мышей, моделирующих различные возраст-ассоциированные патологии, что дает возможность исследовать отдельные проявления старения.

Одной из таких моделей является линия крыс OXYS с генетически детерминированным фенотипом преждевременного старения. Выведенные в ходе селекции из аутбредных крыс Wistar/Icgn по чувствительности к катарактогенному действию галактозы крысы OXYS, сцепленно с катарактой, приобрели совокупность возраст-ассоциированных заболеваний. Так, фенотип этих животных характеризуется ранним развитием ретинопатии, ускоренного старения мозга с признаками болезни Альцгеймера, а также кардиомиопатии, саркопении, остеопороза и инволюции тимуса. Предыдущие исследования крыс OXYS,

направленные на поиск генетических вариантов, ассоциированных с их фенотипом, были проведены на данных транскриптома различных структур мозга, что ограничивало анализ только экспрессирующимися генами и не позволяло оценить варианты в некодирующих областях генома.

Преимущественное использование в доклинических исследованиях грызунов инбредных линий существенно ограничивает экстраполяцию результатов на гетерогенную популяцию людей. В связи с этим нечеловеческие приматы (НЧП) занимают особое место в геронтологии благодаря эволюционной близости к человеку, схожей физиологии и схожим проявлениям старения, включая возрастные изменения иммунной системы, что делает их релевантной моделью для изучения иммуностарения. Возрастные изменения транскриптомного профиля иммунной системы НЧП активно изучаются, однако большинство работ на макаках-резусах (*Macaca mulatta*), тибетских макаках (*Macaca thibetana*) и яванских макаках (*Macaca fascicularis*) сфокусировано на анализе периферической крови. В то же время появившиеся за последний год клеточные атласы иммунных органов приматов демонстрируют выраженную возрастную перестройку гемопоэза и изменение клеточного состава непосредственно в костном мозге. Несмотря на это, комплексный парный анализ, позволяющий напрямую сопоставить транскриптомные профили иммуностарения в костном мозге и периферической крови у одних и тех же особей *M. fascicularis*, до настоящего времени не проводился.

Цель и задачи исследования

Целью работы является характеристика генетических особенностей крыс линии OXYS и возрастных молекулярно-клеточных изменений иммунной системы яванских макак. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать геномные особенности крыс линии OXYS в сравнении с контрольными крысами Wistar/Icgn.
2. Идентифицировать генетические варианты, специфичные для крыс линии OXYS.
3. Охарактеризовать возрастные изменения транскриптомных профилей костного мозга и периферической крови яванских макак и выявить тканеспецифичные и общие возрастные паттерны экспрессии генов.
4. Оценить количественный состав и иммунофенотипические характеристики клеточных популяций периферической крови яванских макак двух возрастных групп и сопоставить выявленные различия с транскриптомными изменениями.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведено полногеномное секвенирование крыс линии OXYS с высоким покрытием (>25×) и выполнен сравнительно-геномный анализ относительно контрольной группы крыс Wistar/Icgn, позволивший количественно охарактеризовать генетическую дивергенцию линии и определить

частоты аллелей и генотипов приоритетных вариантов на расширенной выборке животных. Сопоставление генетических вариантов крыс OXYS с вариантами в контрольной выборке крыс Wistar/Icgn и 146 лабораторных линий из базы данных Rat Genome Database (RGD) позволило выявить присутствующие в гомозиготном состоянии у крыс OXYS миссенс-варианты и делеции, перекрывающиеся с областями активного хроматина (H3K27ac), в генах, вовлеченных в контроль нейрогенеза, структурно-функциональную организацию мышечной ткани и глаза, клеточный редокс-гомеостаз, аутофагию и иммунную регуляцию.

Впервые проведен парный сравнительный анализ транскриптомных профилей костного мозга и периферической крови одних и тех же особей яванских макак разных возрастных групп. Выявлены общие для обеих тканей возрастные изменения: снижение экспрессии генов, регулирующих врожденный иммунный ответ, хемотаксис, фагоцитоз и распознавание паттернов патогенов, а также повышение экспрессии маркеров цитотоксических лимфоцитов на фоне снижения маркеров наивных Т-клеток при отсутствии активации провоспалительных факторов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). Установлены тканеспецифичные особенности старения: в периферической крови они затрагивают метаболические процессы и антиген-опосредованный сигналинг, а в костном мозге характеризуются выраженным снижением экспрессии генов организации внеклеточного матрикса, коллагеновых волокон, межклеточной адгезии и биоминерализации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении фундаментальных представлений о генетических особенностях модельных животных с признаками преждевременного старения, а также о молекулярно-клеточных возрастных изменениях иммунной системы приматов. Сравнительно-геномный анализ крыс линий OXYS и Wistar/Icgn позволил выявить присутствующие в гомозиготном состоянии генетические варианты в генах, участвующих в ключевых процессах поддержания клеточного и тканевого гомеостаза и регуляции иммунного ответа. Полученные данные создают основу для дальнейшего экспериментального изучения функциональной роли этих вариантов и определения перспективных молекулярных мишеней при разработке геропротекторных препаратов.

Парный анализ транскриптомов костного мозга и периферической крови яванских макак позволил установить общие для обеих тканей и тканеспецифичные возрастные изменения экспрессии генов, соотнести их с возрастными различиями клеточного состава крови и расширить представления об особенностях иммуностарения у нечеловеческих приматов. Выявленные транскриптомные маркеры требуют дальнейшего изучения с целью оценки возможности их применения для мониторинга возрастных изменений иммунной системы, в том числе у человека.

Методология и методы исследования

В работе использованы следующие молекулярно-генетические методы: выделение ДНК и РНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру, а также приготовление геномных и транскриптомных библиотек для массового параллельного секвенирования на платформе Illumina NovaSeq 6000.

Методология исследования генетических особенностей крыс линии OXYS включала сравнительно-геномный анализ крыс линий OXYS и Wistar/Icgn, оценку распространенности выявленных у крыс OXYS гомозиготных вариантов среди лабораторных линий из базы данных Rat Genome Database (RGD), а также расчет показателей гомо- и гетерозиготности, индекса фиксации Райта – F_{ST}, частот аллелей и генотипов на расширенной выборке животных. Для оценки функциональной значимости миссенс-вариантов использовали анализ эволюционной консервативности аминокислотных позиций на основе множественного выравнивания последовательностей ортологов и паралогов, а также моделирование и сравнение пространственной структуры белков дикого типа и с заменами. Для идентификации делеций, перекрывающихся с предполагаемыми цис-регуляторными элементами, их геномные координаты сопоставляли с областями обогащения гистоновой меткой H3K27ac.

Методология исследования возрастных изменений иммунной системы яванских макак включала анализ дифференциальной экспрессии генов в периферической крови и костном мозге, анализ функционального обогащения биологических процессов и молекулярных путей, а также выявление тканеспецифичных и общих возрастных паттернов экспрессии. Клеточный состав периферической крови оценивали методами гематологического анализа и проточной цитометрии.

Биоинформатический анализ транскриптомных данных, популяционно-генетические расчеты и статистическую обработку результатов проводили в программной среде R v4.5.3.

Положения, выносимые на защиту

1. Крысы линии OXYS характеризуются высокой степенью генетической дивергенции от родительской линии Wistar/Icgn (средневзвешенный F_{ST} = 0,475), повышенной гомозиготностью (85,74%) и снижением отношения гетерозигот к альтернативным гомозиготам (0,30) в геноме, а также гомозиготным носительством линиеспецифичных миссенс-вариантов в генах *Akap6, Nqo2, Cic, Cerkl* и *Notch4*.
2. Возрастные изменения транскриптома костного мозга и периферической крови яванских макак проявляются снижением экспрессии генов, связанных с регуляцией врожденного иммунитета, а также повышением экспрессии генов, ассоциированных с NK- и Т-клеточной цитотоксичностью.
3. Возрастная перестройка клеточного состава периферической крови яванских макак характеризуется снижением численности нейтрофилов и В-клеток,

уменьшением доли Т-хелперов и ростом содержания дважды положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных молекулярно-генетических и биоинформатических методов, а также строгих статистических критериев для обработки данных.

Результаты исследования были представлены на научной конференции BGRS/SB-2026 в качестве устного доклада «Генетические основы преждевременного старения: полногеномный анализ крыс OXYS» (Новосибирск, 2026).

Личный вклад автора

Все представленные в работе результаты получены автором лично либо при его участии. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении молекулярно-генетических экспериментов, интерпретации полученных результатов, а также в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования. Автором самостоятельно выполнен биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования крыс OXYS и Wistar/Icgn, а также транскриптомов костного мозга и периферической крови яванских макак. Количественную оценку клеточного состава в крови макак на автоматическом гематологическом анализаторе проводили сотрудники Курчатовского центра медицинской приматологии ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт». Проточная цитометрия образцов крови макак была выполнена сотрудниками ресурсного центра клеточных технологий и иммунологии лабораторного комплекса АНОО ВО «Университет «Сириус». Статистическую обработку и визуализацию полученных данных автор выполнял самостоятельно.

Структура и объем работы

Диссертация включает введение, обзор литературы, 2 главы, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 12 приложений. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста и содержит 45 рисунков и 10 таблиц. Список литературы включает 273 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Геномные особенности крыс линии OXYS

Для полногеномного секвенирования были использованы самцы крыс линии OXYS (n = 3) и родительской линии Wistar/Icgn (n = 3) возрастом 3 месяца. Для генотипирования дополнительно были взяты 10 крыс OXYS и 10 крыс Wistar/Icgn разных возрастов (от 3 до 18 месяцев).

Для крыс OXYS средняя глубина покрытия генома составила 32,36×, для Wistar/Icgn – 28,88×. В геномах крыс Wistar/Icgn и OXYS было найдено в общей сложности 12 412 404 генетических варианта, отличающих их от референсной сборки mRatBN7.2.

На основе генотипов по совокупности выявленных вариантов был проведен анализ главных компонент (PCA). Распределение образцов по двум главным компонентам (PC1 и PC2) показывает, что группы OXYS и Wistar/Icgn расходятся по PC1 (Рисунок 1). При этом образцы крыс OXYS плотно сгруппированы, что указывает на генетическую однородность группы и отражает высокую степень инбридинга.

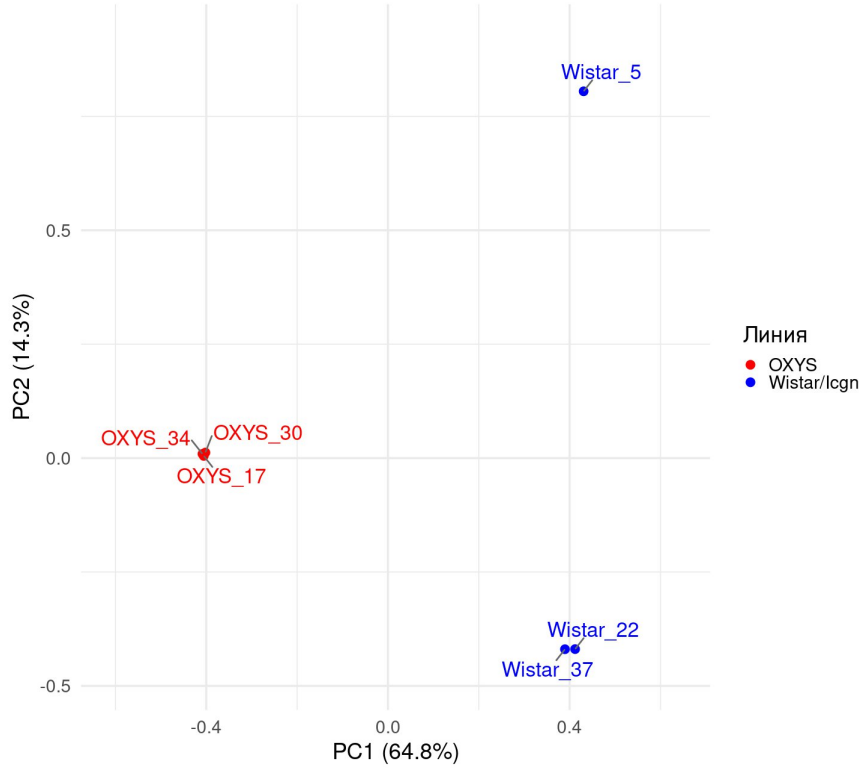


Рисунок 1 – Анализ главных компонент (PCA) на основе генотипов крыс линий Wistar/Icgn (синие точки) и OXYS (красные точки). Ось X: первая компонента (PC1), объясняющая 64,8% дисперсии данных. Ось Y: вторая компонента (PC2), объясняющая 14,3% дисперсии данных

Анализ соотношения генотипов выявил статистически значимое снижение доли гетерозиготных позиций у группы OXYS (14,26 ± 0,47%) по сравнению с контрольной группой Wistar/Icgn (33,32 ± 1,38%; *p*-value = 0,0006) и, соответственно, повышение доли гомозигот с 66,68 ± 1,38% у Wistar/Icgn до 85,74

± 0,47% у OXYS (p-value = 0,0006). Индекс гетерозиготности (отношение числа гетерозиготных позиций (0/1) к числу альтернативных гомозиготных позиций (1/1)) в группе крыс OXYS также оказался статистически значимо ниже (0,30 ± 0,01 против 0,88 ± 0,06 у Wistar/Icgn; p-value = 0,0030), что отражает снижение внутрилинейного разнообразия в результате длительного инбридинга.

Для оценки межгрупповых различий был рассчитан индекс фиксации Райта (F_{ST}) по 10 042 702 информативным полиморфным позициям. Средневзвешенное полногеномное значение (weighted F_{ST}) составило 0,475, что по шкале Райта соответствует крайне высокой степени генетических различий. Полное расхождение групп по гомозиготным генотипам (F_{ST} = 1,0) отмечено в 10,3% локусов, а в 35,3% позиций индекс превысил порог $F_{ST} \geq 0{,}4$, соответствующий фиксации аллеля в одной из линий при сохранении гетерозиготности в другой. Полученные данные свидетельствуют о сильной генетической дивергенции крыс OXYS от родительской линии Wistar/Icgn.

2. Линиеспецифичные генетические варианты крыс OXYS

Поскольку линия крыс OXYS является инбредной, ожидается, что генетические варианты, ассоциированные с ее фенотипом, зафиксированы у всех особей в гомозиготном состоянии. Стратегия отбора и приоритизации генетических вариантов схематично представлена на рисунке 2.

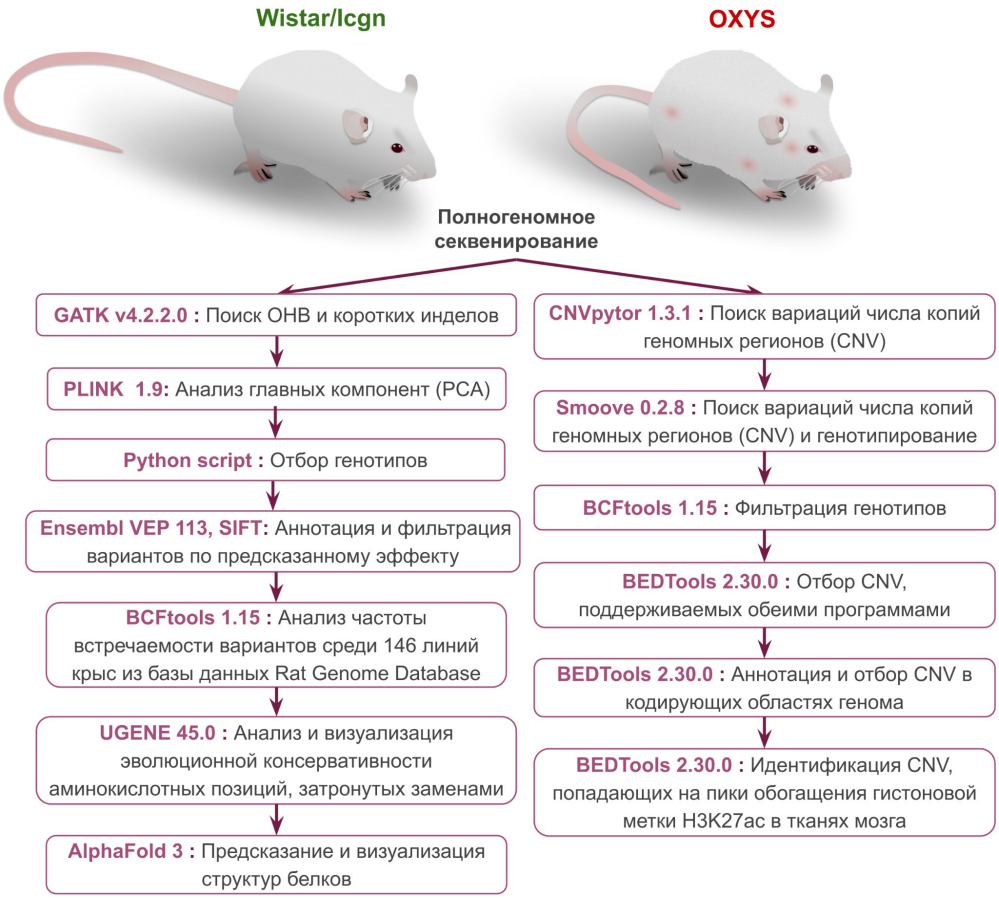


Рисунок 2 – Схема отбора и приоритизации генетических вариантов

2.1. Однонуклеотидные варианты (ОНВ)

В геномах крыс OXYS был проведен поиск гомозиготных вариантов, отсутствующих в гомозиготном состоянии у контрольных крыс Wistar/Icgn, а также отсутствующих или встречающихся с низкой частотой (AF < 0,05) в выборке 146 линий крыс из Rat Genome Database (RGD).

По результатам анализа были отобраны отсутствующие в выборке крыс RGD варианты в генах *Abca1*, *Apob*, *Cic*, *Nqo2*, *Akap6*, *Cmya5*, *Cerkl* и *Bfsp1*, связанных с возрастными патологиями, такими как окислительный стресс, нейродегенерация, когнитивные и зрительные нарушения, саркопения, кардиомиопатия и расстройства липидного обмена (Таблица 1).

Таблица 1 – Миссенс-варианты крыс OXYS в генах-кандидатах и генотипы всех анализируемых образцов (0 – референсный аллель, 1 – альтернативный)

Геномные координаты	Референсный аллель	Альтернативный аллель	Ген	Аминокислотная замена	OXYS 17	OXYS 30	OXYS 34	Wistar 5	Wistar 22	Wistar 37
5:67 724 612	C	G	*Abca1*	V695L	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
6:30 878 853	C	T	*Apob*	L3413F	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
2:24 306 965	T	A	*Cmya5*	R3671W	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
6:70 399 863	C	T	*Akap6*	R815W	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
17:30 913 758	C	T	*Nqo2*	G124R	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
1:80 874 547	G	A	*Cic*	C1412Y	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
3:64 239 860	C	A	*Cerkl*	F448L	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
3:64 239 861	A	C	*Cerkl*	V449L	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
3:131 199 280	C	T	*Bfsp1*	R276Q	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/0

Замены в белках Abca1 (V695L) и Apob (L3413F), связанных с липидным обменом, вероятно, функционально нейтральны, поскольку не нарушают структуру белков и встречаются у ортологов разных групп животных.

В гене *Cmya5*, кодирующем миосприн – цитоскелетный белок, участвующий в поддержании структурной организации сократительного аппарата кардиомиоцитов и волокон скелетных мышц, у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 2:24 306 965 T>A (p.R3671W). Данная замена локализована в домене FN3-1 Cmya5, участвующем во взаимодействии с титином. В гомологичной позиции у ортологов и паралогов обнаруживаются исключительно положительно заряженные аминокислоты (Рисунок 3А). Возникающий в результате замены триптофан (W) гидрофобен и не несет заряда, что может нарушить локальные взаимодействия внутри домена (Рисунок 3Б). Таким образом, замена R3671W может приводить к дестабилизации саркомеров в сердечной и скелетной мышечной ткани,

способствуя развитию саркопении и гипертрофической кардиомиопатии у крыс OXYS.

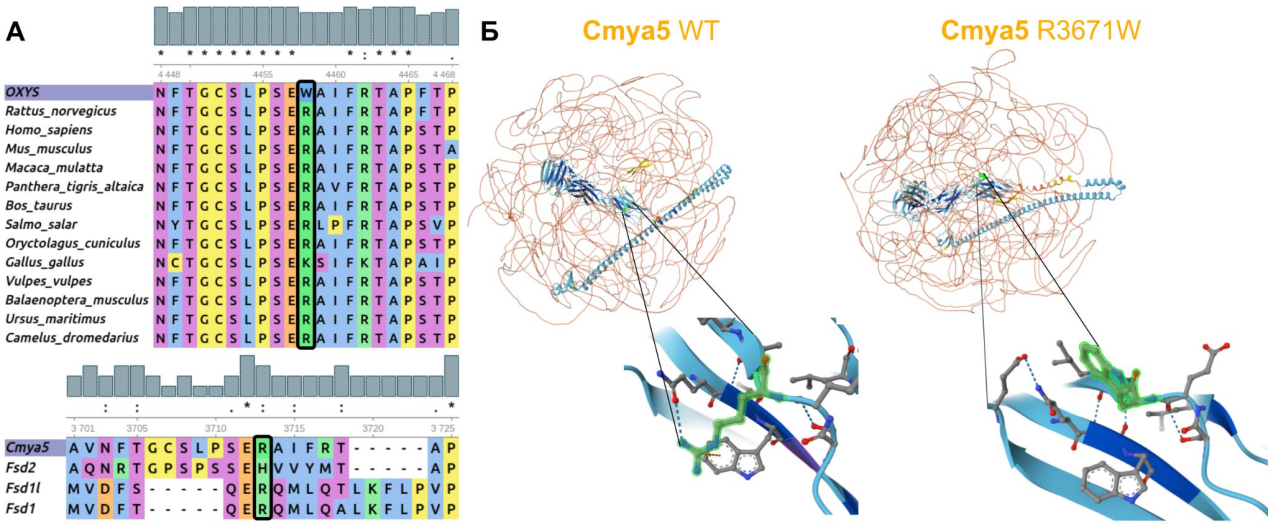


Рисунок 3 – Анализ эволюционной консервативности региона белка Cmya5 среди ортологов эволюционно далеких видов животных и паралогов (**А**), и предсказание структуры белка Cmya5 дикого типа (WT) и с заменой R3671W (**Б**)

В гене *Nqo2*, кодирующем флавин-зависимый белок, экспрессирующийся в разных структурах мозга (включая гиппокамп и кору), у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 17:30 913 758 C>T (p.G124R). Глицин в этой позиции высококонсервативен у ортологов и паралогов (Рисунок 4А). Длинная боковая цепь аргинина нарушает локальные взаимодействия между соседними аминокислотами и может повлиять на белок-белковые контакты, через которые осуществляется регуляторная функция Nqo2 (Рисунок 4Б). Ранее данная замена уже была описана как потенциально связанная с нейродегенерацией и болезнью Альцгеймера у крыс OXYS. Учитывая участие NQO2 в регуляции окислительного стресса, а также его вовлеченность в процессы обучения и памяти, замена G124R может вносить вклад в развитие когнитивного дефицита у крыс OXYS.

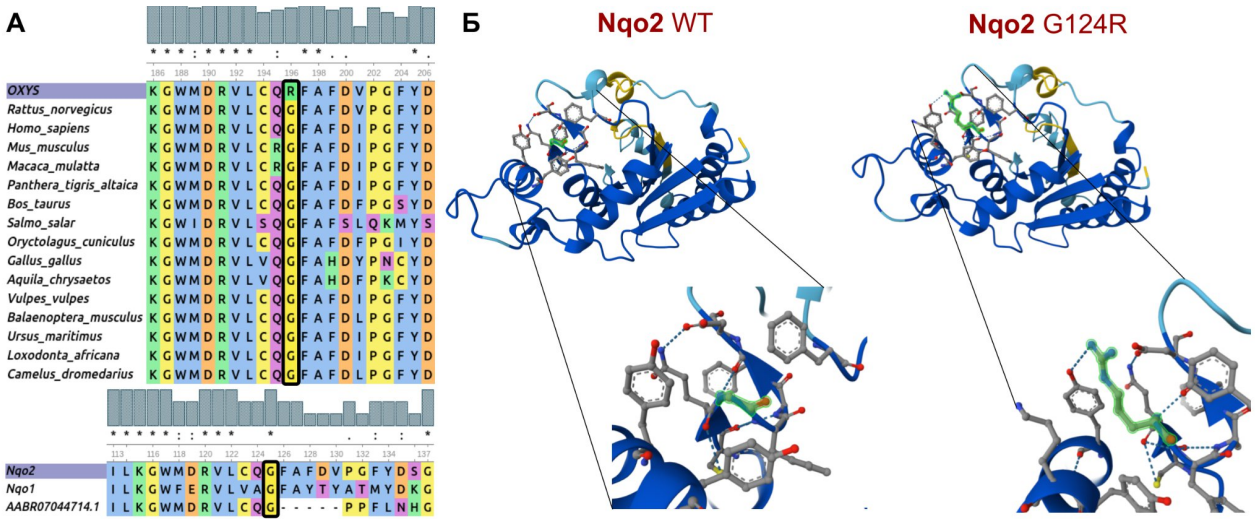


Рисунок 4 – Анализ эволюционной консервативности региона белка Nqo2 среди ортологов эволюционно далеких видов животных и паралогов (**А**) и предсказание структуры белка Nqo2 дикого типа (WT) и с заменой G124R (**Б**)

В гене *Akap6*, кодирующем адаптерный белок, у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 6:70 399 863 C>T (p.R815W). Замена находится в первом спектриновом повторе (SR1) белка, через который Akap6 организует перинуклеарные сигнальные комплексы у ядерной оболочки кардиомиоцитов; кроме того, этот белок регулирует дифференцировку миобластов и регенерацию скелетных мышц. У всех проанализированных ортологов в этой позиции находится положительно заряженная аминокислота (аргинин – R или лизин – K) (Рисунок 5А), тогда как замена на гидрофобный незаряженный триптофан (W) способна нарушать белок-белковые взаимодействия и вносить вклад в патологии мышечной ткани. Ранее вариант R815W был выявлен на транскриптомных данных мозга крыс OXYS как потенциально связанный с когнитивным дефицитом; учитывая роль AKAP6 в поддержании выживания нейронов, нарушение его функции может повышать их уязвимость к стрессу и дегенерации, что согласуется с нейродегенеративным фенотипом линии OXYS.

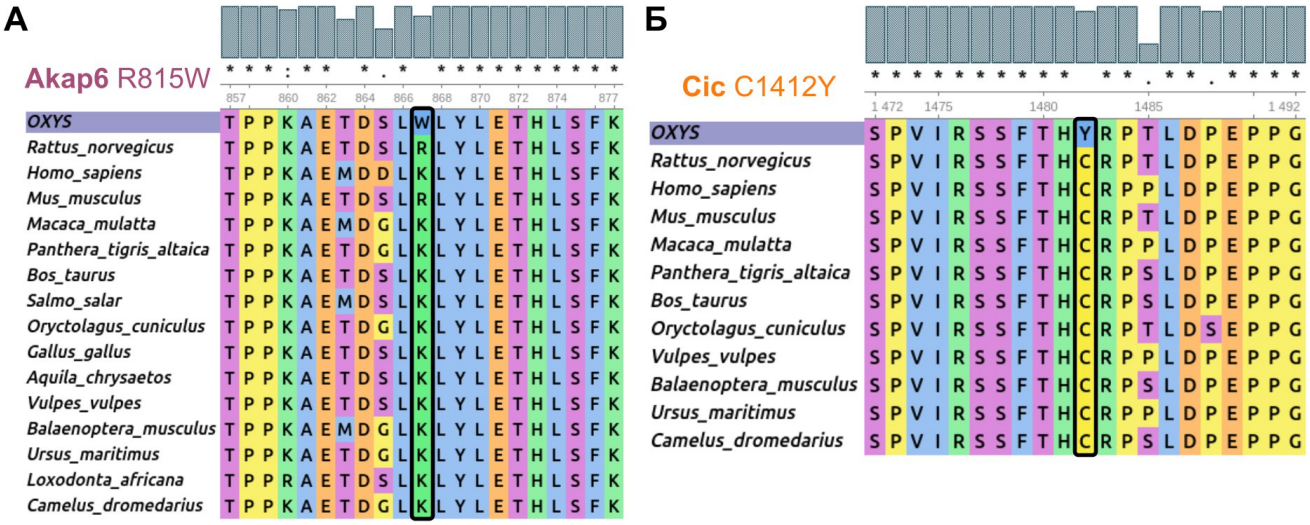


Рисунок 5 – Анализ эволюционной консервативности региона белка Akap6 (**А**) и Cic (**Б**) среди ортологов эволюционно далеких видов животных

В гене *Cic*, кодирующем транскрипционный репрессор Capicua и экспрессирующемся преимущественно в нервной ткани, у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 1:80 874 547 G>A (p.C1412Y). Цистеин в этой позиции высококонсервативен у всех проанализированных ортологов (Рисунок 5Б). Capicua является регулятором сигнального пути RTK/RAS/MAPK, контролирующего баланс пролиферации и дифференцировки нейрональных предшественников в гиппокампе, а подавление его функции приводит к нарушению нейрогенеза. Таким образом, замена C1412Y, локализованная в консервативном регионе, может нарушать функцию Capicua и вносить вклад в задержку созревания мозга и нейродегенеративные изменения у крыс OXYS.

В гене *Cerkl*, экспрессирующемся преимущественно в сетчатке и участвующем в защите фоторецепторов и клеток пигментного эпителия от окислительного стресса и апоптоза, у крыс OXYS выявлены две идущие подряд миссенс-замены 3:64 239 860 C>A (p.F448L) и 3:64 239 861 A>C (p.V449L).

Фенилаланин в позиции 448 высококонсервативен у ортологов (Рисунок 6А), тогда как в позиции 449 у грызунов допускаются замены на другие гидрофобные аминокислоты. Обе замены носят консервативный характер (гидрофобные остатки замещаются на гидрофобные). При этом замена F448L затрагивает высококонсервативную позицию и сопровождается уменьшением объема боковой цепи, что позволяет предположить ее потенциально более существенное влияние на свойства белка по сравнению с заменой V449L. Так, замена F448L, предположительно, связана с развитием признаков возрастной макулярной дегенерации у крыс OXYS.

В гене *Bfsp1*, кодирующем структурный белок промежуточных филаментов хрусталика, у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 3:131 199 280 C>T (p.R276Q). Аргинин в позиции 276 консервативен у большинства ортологов (Рисунок 6Б). Замена локализована в центре α-спирального домена стержневой области, обеспечивающем полимеризацию филаментов и их взаимодействие с Bfsp2. Потеря положительного заряда в результате замены может нарушать правильную сборку промежуточных филаментов. Это, в свою очередь, может снижать механическую устойчивость волокон хрусталика, внося вклад в развитие катаракты у крыс OXYS.

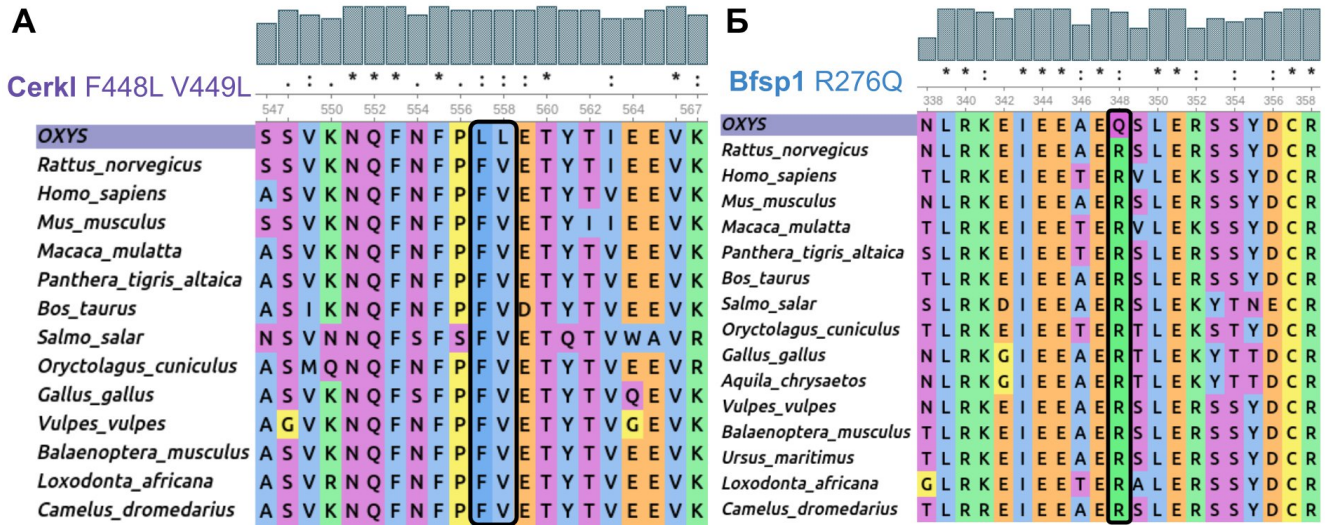


Рисунок 6 – Анализ эволюционной консервативности региона белка Cerkl (**А**) и Bfsp1 (**Б**) среди ортологов эволюционно далеких видов животных

Для выявления генетических детерминант инволюции тимуса у крыс OXYS среди генов с повреждающими вариантами был проведен анализ биологических процессов GO и молекулярных путей KEGG, связанных с иммунитетом, развитием эпителия, аутофагией, клеточным старением и апоптозом. По результату фильтрации вариантов по частоте встречаемости среди линий крыс из RGD (AF < 0,05) и приоритизации генов с учетом экспрессии в тимусе и функциональной роли, а также оценки консервативности региона белка, затронутого заменой, были отобраны варианты в генах-кандидатах: *Csf2rb, Pik3c2b, Tbc1d7* и *Notch4* (Таблица 2).

Таблица 2 – Редкие (AF < 0,05) миссенс-варианты крыс OXYS в генах-кандидатах (*Csf2rb*, *Pik3c2b*, *Tbc1d7*, *Notch4*) и генотипы всех анализируемых образцов (0 – референсный аллель, 1 – альтернативный)

Геномные координаты	Референсный аллель	Альтернативный аллель	Ген	Аминокислотная замена	OXYS 17	OXYS 30	OXYS 34	Wistar 5	Wistar 22	Wistar 37	AF*
7:109 899 157	C	T	*Csf2rb*	P538L	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0,027
13:44 514 982	A	G	*Pik3c2b*	Y288C	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0,007
17:21 546 569	C	G	*Tbc1d7*	I247M	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1	0,021
20:4 176 225	C	G	*Notch4*	E586Q	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0

* AF – частота встречаемости альтернативного аллеля среди линий крыс из RGD

Замена I247M в белке Tbc1d7, несмотря на высокую эволюционную консервативность позиции и низкую частоту варианта среди линий крыс из RGD, носит консервативный характер (сохраняется гидрофобность и объем боковой цепи остатка) и, вероятно, функционально нейтральна.

В гене *Csf2rb*, кодирующем общую β-субъединицу рецепторов GM-CSF, IL-3 и IL-5 (CD131), у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 7:109 899 157 C>T (p.P538L). Пролин в позиции 538 консервативен у подавляющего большинства ортологов (Рисунок 7А). *Csf2rb* экспрессируется в тимусе, в том числе на высоком уровне в медуллярных тимических эпителиальных клетках (ТЭК). Полный нокаут гена у мышей приводит к нарушению формирования антиген-специфического ответа CD8+ Т-лимфоцитов. В контексте наблюдаемого у крыс OXYS снижения числа CD3+, CD4+ и CD8+ клеток и структурных изменений тимуса найденный вариант рассматривается как кандидатный генетический фактор ускоренной инволюции тимуса.

В гене *Pik3c2b*, кодирующем каталитическую субъединицу киназы PI3K-C2β, участвующей в регуляции фосфоинозитидного метаболизма и внутриклеточного везикулярного транспорта, у крыс OXYS выявлена миссенс-замена 13:44 514 982 A>G (p.Y288C). Тирозин в позиции 288 консервативен у большинства проанализированных ортологов (Рисунок 7Б). PI3K-C2β подавляет активность mTORC1 на мембранах поздних эндосом и лизосом в условиях дефицита питательных веществ. В связи с этим выявленная замена в гене *Pik3c2b* может вносить вклад в дисфункцию везикулярного транспорта и аутофагии, приводя к избыточному накоплению аутофагосом и фаголизосом и, как следствие, к деградации эпителиальной сети тимуса, наблюдаемой у крыс OXYS.

Ген *Notch4* кодирует рецептор сигнального каскада Notch, регулирующего межклеточные взаимодействия и дифференцировку клеток. У крыс OXYS в данном

гене выявлен вариант 20:4 176 225 C>G (p.E586Q). Замена расположена в 15-м Ca^{2+}-связывающем EGF-like домене белка, участвующем во взаимодействии рецептора с лигандами. Глутаминовая кислота в позиции 586 консервативна у большинства ортологов, а замена меняет заряд остатка на нейтральный (Рисунок 7В). Поскольку Notch-сигналинг опосредует взаимодействие ТЭК с тимоцитами и направляет дифференцировку предшественников ТЭК в медуллярную линию, вариант E586Q представляет интерес как возможный фактор нарушения регуляции состояния тимического эпителия у крыс OXYS.

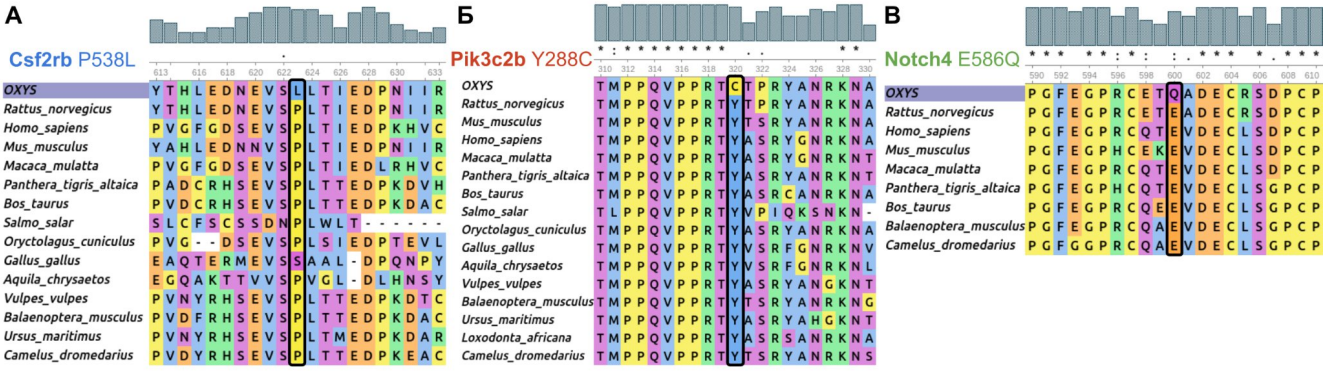


Рисунок 7 – Анализ эволюционной консервативности региона белка Csf2rb (**А**), Pik3c2b (**Б**) и Notch4 (**В**) среди ортологов эволюционно далеких видов животных

2.2. Анализ частот аллелей и генотипов приоритетных вариантов на объединенной выборке крыс

Анализ частот аллелей и генотипов проводили на расширенной выборке крыс линий OXYS (n = 13) и Wistar/Icgn (n = 13), объединяющей данные секвенирования по Сэнгеру (по 10 животных в каждой группе) и полногеномного секвенирования (по 3 животных в каждой группе).

У всех крыс OXYS по девяти исследованным позициям выявлены только альтернативные гомозиготы (1/1). У крыс Wistar/Icgn в локусах *Akap6*, *Nqo2*, *Cic*, *Cerkl* и *Notch4* обнаружены исключительно референсные гомозиготы (0/0), а в *Bfsp1*, *Cmya5* и *Pik3c2b* выявлены единичные гетерозиготы (0/1) с частотой альтернативного аллеля 3,8%, 7,7% и 11,5% соответственно. Локус гена *Csf2rb* представлен всеми тремя генотипами у группы Wistar/Icgn (шесть 0/0, пять 0/1, две 1/1; частота альтернативного аллеля – 34,6%) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение генотипов по кандидатным вариантам (0 – референсный аллель, 1 – альтернативный)

		Генотипы						
Гены		**0/0**	**0/1**	**1/1**		**0/0**	**0/1**	**1/1**
Cmya5	**Wistar/ Icgn**	11	2	0	**OXYS**	0	0	13
Akap6		13	0	0		0	0	13
Nqo2		13	0	0		0	0	13
Cic		13	0	0		0	0	13
Cerkl		13	0	0		0	0	13
Bfsp1		12	1	0		0	0	13
Csf2rb		6	5	2		0	0	13
Pik3c2b		10	3	0		0	0	13
Notch4		13	0	0		0	0	13

2.3. Вариации числа копий геномных регионов (CNV)

Большинство CNV, отличающих крыс OXYS от контрольной группы Wistar/Icgn, были расположены в межгенных регионах и интронах. Локализацию CNV в потенциальных регуляторных областях оценивали путем пересечения их координат с пиками гистоновой метки H3K27ac, определенными по данным ChIP-seq тканей мозга крыс линии Long-Evans из Sequence Read Archive (SRA). Делеции в генах *Gsta6*, *Fat1*, *Babam2* и перед 5’-концом гена *Abcf1* затрагивают участки, обогащенные меткой H3K27ac (Таблица 4, Рисунок 8).

Таблица 4 – Делеции, затрагивающие пики обогащения гистоновой метки H3K27ac в тканях префронтальной коры, дорсального и вентрального гиппокампа *Rattus norvegicus*, и генотипы всех анализируемых образцов (0 – референсный аллель, 1 – делеция)

Геномные координаты	**Длина (п.н.)**	**Ген**	**OXYS 17**	**OXYS 30**	**OXYS 34**	**Wistar 5**	**Wistar 22**	**Wistar 37**
9:23 797 233–23 803 955	6722	*Gsta6*	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/1
16:47 224 153–47 236 087	11934	*Fat1*	1/1	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1
6:24 707 559–24 708 619	1060	*Babam2*	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
20:2 800 714–2 802 114	1400	*Abcf1*	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0

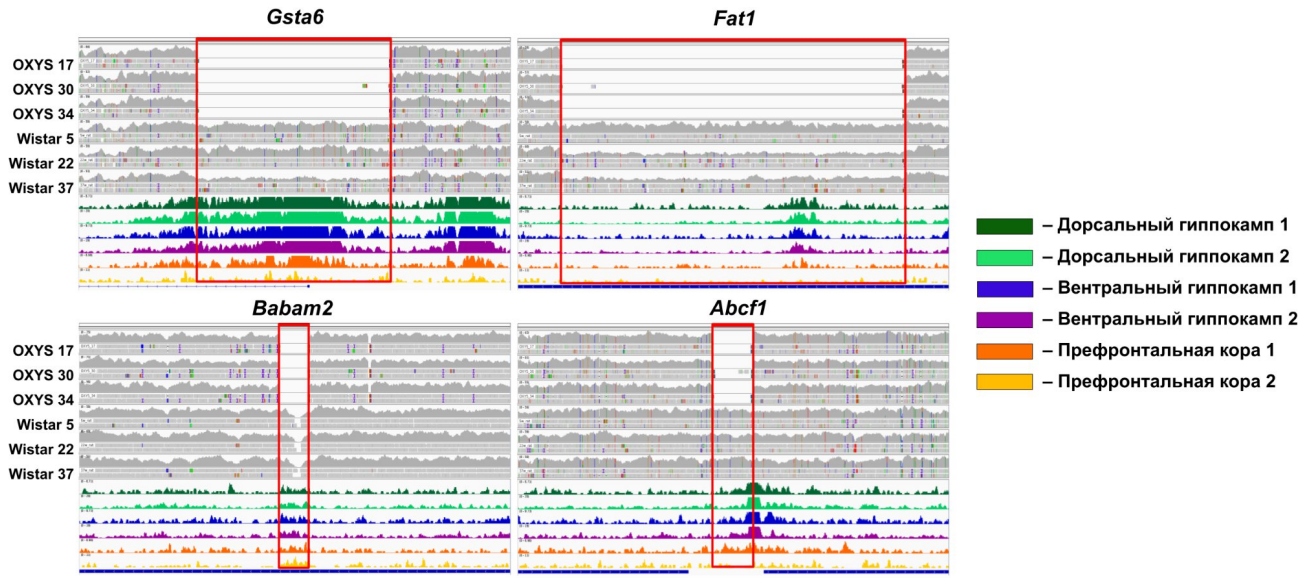


Рисунок 8 – Делеции в генах *Gsta6, Fat1, Babam2* и перед сайтом старта транскрипции гена *Abcf1*, попадающие на участки обогащения гистоновой метки H3K27ac в тканях префронтальной коры, дорсального и вентрального гиппокампа *Rattus norvegicus*. Масштаб: 15 т.п.н. Красными рамками обозначены границы делеций

Gsta6 участвует в глутатион-зависимой антиоксидантной защите; делеция в его аннотированном промоторе может снижать экспрессию гена и повышать уязвимость клеток нервной ткани к окислительному стрессу. *Fat1* кодирует атипичный кадгерин, вовлеченный в нейрогенез, миграцию нейронов и рост аксонов; делеция в его предполагаемом энхансере может нарушать эти процессы в гиппокампе и коре головного мозга крыс OXYS. *Babam2* участвует в репарации ДНК и ингибировании митохондриального апоптоза; делеция в его регуляторной области может повышать чувствительность нейронов к стресс-индуцированной гибели через усиление геномной нестабильности. *Abcf1* регулирует врожденный иммунитет и фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов клетками пигментного эпителия сетчатки; делеция в его аннотированном промоторе может нарушать гомеостаз сетчатки, внося вклад в развитие ретинопатии у крыс OXYS.

3. Возрастные молекулярно-клеточные изменения иммунной системы яванских макак

Для транскриптомного анализа были использованы самцы яванских макак (*M. fascicularis*) двух возрастных групп: 5 животных в возрасте от 3,8 до 5,5 лет (молодые) и 4 животных в возрасте от 19,9 до 27,3 лет (пожилые). Анализ дифференциальной экспрессии был выполнен с помощью пакета DESeq2 v1.50.2 в программной среде R v4.5.3. Статистически значимыми считались различия в экспрессии генов при $|\log_2 FC| > 1$ и p-value с поправкой Бенджамини-Хохберга (padj) < 0,05. Гены, прошедшие данные статистические пороги, далее по тексту обозначены как дифференциально экспрессирующиеся (ДЭ гены).

Для независимой выборки яванских макак (28 молодых самцов от 3,2 до 7,1

лет и 17 пожилых самцов от 17,1 до 30,2 лет) был проведен анализ состава клеточных популяций в периферической крови на гематологическом анализаторе и методом проточной цитометрии. Субпопуляции лимфоцитов идентифицировали по комбинациям поверхностных маркеров: B-клетки – CD45+CD3−CD20+, T-клетки – CD45+CD20−CD3+, цитотоксические T-клетки (T-киллеры) – CD45+CD20−CD3+CD8+, T-хелперы – CD45+CD20−CD3+CD4+ и NK-клетки – CD45+CD3−CD20−CD16+CD56+.

3.1. Анализ транскриптомных профилей костного мозга и периферической крови

Для оценки вклада возрастной группы в общую вариабельность транскриптома была проведена иерархическая кластеризация на основе 500 наиболее вариабельных генов отдельно для костного мозга и периферической крови. В обеих тканях образцы разделились на два кластера, полностью соответствующих возрастным группам (5/5 молодых и 4/4 пожилых) (Рисунок 9). При этом возрастная группа объясняла 41,6% дисперсии экспрессии в костном мозге (p-value = 0,009) и 58,5% в крови (p-value = 0,006).

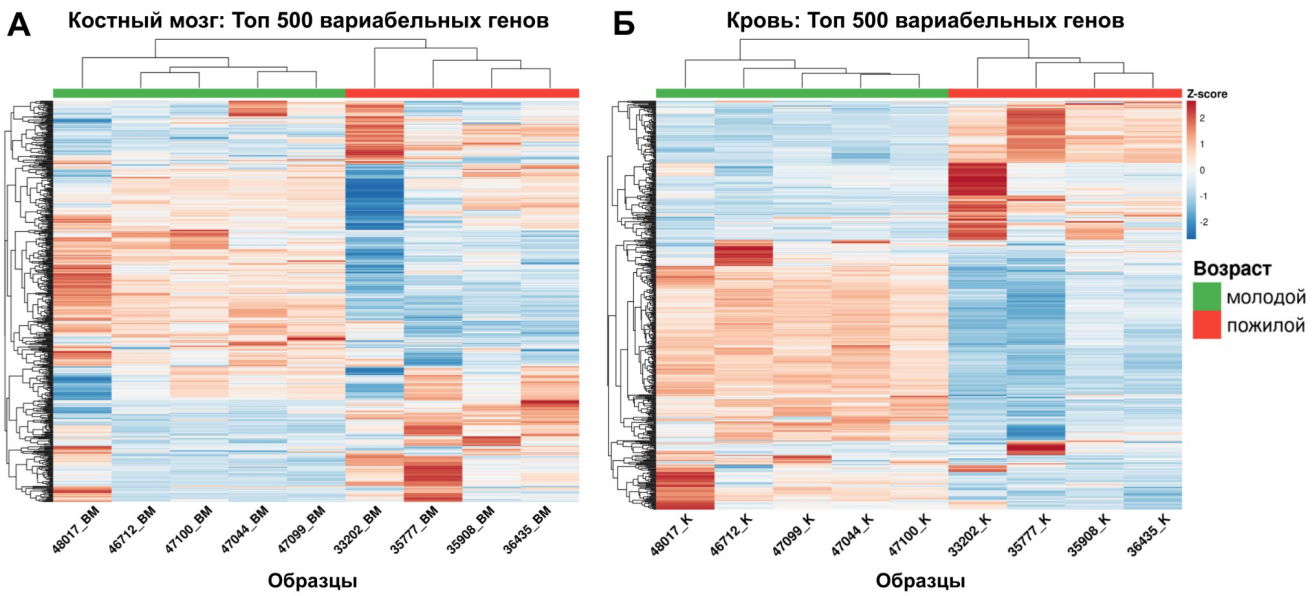


Рисунок 9 – Дендрограммы (сверху) отражают результаты кластеризации образцов костного мозга (**А**) и крови (**Б**). Тепловые карты демонстрируют z-нормированные уровни экспрессии генов (красный – выше среднего, синий – ниже среднего). Цветная кодировка над тепловыми картами указывает на принадлежность к возрастной группе: зеленый – молодые, красный – пожилые

Для выявления системных транскрипционных изменений был выполнен анализ обогащения наборов генов (GSEA) с использованием баз данных биологических процессов GO и молекулярных путей KEGG. В костном мозге большинство биологических процессов, связанных с иммунными функциями, имели отрицательный нормализованный показатель обогащения (NES < 0):

детекция биотического стимула, активация врожденного иммунного ответа, регуляция продукции цитокинов, сигнальный путь паттерн-распознающих рецепторов, фагоцитоз, хемотаксис и миграция лейкоцитов (Рисунок 10А). В крови также преобладали иммунные процессы с NES < 0, включая регуляцию защитной реакции и врожденного иммунного ответа, фагоцитоз, хемотаксис и сигнальный путь паттерн-распознающих рецепторов. Среди процессов с NES > 0 в крови был отмечен сигнальный путь Т-клеточных рецепторов, что может указывать на компенсаторно усиленную активность адаптивного Т-клеточного иммунитета (Рисунок 10Б).

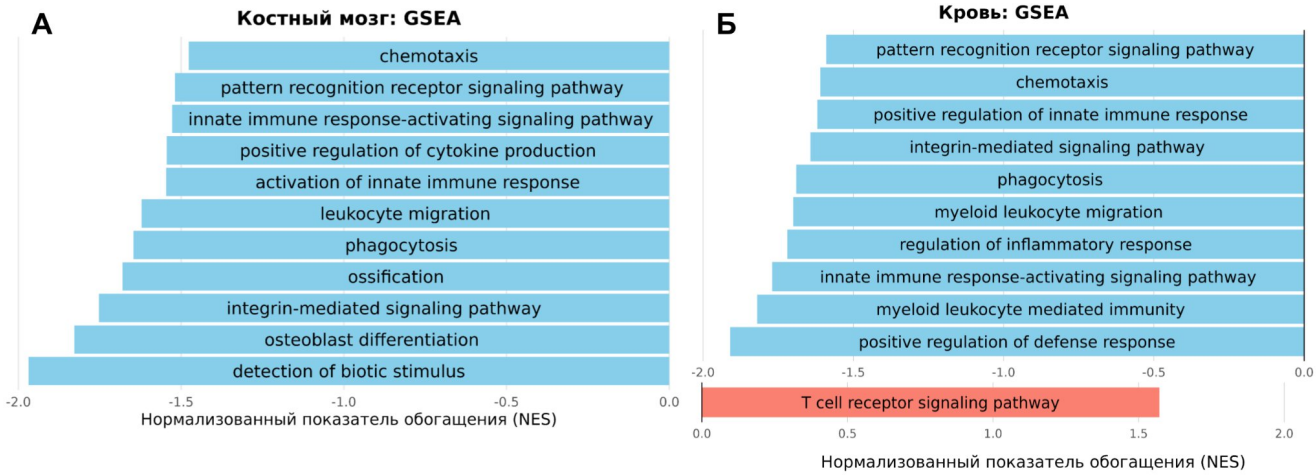


Рисунок 10 – Визуализация GSEA биологических процессов, связанных с иммунной системой, в костном мозге (**А**) и крови (**Б**). Столбцы представляют нормализованные показатели обогащения (NES). Цвета: красный – положительное обогащение, голубой – отрицательное обогащение

3.2. Общие и тканеспецифичные паттерны экспрессии генов в костном мозге и периферической крови

Для выявления тканеспецифичных и общих транскриптомных изменений было проведено пересечение списков ДЭ генов с однонаправленным изменением экспрессии (повышение или понижение) у животных пожилой группы в периферической крови и в костном мозге.

Анализ функционального обогащения общих и тканеспецифичных ДЭ генов со сниженной и повышенной экспрессией выполнен с помощью онлайн-платформ Metascape и STRING.

В крови снижение экспрессии генов затрагивало процессы, связанные с дегрануляцией нейтрофилов, миграцией клеток и цитокиновым сигналингом, тогда как повышение – метаболические процессы, ответ на повреждение ДНК и регуляцию иммунной активации.

В костном мозге снижение экспрессии было связано с процессами организации внеклеточного матрикса, клеточной адгезией и биоминерализацией тканей, что может отражать нарушения поддержания костномозговой ниши (Рисунок 11). Повышение экспрессии генов затрагивало следующие биологические процессы: ответ на повреждение ткани, секретируемые факторы старения и

регуляцию воспалительного ответа, указывая на усиление стресс-ассоциированных ответов и регуляторных механизмов воспаления в костном мозге.

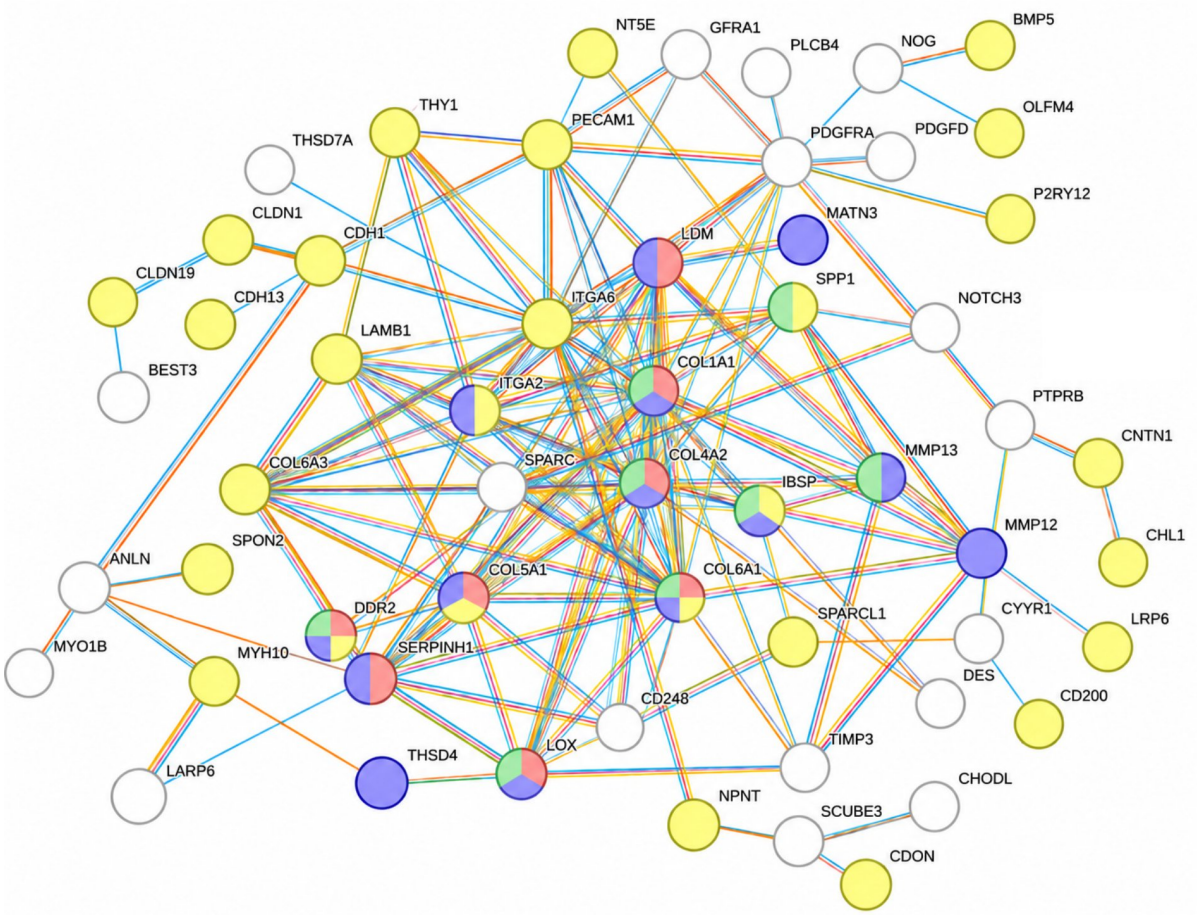


Рисунок 11 – Фрагмент наиболее крупного кластера сети белок-белковых взаимодействий для генов со сниженным уровнем экспрессии в костном мозге. Цветом выделены гены, ассоциированные со следующими биологическими процессами: красный – GO:0030199 “Collagen fibril organization”; желтый – GO:0007155 “Cell adhesion”; синий – GO:0030198 “Extracellular matrix organization”; зеленый – GO:0031214 “Biomineral tissue development”

Возрастные транскриптомные изменения иммунной системы яванских макак в костном мозге и в периферической крови имеют схожие закономерности. В группе общих ДЭ генов со сниженной экспрессией наиболее значимыми оказались процессы воспалительного ответа, активации нейтрофилов и макрофагов, хемотаксиса, а также сигнальные каскады Toll-подобных рецепторов. В соответствии с этим в обеих тканях выявлено согласованное снижение экспрессии генов, кодирующих поверхностные рецепторы моноцитов и макрофагов (*CD14, CD163*), а также рецепторы и хемокины, обеспечивающие распознавание бактериальных лигандов, активацию и миграцию нейтрофилов (*CD177, CXCR1, CXCL8, FPR1, FPR2*). Большинство генов из семейства Toll-подобных рецепторов (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR6*, *TLR8*, *TLR10*) также снижало экспрессию у пожилых макак. В сети белок-белковых взаимодействий общих генов со сниженной экспрессией был выделен наиболее крупный кластер, функциональное обогащение которого показало сигнальные пути, опосредованные цитокинами и TLR (Рисунок 12А). Центральные гены в этом кластере были вовлечены в

сигнальные пути KEGG “Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек” (mcf04613) и “Взаимодействие цитокинов с цитокиновыми рецепторами” (mcf04060), а также путь Reactome “Заболевания, ассоциированные с сигнальным каскадом TLR” (R-MFA-5602358) (Рисунок 12Б).

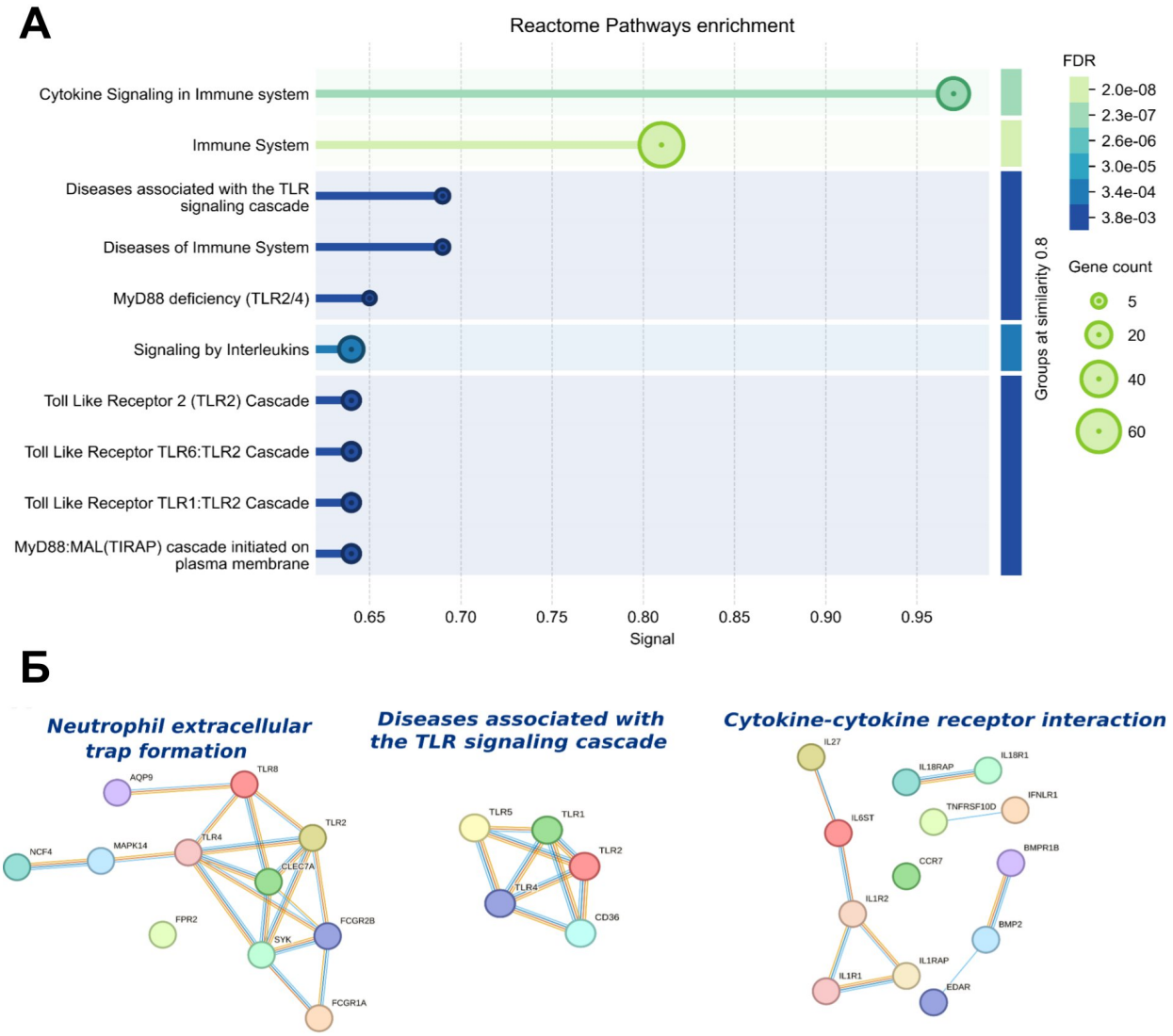


Рисунок 12 – Функциональное обогащение кластера белок-белковых взаимодействий для общих генов со сниженной экспрессией в костном мозге и крови. **А** – обогащение сигнальных путей Reactome (Signal – сила обогащения, Gene count – число генов, FDR – скорректированное *p*-value), **Б** - сети взаимодействий центральных генов кластера

При этом у пожилых макак не наблюдалось классического повышения экспрессии основных цитокинов и хемокинов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP) (*IL1A, IL1B, IL6, TNF, CXCL8, CCL2*), что позволяет предположить поддержание возрастного системного воспаления за счет альтернативных механизмов, например, связанных с хронической цитотоксической активностью лимфоцитов.

Среди общих генов с повышенной экспрессией выявлено обогащение по процессам взаимодействия лимфоидных и миелоидных клеток, активации NK- и Т-клеток и NK-клеточной цитотоксичности. Наиболее крупный функциональный

кластер этих генов связан с адаптивным иммунным ответом, активацией Т-клеток и NK-клеточной цитотоксичностью (Рисунок 13А). Его центральные гены экспрессируются в Т-лимфоцитах (BTO:0000289) и NK-клетках (BTO:0000914) и входят в сигнальный путь KEGG "Цитотоксичность, опосредованная натуральными киллерами" (mcf04650) (Рисунок 13Б). В соответствии с этим в обеих тканях повышена экспрессия маркеров цитотоксических лимфоцитов (*CD8A*, *GZMB*, *PRF1*, *KLRK1*, *FASLG*, *TBX21*, *CCR5*, *GNLY*, *IFNG*, *NCR3*) на фоне снижения экспрессии маркеров наивных Т-клеток (*CCR7*, *LEF1*, *SELL* и *FOXO1*).

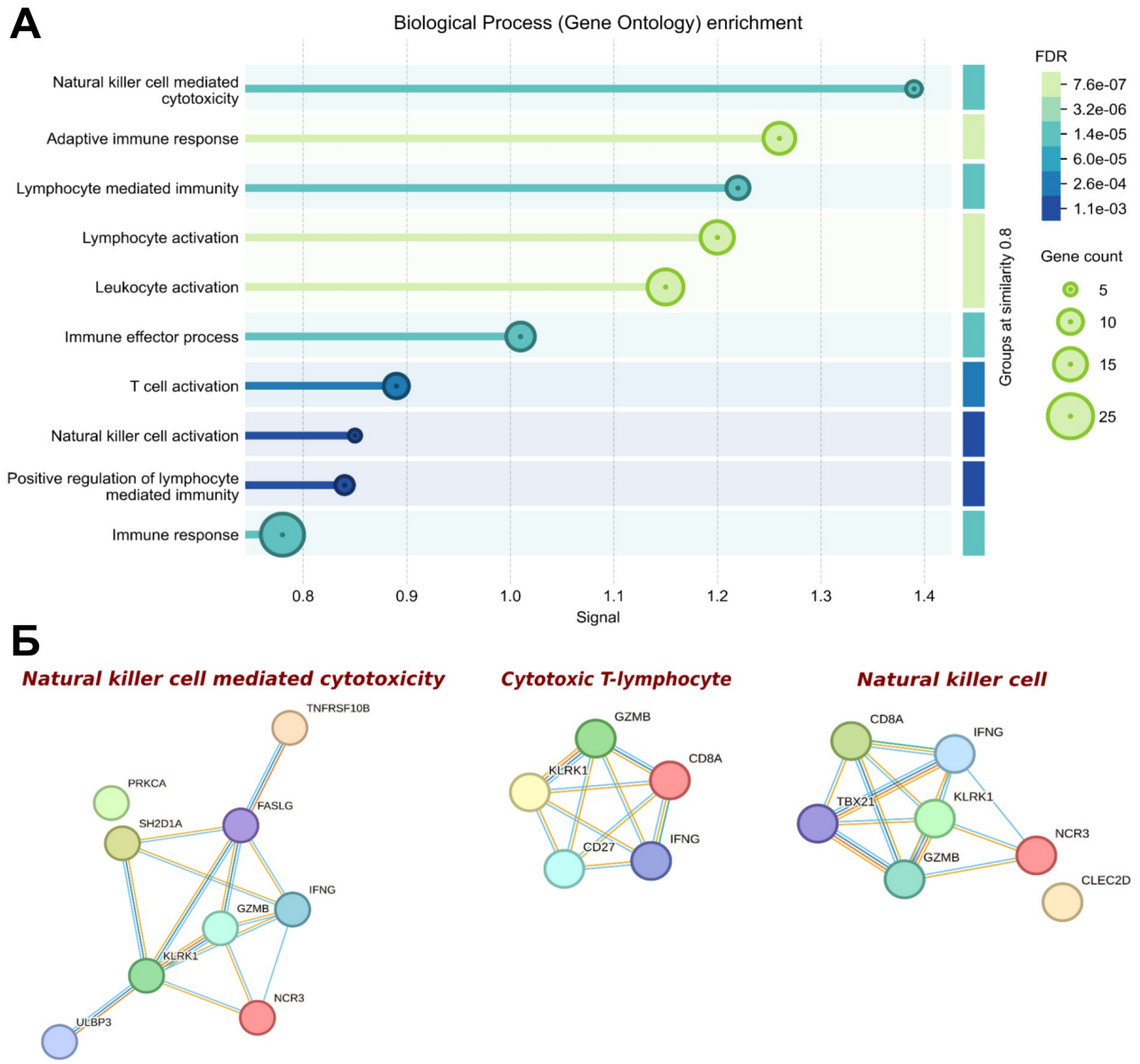


Рисунок 13 – Функциональное обогащение кластера белок-белковых взаимодействий для общих генов с повышенной экспрессией в костном мозге и крови. **А** – обогащение биологических процессов Gene Ontology (Signal – сила обогащения, Gene count – число генов, FDR – скорректированное *p*-value), **Б** – сети взаимодействий центральных генов кластера

3.3. Возрастные изменения состава клеточных популяций в периферической крови

Анализ клеточного состава периферической крови выявил снижение общего числа лейкоцитов у пожилых макак, что может указывать на системное угнетение гемопоэза. Соотношение миелоидных и лимфоидных клеток не различалось между возрастными группами, что расходится с представлениями о возрастном миелоидном сдвиге. В миелоидном пуле наблюдались разнонаправленные изменения: абсолютное число нейтрофилов было снижено пропорционально общему снижению лейкоцитов, тогда как содержание эозинофилов и базофилов повышалось, а уровень моноцитов между возрастными группами значимо не отличался (Рисунок 14).

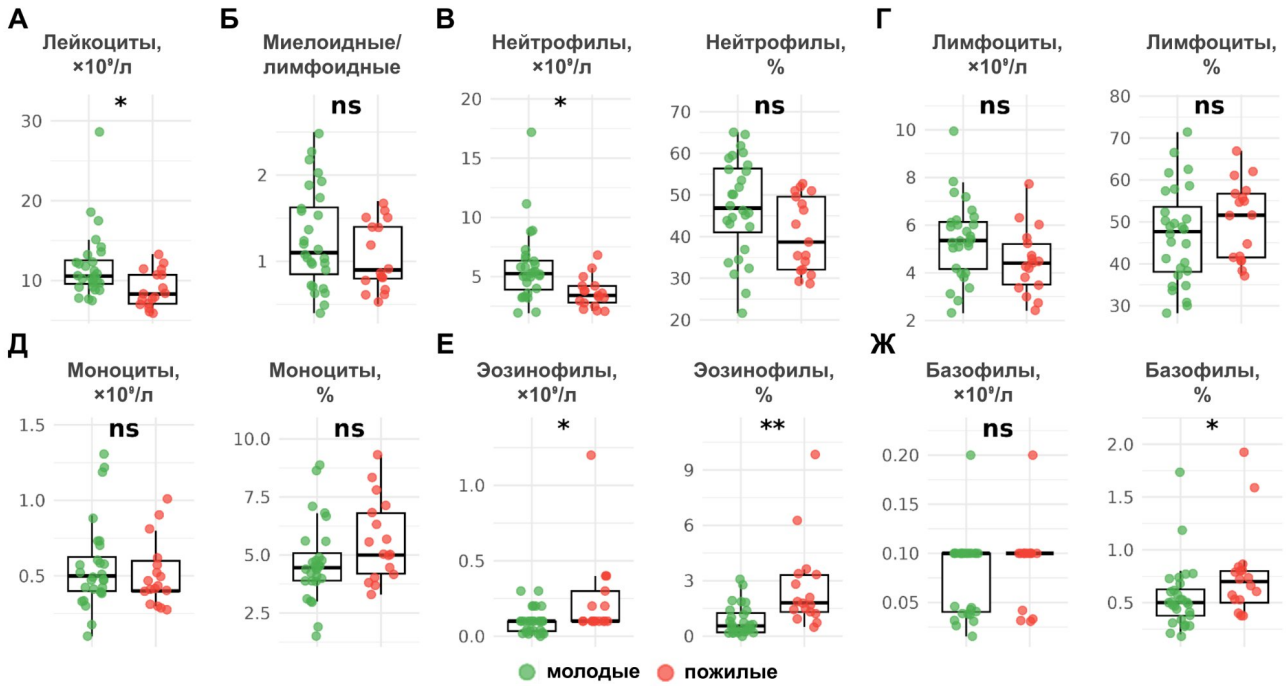


Рисунок 14 – Количество различных популяций иммунных клеток в крови молодых (n = 28) и пожилых (n = 17) яванских макак, рассчитанное на гематологическом анализаторе. Уровни значимости: * padj < 0,05; ** padj < 0,01; *** padj < 0,001; ns – не значимо (padj ≥ 0,05)

При анализе субпопуляций лимфоцитов у пожилых макак выявлено снижение доли В-клеток и Т-хелперов. Количество цитотоксических Т-клеток было повышено, но их доля среди CD3+ не отличалась между группами. Соотношение CD4+/CD8+ показало тенденцию к снижению (padj = 0,06) у пожилых животных, что обычно связано с возрастным нарушением иммунных функций и хроническим воспалением. Также наблюдалось увеличение содержания редкой популяции CD4+CD8+ клеток, что может отражать возрастную инволюцию тимуса и накопление терминально дифференцированных Т-клеток памяти (Рисунок 15).

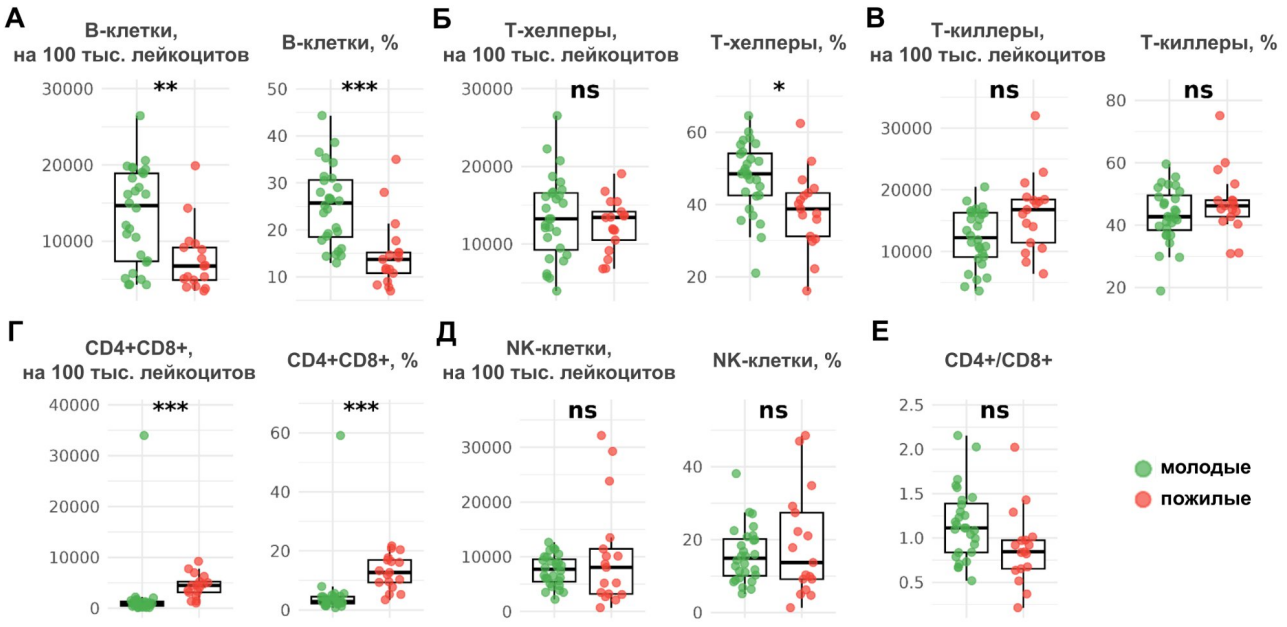


Рисунок 15 – Иммунофенотипирование клеток крови молодых (n = 28) и пожилых (n = 17) яванских макак методом проточной цитометрии. Уровни значимости: * padj < 0,05; ** padj < 0,01; *** padj < 0,001; ns – не значимо (padj ≥ 0,05)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на характеристику генетических особенностей крыс линии OXYS и возрастных молекулярно-клеточных изменений иммунной системы яванских макак.

В результате сравнительно-геномного анализа крыс линии OXYS с контрольной группой Wistar/Icgn установлены высокая степень межлинейной генетической дивергенции и снижение генетического разнообразия, выражающееся в снижении доли гетерозигот и повышении доли гомозигот в геноме крыс OXYS. При сопоставлении генетических вариантов с группой крыс Wistar/Icgn и 146 лабораторными линиями из Rat Genome Database у крыс OXYS идентифицированы присутствующие в гомозиготном состоянии миссенс-варианты и протяженные делеции в генах, вовлеченных в регуляцию нейрогенеза, структурно-функциональную организацию мышечной ткани и глаза, клеточный редокс-гомеостаз, аутофагию и иммунную регуляцию, включая функционирование эпителиального микроокружения тимуса.

Возрастные транскриптомные изменения в костном мозге и периферической крови яванских макак включают как общие для обеих тканей сдвиги, так и тканеспецифичные особенности. Общие изменения характеризуются снижением экспрессии генов врожденного иммунного ответа и повышением экспрессии маркеров цитотоксических лимфоцитов при отсутствии активации основных генов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). Тканеспецифичные особенности проявляются повышением экспрессии генов липидного и углеводного обмена и антиген-опосредованного сигналинга в крови, а также снижением экспрессии генов организации внеклеточного матрикса,

межклеточной адгезии и биоминерализации в костном мозге. Сопоставление транскриптомных данных с результатами анализа клеточного состава крови показало, что снижение экспрессии генов врожденного иммунитета согласуется с уменьшением абсолютного количества нейтрофилов у пожилых животных, тогда как усиление экспрессии маркеров цитотоксических лимфоцитов наблюдается при отсутствии возрастных различий в численности NK-клеток и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительно-геномный анализ крыс линий OXYS и Wistar/Icgn выявил высокую степень межлинейной генетической дивергенции (средневзвешенный индекс фиксации Райта, F_{ST} = 0,475) и повышение уровня геномной гомозиготности у крыс OXYS: суммарная доля гомозиготных позиций составила 85,74 ± 0,47% против 66,68 ± 1,38% у Wistar/Icgn (p-value < 0,001), а индекс гетерозиготности (отношение гетерозигот к альтернативным гомозиготам) снизился до 0,30 ± 0,01 в сравнении с 0,88 ± 0,06 у Wistar/Icgn (p-value = 0,003).
2. Сопоставление генетических вариантов, идентифицированных у крыс линии OXYS, с контрольной группой Wistar/Icgn и 146 лабораторными линиями из базы данных Rat Genome Database позволило выявить совокупность присутствующих в гомозиготном состоянии у крыс OXYS миссенс-вариантов и протяженных делеций, перекрывающихся с областями активного хроматина (H3K27ac), в генах, вовлеченных в регуляцию нейрогенеза, структурно-функциональную организацию мышечной ткани и глаза, клеточный редокс-гомеостаз, аутофагию и иммунную регуляцию.
3. Транскриптомный анализ клеток костного мозга и периферической крови яванских макак выявил общие для обеих тканей возрастные изменения: снижение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию врожденного иммунного ответа, хемотаксис, фагоцитоз и распознавание патогенов через паттерн-распознающие рецепторы, а также повышение экспрессии маркеров цитотоксических лимфоцитов при снижении маркеров наивных Т-клеток. При этом у пожилых животных не установлено повышения экспрессии генов основных провоспалительных цитокинов и хемокинов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP).
4. Тканеспецифичные возрастные изменения транскриптома яванских макак включали: в периферической крови – повышение экспрессии генов, вовлеченных в метаболические процессы (липидный и углеводный обмен) и антиген-опосредованный сигналинг; в костном мозге – снижение экспрессии генов, связанных с организацией внеклеточного матрикса и коллагеновых волокон, а также межклеточной адгезией и биоминерализацией.
5. Анализ состава популяций иммунных клеток периферической крови пожилых яванских макак выявил снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов, В-клеток и доли Т-хелперов при увеличении содержания дважды положительных

CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (padj ≤ 0,020), тогда как численность моноцитов, NK-клеток и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов не изменялась. Сопоставление с транскриптомными данными показало, что снижение количества нейтрофилов согласуется с уменьшением экспрессии генов врожденного иммунного ответа, тогда как повышение экспрессии генов, связанных с NK- и Т-клеточной цитотоксичностью, и снижение экспрессии маркеров моноцитов наблюдаются при отсутствии возрастных различий в численности этих популяций.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

По теме научного исследования было опубликовано 3 статьи в изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования России:

1. **Petrova, V.M.**, Simoroz, E.V., Dudko, N.A., Vasilevska, J. Non-Human Primates as a Comprehensive Model for Studying Epigenetic Markers of Aging // Genes. – 2026. – Т. 17, № 8. – С. 905. DOI: 10.3390/genes17080905
2. **Петрова В.М.**, Протасова М.С., Манахов А.Д., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Рогаев Е.И. Полногеномное исследование генетических детерминант преждевременного старения крыс OXYS // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2026. – Т. 30, № 6. – С. 883–898. DOI: 10.18699/vjgb-26-90
3. **Petrova, V.M.**; Bulgin, D.V.; Radomskaya, E.Y.; Shevelov, V.A.; Zhukova, D.S.; Chzhu, O.P.; Manakhov, A.D.; Popov, A.V.; Rybtsov, S.A. Transcriptomic Markers of Immunosenescence in Cynomolgus Macaques: A Pilot Study // Genes. – 2026. – Т. 17, № 8. – С. 944. DOI: 10.3390/genes17080944

Тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

1. Генетические основы преждевременного старения: полногеномный анализ крыс OXYS / Петрова В.М., Протасова М.С., Манахов А.Д., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Рогаев Е.И. // Сборник тезисов 15-ой международной мультиконференции «Биоинформатика регуляции и структуры геномов/системная биология» BGRS/SB-2026, DOI: 10.18699/bgrs2026-1666. Новосибирск, 2026. Устный доклад.