

Развитие биоинженерии: медико-биологические и информационно-коммуникационные технологии

А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования Витебского государственного университета имени П. М. Машерова

(Окончание. Начало в номере в № 4 за 2024 год.)

Аннотация. В статье представлены данные о пяти важных направлениях развития биоинженерии и об особенностях информационно-коммуникационных технологий в отборе предмета исследований, формирования компетенций и навыков работы в многопрофильных командах специалистов, связанных с современными методами диагностики и лечения заболеваний. Материалы адресованы учителям биологии и химии, преподавателям вузов, школьникам и студентам.

Ключевые слова: биоинженерия, моделирование патологий, цифровые двойники, персонализированная медицина, тканевая и органная инженерия, компетенции специалистов.

3. Исследования мозга и основы создания экзомозга.

Введение. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в получении информации о структурах и функциях мозга. Магнитно-резонансная томография, магнитоэнцефалография и электроэнцефалография стали обычными методами, используемыми в больницах. Новейшие носимые устройства с интерфейсом «мозг-компьютер» (BCI) становятся всё более доступными, а электрическая активность мозга регулярно контролируется (метод исследования электрической активности мозга — электроэнцефалография ЭЭГ). Несмотря на достижения в области визуализации, сенсорики и технологий искусственного интеллекта, остаются огромные пробелы в понимании функционирования мозга и способов взаимодействия с ним. *Мозг — личный и индивидуальный орган, который определяет «то, кто мы есть».* При обследовании 3000 человек учёные из Калифорнийского университета в Дэвисе установили, что за 40 лет (с 1930-х по 1970-е) средний объём головного мозга стал больше на 6,6 %, а площадь кортикальной поверхности выросла с 2056 до 2104 квадратных сантиметров соответственно. Исследователи также наблюдали увеличение размеров серого вещества, белого вещества

и гиппокампа — области мозга, связанной с обучением и памятью. Однако норвежские учёные также провели исследование на 34 тысячах европейцев. Оказалось, что у людей, родившихся с 1930 по 1980 годы, IQ (коэффициент интеллекта) в среднем на 20 пунктов выше, чем у родившихся позже. Это колоссальная разница.

Мозг защищён: снаружи укрыт костями черепа и тремя слоями менингеальных оболочек, в которых содержится спинномозговая жидкость (СМЖ), одна из функций которой — амортизация. Безопасную микросреду мозгу изнутри обеспечивает гематоэнцефалический барьер — эндотелий сосудов, пропускающий внутрь ионы и питательные вещества, но задерживающий патогены и опасные молекулы, например 98 % (!) лекарственных соединений, вводимых в системный кровоток.

Причины заболеваний головного мозга часто остаются не выявленными, что препятствует своевременному вмешательству или лечению. К сожалению, заболевания головного мозга не являются редкостью, поскольку бремя неврологических расстройств огромно во всём мире. Известно, что только в США более 60 миллионов человек страдает от хронической боли и / или депрессии, а десятки миллионов — от нейродегенеративных

заболеваний. Ожидается, что к 2035 году каждый пятый американец будет страдать от деменции, ведущей к болезни Альцгеймера (БА), от которой не существует лекарства. Необходимы новые технологии как для ранней диагностики, так и для вмешательства. Например, динамика цифровых двойников — аватаров может явиться действенным инструментом анализа динамики заболеваний мозга. Используя достижения в области сенсорики и вычислений, необходимо разработать системы, которые будут взаимодействовать с мозгом и позволят ему нормально функционировать. За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в способности регистрировать работу мозга и манипулировать им, что обещает революционизировать понимание функций мозга и причин их нарушений. В то же время искусственный интеллект, называемый четвёртой промышленной революцией, открывает огромные возможности для исследования мозга.

Проблемы исследования функционально-структурного состояния мозга

1. Измерение нормальных и патологических функций мозга. В настоящее время удаётся изучать человеческий мозг с помощью электронной микроскопии, определять его электрофизиологические характеристики, молекулярные и клеточные транскриптомные особенности, а также диффузионные процессы, анатомию и функциональную магнитно-резонансную томографию. Инвазивные измерения внутри мозга вредны и не позволяют установить изменения в молекулярной физиологии, связанные с началом нейродегенерации. Недавно появились инвазивные методы измерения синаптической передачи и количественных параметров клеток мозга методами пространственной транскриптомики. Поэтому сохраняется основная задача создания новых методов, которые можно использовать на людях для масштабных и неинвазивных измерений нормальной и патологической функций мозга. В некоторых случаях такие измерения могут быть и инвазивными в сочетании с функциональной обратной связью. Американские исследователи и сотрудники компании Google представили реконструкцию *кубическо-го миллиметра височной коры* человеческого мозга в открытом доступе с просьбой оказать

содействие в описании и функционировании этого кусочка коры: датасет размером 1,4 петабайта, который содержит информацию о примерно 57 тысячах клеток, 230 миллиметрах сосудов и 150 миллионах синапсов. Анализ этих данных показал, что глиальных клеток в образце вдвое больше, чем нейронов; что самые распространённые клетки — это олигодендроциты; что возбуждающие нейроны глубоких слоёв коры можно идентифицировать по ориентации дендритов; а также что существуют редкие аксональные соединения, включающие до 50 синапсов.

2. Нейроаугментация функций человека (нейропротезирование). Память — это важнейшее свойство человеческой идентичности. Если все инфекционные заболевания, предположим, будут излечены, то человечество по-прежнему будет страдать от нейродегенеративных заболеваний. Нейроаугментация включает дополнительные мероприятия, улучшающие хранение и представление информации мозгом. Улучшение памяти больше не является абстракцией. Прогресс в области когнитивной науки и исследования болезни Альцгеймера привёл к детальному пониманию механизмов, связанных с поведением и потерей памяти. Такие представления открывают возможность практически полного моделирования поведения нейронных цепей *in silico* и построения прогнозирующих моделей нейронной активности, коррелирующих с траекториями развития нейродегенеративных заболеваний. Возможности интеграции молекулярных функций с 3D-печатными каркасами, полученными из индивидуализированных стволовых клеток, позволяют синтезировать и имплантировать функциональные искусственные нейронные цепи для усиления когнитивных процессов. Для этого необходимы физиологически реалистичные органоиды мозга, полезные для изучения нормальных и патологических функций. Это может быть дополнено чипами памяти для расширения когнитивных функций человеческой памяти. Поэтому одна из важнейших задач будет состоять в том, чтобы понять принципы устройства мозга и его моделей и спроектировать биологически реалистичные органоиды, которые будут имитировать один или несколько аспектов функции мозга и позволят расшифровывать и лечить патологии.

Физикам-теоретикам Утрехтского университета вместе с физиками-экспериментаторами

Университета Соганг в Южной Корее удалось создать искусственный синапс. Этот синапс работает в водной среде и переносит ионы, является первым доказательством того, что система, использующая ту же среду, что и наш мозг, может обрабатывать сложную информацию. Это достижение связано с тем, что учёные давно стремятся улучшить энергоэффективность обычных компьютеров, обращаясь к принципам человеческого мозга. Они пытаются имитировать его уникальные возможности различными способами. Эти усилия привели к разработке компьютеров, похожих на мозг, которые отходят от привычного способа двоичной обработки информации, используя аналоговые методы, аналогичные мозгу. Однако в то время как наш мозг функционирует в водной среде с растворёнными ионами соли, большинство современных компьютеров, основанных на мозге, полагаются на твёрдые материалы [7].

3. Органоиды мозга как микрофизиологические системы. Инженерные модели человеческого мозга — это серьёзная задача и важнейший рубеж в исследованиях мозга. В настоящее время есть возможность создавать модели нейронов на основе плюрипотентных стволовых клеток человека, но превратить их в сложные органоиды мозга — это сложная задача, требующая новых технологий и моделей. Такие органоиды мозга должны включать: а) клетки мозга (нейроны, астроциты, эндотелиальные клетки и клетки микроглии), б) органоиды должны быть васкуляризированы и в) должны включать эквивалент гематоэнцефалического барьера. Такие органоиды мозга, которые могут служить аватарами нормального и больного мозга, будут обладать огромным потенциалом благодаря мультиомиксным измерениям, позволяющим выявить молекулярные изменения во множестве функциональных путей при заболеваниях и обосновать терапевтические вмешательства. Для достижения этой цели применение междисциплинарного подхода, включающего биоинженерию, физиологию человека и медицину необходимо для создания инженерных моделей мозга и его патологических состояний.

Вычислительные системы на физических принципах работы человеческого мозга интересуют учёных и инженеров благодаря их высокой энергоэффективности. Мозг потребляет

примерно в 10 раз меньше энергии по сравнению с компьютером средней комплектации.

4. Проектирование экзокортекса. Здоровый мозг необходим для благополучия человека. За последние десятилетия увеличивались возможности успешно записывать и манипулировать мозгом в рамках понимания функций и дисфункций мозга. Взаимодействие между миром внешних устройств и внутренним миром мозга посредством мозговых и компьютерных интерфейсов быстро развивается. Сейчас исследователи используют неинвазивные нейронные и мозговые компьютерные интерфейсы для приведения в действие нейропротезов конечностей и взаимодействия человеческого мозга с роботизированными конечностями и системами с внешним управлением. Была сформулирована «грандиозная задача» по объединению искусственного интеллекта, наук о мозге и биоинженерии при разработке систем искусственного интеллекта, которые будут взаимодействовать с мозгом — «*инженерия экзокортекса человека*». Интерфейсами могут быть неинвазивные и / или инвазивные устройства, взаимодействующие с системами искусственного интеллекта, такими как искусственные нейронные сети, которые будут предназначены для расширения возможностей человеческого мозга. Экзокортекс человека позволит *ex vivo* измерять сенсорные сигналы, поступающие в человеческий мозг, и служить «персонализированным аватаром» человеческого мозга.

5. Нейронаука в повседневном мире. В настоящее время необходимо связать активность мозга с человеческим движением, восприятием и познанием, а также с социальной коммуникацией и взаимодействием в реальном времени и в повседневном мире. Такие инструменты дадут новое глубокое понимание не только того, как работает здоровый мозг, но также когда и почему происходят сбои в движении, восприятии, познании и общении. Текущий уровень развития неинвазивных методов исследования мозга, во главе с фМРТ, привёл к глубоким достижениям в понимании функций мозга в хорошо контролируемых и ограниченных условиях [8]. Функциональная магнитно-резонансная томография, функциональная МРТ или фМРТ (*Functional magnetic resonance imaging*) — разновидность магнитно-резонансной томографии, которая проводится с целью измерения гемодинамических

реакций (изменений в токе крови), вызванных нейронной активностью головного или спинного мозга. Этот метод основывается на том, что мозговой кровоток и активность нейронов связаны между собой. Когда область мозга активна, приток крови к этой области также увеличивается. фМРТ позволяет определить активацию определённой области головного мозга во время нормального его функционирования под влиянием различных физических факторов (например, движение тела) и при различных патологических состояниях. В настоящее время это один из самых активно развивающихся видов нейровизуализации. С начала 1990-х годов фМРТ стала доминировать в области визуализации процессов головного мозга из-за своей сравнительно низкой инвазивности, отсутствия воздействия радиации и относительно широкой доступности.

В то же время необходимо иметь возможность постоянно отслеживать работу и поведение человеческого мозга в режиме реального времени, чтобы понять, как работает здоровый мозг, а также как и когда происходят сбои в простых человеческих действиях. Такая работа обозначена как «Нейронаука повседневного мира». Целесообразно использование функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (fNIRS) и ЭЭГ как двух безопасных и неинвазивных методов нейровизуализации, которые позволяют визуализировать мозг в обычных условиях. fNIRS является альтернативой фМРТ, которая отображает гемодинамические реакции на активность мозга и позволяет исследователям собирать данные в экологически приемлемых условиях. Она менее восприимчива к артефактам движения, чем фМРТ, и, таким образом, имеет большой потенциал для изучения естественного поведения и неврологических популяций. ЭЭГ измеряет быстрые электрические реакции, связанные с активностью нейронов, и широко используется для изучения активности мозга в естественных условиях. ЭЭГ и fNIRS дополняют друг друга, сочетая способность ЭЭГ регистрировать нейронную активность в миллисекундном масштабе времени и способность fNIRS измерять медленные и комплексные гемодинамические изменения с лучшей пространственной локализацией. Кроме того, будет необходимо объединить fNIRS и ЭЭГ с айтрекингом (определение координат взгляда) и пупиллометрией

(определения межзрачкового расстояния и ширины зрачков), чтобы зафиксировать время реакции мозга на поведенческие данные и получить более полную картину механизмов активации мозга в процессе наблюдения через сосудистые и нервные реакции и их взаимодействия. Главной задачей является разработка носимых датчиков, которые не были бы громоздкими и позволяли бы отслеживать поведение человека в обычной жизни.

Технологии, необходимые для развития биоинженерии мозга

Рассмотрим некоторые технологии, которые определяют основу биоинженерии мозга. Клиническая неврология, нейровизуализация и нейросенсорные технологии значительно продвинулись за последние два десятилетия. Неинвазивные и инвазивные технологии становятся всё более мощными и портативными и позволяют осуществлять непрерывное функциональное нейросенсорное исследование электрических, гемодинамических и молекулярных характеристик функций мозга, открывая путь для разработки систем, заставляющих мозг работать. Картирование cito-архитектуры мозга включает в себя методы мультимодальной, мезомасштабной визуализации, электрофизиологии и мультиомиксного секвенирования. В современных исследованиях мозга используются технологии нейромодуляции, от инвазивной глубокой стимуляции мозга с помощью электрической стимуляции до неинвазивных методов с использованием магнитных импульсов, электрических токов, ультразвука и света. Благодаря разработке нейронных интерфейсов появляются технологии, которые работают совместно с традиционной реабилитационной медициной, чтобы значительно улучшить результаты лечения людей. Появляются новые технологии нейрокрасок для роста клеток и терапии. Модельные системы человеческого мозга включают нейроны дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток и васкуляризированные органоиды мозга. Терапевтические вмешательства требуют, чтобы лекарства преодолевали гематоэнцефалический барьер.

Интенсивно развивается *нейрочипирование*. Компания Neuralink получила разрешение испытывать чипы на людях в мае 2023 года. По словам Илона Маска, обездвиженному человеку внедрили в мозг чип. Чип получил

название Telepathy. Он позволяет управлять телефоном, компьютером, а через них и практически любым устройством силой мысли, например играть в шахматы. Учёные из Китая вживили в мозг парализованного мужчины нейроимплант, который позволит ему написать иероглифы силой мысли. В 2024 году компания «Neuralink» И. Маска представила две взаимодополняющие разработки: собственноручно нейрочип — устройство размером с монету. Его имплантируют за ухом, и от него в мозг в виде веера расходятся провода. Каждый провод в 20 раз тоньше человеческого волоса, а в сумме они несут в мозг 1024 электрода. С помощью них можно стимулировать мозг, отслеживать и анализировать его активность, дистанционно управлять разными девайсами. Двухметровый робот R1 для автоматической имплантации чипа. Он использует иглу и работает наподобие швейной машины, буквально втыкая провода в нужные зоны мозга. Предусмотрена функция автоматического контроля и коррекции положения иглы из-за движения мозга за счёт дыхания и сердцебиения. В России подготовлены три нейрочипа: 1) работает как кохлеарный имплантат, передавая звуки на слуховой нерв; 2) передаёт изображения с видеокамер в кору головного мозга в обход глаз; 3) предназначен для лечения пациентов с неврологическими патологиями. Имплантаты позволяют улучшить память и другие функции мозга, стимулировать определённые нервные центры, управлять компьютером, смартфоном, роботизированными руками и ногами. Потенциально они могут даже заменить неработающие части мозга. При разработке и использовании нейрочипов необходимо помнить об одном из основополагающих принципов медицины: *non nocere* — «не навреди».

Искусственный интеллект (ИИ; англ. Artificial intelligence, AI) — свойство искусственных интеллектуальных систем выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека. **Интеллектуальная система** — это техническая или программная система, способная решать задачи, традиционно считающиеся творческими, принадлежащие конкретной предметной области, знания о которой хранятся в памяти такой системы. Структура интеллектуальной системы включает три основных блока — базу знаний, решатель и интеллектуальный

интерфейс, позволяющий вести общение с ЭВМ без специальных программ для ввода данных. **Базовая нейросеть** (не путать с ИИ) состоит из трёх слоёв искусственных нейронов: входной, скрытый и выходной. Это компьютерная модель, которая имитирует работу нервной системы человека. Она содержит множество связанных между собой искусственных нейронов, которые принимают информацию, обрабатывают её и выдают результат. Нейроны представляют собой *математические функции*, которые выполняют вычисления, необходимые для классификации в соответствии с заданным набором правил.

Искусственный мозг (или искусственный разум) — это программное и аппаратное обеспечение с когнитивными способностями, аналогичными животным или человеческим способностям мозга. Исследования, изучающие «искусственный мозг» и его эмуляцию (комплекс программных, аппаратных средств или их сочетание, предназначенное для копирования), используют в науке:

- для попытки понять, как работает человеческий мозг (когнитивная нейробиология);
- для мысленного эксперимента, демонстрирующего, что теоретически возможно создать машину, которая будет обладать всеми способностями человека, и к чему это может привести (философия искусственного интеллекта);
- как долгосрочный проект по созданию машин, демонстрирующих поведение, сравнимое с поведением животных со сложной центральной нервной системой, например млекопитающих;
- как конечную цель программы искусственного мозга — это создание машины, демонстрирующей поведение или интеллект, подобные человеческим (сильный ИИ).

Для функционирования экзомозга необходимы разработки маломощных телеметрических устройств с высокой пропускной способностью и источников энергии с более высокой плотностью. Искусственный интеллект и машинное обучение позволяют понять огромные объёмы данных, которые могут быть «записаны» нервной системой. Таким образом, улучшение понимания процессов, лежащих в основе нейронных систем, а также воздействия механизмов лечения будут зависеть от новых методов обработки данных.

Широкое внедрение ИИ обеспечило бурное развитие многих отраслей науки и техники.

Вместе с тем выявились некоторые опасности использования ИИ в образовании, научном проектировании и отчётности. ChatGPT-4 — чат-бот на основе языковой модели от OpenAI — служит тому примером. В отличие от предыдущих поколений чат-ботов, он умеет генерировать такие стройные тексты, что их легко перепутать с написанными человеком — и это породило волну жульничества и обмана в академической среде, с которой пока не получается полноценно справиться. Доступность этого чат-бота угрожает эффективности обучения и воспитания специалистов.

Многопрофильные команды и компетенции

Традиционная нейробиология и нейрофизиология претерпели существенные изменения за последние два десятилетия. Например, сегодня от невролога требуется многомасштабное представление о функциях мозга: от активации отдельных нейронов до расшифровки когнитивных функций и распознавания нормальных и аномальных функций. Электрические схемы мозга стали частью современной учебной программы по нейробиологии. В настоящее время для оценки нейродегенеративных заболеваний обычно используются как имплантируемые, так и экзомозговые электроды.

Для решения задачи создания экзомозга потребуются команды, включающие нейробиологов, неврологов, биомедицинских и электротехнических инженеров, учёных-вычислителей и экспертов в области визуализационной оптики.

Основные компетенции исследователей, решающих связанные с этим проблемы, включают: понимание работы головного мозга и центральной (ЦНС), периферической (ПНС) и кишечной (ЭНС) нервных систем; глубокие знания в области искусственного интеллекта и вычислительных навыков; навыки освоения технологий нейронного интерфейса, включая электрические, оптические и химические стимуляции, технологии записи и практические знания методов обработки сигналов, которые способны извлекать информацию из нейронных сигналов, необходимую для разработки нейронных биомаркеров; умение и опыт создания и анализа изобретений на основе оценки параметров моделей и новых аспектов понимания работы нервной системы.

4. Иммуноинженерия — использование системы иммунитета для здоровья.

Введение. Исследования в области «иммуноинженерии» предназначены для разработки и применения количественных инструментов оценки иммунных реакций и их связей с другими системами человека. Такие знания позволяют управлять системой иммунитета с помощью материалов, инженерных методов лечения (как искусственных, так и биологических) и устройств по запросам здравоохранения для улучшения качества жизни людей. Каждая задача мотивирована важной социальной и медицинской потребностями. За последние десятилетия знания в области иммунологии существенно продвинулись от понимания роли одной клетки в системе иммунитета до взаимодействия комплексов различных иммунных клеток в функционировании конкретного организма и популяций. Хотя многие функции ряда клеток системы иммунитета ещё не изучены, уже сегодня можно целенаправленно воздействовать на систему иммунитета, например при современной иммунотерапии рака. В 2023 году были предложены термины «нейроэндокринный комплекс» и «адаптивная медицинская иммунология» для разработки алгоритма комплексной диагностики и создания интеграционных междисциплинарных, в том числе иммунотерапевтических подходов, адаптивно воздействующих на приобретённые нарушения функционирования системы иммунитета. Основной задачей этого направления является таргетное (целенаправленное) восстановление адекватного ответа системы иммунитета на нетипично протекающий острый или хронический инфекционно-воспалительный процесс, а также нивелирование нарушений нервной и эндокринной систем с дальнейшим восстановлением их сбалансированного взаимодействия [9].

Проблемы разработки иммуноинженерии

На первое место следует поставить развитие *иммуноинженерии*. Стремительное развитие этой новой области иммунологии нуждается в новых количественных инструментах для исследования реакций клеточного и гуморального иммунитета и их связей с другими системами человека. Эта область знаний близка к генетической инженерии или генной инженерии, представляющей собой совокупность

приёмов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами, введения их в другие организмы и выращивания искусственных организмов после удаления выбранных генов из ДНК. Инженеринг в иммунологии появился недавно и принёс с собой новый набор подходов и инструментов, которые включают в себя взаимодействие между технологиями, позволяющими а) точно количественно определять фенотип и функцию иммунных клеток; б) исследовать отдельные клетки, такие как пространственная транскриптомика; в) модулировать функцию иммунных клеток, например с помощью биомиметических материалов; г) использовать новые биомедицинские данные для анализа. Этот набор инструментов ускоряет разработку методов лечения. Нелинейные пространственные и временные реакции компонентов системы иммунитета до настоящего времени плохо изучены. Пониманию функции системы иммунитета помогут разработанные модели *in vitro* и *in silico*, а также визуализация *in vivo*. Здесь необходимы методы машинного обучения, которые способны открыть новые данные об иммунных клетках, их сетях и их микроокружении. Это тип сложной системы, при исследовании которой именно инженеры учат понимать её, моделировать и проектировать её модуляции.

В последнее время используется новая тематическая стратегия для отслеживания клонов Т-клеток (CloneTrack). Т-лимфоциты (от *thymus* «тимус») — лимфоциты, развивающиеся у млекопитающих в тимусе из предшественников — претимоцитов, поступающих в него из красного костного мозга. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются, приобретая Т-клеточные рецепторы и различные поверхностные корецепторные молекулы. Т-хелперы (от *helper* — помощник) — Т-лимфоциты, главная функция — усиление адаптивного иммунного ответа. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты и НК-клетки при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Основным признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы корецептора CD4. Т-хелперы распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости II. Т-киллеры

(от *killer* «убийца»), цитотоксические Т-лимфоциты, CTL — Т-лимфоциты, главная функция — уничтожение повреждённых клеток *собственного организма*. Мишени Т-киллеров — это клетки, поражённые вирусами и некоторыми бактериями, а также опухолевые клетки. Т-киллеры являются главным компонентом противовирусного иммунитета. Основным признаком Т-киллеров служит наличие на поверхности клетки молекулы корецептора CD8 [10; 11].

Второе место отводится развитию научно-практического направления *инженерной иммуноterapiи*. Система иммунитета является важным связующим звеном между человеком и окружающей средой, и её состояние зависит от климата, характера питания, физической активности, воздействия патогенов и других болезнетворных факторов. Система иммунитета обладает физиологической памятью человека о травмах, общем состоянии здоровья и различных воздействиях. Например, недостаточная активность системы иммунитета способствует прогрессированию опухоли, тогда как чрезмерная активация иммунной системы лежит в основе аутоиммунных заболеваний. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о связи между клетками и молекулами, управляющими иммунитетом и другими системами человека в процессе старения, развития неврологических заболеваний (болезнь Альцгеймера) или травм (сотрясение мозга). Кишечный микробиом взаимодействует с системой иммунитета достаточно загадочным образом. Состав бактериальной флоры кишечника и антибиотики влияют на эффективность иммуноterapiи. Кроме того, система иммунитета играет ключевую роль в заживлении ран, трансплантации и регенеративной медицине. Методы воздействия на систему иммунитета включают традиционные лекарства, белковую терапию, клеточную терапию, доставку генов, биоматериалы и новые методы лечения, которые всё ещё находятся в стадии разработки.

На третье место по важности решаемых проблем иммунологии можно поставить создание нового поколения вакцин. В то время как иммунотерапия фокусируется на лечении, направленном на модуляцию продолжающегося иммунного ответа, существует также проблема и возможность заранее запрограммировать иммунный ответ посредством

разработки инновационных вакцин. Ежегодно во всём мире от инфекционных заболеваний умирают более 17 миллионов человек, многие из них — дети. Сокращение этих смертей является глобальной задачей. Инновации в области биомедицинской инженерии необходимы для срочной разработки новых вакцин для решения проблем, связанных с быстро модифицирующимися вирусами. Необходимы вакцины, которые были бы безопасными и эффективными, недорогими и которые можно было бы вводить без специального оборудования или опыта. Существуют возможности для новых вакцин на основе нуклеиновых кислот (РНК-вакцины) и нуклеиновых кислот, кодирующих антиген, а не простой белок, что может привести к их большей эффективности. Необходимы вычислительные подходы: от более точного моделирования вирусной инфекции на субклеточном уровне до распространения инфекций среди населения и прогнозирования антигенных и генетических мутаций. Существуют серьёзные проблемы в разработке передовых вакцин, предназначенных не только для борьбы с инфекционными заболеваниями. Например, противораковые вакцины могут защитить пациента от конкретного рака, к которому он может быть предрасположен. Развитие биоматериалов, нанобиотехнологий, науки о рецептурах и связанных с ними инженерных технологий для передовых вакцин также открывает новые горизонты, такие как опиоидные вакцины и другие антинаркотические вакцины, которые могут предотвратить действие целевого вещества. Благодаря биомедицинским инновациям также могут быть разработаны толерогенные или «обратные» вакцины, которые смогут создать иммунологическую толерантность при аутоиммунных заболеваниях, таких как рассеянный склероз и диабет 1 типа. За последние 50 лет глобальные усилия по иммунизации по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) спасли примерно 154 миллиона жизней.

Технологии, необходимые для развития иммуноинженерии

Несколько слов о существующих и будущих технологиях, связанных с системой иммунитета: а) секвенирование клеток и редактирование геномов; б) отбор и производство модифицированных клеток и технологии материаловедения; в) CAR-T-терапия, когда

инфузия CAR-T-лимфоцитов представляет собой способ лечения онкологических больных при помощи своих же иммунных клеток, извлечённых из организма заранее, специальным образом подготовленных и введённых повторно в кровь в качестве лекарства; г) платформенные технологии, включающие исследования широкого спектра данных, представленных о системе иммунитета; д) математическое моделирование и сбор биомедицинских данных создадут систему прогнозирования и управления осложнениями, а также управления сложными различиями в системе иммунитета между пациентами. Основным ограничением Т-клеточной терапии химерным антигенным рецептором (CAR) является плохая персистенция этих клеток *in vivo*. Экспрессия генов, относящихся к памяти, в CAR-T-клетках связана с их долговременной персистенцией у пациентов и клинической эффективностью, что позволяет предположить, что программы памяти могут лежать в основе устойчивой функции CAR-T-клеток. В последнем номере журнала *Nature* опубликованы данные, что фактор транскрипции FOXO1 отвечает за улучшение памяти и сдерживание истощения CART-клеток человека. Ингибиторы белка 1 программируемой клеточной смерти (PD-1) обладают умеренной эффективностью в качестве монотерапии при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Персонализированная терапевтическая противораковая вакцина (PTCV) усиливает реакцию на ингибиторы PD-1 за счёт индукции опухолеспецифического иммунитета [12]. Фармакологическое ингибирование или редактирование генов эндогенного FOXO1 уменьшало экспрессию генов, связанных с памятью, способствовало фенотипу, подобному истощению, и нарушало противоопухолевую активность CAR T-клеток [13]. Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC) является летальной для 88 % пациентов, однако содержит мутационные неоантигены Т-клеток, которые подходят для вакцин. Были синтезированы мРНК-неоантигенные вакцины в реальном времени из хирургически удалённых опухолей PDAC, которые существенно продлили жизнь пациентов без рецидивов [14]. Предложенный термин «обратная вакцинология» чётко выражает суть нового технологического приёма. Если раньше при создании кандидатов на роль вакцин шли по нисходящей — от целого

микроорганизма к его составляющим, то теперь предлагается противоположный путь — от генома к его продуктам. Важно не только создать вакцину, но и найти наилучший способ её доставки в организм. Сейчас появились так называемые мукозальные вакцины, которые вводятся через слизистые оболочки рта или носа либо через кожу. Преимущество таких препаратов в том, что вакцина поступает через входные ворота инфекции и тем самым стимулирует местный иммунитет в тех органах, которые первыми подвергаются атаке микроорганизмов.

Противораковая вакцинация представляет собой терапевтический подход, направленный на активацию системы иммунитета для распознавания раковых клеток и борьбы с ними. Её основная цель — предотвратить рост опухоли, рецидив или метастазирование при одновременном повышении способности системы иммунитета выявлять и уничтожать раковые клетки. Механизмы противораковых вакцин включают в себя запуск иммунного ответа, нацеленного на специфические опухолеассоциированные антигены (TaaS), которые представляют собой белки, экспрессируемые раковыми клетками. Этот иммунный ответ включает активацию Т-клеток, В-клеток и других, что приводит к разрушению раковых клеток. Противораковые вакцины могут служить профилактической мерой в группах высокого риска (профилактические вакцины) и быть вариантом лечения для лиц, у которых уже диагностирован рак (терапевтические вакцины).

По мере того как взаимодействие между системой иммунитета и агентами окружающей среды станет более определённым, модели, разработанные для иммунного лечения людей, трансформируются в модели иммунного здоровья в популяциях. Датчики активности системы иммунитета смогут обнаруживать заболевание до этапа прогрессирования и позволят контролировать реакцию на иммунотерапию — возможный проект цифрового иммунного аватара.

Многопрофильные команды и основные компетенции

Поскольку система иммунитета является связующим звеном между людьми и их естественной и искусственной средой, ожидается, что перспективные проекты в области

иммунного здоровья будут включать в себя учёных-клиницистов и учёных-экологов, которые смогут предсказать, как изменения в питании, микробиоме пациента и природной среде будут оказывать давление на систему иммунитета, заставляя её развиваться, и создавать новые риски для здоровья населения. В частности, биоинженеры и учёные-материаловеды, а также системные инженеры с опытом биопроизводства, биологи и технологи, занимающиеся стволовыми клетками и системными исследованиями, вместе с биологами, занимающимися вопросами развития и системными, синтетическими, вычислительными процессами, будут играть важную роль в понимании системы иммунитета. Принципы системной и сетевой инженерии, применяемые в иммунной системе, будут играть важную роль в разработке новых методов лечения.

В качестве примера работы многопрофильной команды приведём недавнее исследование о создании метода криоиммунной инженерии в экспериментальной терапии рака. Эффективность иммунотерапии рака сильно ограничена иммуносупрессивным (т. е. «иммунологически холодным») микроокружением опухоли. Для совершенствования иммунотерапии была обоснована стратегия криоиммунной инженерии *in situ*, позволяющей превратить иммунологически «холодное» микроокружение в иммунологически «горячее» микроокружение. В частности, после реализации криоиммунной инженерии соотношение CD8⁺ цитотоксических Т-клеток к иммуносупрессивным регуляторным Т-клеткам увеличивается более чем в 100 раз не только в первичных опухолях, но и в отдалённых метастазах без замораживания. Это достигается за счёт сочетания криохирургии, вызывающей «обморожение» опухоли, с образованием наночастиц, реагирующих на холод, которые не только воздействуют на опухоль, но и быстро высвобождают противораковые микроРНК. Такое воздействие приводит к мощной иммуногенной гибели клеток, что способствует созреванию дендритных клеток и активации CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, а также Т-клеток памяти для уничтожения не только первичных, но и отдалённых / метастатических опухолей молочной железы у самок мышей [15].

Рассмотрим некоторые рекомендации по преподаванию вопросов иммуноинженерии на молекулярном, клеточном и системном

уровнях. Особое внимание уделяется новым материалам и методам использования системы иммунитета организма для борьбы с болезнями, а также для восстановления и заживления тканей. Обучаемые изучают новые биоматериалы, вакцины, методы лечения и системы, чтобы понять функцию иммунных клеток и управлять поведением иммунных клеток. При этом оцениваются новаторские иммуоинженерные подходы к усилению регенерации тканей, а также к лечению рака и других заболеваний. Важно контролировать сигналы, которые регулируют реакцию иммунных клеток на макро- и наноуровне, посредством биомимикрии и разработки передовых материалов. Рекомендуется использовать инновационные платформы, которые модулируют врождённые и адаптивные иммунные реакции, способствуя регенерации тканей и заживлению ран, а также модулируют иммунные реакции для повышения эффективности вакцин, улучшения систем доставки лекарств и улучшения лечения рака. Важное значение имеют новые варианты клеточной терапии для коррекции неправильного иммунного ответа в случае аутоиммунных заболеваний.

5. Инженерные геномы и клетки.

Введение. Геномы кодируют проявления жизни. Аберрации в геноме — это тип мутаций, которые изменяют структуру хромосом. Известен ряд хромосомных перестроек: делеции (утрата участка хромосомы), инверсии (изменение порядка генов участка хромосомы на обратный), дубликации (повторение участка хромосомы), транслокации (перенос участка хромосомы на другую), а также дицентрические и кольцевые хромосомы. Нарушения генома и / или его реализации лежат в основе многих наследуемых и соматических заболеваний человека. В связи с этим за последние два десятилетия были разработаны специфичные и эффективные инструменты для конструирования геномов, например варианты системы CRISPR-Cas. Они обеспечивают такую степень молекулярной точности, которая принципиально невозможна для низкомолекулярных лекарств [16]. Но на пути их применения есть две фундаментальные проблемы: 1) недостаточное исследование пластичности человеческого генома и эпигенетической регуляции, в результате чего соотношения генотип — фенотип для большинства аберраций

генома остаются пока не установленными, что требует изучения возможности модуляции фенотипов при многих хронических заболеваниях человека и животных; 2) отсутствие эффективных инструментов доставки генетического материала *in vivo*, что сдерживает развитие большинства методов генной терапии.

Термин «*генная терапия*» означает способ лечения наследственных, мультифакториальных и ненаследственных (инфекционных, злокачественных и др.) заболеваний путём введения генов в соматические клетки пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых свойств. Человеческие клетки выполняют множество разнообразных функций, которые необходимы для нормального развития человека, поддержки гомеостаза и защиты от болезней. Несмотря на всеобъемлющую значимость этих функций для человеческого развития, здоровья и болезней, имеется неполное понимание того, как они координируются, и ещё меньше ясности относительно того, как их можно спроектировать и перепрофилировать для улучшения условий жизни человека. Выдающиеся достижения в разработке человеческих Т-клеток, кодирующих химерные антигенные рецепторы (CAR), проложили путь к инновационным и спасающим жизни клеточным методам лечения. *Клеточная терапия* — это метод лечения, при котором стволовые клетки используются для восстановления тканей организма, повреждённых в результате травмы или заболевания. Усилия по стимулированию прогресса в перепрофилировании человеческих клеток в «живые лекарства» произведут революцию в способности диагностировать и лечить широкий спектр заболеваний человека [17].

Понимание того, как генетические последовательности определяют клеточные фенотипы, необходимо для знания о делении тканей в состояниях нормы или патологии, оптимизации клинических стандартов лечения, избавления пациентов от ненужных хирургических процедур. В качестве альтернативы диагностики при поздней стадии рака часто выполняются КТ (компьютерная томография), МРТ (магниторезонансная томография), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которые позволяют получить изображение головного мозга и других целевых органов на основе сложного компьютерного

алгоритма-реконструкции. При ПЭТ и ОФЭКТ удаётся получить более детальную информацию как о структуре органа, так и о его функции. Между собой эти два метода схожи, но имеют и значительные различия. При ОФЭКТ используется гамма-излучение радиоизотопа, находящегося в мозге (например, проникающая через гематоэнцефалический барьер меченая глюкоза), а вот при ПЭТ — позитроны, испускаемые радиоизотопами биологически важных элементов — кислорода, азота, углерода, фтора. КТ, ПЭТ / ОФЭКТ и МРТ применяются для разработки режимов лучевой, химио- и хирургической терапии. В то же время необходима более качественная визуализация опухолевых клеток для точного определения местоположения раковых клеточных масс. Также необходимы более сложные инженерные подходы для перепроектирования человеческих клеток *ex vivo* для последующего введения их в организм и точного нацеливания на метастатические раковые клетки, которые трудно удалить хирургическим путём.

Кроме того, существуют большие возможности для геномной инженерии клеток человека *in vivo* внутри организма. *Геномная (генная, генетическая) инженерия* — это совокупность приёмов, методов и технологий выделения генов из организма, осуществления манипуляций с генами (в том числе получения рекомбинантных РНК и ДНК) и введения их в другие организмы. Эти подходы могут быть реализованы с помощью технологий наномедицины, которые демонстрируют перспективы использования перепрограммированных человеческих клеток в медицинских технологиях. Реализация этих перспектив ставит перед собой несколько фундаментальных задач, которые охватывают центральную догму молекулярной биологии, включая: а) способность создавать информацию о нуклеотидных последовательностях генов (ДНК); б) расширение возможностей контроля уровней транскрипции (РНК); в) развитие способности переформатировать пути синтеза и формирования комплексов простых и сложных белков внутри живых клеток человека. Преодоление этих проблем может быть достигнуто путём объединения инженерных принципов с инновациями в области геномной, эпигеномной и белковой инженерии, наномедицинских технологий, функциональной геномики и синтетического контроля транскрипции [18].

Проблемы создания инженерных геномов

1. Геномная ДНК кодирует правила проектирования белков, которые определяют жизнь на Земле (кроме некоторых вирусов на основе РНК). Благодаря проекту «Геном человека», первично завершённому в 2003 году и окончательно в 2022 году, были картированы все ~3,2 миллиарда оснований геномной ДНК, которые управляют существованием человека. Консорциум «Энциклопедии элементов ДНК» (ENCODE) добился значительного прогресса в: а) идентификации сегментов картированных геномов, которые проявляют регуляторную активность; б) понимании вариантов регуляторной активности геномов в зависимости от типа клеток человека; в) установлении, как в рамках проекта «4DNucleome (4DN)» ДНК функционально организована в ядрах клеток человека. Разработка последовательностей генома человека с разрешением, необходимым для устранения сложных патологий заболеваний и создания клеток, содержащих новые терапевтические молекулы, остаётся сложной задачей. Четыре ключевых препятствия ограничивают способность создавать геномную ДНК в необходимом масштабе. Во-первых, эффективность репарации, основанной на гомологии цепей нуклеотидов ДНК во многих типах клеток человека, оказалась низкой, что приводит к дорогостоящей необходимости отбора и / или скрининга правильно модифицированных клонов. Во-вторых, хотя в настоящее время возможно картирование практически любой части человеческого генома, ещё не до конца ясно, как локальный контекст близлежащих генетических цис-последовательностей и их активность определяют функцию. В-третьих, включение больших сегментов новой или исправленной ДНК в геном человека пока неэффективно, а в случае мегабазовых или очень сложных последовательностей пока невозможно. В-четвёртых, способность контролировать активность интегрированной *de novo* ДНК и, в частности, предотвращать её «замалчивание» с течением времени, недостаточна. Поэтому главная задача состоит в том, чтобы понять принципы построения человеческого генома и его деятельности по созданию новых функциональных возможностей человеческих клеток и обеспечить новые способы понимания генетических основ человеческих заболеваний и создания новых клеточных методов лечения.

В России созданы четыре крупных центра исследования геномов, каждый со своей специализацией: один занимается геномным редактированием и биомедициной, второй — биобезопасностью, третий — прикладной микробиологией и сельским хозяйством, четвертый — это «Национальный генетический центр полногеномного секвенирования». Последний за короткий срок должен определить не менее 100 тыс. геномов россиян. В 2025 году планируется создать центр клеточной инженерии для экспериментального подтверждения обнаруженных находок методами геномного редактирования.

2. Создание эпигенетических инструментов для точного контроля клеточной транскрипции и определения клеточной судьбы. Если последовательности ДНК считать «аппаратным обеспечением» генома, то эпигенетическая регуляция является ключом «операционной системы» генома. Регуляция транскрипции генов в сегментах открытого хроматина может модулировать функции клеток, изменять клеточный фенотип или судьбы клеток, которые чрезвычайно важны для дифференцировки стволовых клеток. Перепрограммирование клеток путём изменения отношений между открытыми и закрытыми структурами хроматина используется для выключения или включения активности определённых генов. Чтобы иметь возможность конструировать клетки и контролировать их судьбу, необходимо объединить биофизические, биохимические и биологические подходы. Это необходимо, чтобы, во-первых, понять молекулярные пространственные взаимодействия и эпигенетическую регуляцию с помощью методов молекулярного анализа генома, таких как Hi-C (высокопроизводительный геномный и эпигеномный метод определения конформации хроматина) и ATACseq (Assay for Transposase Accessible Chromatin using sequencing — метод, используемый в молекулярной биологии для оценки доступности хроматина по всему геному), а также методы сверхразрешения и визуализации. В 2014 году была присуждена Нобелевская премия по химии за разработку наноскопии — метода биовизуализации со сверхразрешением, позволяющего наблюдать отдельные молекулы в течение нескольких десятков секунд. Затем была создана концепция сверхразрешения «PINE», на основе которой удалось продлить наблюдения до 250 часов

и открыть ранее неизвестные молекулярные детали деления клеток [17; 19]. Во-вторых, чтобы разработать биоматериалы и выяснить внеклеточные сигналы для облегчения эпигенетических изменений. И в-третьих, чтобы разработать инструменты геномной инженерии для оценки соотношения открытого и закрытого состояний структуры хроматина.

Транскрипция в геноме человека координируется на нескольких уровнях, включая общие факторы транскрипции (ТФ), которые направляют РНК-полимеразы в места для инициации синтеза РНК, модификации ДНК и хроматина. Локальное уплотнение хроматина (эухроматин гетерохроматин), регулируемое количеством и плотностью нуклеосом, определяет динамику транскрипции в разные фазы клеточного цикла. Современное понимание этих различных уровней контроля над экспрессией генов человека обусловлено достижениями в области микроскопии, компьютерного моделирования и методов редактирования генома и эпигенома, которые в последнее время катализируются новыми технологиями на основе CRISPR/Cas9. Переход от измерения и воздействия на эти узлы к конструированию их функций *in situ* необходим для перепроектирования человеческих клеток в качестве терапевтических средств. Этот сдвиг представляет возможность для биомедицинских инженеров применить опыт в области приборостроения, геномной и эпигеномной инженерии, а также компьютерного моделирования. Например, клетки человека кодируют сотни ТФ, чтобы точно адаптировать экспрессию человеческих генов.

Более того, возможности создания других механизмов, контролирующих экспрессию генов человека, таких как посттрансляционные модификации, заселённость нуклеосом и глобальная хромосомная структура, остаются ограниченными. Главной задачей является разработка транскрипции генома человека на уровне, наблюдаемом в здоровых и больных клетках, чтобы обеспечить новые методы лечения и модели заболеваний, которые точно воспроизводят патологии пациентов. Кроме того, инженерия эпигенома может позволить нам повернуть вспять эпигенетические часы клеток и омолодить клетки *in vitro* и *in vivo*.

3. Создание условий для решения задач геномной инженерии *in vivo*. Масштабная интерпретация генома благодаря быстрому

прогрессу в технологиях геномной инженерии за последние два десятилетия позволяет систематически разгадывать причины болезней. В ближайшие годы медицина будет всё больше переходить от лечения симптомов заболеваний с помощью малых молекул широкого действия к лечению непосредственных причин заболеваний, а в некоторых случаях и к лечению болезней на фундаментальном генетическом уровне с помощью генной терапии. В области человеческих клеток как терапевтических средств большие успехи могут быть достигнуты с помощью технологий наномедицины следующего поколения, улучшающих возможности генной инженерии как *ex vivo*, так и *in vivo*. Однако эффективная и целенаправленная доставка инструментов геномной и транскриптомной инженерии в интактные живые организмы остаётся пока сложной задачей [20].

Ключевой проблемой для обеспечения надёжной генной терапии является система доставки, которая должна быть одновременно безопасной, эффективной и нацеливаемой на ткани, настраиваемой, повторно дозируемой и технологичной для практического использования. В частности, ключевые задачи включают минимизацию токсичности, повышение на несколько порядков эффективности доставки молекул во внеклеточное и внутриклеточное пространство, а также настройку универсального и гибкого средства доставки, способного поставлять ряд генетических полезных молекул, включая ДНК, РНК и белок. Генная терапия должна быть многоразовой, чтобы эффективная доза и её продолжительность могли быть адаптированы и проверены клиницистами, а также адаптированы к дифференциальной генной терапии для нескольких типов тканей. Наконец, необходимы технологичность для обеспечения широкой доступности, включая низкую стоимость и легко масштабируемые производственные операции производства готовых продуктов генной терапии. Хотя доставка исторически была всегда сложной задачей, сейчас не за горами прорывы в каждом из ключевых аспектов, необходимых для достижения надёжной и недорогой генной терапии. Таким образом, главная задача заключается в разработке новой транспортной технологии, мало чем отличающейся от космического корабля-челнока, но построенной на наноуровне и предназначенной для точного

перемещения через микроскопический мир внутри тела и мембраны клеток. Вектор доставки генов или нанотехнология, которые должны быть безопасными, эффективными, настраиваемыми, пригодными для повторного дозирования и одновременно технологичными, откроют новую мощную парадигму для всех медиков.

4. Разработка *модулей клеточного восприятия и реагирования*. Клетки человека воспринимают входные сигналы, такие как механические воздействия, небольшие молекулы и метаболиты, а также различные лиганды, реагируя на стимулы изменениями в экспрессии генов и / или в функциях белков. *Синтетическая биология*, используя множество комбинаций естественных воздействий с последующей оценкой реакций человеческих клеток, определяет обширный набор биомедицинских и инженерно-технологических возможностей совершенствования диагностических и лечебных мероприятий. Разработка человеческих Т-клеток, кодирующих CAR, для надёжной иммунотерапии рака является крупным успехом синтетической биологии. Платформы для синтетической биологии, включая SynNotch (синтетический Notch-рецептор может управлять функциональными возможностями различных типов клеток млекопитающих) и платформы модульной внеклеточной сенсорной архитектуры (MESA), открывают новые способы использования естественной способности человеческих клеток воспринимать и реагировать на клинически важные воздействия [18].

Расширение правил проектирования этих технологий приведёт к созданию множества новых диагностических и терапевтических методологий. В краткосрочной перспективе эти усилия могут привести к созданию сконструированных человеческих клеток, которые способны находить метастазируемые клетки опухолей или определять границы солидных опухолей, что поможет проводить их хирургическое удаление. Более долгосрочные проекты «определения и реагирования» могут включать клеточные вакцины, которые распознают и изолируют новые патогены и одновременно предупреждают систему иммунитета и сконструированные клетки, которые улучшают местное заживление ран, высвобождают анальгетики и / или легко интегрируются с имплантированными или носимыми

каркасами. Главная задача состоит в том, чтобы создать модули восприятия и реагирования, которые будут функционировать предсказуемо и надёжно при развёртывании в любой первичной клетке человека и которые поддаются длительному использованию, а также производству и хранению в клинических масштабах [19; 20].

Технологии, которые необходимы для развития инженерных геномов и клеток

Несколько существующих и будущих технологий лягут в основу генной системной инженерии. 1. Геномная инженерия. Достижения в области биотехнологий предоставляют обширный набор возможностей для усилий следующего поколения в области геномной инженерии. Генетические изменения *in vivo*, включая вставку и удаление генов с использованием метода CRISPR-Cas, производят революцию в современной клеточной инженерии. 2. Геномика и эпигеномное секвенирование. Кроме того, геномное, эпигеномное секвенирование и другие омиксные технологии развиваются экспоненциально и открывают исключительные возможности для точной геномной инженерии. 3. Биомедицинская наука о данных: способность анализировать огромные объёмы данных для разработки моделей клеточных функций в масштабе генома даёт дополнительный стимул для биопроизводства, основанного на геномной инженерии.

Многопрофильные команды и основные компетенции

Разработка человеческих клеток для терапевтических целей требует междисциплинарных стратегий, объединяющих все области биологических и инженерных наук. Современное обучение в области геномной биомедицины включает в себя основные компетенции в области омиксных технологий, микрофлюидики, наноинженерии, биоинформатики, вычислительной и системной биологии и наук о накоплении и анализе данных. Геномное

вмешательство требует применения точных подходов молекулярной инженерии, таких как метод CRISPR-Cas. Кроме того, масштабирование такого метода требует разработки миниатюрных масштабируемых химических реакторов и устройств для манипуляций с клетками и тканями. Это потребует междисциплинарного сотрудничества между биологами, инженерами-химиками и системными инженерами. Предполагается, что в будущей индустрии производства геномов будут задействованы профессионалы, прошедшие подготовку по этим дисциплинам.

Заключение. Пять представленных направлений исследований определяют тренд развития исследований по биоинженерии примерно до 2030–2035 годов. К этому времени заинтересованные школьники и студенты станут специалистами. Следует учитывать, что междисциплинарное сотрудничество между медико-биологическими и инженерными дисциплинами определит будущее медицинской помощи населению. Обучение следующего поколения врачей должно учитывать необходимость подготовки специалистов биоинженерного направления. Следует ожидать, что в будущем появится целостный подход к здоровью и болезням человека, в котором множество измерений, в основном неинвазивных, дадут подробную карту «коэффициента здоровья человека» и подскажут рекомендации по образу жизни. Два основных фактора будут определять будущее: способность налаживать междисциплинарное сотрудничество и опыт, а также подготовка совершенно нового поколения профессионалов, которые смогут адаптировать технологии (устройства и датчики), измерения, анализ данных и интеграцию на системном уровне. Кроме того, финансирующим организациям стоит обратить внимание на междисциплинарные исследования, включающие различные области знаний в коллективном медико-биологическом и биоинженерном сотрудничестве.

Список использованных источников

1. Subramaniam, S. Grand Challenges at the Interface of Engineering and Medicine / S. Subramaniam [et al.] // IEEE Open J. Eng. Med. Biol. — 2024. — Vol. 5. — P. 1–13. — doi: 10.1109/OJEMB.2024.3351717.
2. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease / Hamilton Se-Hwee Oh [et al.] // Nature. — 2023. — Vol. 624 (7990). — P. 164–172. — <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06802-1>. Epub 2023. Dec 6.

3. Пальцев, М. А. Персонафицированная медицина / М. А. Пальцев // Наука в России. — 2011. — № 1. — С. 12–17.
4. Чиркин, А. А. Молекулярно-структурная гомология ферментов обмена углеводов человека и модельных организмов / А. А. Чиркин, О. М. Балаева-Тихомирова, П. Ю. Пинчук // Новости медико-биологических наук. — 2023. — Т. 23, № 4. — 58–63.
5. Индуцированные стволовые клетки [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. — Дата доступа: 13.04.2024.
6. Долли (овца) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. — Дата доступа: 15.04.2024.
7. Tim, M. Kamsma et al. Brain-inspired computing with fluidic iontronic nanochannels / M. Tim // PNAS. — 2024. — <https://doi.org/10.1073/pnas.2320242121>.
8. Функциональная магнитно-резонансная томография [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. — Дата доступа: 17.04.2024.
9. Нестерова, И. В. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии / И. В. Нестерова, Н. С. Татаурщикова // Медицинская иммунология. — 2023. — Т. 25(6). — С. 1277–1288. — <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PFT-2890>.
10. Т-лимфоциты [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. — Дата доступа: 21.04.2024.
11. Чиркин, А. А. Система иммунитета и здоровый образ жизни / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2020. — № 4 (82). — С. 3–16.
12. Ou, W. In-situ cryo-immune engineering of tumor microenvironment with cold-responsive nanotechnology for cancer immunotherapy / W. Ou, S. Stewart, A. White [et al.] // Nat. Commun. — 2023. — Vol. 14. 392. — <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36045-7>.
13. Doan, A. E. FOXO1 is a master regulator of memory programming in CAR T cells / A. E. Doan, K. P. Mueller, A. Y. Chen [et al.] // Nature. — 2024. — Vol. 629. — P. 211–218. — <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07300-8>.
14. Yarchoan, M. Personalized neoantigen vaccine and pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma: a phase 1/2 trial / M. Yarchoan, E. J. Gane, T. U. Marron [et al.] // Nat. Med. — 2024. — Vol. 30. — P. 1044–1053. — <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02894-y>.
15. Rojas, L. A. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer / L. A. Rojas, Z. Sethna, K. C. Soares [et al.] // Nature. — 2023. — Vol. 618. — P. 144–150. — <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>.
16. Чиркин, А. А. Редактирование геномов / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2021. — № 2 (86). — С. 3–10.
17. Чиркин, А. А. Перепрограммирование и редактирование генома клетки / А. А. Чиркин, Е. О. Данченко // Веснік ВДУ. — 2020. — № 4 (109). — С. 28–33.
18. New-science.ru [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://new-science.ru/nvidia-predstavlyaet-novyy-chip-iskusstvennogo-intellekta-prizvannyj-znachitelno-snizit-ekspluatatsionnyie-rashody-llm/>. — Дата доступа: 24.05.2024.
19. Fu, Y. A synthetic notch (synNotch) system linking intratumoral immune-cancer cell communication to a synthetic blood biomarker assay / Y. Fu, T. Wang, J. A. Ronald // Front. Pharmacol. — 2023. — Vol. 7 (14). — 1304194. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1304194>.
20. Чиркин, А. А. Экспрессия генов: от Ф. Крика (1958) до М. Никитина / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2023. — № 2 (98). — С. 3–16.

ВНИМАНИЕ: ПОДПИСКА!

Продолжается подписка на журнал «Біялогія і хімія» на первое полугодие 2025 года. Напоминаем: журнал распространяется только по подписке! Оформить подписку можно в любом почтовом отделении, а также в киосках «Белдрук». Не выходя из дома можно подписаться на наш журнал через сайты издательства «AiB», belpressa.by.

Подписные индексы:

- 00194 — для индивидуальных подписчиков;
- 001942 — для организаций;
- 657 — belpressa.by.