

ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

Директор Института молекулярной биологии и генетики д.м.н. А. А. Костарева

Структура института

Научные лаборатории Института молекулярной биологии и генетики продолжают оставаться одной из основных площадок Центра для реализации фундаментальных проектов в области биомедицины. Сотрудниками Института ведут работы по изучению генетических, эпигенетических, молекулярных и клеточных механизмов развития моногенных и полигенных заболеваний человека, иммунопатогенеза различных заболеваний, микробиотики, биохимии и метаболомики.



В лабораториях Института сосредоточено ультрасовременное высокотехнологичное оборудование, позволяющее на самом современном уровне проводить исследования практически во всех областях молекулярной биологии и генетики: создавать генно-модифицированные экспериментальные клеточные системы и нокаутные клеточные линии, линии пациент-специфичных и изогенных индуцированных плюрипотентных клеток, обрабатывать массивы данных, полученных в результате параллельного широкомасштабного секвенирования ДНК и РНК, определять метаболические профили, спектр и характеристику секретируемых микрочастиц в различных биологических жидкостях и средах. Наряду с рутинными методами выделения ДНК и РНК, ПЦР, ПЦР в реальном времени, электрофоретическими методами анализа белка и нуклеиновых кислот, секвенированием по Сэнгеру, иммуноцитохимическими и иммуногистохимическими методами, в научных лабораториях института ведутся работы с использованием хроматографического анализа и масспектрометрии, секвенирования нового поколения и хромосомного микроматричного анализа, иммунопреципитации, генной инженерии и оценки митохондриальной дисфункции и клеточного метаболизма.

Особое место в работе Института занимают генетические методы исследования, экзомное секвенирование, секвенирование микроРНК и транскриптомный анализ. Одновременное использование данных технологий позволяет идентифицировать новые причинные гены и расшифровывать механизмы новых и ранее мало изученных заболеваний.

В 2022 активное развитие и широкое применение метода секвенирования нового поколения (NGS) сделало возможным проведение всех вариантов геномного анализа от целевого исследования последовательности генов до экзомного и геномного

секвенирования, секвенирования микробиоты, транскриптомного анализа и профилирование регуляторных некодирующих РНК. Применение методики секвенирования вышло за пределы проектов, связанных с наследственной и генетически-обусловленной патологией. В 2022 году в рамках проектов НЦМУ в дополнение к геномному секвенированию проводились исследования полного спектра малых регуляторных некодирующих оРНК методом NGS, что дало возможность применения комплексного генетического анализа транскриптома опухолевых тканей у пациентов с онкологическими новообразованиями и кистами поджелудочной железы, гипофиза и нейроэндокринными опухолями. Еще одним важным успехом 2022 года явилось завершение технического и лабораторного этапа по секвенированию единичных клеток крови при аутовоспалительных заболеваниях. В результате был создан атлас кластеров популяций мононуклеаров периферической крови пациентов с идиопатическим перикардитом во время обострения и на фоне терапии, который позволяет провести углубленный дифференциальный анализ уровня экспрессии генов до и после лечения в определенной клеточной популяции (Рис.1).

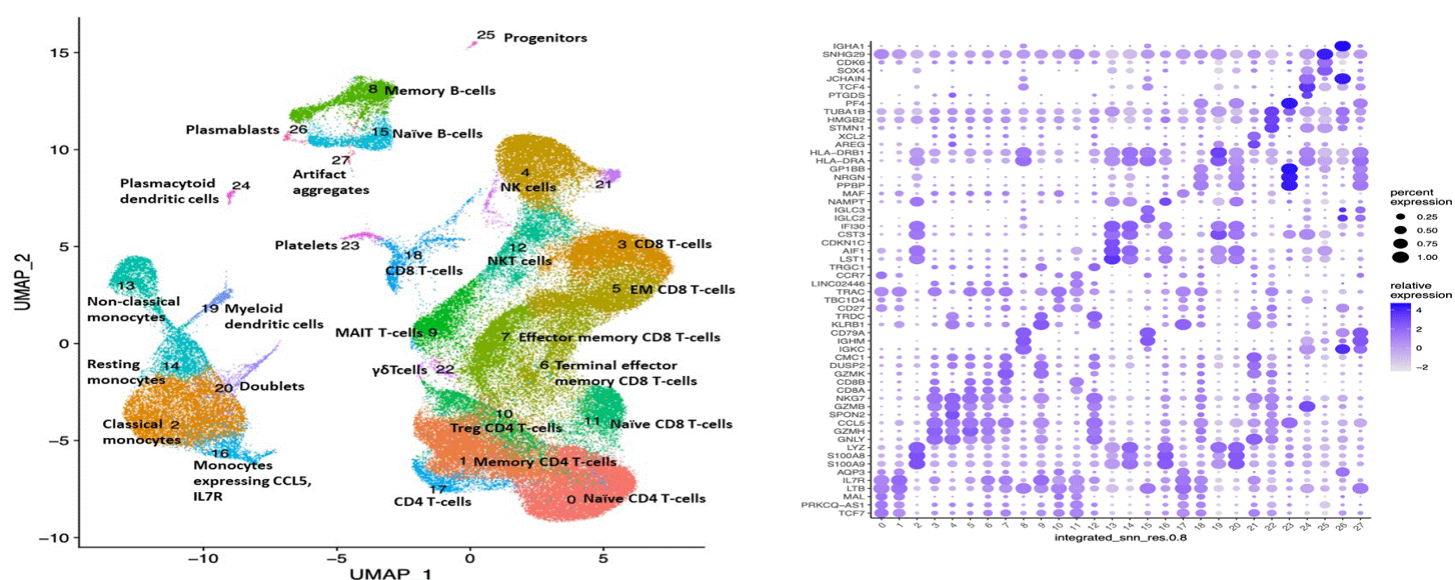


Рисунок 1 – Атлас кластеров мононуклеарных клеток периферической крови, аннотированный на основе анализа экспрессионного профиля пациентов с идиопатическим перикардитом во время обострения и на фоне терапии моноклональными антителами к интерлейкину 1

Оптические методики, направленные на изучение физиологии отдельных клеток всегда были сильной научно-методической стороной института. Так, с помощью методик записи фиксированного мембранного потенциала в сочетании с биофизическими методами моделирования ионных токов были неоднократно получены данные, позволяющие расшифровывать патогенез нарушений ритма и проводимости в сердце человека, патогенную роль мутаций в генах ионных каналов и механизмы нарушения проводимости в нервных клетках. В 2022 году на базе Института молекулярной биологии и генетики была внедрена технология исследования внутриклеточных кальциевых токов и осцилляций с регистрацией динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} методом эпифлуоресцентной прижизненной микроскопии, в том числе и непосредственно на модели *Danio rerio* (Рис. 2). Сочетание данных электрофизиологических методик позволяет в режиме реального времени

отслеживать эффект различных фармакологических агентов на электровозбудимые клетки, а также детектировать изменения внутриклеточного кальциевого сигналинга вследствие различных мутаций в генах ионных каналов и генах структурных и сократительных белков кардиомиоцитов. Данные методики являются абсолютно уникальными для нашей страны и позволят осуществлять работы в области электрофизиологии на высочайшем мировом уровне.

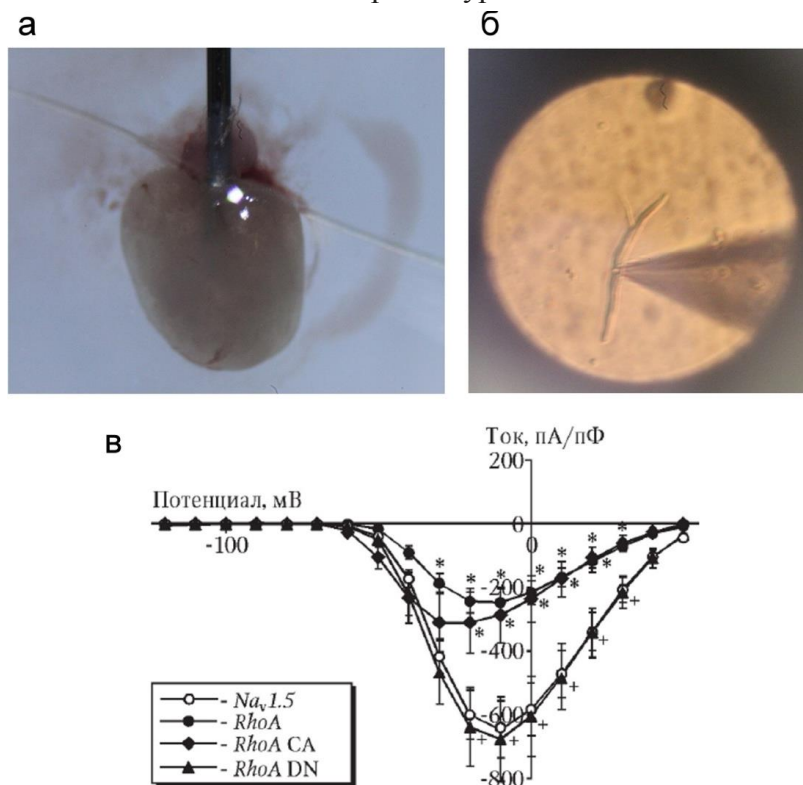


Рисунок 2 – Регистрация натриевого тока на модели кардиомиоцитов *Danio rerio*. а) сердце *Danio rerio*, б) визуализация подведения стеклянного микроэлектрода к изолированному кардиомиоциту рыбы, в) вольтамперная характеристика натриевого тока в кардиомиоцитах *Danio rerio* под влиянием различных форм малой RhoA ГТФазы

Стремительно развивающимся направлением работы Института является изучение роли внеклеточных микрочастиц (экзосом и микровезикул) в регуляции клеточного ответа на ишемию, воспаление, метаболические сдвиги и повреждение (Рис. 3).

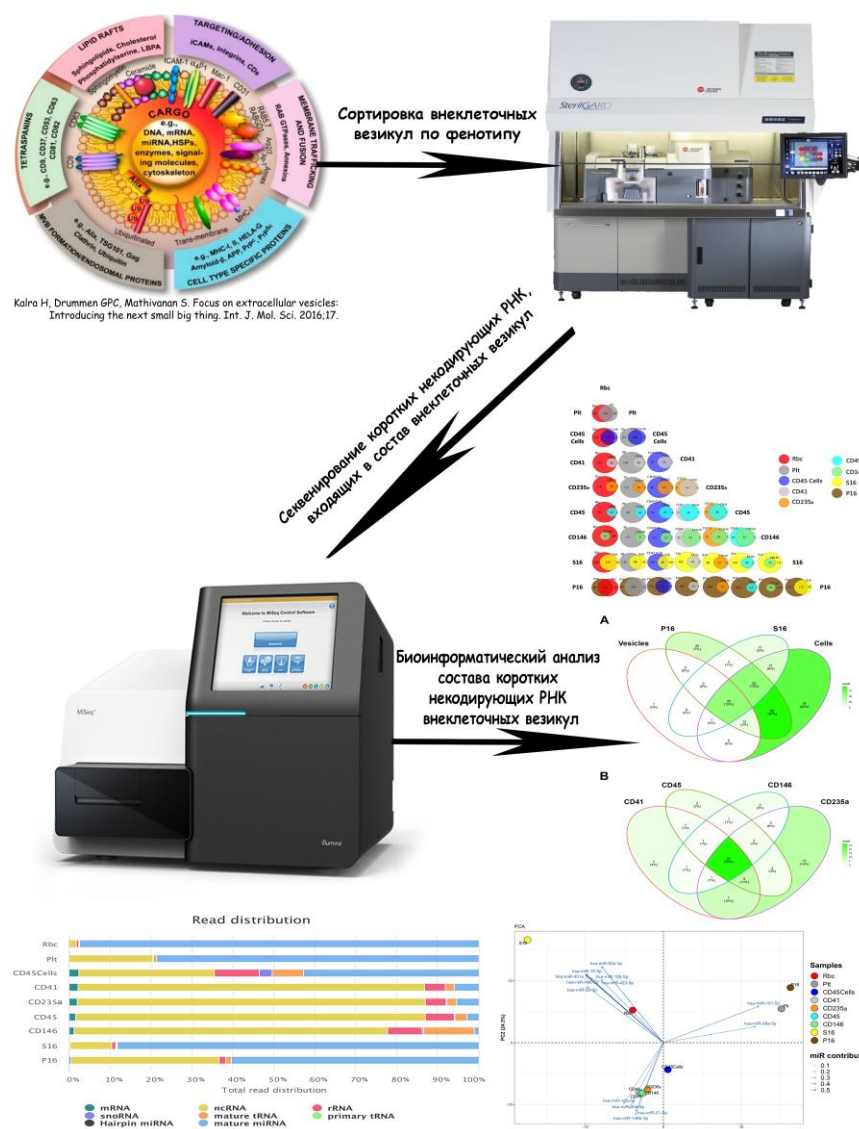


Рисунок 3 – Секвенирование коротких некодирующих РНК, содержащихся в отсортированных субпопуляциях внеклеточных везикул плазмы крови

Продолжаются работы по изучению спектра, протеомного, метаболомного и транскриптомного состава микропузырьков при различных системных воспалительных реакциях, в частности, при операциях искусственного кровообращения, при реакции отторжения трансплантата при органной трансплантации и трансплантации костного мозга и многих других патологических состояниях.

В 2022 году на базе лаборатории биохимии, а также вновь созданной в структуре НЦМУ лаборатории метаболомного профилирования активно проводились исследования спинномозговой жидкости и крови, исследование липидомного профиля и белковой структуры генно-модифицированных клеточных линий.

Огромный пласт работ был выполнен сотрудниками ИМБГ в рамках проектов

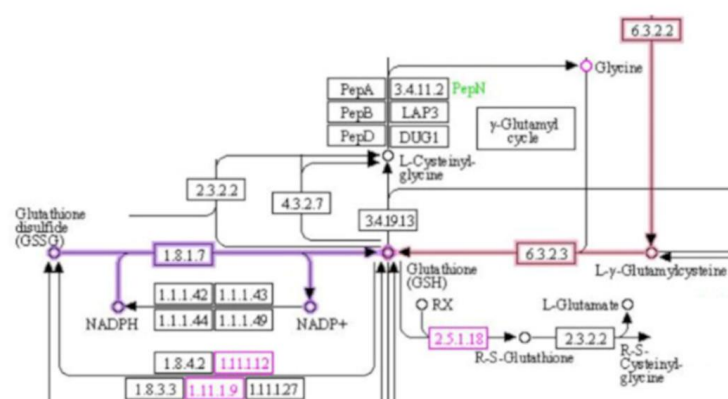
Научного центра мирового уровня «Персонализированная медицина». Сотрудники ИМБГ принимают участия в проектах всех четырех основных направлений деятельности НЦМУ: исследования механизмов патогенеза генетически-обусловленных и малоизученных заболеваний, а также в проектах по популяционной генетике, онкологии и инфекционной патологии. Помимо научной продукции результатом данных работ стали разработанные и внедренные в клиническую практику диагностические панели для определения генетических причин наследственной гиперхолестеринемии, врожденных пороков развития, гипертрофической кардиомиопатии, редкой наследственной патологии. С применением разработанных панелей был описан редкий случай генетически-детерминированной фибрилляции предсердий (ФП) у пациента 17 лет, ассоциированный с вариантом в гене *SCN10A*. Также с использованием этих панелей впервые описаны генетические причины, приводящие к развитию обструктивной формы ГКМП с необходимостью проведения миоэктомии, а также описан спектр генетических причин ГКМП с дебютом заболевания до года. Описаны новые редкие формы ГКМП вследствие мутаций в несаркомерных генах и созданы линии индуцированных плюрипотентных клеток, несущие данные мутации. С учетом появления новых таргетных препаратов для лечения ГКМП (мевакамтен), а также попыток разработки генотерапевтических препаратов, корригирующих дисфункцию структуры саркомера (восстановление экспрессии гена *MYBPC3*), определение генетического спектра пациентов, направляемых на хирургическую коррекцию ГКМП является крайне актуальным для оптимального, малоинвазивного и безопасного метода терапии.

Благодаря активно ведущейся на протяжении нескольких лет работе в области прогениторных клеток в 2022 г. был создан и зарегистрирован ЦКП «Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки и их направленная дифференцировка». С применением подходов репрограммирования были созданы более 10 клеточных линий, в том числе клеточная модель для изучения молекулярного патогенеза ламинопатий, линия, несущая патогенные варианты в гене *TRIM63*, гене *ALPK3* и гене *RBM20*. С использованием данных линий было показано влияние патогенных вариантов в гене ламина А (*LMNA*) на функцию ионных каналов (натриевого, кальциевого) и пути экспрессии факторов дифференцировки и кардиогенных факторов. Планируется дальнейшая характеристика данных линии (кардиогенно-дифференцированных кардиомиоцитов) для расшифровки механизмов молекулярного патогенеза редких и злокачественно текущих форм кардиомиопатий.

Реализуются три образовательных программы «Клинические, генетические и биоинформатические подходы к диагностике редких и генетически-детерминированных заболеваний»; «Современные представления о патомеханизме сосудистого воспаления и подходах к его терапии»; «От медицинской генетики к геной терапии: современные возможности в клинике и эксперименте».

Исследование патогенеза ламинопатий является одной из ключевых тематик института на протяжении многих лет. Мутации в гене ламина А/С вызывают развитие ряда тяжелых заболеваний, таких как кардиомиопатии, миодистрофии, семейные формы липодистрофий и прогерия. Ядерные ламины являются основными белками ядерной оболочки и обеспечивают прочность ядерной мембраны клетки и взаимодействие внеядерных структур с компонентами ядра клетки. В 2022 году исследования в данной области включали в себя идентификацию новых мутаций и клинических фенотипов, создание линий иПСК, характеристику экспрессионного профиля кардиомиоцитов и миоцитов в процессе их направленной дифференцировки из иПСК и прогениторных миогенных клеток, влияние мутаций в гене ламина на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов и функцию ионных каналов,

эффект мутаций в гене *LMNA* на архитектуру ядра и динамику хроматиновых субдоменов, а также исследование динамики экспрессионного профиля в формате single cell sequencing. Так, нами было показано, что КМЦ, несущие мутацию *LMNA* R249Q, характеризуются измененным профилем экспрессии кардиоспецифичных маркеров (*ISL1*, *GATA4*, *MEF2C*, *MYH7*, *ACTN2*, *FLNC*, *SCN5A*) на разных стадиях дифференцировки, в частности, снижением уровня экспрессии гена потенциалзависимого натриевого канала *SCN5A* (рисунок 38), а также измененными электрофизиологическими и кинетическими свойствами самого сердечного натриевого канала Nav 1.5. В дополнение, был выполнен комплексный анализ транскриптома и сети метаболических взаимодействий в трансгенных миобластах экспрессирующих WT и патогенный (*LMNA* R482L) варианты. Биоинформатический анализ полученных данных выявил *LMNA* R482L – специфичный метаболический модуль, непосредственно связанный с системой регуляции баланса окисленного и восстановленного глутатиона (GSH/GSSG), что хорошо согласуется со значимым повышением уровня активных форм кислорода (ROS) в миобластах, экспрессирующих патогенный вариант *LMNA*. Полученные данные позволяют предполагать, что препараты, корректирующие окислительно-восстановительный статус скелетной мускулатуры и поддерживающие механизмы клеточной антиоксидантной защиты, могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для стабилизации метаболизма скелетной мускулатуры в данной группе пациентов (Рис. 4).



Уровень ROS в миобластах

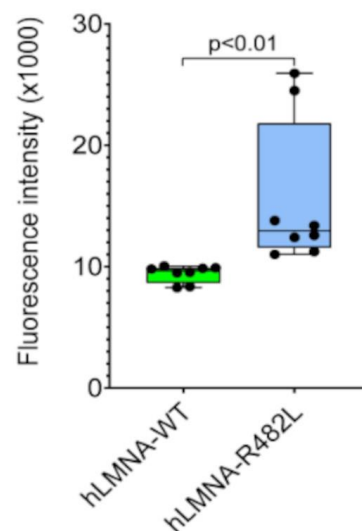


Рисунок 4 – Метаболические сдвиги, вызванные мутациями в гене *LMNA*. Левая панель: фрагмент сети метаболических взаимодействий, определяющих регуляцию глутатиона. Цветом выделены потенциальные терапевтические мишени: фрагменты, активированные в генетически модифицированных *LMNA* R482L миобластах. Правая панель: Общая клеточная концентрация ROS существенно повышена в миотрубках C2C12, экспрессирующих патологический вариант гена ламина hLMNA-R482L.

Ранее в рамках реализации проекта нами были разработаны и успешно внедрены в клиническую и исследовательскую практику Центра Алмазова несколько целевых панелей генов для высокопроизводительного секвенирования различных редких групп пациентов. В этом году, с использованием таргетной панели генов, ассоциированных с несколькими малоизученными наследственными заболеваниями (250 генов), определен ряд патогенных вариантов и редких вариантов неизвестной клинической значимости у детей с болезнью Гиршпрунга и неонатальным холестазом. В частности, обнаружены: вариант NM_020975.6:c.1946C>T (p.Ser649Leu) в гене *RET* (болезнь Гиршпрунга с длинной зоной аганглиоза); вариант NM_020975.6:c.89A>G (p.Tyr30Cys) в гене *RET* (тотальная форма болезни Гиршпрунга, семейная форма – у отца также болезнь Гиршпрунга); вариант NM_000168.6:c.2649_2671dup (p.Val891GlyfsTer7) в гене *GLI3* (болезнь Гиршпрунга в структуре МВПП – атрезия прямой кишки, удвоение матки, Sp.bifida, полисиндактилия), вариант NM_024408.4:c.6839C>T (p.Pro2280Leu) в гене *NOTCH2* (с-м неонатального холстаза, ВПС – аномалия Тауссинг-Бинг). Идентифицированы новые генетические варианты, ассоциированные с врождёнными пороками сердца, дыхательной системы, с множественными пороками развития и редкими генетическими синдромами, доказана функциональная значимость выявленных мутаций. Также был охарактеризован спектр новых или ранее описанных в других популяциях патогенных и вероятно-патогенных вариантов в генах, ответственных за сборку, структуру и функцию подвижных цилий (ресничек), при этом в основном обнаружены гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты (*DNAH5*, *CFAP300*, *LRRC6*, *ZMYND10*, *ODAD4*, *HYDIN*, *DNAH11*). Для уточнения клинической значимости новых описанных генетических вариантов были проведены дополнительные функциональные молекулярные исследования с использованием браш-биопсий реснитчатого эпителия носовой полости пациентов (Рис. 5).

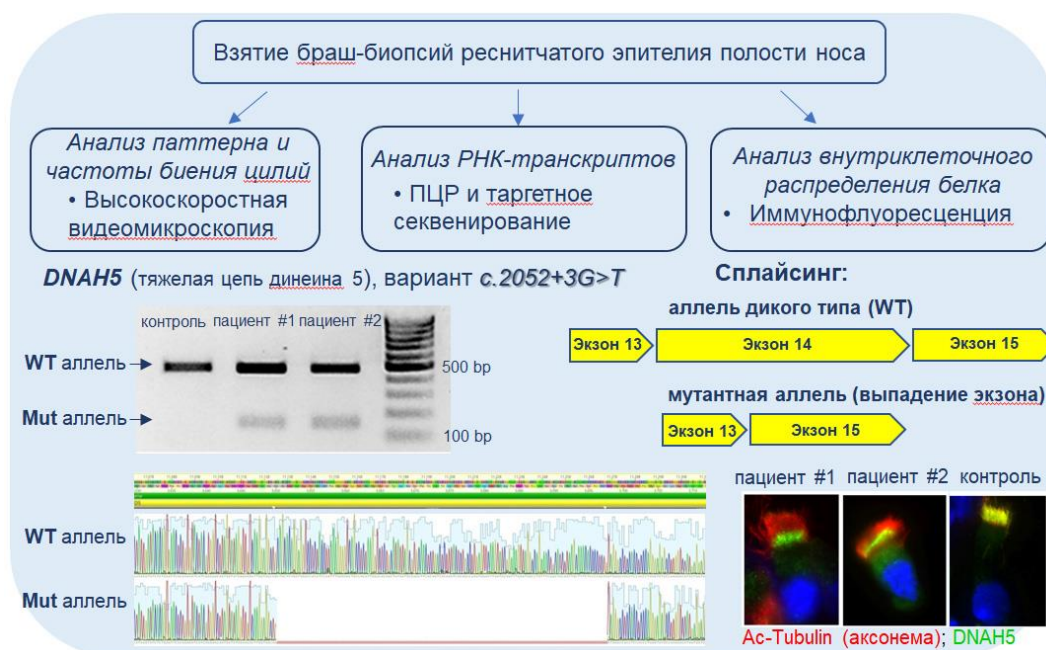


Рисунок 5 – Функциональные молекулярно-клеточные исследования новых обнаруженных вариантов в генах подвижных цилий

Так, результаты таргетного РНК-секвенирования и иммунофлуоресцентного анализа подтвердили, что выявленные варианты в цилиарных генах *DNAH5* и *HYDIN* приводят к нарушению сплайсинга первичных РНК-транскриптов.

Залогом успешной и результативной работы лабораторий Института молекулярной биологии и генетики является тесное сотрудничество исследователей с врачами-клиницистами, представителями технических и информационных специальностей, совместная работа над значимыми медико-биологическими задачами, активное участие в клиническом процессе, реализация диагностической работы в области лабораторной генетики и активное участие в образовательном процессе. Данный командный подход позволил достигнуть значимых научных результатов, высокорейтинговых научных публикаций и сформировать перспективные и актуальные направления научной деятельности в области фундаментальной медицины.

В 2022 сотрудники ИМБГ принимали участие в реализации следующих тем Государственного задания:

№ 121031000355-5 «Тестирование эффектов разных режимов периодической пневматической компрессии для лечения хронической ишемии нижних конечностей». Руководитель Крутиков А.Н.

Целью данного научного проекта является исследование эффектов применения метода периодической пневматической компрессии для лечения хронических окклюзирующих заболеваний артерий конечностей. Периодическая пневматическая компрессия выполнялась с помощью аппарата, разработанного сотрудниками нашего Центра. Оценка эффективности вмешательства проводилась по показателям, характеризующим микроциркуляцию (транскутанная оксиметрия), перфузию конечности (лодыжечное давление) и время безболевой ходьбы.



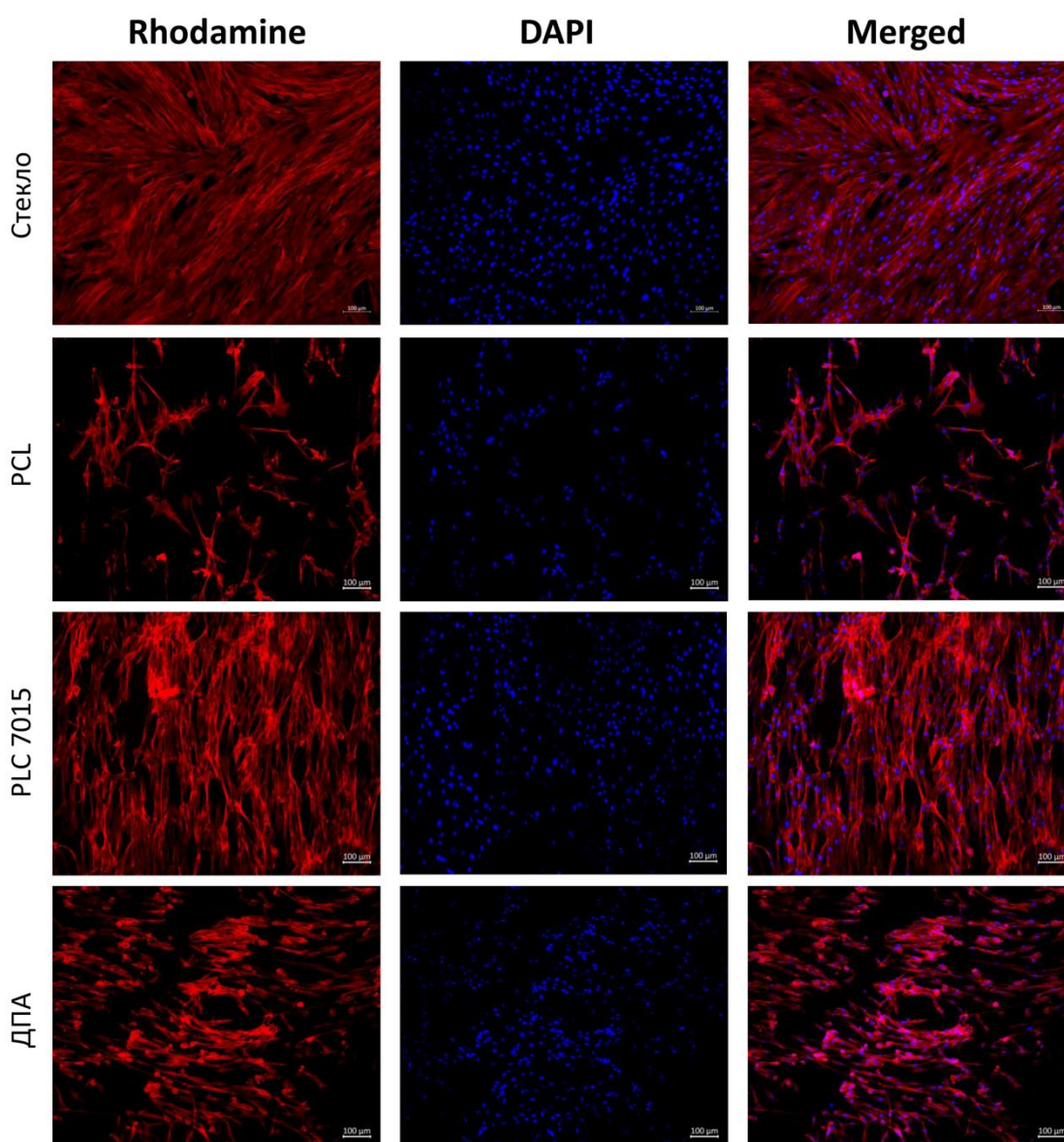
Внешний вид аппарата для ППК с манжетами для стопы и голени

№ 121031100300-4 «Тканеинженерные биоматериалы, стимулирующие регенеративный потенциал тканей за счет улучшенной пространственной архитектуры и сниженного воспалительного ответа». Руководитель Головкин А.С.

Объектом исследования в данном научном проекте являются образцы скаффолдов из биodeградируемых полимеров, изготовленных методом

электроспиннинга коллегами из Томского Государственного Университета. С помощью тестов *in vitro* с мезенхимными стволовыми клетками человека будет проведена сравнительная оценка адгезионных свойств биополимерных скаффолдов, изготовленных из поликапролактона, полимолочной кислоты, их смесей и сополимеров методом электроспиннинга. В 2021 было показано, что наилучшими адгезионными свойствами в экспериментах с мезенхимальными стволовыми клетками человека обладали биodeградируемые полимеры из поликапролактона и сополимера поликапролактона и полимолочной кислоты с добавлением полигликолевой кислоты (PCL PGS, PLC7015 PGS).

Полученные результаты могут стать обоснованием для направленного улучшения биосовместимых свойств скаффолдов из биodeградируемых полимеров.



МСК, адгезированные на поверхности стекол и образцов. Окраска фибриллярного актина цитоскелета клеток с визуализацией флуорохрома по каналу Rhodamine, окраска ядер клеток DAPI, совмещенное двухканальное изображение. Увеличение x100

Также в 2022 году проводилась работа над следующими грантами РФФ:

№ 22-15-0186-П «Структурно-молекулярные механизмы дисфункции канала Nav1.5 в миокарде». Руководитель проекта Жоров Б.С.

№ 20-15-00271 «Роль цитоскелетных и Z-диск ассоциированных белков в патогенезе заболеваний миокарда и скелетной мускулатуры». Руководитель проекта Костарева А.А.

№ 19-75-20076 «Молекулярные основы участия субпопуляций внеклеточных везикул в развитии системного воспалительного ответа, инициированного повреждением элементов сердечно-сосудистой системы». Руководитель проекта Головкин А.С.

Ключевые публикации сотрудников ИМБГ 2022 года:

1. Generation of iPSC line FAMRCi010-A from patient with restrictive cardiomyopathy carrying genetic variant FLNC p.Gly2011Arg. Kseniya Perepelina, Aleksandr Khudiakov, Nataliia Rodina, Aleksandr Boytsov, Tatiana Vavilova, Anna Zlotina, Polina Sokolnikova, Anna Kostareva//Stem Cell Research., 2022 doi: 10.1016/j.scr.2021.102639, IF Scopus 1,835, ИЦМУ №075-15-2020-901 Шляхто Е.В.
2. Generation of iPSC line (FAMRCi009-A) from patient with familial progressive cardiac conduction disorder carrying genetic variant FLNC p.Val2264Met. Nataliia Rodina, Aleksandr Khudiakov, Kseniya Perepelina, Aleksey Muravyev, Aleksandr Boytsov, Anna Zlotina, Polina Sokolnikova, Anna Kostareva//Stem Cell Research., 2022 doi: 10.1016/j.scr.2021.102640, IF Scopus 1,835, Грант РФФ №20-15-00271 от 20.05.2020 Костарева А.А.
3. Case report: two new cases of autosomal-recessive hypertrophic cardiomyopathy associated with TRIM63-compound heterozygous variant. Andreeva Sofiya, Chumakova Olga, Karelkina Elena, Lebedeva Viktoriya, Lubimtseva Tamara, Semenov Andrey, Nikitin Alexey, Speshilov Gleb, Kozyreva Alexandra, Sokolnikova Polina, Zhuk Sergey, Fomicheva Yuliya, Moiseeva Olga, Kostareva Anna//Frontiers in genetics., 2022 doi: 10.3389/FGENE.2022.743472, IF Scopus 4.274, IF WOS 4,599, ИЦМУ №075-15-2020-901 Шляхто Е.В.
4. Characterization of the novel heterozygous SCN5A genetic variant Y739D associated with Brugada syndrome. Anastasia K. Zaytseva, Artem M. Kiselev, Alexander S. Boitsov, Yulia V. Fomicheva, Georgii S. Pavlov, Boris S. Zhorov, Anna A. Kostareva//Biochemistry and Biophysics Reports., 2022 doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101249, IF Scopus 3,01, ИЦМУ №075-15-2020-901 Шляхто Е.В.
5. Case report: loss-of-function ABCC9 genetic variant associated with ventricular fibrillation. Anastasia K. Zaytseva, Tatyana E. Tulintseva, Yulya V. Fomicheva, Valeria B. Mikhailova1, Tatiana V. Treshkur, Anna A. Kostareva// Frontiers in genetics., 2022 doi.org/10.3389/fgene.2022.718853, IF Scopus 4.274, IF WOS 4,599, ИЦМУ №075-15-2020-901 Шляхто Е.В.
6. Relationship between the levels of lncRNA H19 in plasma and different adipose tissue depots with patients' response to bariatric surgery. Artemyeva M.S., Vasileva L.B.,

Ma Y., Kondratov K.A., Fedorov A.V., Kostareva A.A., Lapshina S.E., Anopova A.D., Likhonosov N.P., Neymark A.E., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V.// *Life.*, 2022 doi.org/10.3390/life12050633, IF Scopus 3,778, IF WOS 3,251, ИЦМУ №075-15-2020-901 Шляхто Е.В.

7. Application of machine learning methods to analyze occurrence and clinical features of ascending aortic dilatation in patients with and without bicuspid aortic valve. Irtyuga O, Kopanitsa G, Kostareva A, Metsker O, Uspensky V, Gordeev M, Faggian G, Sefieva G, Derevitskii I, Malashicheva A, Shlyakhto E.// *Journal of Personalized Medicine.*, 2022 doi.org/10.3390/jpm12050794, IF Scopus 4,945, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
8. A study of the genomic variations associated with autistic spectrum disorders in a russian cohort of patients using whole-exome sequencing. Gibitova E.A., Dobrynin P.V., Pomerantseva E.A., Musatova E.V., Kostareva A., Evsyukov I., Rychkov S.Y., Zhukova O.V., Naumova O.Y., Grigorenko E.L.// *Genes.*, 2022 doi.org/10.3390/genes13050920, IF Scopus 3,868, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
9. LMNA mutation leads to cardiac sodium channel dysfunction in the Emery-Dreifuss muscular dystrophy patient. Perepelina K., Zaytseva A., Khudiakov A., Neganova I., Vasichkina E., Malashicheva A., Kostareva A.// *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*, 2022 doi.org/10.3389/fcvm.2022.932956, IF Scopus 8,2, IF WOS 5,846, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
10. Transient neurochemical features of the perigeniculate neurons during early postnatal development of the cat. Merkulyeva N., Mikhalkin A., Kostareva A., Vavilova T.// *Journal of Comparative Neurology.*, 2022 doi.org/10.1002/cne.25402, IF WOS 3,028
11. SGLT2 inhibitor empagliflozin modulates ion channels in adult zebrafish heart. Karpushev A.V., Mikhailova V.B., Klimenko E.S., Kulikov A.N., Ivkin D.Y., Kaschina E., Okovityi S.V.// *International Journal of Molecular Sciences.*, 2022 doi.org/10.3390/ijms23179559, IF Scopus 5,542, IF WOS 6,208, Грант РФФ №22-15-00186 от 18.05.2022 Жоров Б.С.
12. Dysregulated immune responses in SARS-CoV-2 infected patients: a comprehensive overview. Kudryavtsev I., Rubinstein A., Golovkin A., Kalinina O., Vasilyev K., Rudenko L., Isakova-Sivak I.// *Viruses.*, 2022 doi.org/10.3390/v14051082, IF Scopus 6,6, IF WOS 5,818
13. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study. Karonova T.L., Golovatyuk K.A., Kudryavtsev I.V., Chernikova A.T., Mikhaylova A.A., Aquino A.D., Lagutina D.I., Zaikova E.K., Kalinina O.V., Golovkin A.S., Grant W.B., Shlyakhto E.V.// *Nutrients.*, 2022 doi.org/10.3390/nu14132602, IF Scopus 7,9, IF WOS 6,706, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
14. Cytokine storm signature in patients with moderate and severe COVID-19. Kalinina O., Golovkin A., Zaikova E., Aquino A., Bezrukikh V., Melnik O., Vasilieva E., Karonova T., Kudryavtsev I., Shlyakhto E.// *International Journal of Molecular Sciences.*, 2022 doi.org/10.3390/ijms23168879, IF Scopus 5,542, IF WOS 6,208, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
15. Biophysical characterization and cytocompatibility of cellulose cryogels reinforced with chitin nanowhiskers. Tyshkunova I.V., Gofman I.V., Chukhchin D.G., Malkov A.V., Mishanin A.I., Golovkin A.S., Pavlova E.N., Poshina D.N., Skorik Y.A.// *Polymers.*, 2022 doi.org/10.3390/polym14132694, IF WOS 4,967, Грант РФФИ (project 19-33-60014)

16. Vitamin D status and immune response in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. Karonova T.L., Kudryavtsev I.V., Golovatyuk K.A., Aquino A.D., Kalinina O.V., Chernikova A.T., Zaikova E.K., Lebedev D.A., Bykova E.S., Golovkin A.S., Shlyakhto E.// *Pharmaceuticals*, 2022 doi.org/10.3390/ph15030305, IF Scopus 4, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
17. Cultured myoblasts derived from rat soleus muscle show altered regulation of proliferation and myogenesis during the course of mechanical unloading. Komarova M.Y., Rozhkov S.V., Ivanova O.A., Turtikova O.V., Mirzoev T.M., Dmitrieva R.I., Shenkman B.S., Vilchinskaya N.A.// *International Journal of Molecular Sciences*, 2022 doi.org/10.3390/ijms23169150, IF Scopus 5,542, IF WOS 6,208, Грант РФФИ № 20-75-10080
18. Mechanisms of regenerative potential activation in cardiac mesenchymal cells. Docshin P.M., Karpov A.A., Mametov M.V., Ivkin D.Y., Kostareva A.A., Malashicheva A.B.// *Biomedicines*, 2022 doi.org/ 10.3390/biomedicines10061283, IF Scopus 3, Грант РФФИ № 20-015-00574\22 от 30.03.2022 Малашичева А.Б.
19. Rare clinical phenotype of flaminopathy presenting as restrictive cardiomyopathy and myopathy in childhood. Muravyev A., Vershinina T., Tesner P., Sjoberg G., Fomicheva Yu., Čajbiková Novak N., Kozyreva A., Zhuk S., Mamaeva E., Tarnovskaya S., Jornholt J., Sokolnikova P., Pervunina T., Vasichkina E., Sejersen T., Kostareva A.// *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2022 doi.org/10.1186/s13023-022-02477-5, IF WOS 4,303, Грант РФФИ №20-15-00271 от 20.05.2020 Костарева А.А.
20. Pyrethroids in an alphafold2 model of the insect sodium channel. Zhorov Boris S., Dong Ke.// *Insects*, 2022 doi.org/10.3390/insects13080745, IF WOS 3,139, Грант РФФИ №22-15-00186 от 18.05.2022 Жоров Б.С.
21. A case study of supernormal vascular aging in Leningrad Siege survivors. Rotar O., Boyarinova M., Moguchaya E., Tolkunova K., Kolosov N., Rezapova V., Freylikhman O., Usoltsev D., Melnik O., Sergushichev A., Solntsev V., Kostareva A., Dubinina E., Voortman T., Stevens C., Daly MJ., Konradi A., Shlyakhto E., Artomov M.// *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022 doi.org/10.3389/fcvm.2022.843439, IF Scopus 8,2 IF WOS 5,846, ИЦМУ №075-15-2022-301 Шляхто Е.В.
22. Small Non-Coding RNA Profiles of Sorted Plasma Extracellular Vesicles: Technical Approach. Kalinina O.V., Khudiakov A.A., Panshin D.D., Nikitin Y.V., Ivanov A.M., Kostareva A.A., Golovkin A.S.// *J Evol Biochem Physiol*. 2022 Nov 22;58(6):1847–64. Doi: 10.1134/S0022093022060151. IF WoS 1,621, Грант РФФИ №19-75-20076 Головкин А.С.