

© Геворкян Н.М., 2023

УДК 616-092

Геворкян Н.М.

Повышение эффективности терапии стволовыми клетками при содействии суммарных РНК лимфоцитов здоровых доноров

ФГБНУ «НИИ биомедицины им. В.Н. Ореховича» РАН,
119121, Москва, Россия, ул. Погодинская, д. 10

Очевидно, что в организме стволовые клетки нуждаются в особо жесткой регуляции их активности со стороны интегральных систем. Из представленного ранее анализа клеточной основы патогенеза самых разных заболеваний, его взаимосвязи с нарушениями регуляторной функции Т-лимфоцитов, следует, что в условиях патологии всегда имеют место функциональные нарушения в ряду контролирующих гомеостаз морфогенетических репаративных Т-лимфоцитов. Ранее на разных экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* были получены качественные и количественные доказательства того, что препараты суммарной РНК лимфоцитов селезенки, тимуса или периферической крови обладают регуляторными свойствами, соответствующими свойствам самих лимфоцитов, проявляемым в восстановительных процессах при разнообразных нарушениях в органах и тканях. И показано, что препарат суммарной РНК аллогенных или ксеногенных лимфоцитов здоровых особей способствует «репрограммированию» лимфоцитов реципиента, их нормализации и, соответственно, восстановлению нарушенных функций у подопытных животных. В этой связи, с целью повышения эффективности восстановления нарушенных функций той или иной органной системы, здесь предлагается предварять введение стволовых клеток введением суммарных РНК лимфоидных клеток здоровых доноров.

Ключевые слова: регенерация; лимфоидные клетки; репаративные Т-лимфоциты; экзогенная суммарная РНК; репрограммирование *in vivo*; профилактика старения

Для цитирования: Геворкян Н.М. Повышение эффективности терапии стволовыми клетками при содействии суммарных РНК лимфоцитов здоровых доноров. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(3): 124–136.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.124-136

Участие автора: подбор и анализ материалов; написание и редактирование статьи – Геворкян Н.М.

Для корреспонденции: Геворкян Нина Михайловна, e-mail: gevorkiann@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122022800499–5). (ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.06.2023

Принята к печати 12.07.2023

Опубликована 20.09.2023

Gevorkyan N.M.

Enhancing the effect of stem cell therapy by healthy donor total lymphocyte RNA support

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,
Pogodinskaya St. 10, Moscow 119121, Russian Federation

It is obvious that stem cells in the body require particularly strict regulation of their activity by integral systems. Previous analysis of the cellular pathogenesis of various diseases and its relationship with disorders of the T-lymphocyte regulation showed that, in pathological conditions, there are always functional disorders in a series of morphogenetic reparative T-lymphocytes that control the homeostasis. Previously, *in vivo* and *in vitro* experiments have provided qualitative and quantitative evidence that regulatory properties of total RNA from the spleen, thymus or peripheral blood lymphocytes are consistent with the properties of the lymphocytes themselves, and these properties are manifested in recovery processes of organs and tissues. It has also been shown that preparations of total RNA from allogeneic or xenogeneic lymphocytes of a healthy donor contribute to the “reprogramming” of the recipient’s lymphocytes, their normalization, and, thus, the restoration of impaired functions in experimental animals. Accordingly, we suggest to precede the administration of stem cells by the administration of total RNA from lymphoid cells of healthy donors to enhance the recovery of disordered functions of a specific organ system.

Keywords: regeneration; lymphoid cells; reparative T-lymphocytes; exogenic total RNA; *in vivo* reprogramming; aging prevention

For citation: Gevorkyan N.M. Enhancing the effect of stem cell therapy by healthy donor total lymphocyte RNA support. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(3): 124–136. (in Russian)

Author's contribution: concept and design, collection and processing of material, text writing and editing – Gevorkyan N.M.

For correspondence: *Nina M. Gevorkyan*, researcher, laboratory for protein biosynthesis of «V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry», Pogodinskaya St. 10, Moscow, 119121, Russian Federation, e-mail: gevorkiann@yandex.ru

Information about the author:

Gevorkyan N.M., <https://orcid.org/0000-0002-0386-4010>

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Financing. This work was done in the framework of the Russian Federation fundamental research Program for the long-term period for 2021–2030 (№ 122022800499–5).

Received 25.06.2023

Accepted 12.07.2023

Published 20.09.2023

Введение

Стремительное развитие терапии с использованием генетически модифицированных клеток, генных и тканеинженерных технологий с целью усовершенствования способов восстановления органов и тканей, поистине, ошеломляюще. При этом самыми перспективными в регенеративной медицине в настоящее время считаются способы, связанные с использованием стволовых клеток, их перепрограммированием *in vitro*, созданием уникальных конструкций на их основе. Положительные эффекты, вызванные стволовыми клетками, отражены в большом количестве публикаций, при этом опыт клинического применения стволовых клеток весьма разнообразен: от значительного улучшения состояния больных до полного отсутствия эффекта или его сопоставимости с традиционными способами лечения. Но в целом бесспорно по меньшей мере то, что, способствуя повышению адаптивных возможностей организма, стволовые клетки достоверно повышают общую выживаемость пациентов при острых угрожающих жизни состояниях [1]. То есть, несмотря на обнадеживающие прорывы в области регенеративной медицины, связанные с применением стволовых клеток, повышение эффективности восстановительных процессов по-прежнему остается приоритетной задачей.

Одна из развиваемых в настоящее время стратегий связана с изучением эффектов комплексного воздействия различных факторов, продуцируемых стволовыми клетками [2] и индуцируемых в тканях той или иной органной системы в период регенерации, с целью коррекции с их помощью происходящих в организме процессов [3]. Однако, если учесть многочисленность таких факторов, продуцируемых *in vivo*, и динамичность их транзитного появления на той или иной стадии восстановительного процесса, а также то, что поиск и тестирование их эффективности в основном осуществляют *in vitro*, выбор искусственного, но во всех

отношениях оптимального состава потребует длительного периода комбинаторики и клинических испытаний. Другой подход связывают с перспективой открытия возможных аутоантигенов и их сочетаний, способных индуцировать адаптивный иммунный ответ, например при мышечных дистрофиях, с целью создания новых терапевтических средств формирования благоприятного окружения мышечным сателлитным клеткам для реализации процессов дифференцировки и регенерации при повреждениях мышц [4].

Наряду с этим в последние 2 десятилетия в зарубежных публикациях стали все больше внимания уделять иммуноопосредованной стратегии повышения эффективности регенеративных процессов на основе системы специфических популяций Т-лимфоцитов [4–7]. На существенную роль воспаления, а значит, и активного участия иммунной системы в репаративных процессах стали обращать внимание, в частности, в связи с наблюдением, что применение ингибирующих иммунный ответ факторов сопровождается ослаблением также и репаративных процессов [8] и что для осуществления полноценной регенерации необходимо своевременное разрешение процесса воспаления [5, 9]. При этом удивление и досаду вызывает тот факт, что хотя в нашей стране, начиная с 1968 года, в многочисленных публикациях подробно освещалось открытие и многостороннее обоснование регуляторной роли Т-лимфоцитов в процессах регенерации: способности этих клеток при их адаптивном переносе воспроизводить у интактного реципиента любую стадию регенерационного процесса, происходящего в организме донора, то есть осуществлять регуляцию пролиферации и/или дифференцировки клеток тканей того или иного органа [10–15] – все то, что могло бы на десятилетия ускорить развитие регенеративной медицины – не было учтено!

В настоящее время стволовые клетки широко применяются в экспериментальной медицине в обла-

сти неврологии, кардиологии, гематологии, травматологии, дерматологии, хирургии. Так, эффективная доставка мезенхимных стромальных клеток (МСК) в поврежденные области центральной нервной системы может быть решающим фактором, определяющим результативность терапии. МСК, трансплантированные внутриартериально, способны заселять периваскулярное пространство, составную часть нервно-сосудистого узла, что может способствовать замене поврежденных перicyтов, критического элемента, участвующего в восстановлении функции ЦНС. Однако показано [16], что после трансплантации эти клетки оставались внутри сосудистого просвета в течение первых 2 дней, после чего лишь часть этих клеток обнаруживалась в периваскулярном пространстве в области повреждения, и наблюдалось выведение пересаженных клеток из церебральных сосудов в результате иммунной атаки хозяина. Причем *in vitro* гомогенат из поврежденного мозга активно ингибировал миграцию МСК костного мозга человека, подтверждая неполную экстравазацию, наблюдаемую *in vivo* [16]. В 2021 г. Е.В. Парфёнова на Заседании президиума РАН обратила внимание участников на «абсолютно круциальную проблему для клеточной терапии: *выживаемость* клеток после трансплантации, так как это определяет её эффективность. Независимо от способа трансплантации клеток, введения интрамиокардиально или в коронарные сосуды, количество введенных клеток уже через день падает в несколько раз, а через неделю остаются лишь единичные проценты. Между тем, эффективность клеточной терапии инфаркта напрямую зависит от того, какое количество жизнеспособных клеток задерживается в миокарде». (Портал «Научная Россия», <https://scientificrussia.ru/articles/elena-parfyonova-o-probleme-kletochnoj-terapii>). Здесь предлагается подход к решению этой проблемы с использованием препаратов суммарной РНК лимфоцитов и/или стволовых клеток здоровых доноров.

T-лимфоциты как основа регенераторных и патологических процессов. В настоящее время развитие концепции стволовых клеток и связанных с этим современных технологий привело к абсолютизации роли этих клеток в процессах регенерации, хотя и очевидно, что именно стволовые клетки нуждаются в особо жесткой регуляции их активности со стороны интегральных систем организма. В этой же связи, и абсолютизация «регуляторной функции МСК, их критической роли в регуляции процессов заживления тканей» [17] также преувеличена, поскольку давно уже установлена, а позже подтверждена, выраженная зависимость дифференцировки и функциональной актив-

ности стволовых кроветворных клеток (СКК) [18–20] и МСК от воздействия Т-лимфоцитов [21–23], то есть обоснована принципиальная возможность целенаправленной регуляции Т-лимфоцитами функций стволовых и стромальных клеток в процессах регенерации самых разных органов и тканей [4, 7, 24–30]. Хотя понятие «иммунитет» обычно ассоциируется с защитной функцией иммунной системы, предохраняющей от чужеродных внешних воздействий, однако процессы роста, развития, физиологической и репаративной регенерации, также находящиеся под контролем иммунной системы и осуществляемые морфогенетическими Т-лимфоцитами, являются первичными по существу. Так, очевидно, что для управления процессами несинхронной пролиферации разных типов клеток на уровне целого организма, то-есть для осуществления системной регуляции процессов морфогенеза, необходима возможность оперативного влияния на все звенья этих процессов, с целью своевременной тканеспецифической стимуляции или торможения каждого из звеньев [13]. Такие «вожжи» можно получить, по-видимому, только имея в арсенале средств систему вездесущих (в организме млекопитающего каждая десятая клетка – лимфоцит [31]) подвижных клеток, таких как тканеспецифичные клоны морфогенетических хелперных ($CD4^+$) и супрессорных, или цитотоксических, ($CD8^+$) Т-лимфоцитов, обладающих, соответственно, стимулирующей и тормозящей активностями в отношении пролиферации и дифференцировки клеток своей ткани-мишени [24]. Очевидно, что в такой системе клональное нарушение регуляторной функции лимфоцитов приведет к функциональным изменениям их органа-мишени. И в настоящее время все больше исследователей склоняется к тому, что обнаруживаемые при разных нозологических формах функциональные нарушения именно в ряду Т-лимфоцитов, подвижных и наиболее чувствительных к внешним воздействиям представителей оперативной гуморальной подсистемы организма, являются ведущим звеном патогенеза [24]. Так, выявлена патогенетическая роль лимфоцитов в усилении эритропоэза при истинной полицитемии [32], патогенетическая роль Treg при ревматоидном артрите и способность определенных клонов $CD4^+$ -Treg здоровых доноров тормозить некоторые патологические ответы при артритах у человека и в экспериментальных моделях ревматоидного артрита [33]. Показано, что адоптивный перенос Foxp3-Т-лимфоцитов памяти, продуцирующих IL-10, вызывает периферическую иммунотолерантность и может быть эффективен против острой реакции трансплантат-против-хозяина [34],

а активированные Treg-клетки Foxp3⁺CD4⁺ способствуют разрешению воспаления в заживающем миокарде путем индукции дифференцировки макрофагов, связанной с активацией миофибробластов [35]. Полученные у здоровых доноров аллогенные дважды отрицательные Т-лимфоциты CD4⁺CD8⁻ *in vitro* проявляли противолейкемическую активность в отношении клеток большей части больных (36/48) первичным острым миелолейкозом, 9 из которых были резистентны к химиотерапии, и снижали лейкемическую нагрузку *in vivo* [36]. Интересны результаты публикации [37], где показано, что при инфекционном повреждении легких главную роль в восстановлении и поддержании тканей играют Treg, которые отвечают на совсем иные сигналы, нежели Treg, участвующие в подавлении иммунных реакций и воспаления. Это является подтверждением наличия в иммунной системе двух сопряженных подсистем – морфогенетического контроля и иммунного надзора – и свидетельствует о том, что каждая из этих подсистем располагает полным набором обслуживающих ее клеток.

Суммарная РНК лимфоидных клеток как молекулярная основа процессов регенерации и патогенеза. Ранее нами на различных крысиных моделях *in vivo* и *in vitro* было показано, что препараты суммарной РНК, выделенной из лимфоцитов селезенки, тимуса или периферической крови, обладают регуляторными свойствами, адекватными таковым, проявляемым самими лимфоцитами в восстановительных процессах в тканях при разнообразных нарушениях, с сохранением фазовости этих процессов [32, 40, 41]. Для сравнения, морфогенетические эффекты органных РНК ограничены их действием на гомологичные органы и ткани, из которых эти РНК выделены [43, 44], тогда как регуляторное действие лимфоцитов селезенки, тимуса или периферической крови здоровой особи, также как и полученных из них препаратов суммарных РНК, в силу поликлональности морфогенетических Т-лимфоцитов, обеспечивает нормализацию регуляторной функции в отношении пролиферации и дифференцировки клеток любой нуждающейся в этом ткани организма реципиента.

В пользу того, что в восстановительных процессах первична регуляторная роль не стромальных, а именно лимфоидных клеток, свидетельствуют, в частности, данные, полученные нами при решении вопроса о том, оказывает ли суммарная РНК костного мозга (как органа кроветворения, отвечающего на кровопотерю) столь же сильное и ярко выраженное торможение эритропоэза *in vivo* и *in vitro* (в культуре эритробластических островков (ЭО) костного

мозга [20, 45]), как и препараты суммарной РНК лимфоцитов тимуса или селезенки здоровых крыс, на супрессорной стадии восстановления кроветворения (через 96 часов после 2%-й кровопотери) [46]. Выяснилось (см. «Приложение»), что суммарная РНК, выделенная на этой стадии из костного мозга тех же животных, что и РНК лимфоцитов тимуса и селезенки, супрессорного действия на эритропоэз по сравнению с контролем не оказывает, несмотря на наличие в костном мозге достаточного количества МСК [40]! То есть речь идет о направленном митостатическом эффекте подавления кроветворных клеток со стороны иммунной системы (в отличие от действия цитостатиков, которое распространялось бы и на Т-лимфоциты). Здесь очевиден выраженный эффект торможения активности самих кроветворных (стволовых) клеток костного мозга со стороны Т-лимфоцитов тимуса и селезенки, поскольку во всех остальных наших опытах морфогенетический эффект, оказываемый препаратами суммарной РНК костного мозга интактного животного, всегда превосходит таковые, оказываемые препаратами РНК лимфоцитов тимуса и селезенки [40, 47–50].

Нарушениями регуляторной функции Т-лимфоцитов обусловлена также и их патогенетическая роль [24]. Так, на крысиной модели гипопластической бензолной анемии нами продемонстрирована патогенетическая роль *лимфоцитов* больных эритремией [32, 39, 40], которую относят к хроническим неопластическим заболеваниям крови с нарушенными механизмами регуляции пролиферации и дифференцировки *эритроидных* клеток. Показано, что суммарная РНК ксеногенных лимфоцитов периферической крови больного эритремией вызывает активацию эритропоэза у подопытных крыс, вдвое превышающую таковую, оказываемую суммарной РНК из смеси лимфоцитов периферической крови здоровых доноров. Субпопуляционный анализ Т-клеток этого больного выявил у него нарушение соотношения и увеличение содержания Т-лимфоцитов фенотипа CD3⁺CD45⁺CD4⁺ до 62,3% (в норме 31–49%) и Т-лимфоцитов фенотипа CD3⁺CD45⁺CD8⁺ до 35% (в норме 12–30%), а также снижение числа регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ до 3,3% (при норме 5–10%). Изменение регуляторных свойств Т-лимфоцитов больных эритремией (называемой также истинной полицитемией, или плеторой) показано также и другими исследователями [51].

Суммарная клеточная РНК как инструмент для расширения возможностей экспериментальных исследований путем отказа от линейных животных и как

путь к клиническому применению. С помощью препаратов суммарной РНК лимфоцитов тимуса, селезенки или периферической крови можно воспроизвести не только полностью всю последовательность явлений, возникающих в процессе регенерации той или иной ткани, но и любую стадию этого процесса, то есть как фазу стимуляции пролиферации, так и стадию ее торможения, с сопутствующей дифференцировкой клеток регенерирующей ткани. При этом действие суммарных РНК и проявляется быстрее, и эффективность их выше, чем самих клеток, из которых они получены. Так, сравнительный анализ активности клеток костного мозга и препаратов суммарной РНК, выделенной из этих клеток, в отношении регенерации печени показал, что препараты РНК значительно более эффективны в процессах восстановления, чем сами клетки этого центрального лимфоидного органа, способствуя более ранней интенсификации процессов регенерации и обеспечивая более высокие темпы восстановительных процессов: пик митотической активности клеток печени под действием РНК наступает на 2-е сут, а под действием клеток костного мозга — на 3-и сут, при этом первый из них в 2,3 раза выше второго (23,45% и 10,3%, соответственно) [52]. Этот эффект ускорения может быть полезен и в решении указанной выше проблемы *выживаемости* клеток после трансплантации. В этой связи, в ряде случаев можно вместо трансплантации стволовых клеток вводить препарат их суммарной РНК, имеющей еще и главное преимущество: отсутствие аллогенного и ксеногенного ограничений (в отличие от самих клеток) [32, 39, 40, 53, 54]. Это чрезвычайно расширит границы применимости регенераторных свойств лимфоидных, стволовых и прочих соматических клеток, создавая принципиально новые возможности в практической медицине. В качестве самого скромного примера можно привести вынужденный отказ от предложенной ранее идеи о целесообразности лечения состояний, требующих пересадки стволовых кроветворных клеток (СКК), смесью таких клеток от нескольких генетически различающихся доноров — как выяснилось, в такой смеси происходит взаимная инактивация аллогенных СКК и их инактивация лимфоцитами [55].

Руководствуясь той же логикой, то есть тем, что влияние клеток нескольких здоровых доноров повысит вероятность успеха лечения, мы в своих опытах использовали РНК, выделенную из смеси клеток костного мозга и/или РНК из смеси лимфоцитов селезенки или тимуса, полученных от нескольких беспородных белых крыс, а также РНК из смеси лимфоцитов периферической крови от разных доноров. А в ряде опы-

тов вводили крысам препараты РНК из лимфоцитов селезенки, тимуса, костного мозга свиньи, лимфоцитов бычьей селезенки или лимфоцитов периферической крови человека [32, 40, 53, 54]. Все эти препараты на разных крысиных моделях вызывали у животных исключительно положительные лечебные эффекты. Таким образом, использование вместо самих стволовых кроветворных клеток препаратов их суммарной РНК позволит избежать необходимости подбора гистосовместимого донора, а также обойти не только аллогенные, но и ксеногенные ограничения.

Заменяв адоптивный перенос клеток введением их суммарных РНК, можно в большой степени отказаться от выведения линейных животных: кроме того, что получение и поддержание тех или иных линий сопряжено с дополнительными временными и финансовыми потерями, практика близкородственного скрещивания еще более отдаляет таких животных от системы, на которой стоит тестировать те или иные активные соединения в расчете на адекватность эффектов их воздействия на организм человека. Что же касается моделирования заболеваний человека на животных, то и эти модели в большой мере являются условными (возможно, за исключением тех случаев, когда решаются задачи по выяснению генетических причин наследственных заболеваний и способов их устранения), тогда как перенос суммарной РНК лимфоцитов периферической крови больного даст возможность воспроизведения у животного всего комплекса патологических изменений, имеющих место в организме пациента [56, 57], и подбора наиболее адекватного лечения [48].

Более того, выделив из лимфоцитов препараты их суммарных РНК на начальной и поздней стадиях регенерации того или иного органа (для разных органов длительность хелперной и время начала супрессорной фаз разные [11, 15, 41]), можно значительно быстрее и эффективнее осуществлять адресную регуляцию указанных процессов, причем в нужном направлении, к тому же не заботясь о гистосовместимости! Полученные таким образом стимулирующие и тормозящие препараты суммарных РНК лимфоидных клеток являются уникальным средством для направленной регуляции локальных морфогенетических процессов, с помощью которых можно особенно эффективно корректировать недостаточность или избыточность пролиферативного пула клеток любой ткани и в организме, и вне его. Указанные препараты РНК могут служить прежде всего уникальным набором средств для воспроизведения и подробного изучения *in vivo* и *in vitro* всех особенностей и этапов восстановительных процессов, происходящих в разных органах и тканях. Однако для

клинического применения предпочтительны исключительно благоприятные нормализующие эффекты, оказываемые при самых разных нарушениях в организме препаратами суммарных РНК лимфоцитов периферической крови молодых здоровых доноров, а также суммарных РНК тимуса, селезенки и лимфоцитов периферической крови здоровых молодых животных, находящихся под контролем ветеринарной службы. Чрезвычайно эффективны препараты суммарных РНК костного мозга, плаценты и пуповины, которые можно рекомендовать всегда использовать совместно с регуляторными препаратами суммарных РНК селезенки, тимуса или лимфоцитов периферической крови здоровых животных или лимфоцитов человека. Говоря о нормализации нарушенных функций, мы имеем в виду не только эффекты их усиления или ослабления как таковые, но и замечательную способность лимфоцитов здоровых особей (также, как и препаратов их суммарной РНК) стабилизировать показатели в рамках физиологической нормы [39, 40].

Перепрограммирование Т-лимфоцитов *in vivo*

Как правило, клеточные технологии используют стратегию перепрограммирования стволовых клеток *in vitro*, выделения, выращивания и модификации Т-клеток и их рецепторов в искусственных условиях после изъятия этих клеток из организма пациента, а затем возврата в кровяное русло. Однако можно использовать более простой и естественный способ перепрограммирования Т-клеток *in vivo* [56], который проиллюстрирован нами следующим образом. Однократное введение 15–30 мкг/100 г веса тела суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс со стойким аллоксановым диабетом вызывало у интактных животных выраженную гипергликемию [57]. Это однозначно свидетельствует об изменении (перепрограммировании) донорских лимфоцитов, которые, следовательно, также чувствительны к токсическому действию аллоксана. К 21 дню после введения крысам с аллоксановым диабетом препаратов суммарных РНК лимфоидных клеток здоровых особей у этих животных устанавливалась стойкая нормогликемия (перепрограммирование) [57, 48]. Более того, последующее введение суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки этих крыс со стойко нормализовавшимся уровнем глюкозы крови не вызывало ни у одного из интактных животных гипергликемии [57], что очевидно свидетельствует о естественном перепрограммировании лимфоцитов крыс, перенесших аллоксановый диабет.

Описанный подход перепрограммирования стволовых и Т-клеток *in vivo* имеет ряд очень ценных пре-

имуществ, обеспечивающих их клиническое применение. Прежде всего, он не требует подбора гистосовместимых донорских клеток и вовсе не ограничен ни стволовыми клетками донора, ни Т-лимфоцитами пациента. Чрезвычайно ценно и то, что, не зная всех подробностей динамических изменений, возникающих в процессах нормальной регенерации функции органов и тканей, можно с помощью тканевых и/или лимфоцитарных суммарных РНК здоровых молодых доноров инициировать полностью все этапы этих процессов. Такое вмешательство не только эффективно, но и проще в исполнении, поскольку препараты суммарных РНК разного свойства можно заготавливать заранее, вводить их можно не только внутривенно, но и интраназально, без значимых результативных потерь [58]. Более того, препараты эти весьма стабильны, особенно в лиофилизированной форме [53].

Органные препараты РНК пятидесяти разновидностей из тканей крупного рогатого скота под общим названием *Regeneresen* в течение нескольких лет успешно производила и продавала по всему миру для клинического применения немецкая компания *Dyserhoff Pharma*, однако в последние годы производство прекратили в связи с «недостаточно стойкими и не столь выраженными эффектами», вызываемыми этими препаратами. Мы полагаем, что разочарование связано с несколько упрощенным (хоть в целом и логичным) посылом и отсутствием достаточно обоснованной концепции, лежащей в основе происходящих в организме процессов регенерации. То есть разработчики исходили только из соображений вполне оправданной потребности организма в восстановлении количества и качества поврежденной ткани, при этом совершенно не учитывая уже развитую и всесторонне описанную к тому времени концепцию, связанную с иммунологической природой регуляторных механизмов процессов регенерации. Эта практика — очередное доказательство того, что в условиях патологии для восстановления нарушенных функций тех или иных органов недостаточно введения РНК органических клеток, поскольку их вводят в организм с заведомо измененным нейроиммунофизиологическим статусом [59]. Поэтому мы считаем необходимым, наряду с препаратами органических, тканеспецифических РНК и/или РНК стволовых клеток, вводить также и нормализующие препараты суммарных РНК регуляторных морфогенетических лимфоидных клеток тимуса, селезенки или периферической крови здоровых особей. Ровно то же самое, но в еще большей степени, относится и к необходимости предварять трансплантацию стволовых клеток введением суммарной РНК лимфоцитов

донора стволовых клеток. В недавней публикации F. D'Alessio и соавт. [7] такие популяции Т-лимфоцитов, обеспечивающие регуляторный морфогенетический эффект, удачно названы *репаративными*, что позволяет обойти неоднозначность названия «регуляторные», возникшую в связи с появлением категории Treg.

Адресная доставка экзогенных РНК *in vivo*

Хотя в настоящее время и считается, со ссылкой на известную публикацию Н. Valadi и соавт. [60], что естественными носителями РНК, адресно доставляющими ее в клетки-мишени, являются экзосомы [61], однако не исключено, что этот активный механизм обеспечивает именно *внутренний* обмен малыми РНК и мРНК между клетками. Что же касается *экзогенной* РНК, то механизмы не только доставки, но и вообще реагирования на нее могут быть принципиально иными, если учесть стратегию максимально оперативного реагирования клеток иммунной системы на всевозможные внешние воздействия. При этом наиболее чувствительными клетками иммунной системы являются «приближенные к среде» лимфоидные клетки [24]. Так, есть данные о том, что уже через 45 секунд инкубации наблюдается максимум поглощения меченой транспортной РНК *E. coli* лимфобластами человека, с сохранением ее функциональных свойств [62], что так же быстро в лимфоидные клетки селезенки проникает и гомологичная суммарная РНК, стимулируя их синтетическую активность [63], и что уже через 3 мин инкубации 3%, а через 15 мин – 8% радиоактивно меченой экзогенной РНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови здоровых доноров, обнаруживается внутри аллогенных лимфоцитов и ксеногенных лимфоидных клеток селезенки мышей, а также и то, что гранулоциты, например, такую лимфоидную РНК не поглощают [64]. С этим согласуются и наши данные, когда, наряду с исключительной эффективностью экзогенного воздействия лимфоцитарных РНК *in vivo*, эти же препараты в культурах клеток, не содержащих лимфоцитов, не вызывали никаких эффектов. И в целом результаты наших исследований дают основания предполагать, что адресная доставка лимфоцитарной РНК осуществляется тканеспецифическими клонами морфогенетических Т-лимфоцитов к их тканям-мишеням. Так, нами показана способность суммарной РНК нормальных лимфоцитов селезенки, тимуса или периферической крови в количестве 15–30 мкг/100 г веса тела стимулировать эритропоэз даже у животных с экспериментальной полицитемией [65], значительно ускорять нормализацию количества форменных элементов крови у крыс при гипопластической бензолной анемии [39, 47], ока-

зывать профилактическое и лечебное действие в отношении постлучевой регенерации кроветворной ткани [49, 50], а также стимулировать процесс регенерации скелетных мышц путем активации пролиферации клеток-миосателлитов [54], обеспечивать стойкий эффект нормализации уровня глюкозы крови крыс с аллоксановым диабетом [48], регресс гиперплазии предстательной железы [38] и прочие эффекты нормализации нарушенных функций организма и предотвращения гибели экспериментальных животных [40, 49, 50].

Влияние экзогенных РНК на процесс морфогенеза в период эмбрионального развития было впервые исследовано М. Niu [66], который показал, что имплантация развивающимся головастикам эпидермальных культур, выращенных в присутствии РНК тимуса теленка, приводила к образованию у зародышей в этом месте полноценного тимуса, морфологически неотличимого от нормально развивающегося органа. Имплантированные контрольные культуры, выращенные без добавления РНК тимуса, в большинстве случаев через несколько недель бесследно исчезали. В этой связи, если учесть рекапитуляцию, всегда наблюдаемую в процессах регенерации, то можно ожидать и повышения *выживаемости* стволовых клеток (а следовательно, и эффективности их трансплантации), если предварительно вводить реципиенту суммарную РНК лимфоцитов тимуса, селезенки или периферической крови здоровых доноров. К тому же было обнаружено [67, 68], что экзогенная РНК, выделенная из мышинной печени, инициировала в клетках асцитной карциномы мышей синтез несвойственных им веществ – сывороточного альбумина, триптофанпирролазы, глюкозо-6-фосфатазы, аргиназы и др. При этом функциональные изменения в клетках-реципиентах были удивительно стабильными. Глюкозо-6-фосфатазу синтезировала даже 244 генерация асцитных клеток, то есть индукционный эффект экзогенной РНК поддерживался в клеточной линии на протяжении 21–29 пассажей [цит. по 43, 44]. Таким образом, высокая стабильность эффектов, индуцируемых экзогенной суммарной РНК лимфоидных клеток, наряду с указанным выше ускоренным проявлением этих эффектов по сравнению с эффектами, вызываемыми самими клетками [52], тоже могут быть полезны в решении указанной выше проблемы *выживаемости* клеток после трансплантации.

Заключение

То, что указанное разнообразие эффектов можно вызвать одним и тем же набором препаратов суммарных РНК нормальных лимфоидных клеток, мы объясняем

наличием в организме системы многочисленных поликлональных лимфоцитов. В этой системе особые клоны тканеспецифических *репаративных* Т-лимфоцитов адресно воспринимают из экзогенной донорской суммарной РНК компоненты лимфоидных клеток, соответствующие каждому из клонов, и доставляют их к своим тканям-мишеням, осуществляя таким образом тканеспецифическую репаративную функцию. Такая избирательность должна свидетельствовать о высоком сродстве рецепторов поверхности морфогенетического Т-лимфоцита как к экзогенной лимфоидной РНК, соответствующей его клональной принадлежности, так и к клеткам его ткани-мишени, к которой он эту РНК доставляет. В этой связи хотелось бы отметить, что наблюдаемое в настоящее время стремление выделить из совокупности Т-лимфоцитов популяцию клеток, которые после искусственной индукции их функциональности должны стать максимально эффективными в той или иной ситуации, представляется нам не очень оправданным. Действительно, на данном этапе все еще в недостаточной мере оценена пластичность ответов иммунных клеток на происходящие в организме взаимодействия с клетками разных тканей и с нейро-гормональной системой, также, как и участие иммунной системы в процессах, выходящих далеко за рамки явлений, которые принято связывать с системой иммунитета [69]. Тогда как уже сейчас полноценный терапевтический эффект может быть обеспечен комплексным действием суммарной РНК тимоцитов, спленоцитов или лимфоцитов периферической крови, в состав которых входит оптимальное соотношение нормально функционирующих разновидностей лимфоидных клеток [24, 41]. Поэтому экзогенное введение препаратов суммарных РНК из совокупности клеток интегральной лимфоидной системы, столь эффективно организованной природой, дает нам уникальную возможность предоставить организму исключительное право оказывать нормализующее воздействие одновременно на все те системы, которые при том или ином патологическом состоянии претерпевают деформацию. Для реализации такой программы необходимы клинические испытания для отработки оптимальных схем восстановления функций при тех или иных патологических состояниях, а также для профилактического введения препаратов суммарных РНК лимфоидных клеток, способствующих замедлению процессов старения и увеличению продолжительности активной жизни индивида.

Приложение

Эритропоэтическую активность суммарной РНК оценивали по ее влиянию на темп формирования эритробластических островков (ЭО) в костном мозге,

используя исключительно адекватную и наглядную модель изучения процесса эритропоэза *in vitro* [21, 45]. ЭО — это морфофункциональные единицы эритропоэза, представляющие собой ассоциацию клеток двух гемопоэтических линий — эритроидной и моноцитарной. Каждый ЭО состоит из макрофага и «короны» окружающих его эритроидных клеток, находящихся на разных стадиях дифференцировки. Разделение ЭО на классы зрелости [21, 45] основано на морфологической оценке последовательности удвоения эритроидных клеток в «короне» ЭО, начинающегося от колониеобразующей единицы эритроцитарной (КОЕ-Э) или проэритробласта и заканчивающегося последним делением оксифильных эритробластов:

ЭО1 — ЭО 1-го класса: макрофаг + от 2 до 8 проэритробластов и/или базофильных эритробластов (результат амплификации 1:2:4:8, отражает процесс новообразования ЭО на основе контакта свободных костномозговых макрофагов и КОЕ-Э и скорость пролиферации молодых эритроидных клеток, т.е. эритропоэз *de novo*)

ЭО2 — ЭО 2-го класса: макрофаг + от 9 до 16 базофильных и полихроматофильных эритробластов (следствие удвоения 8:16, отражает скорость пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток)

ЭО3 — ЭО 3-го класса: макрофаг + от 17 до 32 полихроматофильных и оксифильных эритробластов (следствие удвоения 16:32, отражает скорость дифференцировки и созревания эритроидных клеток)

ЭОинв — инволюцирующий ЭО: макрофаг + менее 16 оксифильных эритробластов + ретикулоциты (отражает скорость дифференцировки и денуклеации эритроидных клеток)

ЭОрек — реконструирующийся ЭО: ЭОинв + проэритробласты и/или базофильные эритробласты (отражает процесс повторного образования ЭО на основе контактов КОЕ-Э с макрофагами, уже участвующими в эритропоэзе, т.е. эритропоэз *de repeto*).

Ранее было установлено, что адаптивный перенос лимфоцитов селезенки мышей через 96 ч после 2%-й кровопотери (модель компенсационного эритропоэза) вызывает в костном мозге реципиентов торможение развития эритроидных клеток [70]. Вопрос — угнетают ли эритропоэз также и препараты суммарных РНК, выделенных методом Хомчинского [71] из лимфоцитов селезенки, лимфоцитов тимуса, а также из клеток костного мозга (РНКс, РНКт и РНКкм, соответственно), через 96 ч после 2%-й кровопотери у белых беспородных крыс. Для ответа на него через 1 ч после 2%-й кровопотери опытным группам крыс однократно вну-

Таблица 1/ Table 1

Содержание ретикулоцитов

Reticulocyte content

Показатели Indicates	Контроль Control	РНКс Spleen lymphocyte RNA	РНКт Thymus lymphocyte RNA	РНКкм Bone marrow cell RNA
Ретикулоциты (×10 ⁹ /л) Reticulocytes (×10 ⁹ /l)	57,2±1,8	38,1±4,8*	26,8±1,1*	59,2±1,8

Примечание. В таблицах звездочкой обозначены статистически значимые различия между опытными и контрольной группами, p<0,05.

Note. In the tables, asterisk indicates statistically significant differences between experimental and control groups, p<0.05.

Таблица 2 / Table 2

Картина эритропоэза

Picture of erythropoiesis

Показатели Indicates	Контроль Control	РНКс Spleen lymphocyte RNA	РНКт Thymus lymphocyte RNA	РНКкм Bone marrow cell RNA
Абсолютное количество ЭО (×10 ³ /бедр. кость) Absolute number of EI (×10 ³ /femur)	345,4±4,3	324,6±6,7*	300,8±5,5*	355,0±8,9
% ЭО1 % EI1	7,6±0,4	5,1±0,3*	5,0±0,5*	8,0±0,3
% ЭО2 % EI2	8,3±0,4	6,2±0,4*	6,0±0,3*	8,2±0,4
% ЭО3 % EI3	30,2±0,9	34,4±1,6	32,6±2,5	30,6±1,6
% ЭОинв. % of involutional EI	36,2±1,2	41,2±2,8	42,8±3,1	35,4±2,1
% ЭОрек. % of reconstructing EI	17,7±0,6	13,2±0,7*	13,6±0,7*	17,8±0,6

тривенно вводили указанные препараты РНК из расчета 30 мкг/100 г массы тела, а контрольным животным – по 0,1 мл 0,9% раствора NaCl.

На 5-е сут после кровопотери и введения РНК в периферической крови животных определяли количество ретикулоцитов (табл. 1), а в подготовленных препаратах ЭО костного мозга [21, 40] – картину эритропоэза (табл. 2):

Литература

(п.п. 2; 4–9; 16; 20; 22–23; 25–30; 33–37; 51; 60; 62–63; 66–69; 71 см. References)

- Кузьмина Л.А., Петинати Н.А., Васильева В.А. и др. Применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина». *Терапевтический архив*. 2020; 92(7): 23-30. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000757
- Карагаюр М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. и др. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. *Гены & Клетки*. 2017; 12(1): 6-14. DOI: 10.23868/201703001

- Бабаева А.Г. *Иммунологические реакции в процессах нормального и восстановительного роста*. В сб.: *Регенерация и клеточное деление*. М.: Медицина, 1968; 11-6.
- Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина, 1985.
- Бабаева А.Г., Зотиков Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. М.: Наука, 1987.
- Донцов В.И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей: доказательства существования специализированной клеточной системы регуляции пролиферации тканей. *Успехи современной биологии*. 1986; 101(1): 1-29.
- Бабаева А.Г., Бляхер М.С., Федорова И.М. и др. Динамика изменений численности различных субпопуляций лимфоцитов в селезенке и митотической активности эпителия почки у односторонне нефрэктомированных мышей. *Актуальные вопросы общей и частной патологии*. 2000; 176-8.
- Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд-во РАМН, 2009.
- Ефименко А.Ю., Сорокина А.Г., Григорьева О.А. и др. Участие некодирующих регуляторных РНК, секретируемых мезенхимными стромальными клетками, в процессах регенерации и репарации тканей. *Материалы IV Национального Конгресса*

- по Регенеративной Медицине. Москва, 20-23 ноября 2019 года. *Гены & Клетки*. Том XIV, Приложение, 2019, 90-1.
18. Манько В.М., Петров Р.В. Лимфоцитарный контроль дифференцировки кроветворных стволовых клеток. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2006; 2(4): 63-75.
 19. Хаитов Р.М., Рябова Л.В. Зависимость дифференцировки стволовых кроветворных клеток от функционального состояния тимуса. *Онтогенез*. 1978; 9(4): 406-10.
 21. Тишевская Н.В. Культивирование эритробластических островков костного мозга. Челябинск, 2016.
 24. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. Патогенез как проблема функциональной несостоятельности и дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(2): 109-19. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02
 31. Полетаев А.Б. *Имунофизиология и иммунопатология*. Москва, 2008.
 32. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. и др. О стимулирующих эритропоз свойствах суммарной РНК лимфоцитов периферической крови при эритремии. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015; 1(13): 33-7.
 38. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. и др. Регресс экспериментальной гиперплазии предстательной железы под действием лимфоцитарных и органных РНК. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; 1(25): 61-6.
 39. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. и др. О гемопоэтических свойствах рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией и здоровых доноров. *Онкогематология*. 2015; 10(2): 58-62.
 40. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. *О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах*. М.; 2016.
 41. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. *Очерки об особенностях изучения эффектов РНК-терапии*. М.; 2019.
 42. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Комарова И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоз *in vitro*. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 4(12): 35-9.
 43. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.Я. *Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы*. М.: Медицина, 1974.
 44. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. *Успехи современной биологии*. 1988; 105, Вып. 1(4): 20-36.
 45. Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. Культура эритробластических островков – новый инструмент для исследования эритропоза. *Вестник Уральского медицинской академической науки*. 2003; 1: 65-8.
 46. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Особенности супрессорного действия суммарной рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов, выделенных из селезенки крыс на начальном этапе торможения эритропоза. *Успехи современного естествознания*. 2015; 6: 61-4.
 47. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Сравнительный анализ гемопоэтической активности суммарной РНК костного мозга и лимфоидных клеток селезенки при хронической бензолной анемии у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2): 56-64. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.56-64
 48. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Бабаева А.Г. Роль суммарных РНК лимфоидных и стволовых клеток в коррекции уровня глюкозы в крови при экспериментальном сахарном диабете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(3): 88-95. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.3.88-95
 49. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Болотов А.А. Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоза у крыс после острого гамма-облучения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(5): 670-3.
 50. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Захаров Ю.М. Коррекция постлучевых нарушений эритропоза суммарной РНК клеток костного мозга и тимуса. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017; 57(4): 384-90. DOI: 10.7868/S086980311704004X
 52. Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А. и др. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21(1): 113-21. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-113-121
 53. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Позина А.А. Лиофилизированная форма ксеногенной суммарной РНК стимулирует гемопоэз при постлучевой миелосупрессии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(4): 42-6. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.42-46
 54. Тишевская Н.В., Головнева Е.С., Галлямутдинов Р.В. и др. Ксеногенная лимфоцитарная РНК стимулирует физиологическую регенерацию скелетных мышц. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 21(3): 134-41. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-134-141
 55. Хаитов Р.М. Репопуляция костномозговых клеток в реципиентах различных линий мышей при совместной трансплантации от трех генетически различающихся доноров. *Радиобиология*. 1971; 11(5): 767-71.
 56. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. Альтернативный способ «перепрограммирования» лимфоцитов. *Гены & Клетки*. 2022; 17(3). ISSN 2313-1829. Материалы V национального конгресса по регенеративной медицине. М., 23-25 ноября 2022 г.
 57. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Бабаева А.Г. О феномене повышенной чувствительности крыс, ранее перенесших аллоксановый диабет, к диабетогенному воздействию суммарной РНК. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(2): 85-8. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.85-88
 58. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. Степень активации гемопоэза с помощью суммарной РНК зависит от способа ее парентерального введения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(8): 1016-24. DOI: 10.31857/S0869813920080099
 59. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(3): 405-18. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
 61. Николин В.П., Попова Н.А. Биологические эффекты экзогенной РНК. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022; 8(2): 206-13. DOI: 10.18699/LettersVJ-2022-8-09
 64. Блинов М.Н., Луганова И.С., Владимиров А.Д. Включение экзогенной РНК в лейкоциты человека. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1981; 26(1): 38-40.
 65. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Комарова И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоз в культуре эритробластических

островков крыс с полицитемией. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 4(12): 40-3.

70. Бабаева А.Г., Белан Е.И. Лимфоцитарно-макрофагальная регуляция репаративного эритропоэза. *Вестник АМН СССР*. 1990; 9: 27-36.

References

- Kuzmina L.A., Petinati N.A., Vasilieva V.A., et al. Multipotent mesenchymal stromal cells application for acute graft versus host disease treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(7): 23-30. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000757 (In Russian)
- Markidakis M., Roubelakis M.G., Vlahou A. Stem cells: insights into the secretome. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1834(11): 2380-4.
- Karagyaur M.N., Makarevich P.I., Shevchenko E.K., et al. Modern approach to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy. *Genes & Cells*. 2017; 12(1): 6-14. DOI: 10.23868/201703001 (In Russian)
- Madaro L., Bouche M. From Innate to Adaptive Immune Response in Muscular Dystrophies and Skeletal Muscle Regeneration: The Role of Lymphocytes. *Bio Med Res. Int*. 2014; 2014:438675. DOI: 10.1155/2014/438675
- Duraes F., Lafont A., Beibel M., et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight*. 2020; 5(3): e130651. DOI: 10.1172/jci.insight.130651
- Aurora A.B., Olson E.N. Immune Modulation of Stem Cells and Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2014; 15: 13-25. DOI: 10.1016/j.stem.2014.06.009
- D'Alessio F.R., Kurzhagen J.T., Rabb H. Reparative T lymphocytes in organ injury. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019; 129(7): 2608-18. <https://doi.org/10.1172/jci124614>
- Huang W.C., Yang C.C., Chen I.H., et al. Treatment of glucocorticoids inhibited early immune responses and impaired cardiac repair in adult zebrafish. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66613.
- Serhan C.N., Brain S.D., Buckley Ch.D., et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J*. 2007; 21(2): 325-32.
- Babaeva A.G. *Regeneration and cell division. [Immunologicheskie reaktsii v protsessakh normalnogo i vosstanovitel'nogo rosta. V sb. Regeneratsiya i kletochnoe delenie]*. Moscow, Meditsina, 1968; 11-6. (In Russian)
- Babaeva A.G. Regeneration and immunogenesis system. *[Regeneratsiya i sistema immunogeneza]*. Moscow, Meditsina, 1985. (In Russian)
- Babaeva A.G., Zotikov E.A. *Immunology of the processes of adaptive growth, proliferation and their disorders. [Immunologiya protsessov adaptivnogo rosta, proliferatsii i ikh narusheniy]*. Moscow, Nauka, 1987. (In Russian)
- Doncov V.I. Application of the hypercycle theory to analyze the processes of intercellular regulation of tissue proliferation: evidence of the existence of a specialized cellular system for the regulation of tissue proliferation. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1986; 101(1), 1-29. (In Russian)
- Babaeva A.G., Blyaher M.S., Fedorova I.M., et al. Dynamics of changes in the number of different subpopulations of lymphocytes in the spleen and mitotic activity of the epithelium of the kidney in unilaterally nephrectomized mice. *Aktualnye voprosy obshchey i chastnoy patologii*. 2000; 176-8. (In Russian)
- Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zotikov E.A. *The role of lymphocytes in the rapid change in the program of tissue development. [Rol lim-*

fotsitov v operativnom izmenenii programmy razvitiya tkaney]. Moscow, Izd-vo RAMN, 2009. (In Russian)

- Andrzejewska A., Dabrowska S., Nowak B., et al. Mesenchymal stem cells injected into carotid artery to target focal brain injury home to perivascular space. *Theranostics*. 2020; 10(15): 6615-28. doi: 10.7150/thno.43169
- Efimenko A.Y., Sorokina A.G., Grigorieva O.A., et al. *Participation of non-coding regulatory RNA secreted by mesenchymal stromal cells in the processes of tissue regeneration and repair. Proceedings of the IV National Congress on Regenerative Medicine*. Moscow, November 20-23, 2019. *Genes & Cells, XIV (Appl)*. 2019, 90-1. *[Materialy IV Natsional'nogo Kongressa po Regenerativnoy Meditsine. Moscow, 20-23 noyabrya 2019 goda]*. *Geny & Kletki*. Tom XIV, Prilozhenie, 2019, 90-1. (In Russian)
- Manko V.M., Petrov R.V. Lymphocyte control of hematopoietic stem cell differentiation. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2006; 2(4): 63-75. (In Russian)
- Haitov R.M., Ryabova L.V. Dependence of differentiation of hematopoietic stem cells on the functional state of the thymus. *Ontogenez*. 1978; 9(4): 406-10. (In Russian)
- Di Rosa F. T-lymphocyte interaction with stromal, bone and hematopoietic cells in the bone marrow. *Immunology and Cell Biology*. 2009; 87: 20-9. DOI: 10.1038/icb.2009.84
- Tishevskaya N.V. *Cultivation of erythroblastic islets in the bone marrow. [Kultivirovanie eritroblasticheskikh ostrovkov kostnogo mozga]*. Chelyabinsk, 2016. (In Russian)
- Grassi F., Cattini L., Gambari L., et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells *in vitro*. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2013; 10(4): 305-14. DOI: 10.1002/term.1727
- Rifas L., Arackal S., Weitzmann M.N. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003; 88 (4): 650-9. DOI: 10.1002/jcb.10436 650-659
- Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V. Pathogenesis as a problem of functional incompetence and imbalance in the population of T-lymphocytes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2021; 65(2): 109-19. (In Russian) DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02
- Dombrowski Y., O'Hagan Th., Dittmer M., et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nat. Neurosci*. 2017; 20(5): 674-80. DOI: 10.1038/nn.4528
- Liu J., Tian S., Zhang L., et al. T cells promote the regeneration of neural precursor cells in the hippocampus of Alzheimer's disease mice. *Neural Regeneration Research*. 2014; 9(16): 1541-47. DOI: 10.4103/1673-5374.139481
- Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell*. 2013; 155(6): 1282-95. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.054
- Meng H., Zhao H., Cao X. et al. Double-negative T cells remarkably promote neuroinflammation after ischemic stroke. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A*. 2019; 116(12): 5558-63. DOI: 10.1073/pnas.1814394116
- Ali N., Zirak B., Rodriguez R.S., et al. Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation. *Cell*. 2017; 169(6): 1119-29. e11. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.002
- Singer B.D., King L.S., D'Alessio F.R. Regulatory T cells as immunotherapy. *Front Immunol*. 2014; 5:46. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00046
- Poletaev A.B. *Immunophysiology and immunopathology. [Immunofiziologiya i immunopatologiya]*. Moscow, 2008. (In Russian)

32. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. Erythropoiesis-stimulating properties of total RNA from peripheral blood lymphocytes during erythremia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2015; 1(13): 33-7. (In Russian)
33. Gol-Ara M., Jadidi-Niaragh F., Sadria R., et al. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2012; 2012:805875.
34. Jeon Y.W., Lim J.-Y. et al. Enhancement of graft-versus-host disease control efficacy by adoptive transfer of type 1 regulatory T cells in bone marrow transplant model. *Stem Cells Dev*. 2019; 28(2): 129-40. DOI: 10.1089/scd.2018.0113
35. Weirather J., Hoffman U.D.W., Beyersdorf N., et al. Foxp3⁺CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ. Res*. 2014; 115(1): 55-67. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303895
36. Lee J., Minden M.D., Chen W.C., et al. Allogenic human double negative T cells as a novel immunotherapy for acute myeloid leukemia and its underlying mechanisms. *Clin. Cancer Res*. 2018; 24(2): 370-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2228
37. Arpaia N., Green J.A., Moltedo B., et al. (2015) A distinct function of regulatory T cells in tissue protection. *Cell*. 2015; 162(5): 1078-89. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.021
38. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. Regression of experimental benign prostatic hyperplasia under the influence of RNA from lymphocytes and organs. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2018; 1(25): 61-6. (In Russian)
39. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. On the hematopoietic properties of ribonucleic acid of peripheral blood lymphocytes in patients with true polycythemia and healthy donors. *Oncogematologiya*. 2015; 10(2): 58-62. (In Russian)
40. Babaeva A.G., Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. *On the morphogenetic properties of RNA in lymphoid and stem cells during regenerative processes. [O morfogeneticheskikh svoystvakh RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh protsessakh]*. Moscow, 2016. (In Russian)
41. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V. *Essays on features of study effects of RNA and RNA-therapy. [Essays on the peculiarities of studying the effects of RNA therapy]*. Moscow, 2019. (In Russian)
42. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. The effect of rat spleen lymphoid cell total RNA preparations on *in vitro* erythropoiesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2014; 4(12): 35-9. (In Russian)
43. Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.Ya. *Exogenous nucleic acids and recovery processes. [Ehkzogennye nukleinovye kisloty i vosstanovitelnye protsessy]*. Moscow: Meditsina, 1974. (In Russian)
44. Smirnov A.V. Specific effects and possible mechanisms of action of exogenous RNA. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1988; 105 Vyp. 1(4): 20-36. (In Russian)
45. Zakharov Yu.M., Tishevskaya N.V. *Erythroblastic islet culture is a new tool for studying erythropoiesis*.
46. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2003; 1: 65-8. (In Russian)
47. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. Features of Suppressor Action of Total Ribonucleic Acid from Lymphocytes Isolated from the Spleen of Rats in the Beginning of Braking Erythropoiesis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 6: 61-4. (In Russian)
48. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. Comparative analysis of hematopoietic activity of bone marrow and splenocyte total RNA in chronic benzene anemia in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2019; 63(2): 56-64. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.56-64
49. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Babaeva A.G. The role of lymphoid and stem cell total RNAs in correction of blood glucose levels in experimental diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2019; 63(3): 88-95. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.3.88-95
50. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Bolotov A.A. Effect of preliminary introduction of bone marrow cell total RNA on the dynamics of erythropoiesis restoration in rats after acute gamma-irradiation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 161(5): 670-3. (In Russian)
51. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zakharov Y.M. Correction of post-radiation disorders of erythropoiesis with the total RNA of bone marrow and thymus cells. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2017; 57(4): 384-90. DOI:10.7868/S086980311704004X (In Russian)
52. Ishii T., Zhao Y., Shi J., Sozer S., Hoffman R., Xu M. T cells from patients with polycythemia vera elaborate growth factors which contribute to endogenous erythroid and megakaryocyte colony formation. *Leukemia*. 2007; 21(12): 2433-41. DOI: 10.1038/sj.leu.2404899
53. Gonikova Z.Z., Nikolskaya A.O., Kirsanova L.A., et al. The comparative analysis of the effectiveness of stimulation of liver regeneration by bone marrow cells and total RNA of these cells. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019; 21(1): 113-21. (In Russian). DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-113-121
54. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Pozina A.A. Lyophilized form of xenogeneic total RNA stimulates hematopoiesis in post-radiation myelosuppression. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2021; 65(4): 42-6. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.42-46
55. Tishevskaya N.V., Golovneva E.S., Gallyamutdinov R.V. et al. Xenogeneic lymphocytic RNA stimulates skeletal muscle regeneration. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 21(3): 134-41. (In Russian). DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-134-141
56. Haitov R.M. Repopulation of bone marrow cells in recipients of different strains of mice during joint transplantation from three genetically different donors. *Radiobiologiya*. 1971; 11(5): 767-71. (In Russian)
57. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. An alternative way to "reprogram" lymphocytes. Proceedings of the V National Congress on Regenerative Medicine. Moscow, November 20-23. Genes & Cells. 2022; 17(3). (In Russian)
58. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Babaeva A.G. On the phenomenon of hypersensitivity of rats that previously underwent alloxan diabetes to the diabetogenic effect of total RNA. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64(2): 85-8. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.85-88
59. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. Comparative Analysis of the Effectiveness of Various Routes of Administration of Total RNA. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova*. 2020; 106(8): 1016-24. (In Russian). DOI:10.31857/S0869813920080099
60. Korneva E.A. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22(3): 405-18. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974 (In Russian)
61. Valadi H., Ekström K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and micro RNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol*. 2007; 9(6): 654-9.

62. Nikolin V.P., Popova N.A. Biological effects of exogenous RNA. *Pisma v Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2022; 8(2): 206-13. (In Russian). DOI: 10.18699/LettersVJ-2022-8-09
63. Herrera F., Adamson R.H., Gallo R.C. Uptake of transfer ribonucleic acid by normal and leukemic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1970; 67(4): 1943-50.
64. Wang S.R., Giacconi D., Dray S. Physical and chemical characterization of RNA incorporated by rabbit spleen cells. *Exp. Cell Res.* 1973; 78(1): 15-24.
65. Blinov M.N., Lukanova I.S., Vladimirova A.D. Incorporation of exogenous RNA into human leukocytes. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981; 26(1): 38-40. (In Russian)
66. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. The effect of rat spleen lymphoid cell total RNA preparations on in vitro erythropoiesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2014; 4(12): 40-3. (In Russian)
67. Niu M.C. Thymus ribonucleic acid and embryonic differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1958; 44(12): 1264-74.
68. Niu M.C., Cordova S.S., Niu L.C. Ribonucleic acid-induced changes in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1961; 47(10): 1689-700.
69. Niu M.C., Cordova S.S., Niu L.C., Radbill C.L. RNA-induced biosynthesis of specific enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1962; 48(11): 1964-9.
70. Vivier E., Artis D., Colonna M., et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*. 2018; 174: 1054-66. doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017
71. Babaeva A.G., Belan E.I. Limfocitarno-makrofagalnaya regulyaciya reparativnogo ehritropoehza. *Vestnik AMN SSSR*. 1990; 9: 27-36. (In Russian)
72. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* 1987; 162(1): 156-9.

Сведения об авторе:

Геворкян Нина Михайловна, науч. сотр., лаб. биосинтеза белков ФГБНУ «НИИ биомедхимии им. В.Н. Ореховича» РАН, e-mail: gevorgiann@yandex.ru