

## Обзоры

© Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., 2024

УДК 616-092

Тишевская Н.В.<sup>1</sup>, Геворкян Н.М.<sup>2</sup>

### Рибонуклеиновые кислоты лимфоидных клеток как регуляторы иммунного ответа и потенциальные индукторы действия противовирусных вакцин

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64;

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ биомедицины им. В.Н. Ореховича», 119121, Москва, Россия, ул. Погодинская, д. 10

Клональная организация лимфоидной ткани дает иммунной системе исключительную возможность параллельного развития нескольких независимых процессов, способных оказывать взаимное индуктивное, модулирующее и корректирующее влияние. Межклеточный информационный обмен «лимфоцит-лимфоцит» и «лимфоцит-клетка иного гистотипа» связан не только с цитокиновыми каскадами, но и с функциями не кодирующих белок длинных и коротких молекул РНК, изучение свойств которых имеет большое значение для клинической и профилактической медицины. Целью обзора является обсуждение взаимоотношений между морфогенетической и иммунной функциями лимфоцитов, роли лимфоцитарных РНК в регуляции иммунных процессов и возможности использования лимфоцитарной РНК в качестве адъюванта противовирусных вакцин. Способность организма реагировать не только на чужеродные иммуногенные вещества, но и на собственные антигены обеспечивается многочисленными циркулирующими клонами Т-лимфоцитов, участвующих в формировании иммунитета, и тканеспецифическими Т-лимфоцитами, обладающими морфогенетической функцией. Морфогенетическая и иммунная функции лимфоцитов – важные составляющие единой системы регуляции гомеостаза. К настоящему времени доказано, что эффекты, вызываемые адоптивным переносом лимфоидных клеток, воспроизводятся суммарной РНК этих клеток. Данные о плейотропной и регуляторной роли некодирующих РНК уже позволили внедрить в терапевтическую практику и вакцинопрофилактику нативные и синтетические молекулы РНК, созданные на основе биоинженерных конструкций. В качестве индуктора механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, например, при формировании противовирусной защиты, перспективным представляется использование ксеногенной суммарной РНК, выделенной из лимфоцитов молодого организма с активными морфогенетическими процессами. Сведения о молекулах РНК, непосредственно взаимодействующих с компонентами иммунной системы и позволяющих при их введении достичь специфического профилактического эффекта, постоянно пополняются по мере совершенствования аналитических методов и получения новых знаний о роли РНК в регуляции иммунных процессов.

**Ключевые слова:** иммунитет; морфогенетическая функция лимфоцитов; адъюванты вакцин; РНК

**Для цитирования:** Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. Рибонуклеиновые кислоты лимфоидных клеток как регуляторы иммунного ответа и потенциальные индукторы действия противовирусных вакцин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(1): 126-137.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.126-137

**Участие авторов:** подбор, анализ и обсуждение материалов, написание и редактирование статьи – Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

**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 гг.) (№ 122022800499-5). (ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.10.2023

Принята к печати 25.01.2024

Опубликована 28.03.2024

Tishevskaya N.V.<sup>1</sup>, Gevorkyan N.M.<sup>2</sup>

## Ribonucleic acids of lymphoid cells as regulators of the immune response and potential inducers of the action of antiviral vaccines

<sup>1</sup>South-Ural State Medical University,  
64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

<sup>2</sup>V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,  
10 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russian Federation

The clonal organization of lymphoid tissue gives the immune system an exceptional opportunity for the parallel development of several independent processes that can exert mutually inductive, modulating, and corrective effects. The intercellular information exchange “lymphocyte-to-lymphocyte” and “lymphocyte-to-a different histotype cell” is associated not only with cytokine cascades, but also with the functions of non-protein-coding long and short RNA molecules. Studying their properties is of great importance for clinical and preventive medicine. The purpose of this review is to discuss the relationship between the morphogenetic and immune functions of lymphocytes, the role of lymphocytic RNA in the regulation of immune processes, and possibilities of using lymphocytic RNA as an adjuvant for antiviral vaccines. The body's ability to respond not only to foreign immunogenic substances, but also to its own antigens is provided by numerous circulating clones of T-lymphocytes involved in the formation of immunity, and tissue-specific T-lymphocytes that have a morphogenetic function. The morphogenetic and immune functions of lymphocytes are important components of a unified system of homeostasis regulation. To date, it has been proven that the effects exerted by the adoptive lymphoid cell transfer are reproduced by the total RNA of these cells. Data on the pleiotropic and regulatory role of non-coding RNAs have already made it possible to introduce native and synthetic RNA molecules based on bioengineered constructs into therapeutic practice and prophylactic vaccination. As an inducer of the mechanisms of innate and adaptive immunity, for example, in the formation of antiviral protection, it seems promising to use xenogenic total RNA isolated from lymphocytes of a young organism with active morphogenetic processes. Information about RNA molecules that directly interact with the components of the immune system and allow them to achieve a specific prophylactic effect when administered is constantly updated as analytical methods improve and new knowledge about the role of RNA in the regulation of immune processes is gained.

**Keywords:** immunity; morphogenetic function of lymphocytes; vaccine adjuvants; RNA

**For citation:** Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. Ribonucleic acids of lymphoid cells as regulators of the immune response and potential inducers of the action of antiviral vaccines. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(1): 126-137. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.126-137

**Author's contribution:** discussion, analysis, writing and editing – Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** *Nina M. Gevorkyan*, researcher, Laboratory of Protein Biosynthesis, Institute of Biomedical Chemistry, e-mail: gevorkiann@yandex.ru

**Information about the authors:**

Tishevskaya N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4912-3111>

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

**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. (V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 28.10.2023

Accepted 25.01.2024

Published 28.03.2024

### Введение

В основе вакцинации, одного из самых действенных методов профилактики многих инфекционных заболеваний, лежит концепция стимуляции иммунного ответа на определенный антиген. Создание эффективных и качественных вакцин, способных вызвать стойкий и напряженный иммунитет, в частности, к вирусным заболеваниям, является актуальной задачей медицинской науки. Вакцины запускают врожденный

иммунный ответ, активируя НК-клетки и антигенпрезентирующие клетки, индуцируя тем самым адаптивный механизм развития Т-клеточного иммунного ответа. При этом давно известно, что эффективность вакцины возрастает в несколько раз при использовании адьювантов – веществ органической или неорганической природы, помогающих усилить исходно слабую иммуногенность вакцин [1, 2]. Адьюванты способствуют запуску врожденного иммунного ответа, индуцированного вакцинальными антигенами, после чего ак-

тивированные антигенпрезентирующие клетки перемещаются в лимфатические узлы, где они определяют тип, величину и качество адаптивного Т-клеточного иммунного ответа. В настоящее время научным работкам, связанным с новыми высокоэффективными адъювантами, уделяется особое внимание. Поиск и создание адъювантов — это передовое научное направление, позволяющее получать вакцины для борьбы со сложными патогенами, вакцины для уязвимых групп населения, плохо реагирующих на традиционные вакцины, а также позволяющее снизить количество антигена в каждой дозе [3]. Улучшение качества иммунного ответа будет означать, что для достижения эффективного иммунитета потребуется меньше доз вакцины, что, несомненно, важно для улучшения глобального снабжения населения разных стран вакцинами. Кроме того, использование действенных адъювантов приведет к усилению иммунного ответа в тех популяциях, где реакция на вакцины обычно снижена, например, у младенцев, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. Сравнительный анализ эффективности адъювантов различного происхождения показал, что наилучшие результаты дают вакцины, содержащие в качестве адъюванта вещества с выраженными антигенными свойствами (компоненты клеточных стенок бактерий, оболочки вирусов и пр.), однако именно такие «неспецифические антигены» представляют опасность из-за возможной сенсибилизации вакцинируемых людей и риска развития у них аллергических и аутоиммунных реакций. В связи с этим создание адъювантов иного типа, не уступающих в эффективности антигенсодержащим, является чрезвычайно важным разделом современной вакцинологии. Поскольку лимфоциты являются активными участниками борьбы против вирусов, не вызывает сомнения тот факт, что повышение действенности противовирусных вакцин напрямую связано с увеличением реактивности лимфоцитов инфицируемого организма в отношении вирусных агентов.

При этом наличие некоторого «лаг-периода» между временем попадания вирусных частиц в организм и собственно заражением индивида диктует необходимость поиска путей ускорения реактивного ответа лимфоидных клеток. Открытие явлений, закономерных для процессов вторичного развития, включая проявления регуляторной функции, индуцибельности и высокой индукционной способности у морфогенетически активных лимфоидных клеток [4] и выделенной из них суммарной РНК [5], позволяет сделать новый шаг в развитии вакцинологии и вакцинопрофилактики.

## **1. Современные представления о взаимоотношениях между морфогенетической и иммунной функциями лимфоцитов**

Морфогенетическая функция лимфоидных клеток заключается в их способности регулировать процессы пролиферации и дифференцировки соматических клеток своего и иного гистотипа, запоминать происходящие в организме морфологические изменения и при их повторении более быстро и интенсивно на них реагировать. Морфогенетическая функция лимфоцитов, по-видимому, является гораздо более древней в эволюционном плане, чем иммунная, поскольку лимфоидные клетки, присутствующие у типа иглокожих, у класса круглоротых и класса хрящевых рыб, преимущественно контролируют именно рост и развитие тканей. Доказано, что роль клеток-регуляторов морфогенеза играют Т-лимфоциты: Т-хелперы стимулируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты подавляют рост и развитие тканей [4]. При этом активность регуляторных влияний сопровождается нарушением динамического равновесия между разными типами Т-клеток, направленность и степень выраженности которого зависит от локализации и стадии регенерационного процесса. Способность Т-лимфоцитов животных, имеющих в своем организме признаки активного морфогенетического процесса, к передаче «регенерационной информации», адресно направленной именно в тот орган реципиента, который регенерирует у донора, по сути, является своеобразным проявлением памяти. В данном случае — морфогенетической, обладающей, однако, важным свойством, характерным для иммунологической памяти: она может развиваться по типу вторичного иммунного ответа, то есть ответная реакция возникает быстрее и интенсивнее. Формирование специфической иммунной реакции организма в ответ на внедрение чужеродного антигена требует времени (нескольких суток) для таких преобразований как реаранжировка генов рецепторов лимфоцитов в процессе подбора наиболее подходящих последовательностей, максимально эффективно взаимодействующих с незнакомым антигеном, селекция наиболее специфических клонов и дальнейшая продукция высокоспецифичных антител. В отличие от этого, морфогенетическая реакция лимфоидных клеток, возникающая на недостаток собственных антигенов, подготовлена заранее и периодически реализуется на протяжении всей жизни индивида в процессе физиологической регенерации органов и тканей. Для нее характерно быстрое рекрутирование Т-хелперов направленного действия

из пула циркулирующих предшествующих форм резервных лимфоцитов в количестве, достаточном для запуска специфического гомеостатического морфогенеза. В определенном смысле морфогенетическая реакция организма сродни вторичному иммунному ответу, поскольку система уже подготовлена и отвечает на знакомый ей сигнал собственного антигена, но при этом она начинает развиваться гораздо раньше вторичной иммунной. Реализация иммунного ответа возможна только при усиленной пролиферации одного из клонов Т-лимфоцитов, требующей как минимум 24-х ч. Морфогенетическую функцию, по всей видимости, осуществляют те Т-клетки, которые в норме регулируют целостность данного органа, и их количества достаточно для запуска морфогенетической активности Т-лимфоцитов, поэтому ответную реакцию можно зарегистрировать уже менее чем через 30 мин после воздействия.

Участие Т-лимфоцитов и в механизмах иммунной защиты, и в морфогенезе напрямую связано с их способностью безошибочно находить точную локализацию нужной ткани (тканеспецифичные «address codes») [6, 7]. Тканеспецифичность рециркулирующих лимфоцитов определяется набором хемотаксических цитокинов (хемокинов), продуцируемых клетками конкретной ткани, и уровнем экспрессии хемокиновых рецепторов к этим белкам на Т-клетках. Чувствительность хемокиновых рецепторов Т-лимфоцитов является основой функции самонаведения (хоминга). Адресная миграция короткоживущих эффекторных Т-лимфоцитов и долгоживущих Т-клеток памяти связана с наличием на их мембране различных типов самонаводящихся рецепторов к белкам-хемокинам С, СС и СХС [8]. В зависимости от цитокинового окружения и направления дифференцировки, Т-лимфоциты экспрессируют разные хемокиновые рецепторы. Например, рецепторы CXCR3 и CXCR6 представлены на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах и Т-хелперах, ответственных за клеточный иммунитет, в то время как CCR3, CCR4 и CCR8 связаны с участием Т-клеток в гуморальном иммунном ответе.

Морфогенетическая и иммунная функции лимфоцитов – важные составляющие единой системы регулирования, и полномочия этой системы гораздо шире, чем только обеспечение защиты от чужеродного генетического материала. Т-лимфоциты, являясь главными участниками иммунных реакций, обладают также многими средствами воздействия на морфогенез, необходимыми для сохранения качественной сущности и анатомической целостности органов, тканей и организма в целом. Эти клетки имеют целый набор ре-

гуляторных «инструментов», среди которых их рецепторный аппарат и синтетическая способность играют не последнюю роль.

Знания о важнейшей роли лимфоцитов в функционировании объединенной нейроиммуноэндокринной системы с каждым годом стремительно обогащаются. В 80-е годы прошлого века было доказано, что гормоны и биологически активные вещества, вырабатываемые нервными, эндокринными и иммунными клетками, идентичны по своим физико-химическим и функциональным свойствам [9]. Эти данные стали основой дальнейших исследований особенностей нейроиммуноэндокринных взаимодействий [10–12], в результате которых был сделан вывод, что для эффективного поддержания структурного и функционального гомеостаза клеточные элементы каждой из трех систем должны располагать полной информацией о малейших изменениях, происходящих на двух других вершинах этого своеобразного «регуляторного треугольника».

Среди всех клеток иммунной системы именно Т-лимфоциты являются наиболее мобильными, фенотипически разнообразными и функционально активными. Они способны синтезировать как классические гормоны [13], так и тканевые факторы роста [14]: соматотропин, пролактин, инсулин, катехоламины, эпидермальный фактор роста, амфирегулин, трансформирующий фактор роста β, фактор роста фибробластов, эндотелиальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, индуцируемый гипоксией фактор – 1α. Т-лимфоциты, получая гуморальные сигналы и секретуруя биологически активные вещества дистантного и местного действия, осуществляют адресную регуляцию иммунной или морфогенетической активности, оповещая при этом весь организм о необходимости реализации пролиферативного, дифференцировочного, синтетического или другого процесса. Однако реактивность иммунной системы по-прежнему часто отождествляют только с иммунным ответом, несмотря на убедительные факты, свидетельствующие о том, что непосредственно иммунный ответ – это лишь часть ее многообразных функций. Клональная организация лимфоидной ткани в составе единого комплексного лимфоидного органа дает иммунной системе исключительную возможность параллельного развития нескольких независимых процессов, способных оказывать взаимное индуктивное, модулирующее и корригирующее влияние. При этом развитие каждого такого процесса, включая и формирование противовирусного иммунитета, всегда начинается с реакций врожденных, со сложного каскада последовательных взаимообусловленных индукционных явлений, с последующим

подключением этапов, характерных для адаптивного иммунитета, вплоть до его завершения, т.е. образования клеток памяти.

В основе реакций иммунной системы на индукторы иммунного ответа и индукторы морфогенеза лежит фундаментальное сходство процессов вторичного развития, состоящее в том, что во всех случаях организм отвечает запуском каскада врожденных стереотипных реакций, синтезом цитокинов и других биологически активных веществ, что позволяет отнести эти процессы к категории универсальных функциональных блоков. Адьювантное действие комплекса реакций врожденного иммунитета распространяется как на иммунные процессы, связанные с продукцией антител, так и на морфогенетические процессы регенерации и компенсаторной гипертрофии, а также на реакции, возникающие при экстремальных воздействиях и заканчивающиеся развитием патологических состояний. Вместе с тем, дальнейшие стадии процессов вторичного развития (как иммунных, так и морфогенетических), каждый из которых приобретает в ходе формирования свои специфические особенности, обладают еще более выраженными адьювантными свойствами.

Способность лимфоидных клеток реагировать не только на чужеродные организму иммуногенные вещества, но и на собственные антигены, качественно и/или количественно нарушающие гомеостаз, обеспечивается многочисленными циркулирующими клонами Т-лимфоцитов, участвующих в формировании иммунитета, и тканеспецифическими Т-лимфоцитами, обладающими морфогенетической функцией. Ярким примером этого является участие регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) в миогенезе. Современные данные мировой литературы свидетельствуют о том, что Treg в большом количестве обнаруживаются вокруг регенерирующих мышечных волокон [15, 16]. Предполагается, что это особая популяция Treg, которая пролиферирует не в лимфоузлах и селезенке, а в месте повреждения мышечной ткани. Особенностью этих регуляторных Т-клеток «мышечного типа» является их способность к синтезу фактора роста – амфирегулина. Поскольку среди Т-лимфоцитов селезенки обнаружены амфирегулин-продуцирующие Т-клетки, вполне возможно, что эти уже «обученные» Т-клетки мигрируют из нее в поврежденную мышцу. К настоящему времени доказано, что «обслуживающие» конкретную мышцу Treg посредством амфирегулина напрямую усиливают пролиферацию и дифференцировку клеток-миосателлитов *in vivo* и *in vitro*, а у мышей, лишенных Treg, регенеративный потенциал миосателлитов значительно снижается. Кроме того, в ор-

ганизме лабораторных грызунов были обнаружены Т-клетки памяти, которые начинают экспрессировать специфические миорегуляторные белки при повторных повреждениях мышцы.

## 2. Участие лимфоцитарных РНК в регуляции иммунных процессов

За последние 20 лет наши представления о рибонуклеиновых кислотах существенно изменились. Оказалось, что их роль не ограничивается процессами синтеза белка, эти молекулы выполняют множество функций, фактически регулируя все этапы онтогенеза. При этом многим из них свойственна тканеспецифичная экспрессия, транскрипция на определенных стадиях развития клеток и способность контролировать подвластные им процессы при их переносе в другой организм.

Впервые о возможности переноса иммунной информации от доноров к реципиентам с помощью рибонуклеиновых кислот, выделенных из лимфоидных клеток, заговорили в 50-60-е гг. прошлого века [17, 18]. В частности, было показано, что рибонуклеопротеины (РНП), выделенные из лимфоцитов селезенки кроликов после иммунизации антигеном, полученным из убитых тепловым воздействием паратифозных бактерий, вызывают развитие специфического паратифозного иммунитета у 5-дневных крольчат-реципиентов. При этом антитела в их крови появлялись через месяц, что свидетельствовало о переносе в организм реципиента именно информации о необходимости антителопродукции, и память об этом событии сохранилась в иммунокомпетентных клетках. В экспериментах *in vitro* было установлено, что добавление к культивируемым лимфоцитам РНК, выделенной из перитонеальных макрофагов, предварительно проинкубированных с бактериофагами, вызывает продукцию антител к этому бактериофагу в культуре лимфоцитов, при этом присутствие в культуральной среде рибонуклеаз полностью отменяло антителопродукцию [19]. Позже было доказано, что посредством экзогенной РНК лимфоидных клеток, освобожденной от примесей белка и ДНК, можно воспроизвести многие формы иммунного ответа у сингенных, аллогенных и ксеногенных реципиентов (реакцию гиперчувствительности замедленного типа, трансплантационный иммунитет, реакцию «трансплантат против хозяина», признаки аутоиммунной патологии и т.д.), то есть индуцировать усиление иммунореактивности и резистентности при самых разных заболеваниях, вплоть до особо опасных инфекций [20]. Формирующийся после введения экзогенной лимфоцитарной РНК феномен иммунологической па-

мяти сохраняется достаточно долго. В экспериментах *in vitro* лимфоидные клетки-реципиенты экзогенной РНК были способны продуцировать специфические антитела на протяжении 15-17 делений.

В физиологических условиях лимфоидные клетки активно участвуют в процессах межклеточного информационного обмена посредством экзосомного транспорта. РНК-содержащие экзосомы образуются всеми типами лимфоцитов, благодаря чему последние способны регулировать функции других клеток как внутри иммунной системы, так и за ее пределами. Так, адоптивный перенос экзосом, продуцируемых В-лимфоцитами донора, индуцирует мощный Т-клеточный иммунный ответ в организме реципиента [21]. Экзосомы активированных Т-лимфоцитов инициируют пролиферацию покоящихся Т-клеток и стимулируют в них секрецию адгезивных молекул, ИЛ-16, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (КСФ-ГМ) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов [22]. Существует мнение, что лимфоциты могут образовывать 2 вида экзосом: иммунные, РНК которых участвует в регуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, и неиммунные, посредством которых РНК лимфоидных клеток осуществляют дистантную синхронизацию пролиферации и дифференцировки различных тканей [23].

В межклеточном информационном обмене «лимфоцит-лимфоцит» и «лимфоцит-клетка иного гистотипа» участвуют как длинные, так и короткие молекулы РНК. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs), содержащие более 200 нуклеотидов, влияют на дифференцировку и активацию иммунных клеток, изменяя тем самым ход формирования реакций врожденного и адаптивного иммунитета [24]. Например, показано, что длинная РНК-молекула TMEVPG1/NeST активирует экспрессию гена интерферона- $\gamma$  в эффекторных Т-хелперах 1 типа [25], а молекула lincRNA-Cox2 подавляет экспрессию генов некоторых хемокинов и хемокиновых рецепторов, способствуя тем самым увеличению мобильности лимфоидных клеток [26]. Нормальный хоминг Т-лимфоцитов обеспечивает также длинная некодирующая РНК lincR-Ccr2-5'AS [27]. Ген этой РНК расположен вблизи генов, кодирующих хемокиновые рецепторы CCR1, CCR2, CCR3 и CCR5. Подавление экспрессии гена lincR-Ccr2-5'AS в клетках Th2 путем введения коротких шпилечных РНК приводило к снижению числа указанных рецепторов на мембране лимфоцитов в 1,5-2,5 раза. При изучении миграционной способности этих модифицированных Т-клеток в условиях *in vivo* было уста-

новлено, что через 20 часов после их адоптивного переноса в легочной ткани здоровых мышей обнаруживается в 5 раз меньше Т-лимфоцитов с подавленной экспрессией lincR-Ccr2-5'AS по сравнению с одновременно введенными в том же количестве нормальными Т-клетками. В то же время подавление активности гена lincR-Ccr2-5'AS в Т-хелперах 17 типа не сопровождалось какими-либо изменениями экспрессии генов хемокиновых рецепторов или цитокинов, что свидетельствует о явной специфичности механизмов действия lincR-Ccr2-5'AS в отношении нормального функционирования разных типов Т-клеток. Длинная некодирующая РНК linc-MAF-4 управляет направленностью дифференцировки Т-лимфоцитов путем модуляции экспрессии гена транскрипционного фактора c-Maf [28]. При дифференцировке наивных CD4+ лимфоцитов в сторону Th1 в течение первых трех дней количество linc-MAF-4 в этих клетках было минимальным, а содержание мРНК c-Maf — велико, но затем экспрессия linc-MAF-4 стала нарастать, что привело к подавлению транскрипции гена c-Maf. В развивающихся Th2 лимфоцитах наблюдалась другая картина: уровень linc-MAF-4 в них оставался минимальным в течение всего срока наблюдения, а количество мРНК c-Maf постоянно увеличивалось и к 8-м суткам превысило исходный уровень в 7 раз.

МикроРНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК длиной 6–8 нм с 19–25 нуклеотидами, которые регулируют экспрессию генов и синтез белка на уровне трансляции [29]. Регуляторные эффекты лимфоцитарных микроРНК к настоящему времени изучены намного подробнее, чем механизмы действия длинных РНК-молекул [30]. Спектр продуцируемых лимфоцитами микроРНК зависит от фенотипа клеток и степени их зрелости. При этом существует довольно большой пул микроРНК, являющихся «общими» для всех лимфоидных клеток, но в то же время выявлены и специфические для каждой разновидности лимфоцитов микромолекулы. Например, в зрелых Т- и В-лимфоцитах образуются 103 «общие» молекулы микроРНК [31], а у зрелых Т-лимфоцитов и Т-клеток, еще не прошедших все этапы дифференцировки в тимусе, таких «общих» микромолекул гораздо меньше — 40, и все эти 40 микроРНК продуцируются также и В-лимфоцитами (см. рисунок). Вполне вероятно, что 63 микроРНК, характерные только для зрелых Т- и В-лимфоцитов, необходимы для реализации полноценного иммунного ответа, в основе которого лежит взаимодействие лимфоидных клеток при попадании в организм чужеродного антигена, а 14 специфических микроРНК, обнаруживаемых только в зрелых Т-лим-

фоцитах, связаны с обеспечением их морфогенетической функции.

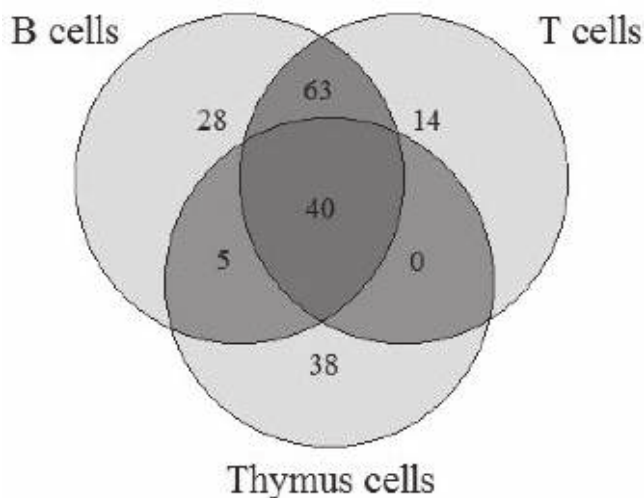
Одной из наиболее широко изученных микроРНК в лимфоцитах является микроРНК-155, которая влияет на функциональную активность множества иммунных клеток, включая В- и Т-лимфоциты, моноциты, дендритные клетки и НК-клетки [32]. Мыши с дефицитом микроРНК-155 имеют нарушенный гуморальный ответ на иммунизацию, их лимфоциты не синтезируют иммуноглобулин М. После иммунизации живой аттенуированной формой *Salmonella typhimurium* мыши с дефицитом микроРНК-155 были более восприимчивы к заболеванию и легко заражались вирулентным штаммом, в то время как у мышей с повышенной экспрессией этой РНК было увеличено количество В-лимфоцитов и регистрировался высокий уровень секреции антигенспецифических антител при Т-клеточно-зависимой иммунизации. Кроме того, было установлено, что микроРНК-155 ингибирует негативные регуляторы цитокиновой сигнализации SOCS1 и SHIP1, повышая тем самым активность функционирующих цитокиновых систем интерферона и ИЛ-4 [33, 34].

Важно отметить, что изучение функций различных лимфоцитарных микроРНК находится только в самом начале пути, и пока еще есть много неясных моментов в расшифровке этих сложных эпигеномных путей регуляции врожденного и адаптивного иммунных от-

ветов. Например, к настоящему времени установлено, что кластер микроРНК-17-92, транскрибируемый как единый фрагмент, состоит из шести различных микромолекул. Эти микроРНК могут оказывать как однонаправленное, так и разнонаправленное действие на пролиферацию, дифференцировку и секреторную активность Т-хелперов [35]. МикроРНК-19b полностью восстанавливает экспрессию интерферона-γ в Т-хелперах 1 типа у мышей с дефицитом кластера микроРНК-17-92 [36]. МикроРНК-21 регулирует дифференцировку клеток Th1 путем модуляции в дендритных клетках синтеза ИЛ-2, который индуцирует экспрессию транскрипционного фактора T-bet, необходимого для образования Т-хелперов 1 типа [37]. На этот же транскрипционный фактор воздействует, как оказалось, и микроРНК-29, восстанавливающая нормальный уровень экспрессии T-bet даже в лимфоцитах, лишенных способности к образованию собственных микроРНК [38]. Дальнейшие исследования микроРНК-29 продемонстрировали исключительную важность этой малой РНК-молекулы для формирования иммунного ответа в целом, поскольку было доказано ее участие в 3-х важнейших процессах: контроле репертуара продуцируемых тимусом Т-клеток, создании соответствующих условий для поляризации Т-лимфоцитов в том или ином направлении дифференцировки после активации и ограничении онкогенной трансформации В-клеток [39].

### 3. Теоретические предпосылки использования лимфоцитарной РНК в качестве адъюванта противовирусных вакцин

Быстро развивающиеся исследования перспектив использования РНК уже привели к значительным достижениям в области биомедицины. К настоящему времени наука располагает множеством данных о плейотропной и регуляторной роли молекул РНК, что позволило внедрить в терапевтическую практику различные синтетические некодирующие РНК, созданные на основе биоинженерных конструкций. Знания о том, что иммуностимулирующие эндогенные рибонуклеиновые кислоты индуцируют синтез и секрецию цитокинов и интерферонов, подтолкнули ученых к идее использования синтетических молекул РНК для модуляции иммунного ответа в организме человека. Сведения о молекулах РНК, непосредственно взаимодействующих с компонентами иммунной системы и позволяющих при их введении достичь специфического лечебного эффекта, постоянно пополняются по мере совершенствования аналитических методов, методов синтеза нуклеиновых кислот и разработки средств их



Сравнительный анализ профилей микроРНК в экзосомах зрелых Т-лимфоцитов, клеток тимуса и В-лимфоцитов [31]. Числами обозначено количество общих и специфических микроРНК.

Comparative analysis of miRNA profiles in exosomes of mature T lymphocytes, thymus cells, and B lymphocytes [31]. The number of common and specific miRNAs is indicated.

доставки в орган-мишень [40]. Различные формы РНК используют для избирательного воздействия на белки, транскрипты и гены. Целый ряд препаратов РНК уже одобрен для медицинского применения [41, 42]. Например, аптамер Пегаптаниб – короткая одноцепочечная РНК-молекула, высокоспецифично узнающая определенные молекулы-мишени, предназначена для целевого перемещения малых интерферирующих РНК. Использование аптамеров является весьма перспективным направлением разработки противораковых и противовирусных лекарственных средств, поскольку они имеют целый ряд положительных свойств: простоту получения в сравнении с моноклональными антителами, низкую иммуногенность и высокую проникающую способность.

Терапевтическим эффектом обладают не только синтетические, но и нативные молекулы РНК. Так, доказано, что удивительно стабильными являются микроРНК растительного происхождения, поскольку, пройдя через ферментный конвейер желудочно-кишечного тракта и попав затем в кровь, они сохраняют свою способность к регуляции экспрессии генов-мишеней у млекопитающих [43]. Например, микроРНК-2911, выделенная из ягод жимолости, полностью сохраняла свои свойства даже после длительного кипячения отвара, и после перорального введения обнаруживалась в плазме и легочной ткани экспериментальных животных. Отвар ягод жимолости используется в китайской медицине при симптомах респираторных вирусных заболеваний, и обнаружение в нем стабильной и активной микроРНК-2911 позволило приоткрыть завесу тайны эффективности некоторых методов народной медицины. Были получены убедительные доказательства того, что микроРНК-2911 обладает выраженным противовирусным действием – она подавляет репликацию вируса гриппа как *in vivo*, так и в системе *in vitro*, а также значительно снижает смертность среди инфицированных животных [44]. Аналогичные данные были получены при исследовании вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19: пероральное введение отвара жимолости, содержащего микроРНК-2911, блокировало репликацию вируса SARS-CoV-2 [45].

В то же время обнаружение терапевтического потенциала молекул РНК открыло широкие возможности для поиска новых способов профилактики как соматической, так и инфекционной патологии. В последние несколько лет в арсенале профилактической медицины появились вакцины, созданные на основе кодирующих антиген матричных РНК, которые вводятся в соматические клетки для последующего синтеза ими

антигенов с целью активации у реципиента иммунного ответа. Однако еще более перспективным является поиск небольших молекул, способных эпигенетически перепрограммировать механизмы врожденного иммунитета. При разработке этих методов предполагается, что такое перепрограммирование будет стимулировать более выраженный врожденный иммунный ответ и обеспечит повышенную устойчивость организма к вирусной нагрузке [46].

Молекулы РНК успешно используются и в качестве адъювантов вакцин. Адъювантной способностью обладают олигонуклеотиды – агонисты образующих рецепторов на иммунных клетках. Известно, что в распознавании экзогенных РНК ключевую роль играют особенности их молекулярного строения: длина, двух- или одноцепочечная конфигурация, модификация нуклеозидов и их последовательности. У млекопитающих существует несколько типов образующих рецепторов, которые обнаруживают нуклеиновые кислоты и активируют врожденный иммунный ответ. Они находятся на плазматической мембране, в эндосомах или в цитоплазме дендритных клеток, макрофагов, естественных киллеров и В-лимфоцитов. В качестве адъювантов вакцин используются агонисты TRL9, участвующего в формировании иммунного ответа на бактериальную инфекцию, а также агонисты TLR3 и кольцевые РНК, являющиеся агонистами RIG-I-подобных рецепторов, активация которых обеспечивает запуск противовирусной защиты [47]. Доказано, что инактивированные вакцины, вводимые вместе с этими адъювантами, индуцируют такой же устойчивый и стойкий гуморальный ответ, как и живые вакцины.

Интересные данные были получены при использовании синтетической одноцепочечной РНК в качестве адъюванта инактивированной противогриппозной вакцины и вакцины, содержащей шиповидный белок MERS-CoV (коронавируса ближневосточного респираторного синдрома) [48]. Мышей иммунизировали два раза в неделю с двухнедельными интервалами, вакцину с адъювантом вводили интраназально, внутримышечно или внутрикожно; количество РНК при каждом введении составляло 20 мкг. Во всех опытных группах животных, получивших вакцину с РНК-адъювантом, было отмечено достоверное увеличение активности дендритных клеток и макрофагов. При этом в группах животных «MERS-CoV + РНК-адъювант» самый выраженный гуморальный иммунный ответ, характеризующийся образованием иммуноглобулинов G и нейтрализующих антител, отмечался у мышей, получивших препараты внутримышечно. Интра-



назальное же введение характеризовалось активацией Т-хелперов 1 типа с усилением ими продукции интерферона- $\gamma$  и ИЛ-2, а также усилением продукции иммуноглобулина А. Иммунизация животных инактивированными вирусами гриппа совместно с РНК-адьювантом вызывала существенное снижение титра вируса в легких и сопровождалась 100%-ной выживаемостью, тогда как выживаемость в контрольной группе мышей, не получавших РНК-адьювант, составила 90%. Кроме того, независимо от пути введения, РНК-адьювант способствовал увеличению уровня иммуноглобулинов G и A у подопытных животных. Особенно важно, что аналогичные данные были получены не только у молодых, но и у стареющих животных [49]. РНК-адьювант, добавленный к противогриппозной вакцине, в организме старых мышей существенно снижал титр вируса в легочной ткани и бронхоальвеолярной жидкости, индуцировал сбалансированные ответы Th1/Th2, увеличивал в селезенке число Т-хелперов, продуцирующих интерферон- $\gamma$ , ИЛ-2 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Полученные авторами результаты имеют очень большое значение, поскольку известно, что противогриппозные вакцины малоэффективны в пожилом возрасте из-за изменений в популяциях Т-клеток и снижения их функционального резерва [50].

Нативные РНК также могут быть использованы в качестве адьювантов различных вакцин, в частности, пероральных вакцин, полученных на основе генетически модифицированных растений [51]. Эта идея основывается на доказательствах биодоступности попадающих в организм человека с пищей растительных микроРНК, которые не подвергаются действию РНКаз и сохраняют способность модулировать экспрессию генов [52]. Поскольку создание пероральных вакцин против вирусов гепатита В, кори, кишечных норовирусов и др. на основе модифицированных съедобных растений (картофеля, томатов, риса, кукурузы и т.д.) предполагает использование неповрежденных клеток, добавление к ним в качестве адьюванта молекул РНК, нацеленных на активацию систем врожденного и адаптивного иммунитета, безусловно, позволит повысить иммуногенность вакцин.

Однако выделение конкретных молекул РНК или создание их синтетических аналогов — чрезвычайно длительный и дорогостоящий процесс, и в живом организме по-прежнему остается открытым вопрос о направленной доставке этих молекул в клетки-мишени. Кроме того, эпигеномная регуляция любого патологического процесса представляет собой очень сложную систему, в которой участвуют десятки, а может быть и сотни, молекул РНК. В связи с этим исполь-

зование в качестве адьюванта суммарной РНК, выделенной из функционально активных клеток, может оказаться гораздо более эффективным, нежели поиск и выделение отдельных длинных или малых некодирующих РНК. При сравнительном анализе эффектов суммарной РНК и выделенной из нее микроРНК было установлено, что они обладают одинаковым по результативности действием [44]. При этом если рассуждать о стимуляции иммунных процессов, то в качестве источника суммарной РНК, несомненно, должны быть выбраны лимфоидные клетки.

Явление усиления иммунного ответа при сочетании одновременно протекающих иммунных реакций на разные антигены хорошо известно. Такое же усиление реактивности клеток иммунной системы наблюдается и при сочетании одновременно протекающих морфогенетических процессов, а также при сочетанном действии двух разных процессов вторичного развития: иммунного и регенерационного. То, что адьювантный эффект во всех этих случаях обусловлен лимфоидными клетками, следует из их способности вызывать тот же эффект в организме интактного сингенного реципиента после их адоптивного переноса. При этом регенерационные процессы обладают более сильным адьювантным свойством по сравнению с иммунными. Например, адоптивный перенос лимфоидных клеток, активированных восстановительным морфогенезом, увеличивает продукцию антител в организме реципиента более чем в 2 раза, а в отдельных случаях — до 5-6 раз, в зависимости от вида поврежденного органа и стадии его регенерации в донорском организме [4]. Результаты исследований последних лет в системах *in vitro* и *in vivo* убедительно доказали, что эффекты, вызываемые адоптивным переносом лимфоидных клеток, воспроизводятся суммарной РНК, выделенной из этих клеток. Было показано, что постоянно происходящего в норме процесса физиологической регенерации органов и тканей вполне достаточно, чтобы вводимая экзогенно фракция суммарной РНК, выделенная из лимфоцитов селезенки интактных экспериментальных животных или лимфоцитов периферической крови молодых здоровых доноров, без дополнительной активации вызывала у реципиента значимое повышение реактивности тканей и органов [53, 54]. Обнаруженная способность суммарной РНК лимфоидных клеток воспроизводить у реципиентов всю совокупность морфогенетических эффектов, реализуемых в организме донора и присущих донорским клеткам в момент изъятия их из организма, придает адьювантным свойствам РНК, выделенной из этих клеток, ряд преимуществ по сравнению с самими клетками. В частности, это касается отсутствия ксеногенных ограничений, что связано с известной кон-

сервативностью эпигеномных механизмов РНК-регуляции. Так, суммарная РНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови человека, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток у крыс [55], а суммарная РНК лимфоцитов свиной селезенки стимулирует миогенез у лабораторных грызунов [56]. Генетическими методами было доказано, что микроРНК, выделенные из пастеризованного коровьего молока, могут регулировать экспрессию многих генов у человека [57]. Использование в качестве адьюванта суммарных лимфоцитарных РНК молодых здоровых животных-доноров может стать перспективным и безопасным способом повышения эффективности вакцин, в особенности у групп населения, характеризующихся слабым иммунным ответом и нестабильностью иммунных процессов в целом (пожилые, дети раннего возраста) [58]. Контакт с экзогенной РНК, лимфоидная система реципиента получит необходимый морфогенетический стимул, а реакции, вызванные таким стимулом, будут ограничены рамками физиологической нормы, включающими в себя адекватную реакцию как врожденных, так и адаптивных звеньев иммунного ответа.

### Литература

(п.п. 1; 3; 5-13; 15-17; 19; 21-52; 57 см. References)

2. Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеева И.В. и др. Адьюванты в современной вакцинологии. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013; 4: 5-21.
4. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М: РАМН; 2009.
14. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(8): 865-84.
18. Цикаришвили Т.Н., Аксенова Н.Н., Фель В.Я. и др. О межклеточной передаче информации в процессе иммунизации. Влияние РНК из селезенки иммунизированных крыс на клетки крысиной лимфосаркомы. *Цитология*. 1969; 11(3): 389-92.
20. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. *Успехи совр. биологии*. 1988; 106(1): 20-36.
53. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. и др. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоэз *in vitro*. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 4(12): 35-9.
54. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. и др. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки на эритропоэз в культуре эритробластических островков крыс с полицитемией. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 4(12): 40-3.
55. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. и др. О гемопэтических свойствах рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией и здоровых доноров. *Онкогематология*. 2015; 10(2): 58-62.
56. 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; 23(3): 134-41. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-134-141
58. Каральник Б.В. На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(6): 88-99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>

### References

1. Shi S., Zhu H., Xia X., et al. Vaccine adjuvants: Understanding the structure and mechanism of adjuvanticity. *Vaccine*. 2019; 37(24): 3167-78. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.055
2. Isayenko E.Y., Babich E.M., Yeliseyeva I.V., et al. Adjuvants in modern vaccinology. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013; 4: 5-21. (In Russian)
3. Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., et al. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines*. 2015; 3(2): 320-43.
4. Babayeva A.G., Gevorkyan N.M., Zotikov Y.A. The role of lymphocytes in the operational change of the tissue development program. [*Rol' limfotsitov v operativnom izmenenii programmy razvitiya tkaney*]. Moscow: RAMN. 2009. (In Russian)
5. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The role of lymphocytic RNA in the intercellular information exchange and in the regulation of regenerative processes. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102(11): 1280-301. (In Russian)
6. Ebert L.M., Schaerli P., Moser B. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Mol. Immunol*. 2005; 42(7): 799-809. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.06.040>
7. Mora J.R., Cheng G., Picarella D., et al. Reciprocal and dynamic control of CD8 T cell homing by dendritic cells from skin- and gut-associated lymphoid tissues. *J. Exp. Med*. 2005; 201(2): 303-16. <https://doi.org/10.1084/jem.20041645>
8. Sackstein R. The lymphocyte homing receptors: gatekeepers of the multistep paradigm. *Curr Opin Hematol*. 2005; 12(6): 444-50. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000177827.78280.79>
9. Carr D.J., Blalock J.E. From the neuroendocrinology of lymphocytes toward a molecular basis of the network theory. *Horm Res*. 1989; 31(1-2): 76-80.
10. Varela F.J., Coutinho A., Dupire B., et al. Cognitive Networks: Immune, Neural, and Otherwise. *Theoretical Immunology*. 2003; 2: 356-8.
11. Dozmorov I.M., Dresser D. Immune system as a sensory system. *Int. J. Biomed. Sci*. 2010; 6(3): 167-75.
12. Kamimura D., Tanaka Y., Hasebe R., et al. Bidirectional communication between neural and immune systems. *Int. Immunol*. 2020; 32(11): 693-701. DOI: 10.1093/intimm/dxz083
13. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. The role of T-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(2): 189-202. (In Russian)
14. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. T-lymphocytes and tissue growth factors. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101(8): 865-84. (In Russian)
15. Li J., Tan J., Martino M.M., et al. Regulatory T-Cells: Potential regulator of tissue repair and regeneration. *Front. Immunol*. 2018; 9: 585. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00585>

16. Tidball J.G. Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(3): 165-78. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.150>
17. Sterzl J., Hrubesova M. The transfer of antibody formation by means of nucleoprotein fractions to non-immunized recipients. *Fol. biol.* 1956; 2: 21.
18. Tsikarishvili T.N., Aksenova N.N., Fel V., et al. On the intercellular transmission of information in the immunization process. The effect of RNA from the spleen of immunized rats on rat lymphosarcoma cells. *Tsitologiya.* 1969; 11(3): 389-92. (In Russian)
19. Fishman M. Antibody formation in vitro. *J. Exp. Med.* 1961; 114: 837-56.
20. Smirnov A.V. Specific effects and possible mechanisms of action of exogenous RNA. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1988; 106(1): 20-36. (In Russian)
21. Liu W., Lu J., Zhou H., et al. Role of B cell-derived exosomes in immunoregulation: Review. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2021; 37(2): 174-7. (In China)
22. Wahlgren J., Karlson T.L., Glader P., et al. Activated human T cells secrete exosomes that participate in IL-2 mediated immune response signaling. *PLoS One.* 2012; 7(11): 49723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049723>
23. Lotvall J., Valadi H. Cell to cell signalling via exosomes through ex-RNA. *Cell Adh. Migr.* 2007; 1(3): 156-8. <https://doi.org/10.4161/cam.1.3.5114>
24. Luscher-Dias T., Conceicao I.M., Schuch V., et al. Long non-coding RNAs associated with infection and vaccine-induced immunity. *Essays Biochem.* 2021; 65(4): 657-69. <https://doi.org/10.1042/EBC20200072>
25. Collier S.P., Collins P.L., Williams C.L., et al. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. *The Journal of Immunology.* 2012; 189: 2084-8. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200774>
26. Carpenter S., Aiello D., Atianand M.K., et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science.* 2013; 341: 789-92. <https://doi.org/10.1126/science.1240925>
27. Hu G., Tang Q., Sharma S., et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation. *Nat. Immunol.* 2013; 14(11): 1190-8. <https://doi.org/10.1038/ni.2712>
28. Ranzani V., Rossetti G., Panzeri I., et al. The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nat Immunol.* 2015; 16(3): 318-25. <https://doi.org/10.1038/ni.3093>
29. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1202-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
30. Kroesen B.J., Teteloshvili N., Smigielska-Czepiel K., et al. Immuno-miRs: critical regulators of T-cell development, function and ageing. *Immunology.* 2015; 144(1): 1-10. <https://doi.org/10.1111/imm.12367>
31. Skogberg G., Gudmundsdottir J., van der Post S., et al. Characterization of human thymic exosomes. *PLoS One.* 2013; 8(7): 67554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067554>
32. Rodriguez A., Vigorito E., Clare S., et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science.* 2007; 316: 608-11. <https://doi.org/10.1126/science.1139253>
33. Huffaker T.B., Hu R., Runtsch M.C., et al. Epistasis between MicroRNAs 155 and 146a during T Cell-Mediated Antitumor Immunity. *Cell Rep.* 2012; 2: 1697-709. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.10.025>
34. Huffaker T.B., O'Connell R.M. MiR-155-SOCS1 as a functional axis: Satisfying the burden of proof. *Immunity.* 2015; 43(1): 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.020>
35. Baumjohann D. Diverse functions of miR-17-92 cluster microRNAs in T helper cells. *Cancer Lett.* 2018; 423: 147-52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.035>
36. Jiang S., Li C., Olive V., et al. Molecular dissection of the miR-17-92 cluster's critical dual roles in promoting Th1 responses and preventing inducible Treg differentiation. *Blood.* 2011; 118: 5487-97. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-355644>
37. Lazarevic V., Glimcher L.H. T-bet in disease. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 597-606. <https://doi.org/10.1038/ni.2059>
38. Steiner D.F., Thomas M.F., Hu J.K., et al. MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon- $\gamma$  production in helper T cells. *Immunity.* 2011; 35(2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.009>
39. Liston A., Papadopoulou A.S., Danso-Abeam D., et al. MicroRNA-29 in the adaptive immune system: setting the threshold. *Cell Mol. Life Sci.* 2012; 69(21): 3533-41. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1124-0>
40. Bishani A., Chernolovskaya E.L. Activation of Innate Immunity by therapeutic nucleic acids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(24): 13360. <https://doi.org/10.3390/ijms222413360>
41. Yu A.M., Choi Y.H., Tu M.J. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges. *Pharmacol Rev.* 2020; 72(4): 862-98. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019554>
42. Yu A.M., Tu M.J. Deliver the promise: RNAs as a new class of molecular entities for therapy and vaccination. *Pharmacol Ther.* 2022; 230: 107967. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107967>
43. Zhang L., Hou D., Chen X., et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res.* 2012; 22: 107-26. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.158>
44. Zhou Z., Li X., Liu J., et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res.* 2015; 25(1): 39-49. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.130>
45. Zhou L-K., Zhou Z., Jiang X-M., et al. Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients. *Cell Discov.* 2020; 6: 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00197-3>
46. Mulder W.J., Ochando J., Joosten L.A., et al. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 553-66. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>
47. Pulendran B.S., Arunachalam P., O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20: 454-75. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
48. Kim H.J., Kwak H.W., Kang K.W., et al. MERS-CoV spike protein vaccine and inactivated influenza vaccine formulated with single strand RNA adjuvant induce T-cell activation through intranasal immunization in mice. *Pharmaceutics.* 2020; 12: 441. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050441>
49. Bang Y.J., Hong S.H., Park H.J., et al. Effective inactivated influenza vaccine for the elderly using a single-stranded RNA-based adjuvant. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 11981. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91445-3>

50. Zhang H., Weyand C.M., Goronzy J.J. Hallmarks of the aging T-cell system. *FEBS J.* 2021; 288(24): 7123-42. <https://doi.org/10.1111/febs.15770>
51. Rosales-Mendoza S., Salazar-González J.A. Do microRNAs play a role in the activity of plant-based vaccines? *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(6): 529-33. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1323636>
52. Yang J., Primo C., Elbaz-Younes I., et al. Bioavailability of transgenic microRNAs in genetically modified plants. *Genes Nutr.* 2017; 12: 17. <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0563-5>
53. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. Effects of preparations of total RNA from lymphoid cells of rat spleen on in vitro erythropoiesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4(12): 35-9. (In Russian)
54. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. Influence of preparations of total RNA from splenic lymphoid cells on erythropoiesis in the culture of erythroblastic islets from rats with polycythemia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4(12): 40-3. (In Russian)
55. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., et al. About hematopoietic properties of peripheral blood lymphocytes RNA from patients with polycythemia vera and healthy donors. *Oncohematology.* 2015; 10(2): 58-62. (In Russian)
56. Tishevskaya N.V., Golovneva E.S., Gallyamutdinov R.V., et al. Xenogeneic lymphocytic RNA stimulates skeletal muscle regeneration. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2021; 23(3): 134-41. (In Russian) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-134-141>
57. Myrzabekova M., Labeit S., Niyazova R., et al. Identification of bovine miRNAs with the potential to affect human gene expression. *Front Genet.* 2022; 12: 705350. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.705350>
58. Karalnik B.V. On the way to the individualization of vaccination: the importance of age and gender. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2021; 20(6): 88-99. (In Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>

**Сведения об авторах:**

**Тишевская Наталья Викторовна**, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова, e-mail: [natalya-tishevskaya@yandex.ru](mailto:natalya-tishevskaya@yandex.ru);

**Геворкян Нина Михайловна**, науч. сотр. лаб. биосинтеза белков, e-mail: [gevorkiann@yandex.ru](mailto:gevorkiann@yandex.ru)