УДК: 571.27:57.047+57.053+57.054, 614.4

ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ АДЪЮВАНТ ПРИ СОЗДАНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН: РАЗМЫШЛЕНИЯ, ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ И РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

А.Г. Бабаева¹, Н.М. Геворкян²,
Н.В. Тишевская³, А.Е. Зотиков⁴

¹ФГБНУ НИИ морфологии человека

²ФГБНУ НИИ биомедхимии

им. В.Н. Ореховича

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет»

⁴ФГБУ «НМИЦ хирургии

им. А.В. Вишневого» Минздрава
России

Ранее нами на нескольких экспериментальных моделях было продемонстрировано наличие выраженной морфогенетической активности препаратов суммарных РНК, выделенных из лимфоидных клеток здоровых молодых животных, а также лимфоцитов периферической крови человека, и была доказана адекватность указанной активности таковой самих лимфоцитов. На основании выявленных свойств таких препаратов мы предлагаем использовать суммарную РНК, полученную из лимфоцитов на самой ранней стадии восстановительного процесса, в вакцинологии в качестве универсального адъюванта, который позволит ускорить индукцию реактивности лимфоцитов инфицируемого и повысить уровень их активности, а значит, усилить функцию защиты организма и увеличить длительность вырабатываемого иммунитета.

Ключевые слова: лимфоидные клетки, суммарная РНК, природный иммунитет, адъюванты, вакцины.

Вакцинация как метод профилактики и лечения острых инфекционных заболеваний, в том числе и вирусных, давно уже широко и с успехом применяется в медицинской и ветеринарной практике. Ее успехи по масштабу действия и эффективности столь велики, что, по всеобщему признанию, это лучшее средство борьбы с эпидемиями. Поэтому задача обеспечения медиков и ветеринаров качественными вакцинами является приоритетным направлением их деятель-

LYMPHOCYTIC RNA AS A POSSIBLE ADJUVANT WHEN CREATING ANTIVIRAL VACCINES: REFLECTIONS, ASSUMPTIONS AND REAL POSSIBILITIES OF THEIR IMPLEMENTATION

A.G. BABAeva¹, N.M. GEVORKYAN²,
N.V. TISHEVSKAYA³, A.E. ZOTIKOV⁴

¹RESEARCH INSTITUTE OF HUMAN
MORPHOLOGY

²V.N. ORECHOVICH INSTITUTE
OF BIOMEDICAL CHEMISTRY

³SOUTH URAL STATE MEDICAL UNIVERSITY

⁴A.V. VISHNEVSKY INSTITUTE OF SURGERY

Previously, we have demonstrated, using several experimental models, the presence of a pronounced morphogenetic activity of total RNA preparations isolated from lymphoid cells of healthy young animals, as well as lymphocytes of human peripheral blood, and the adequacy of this activity to that of the lymphocytes themselves was proved. Based on the revealed properties of such preparations, we propose to use the total RNA obtained from lymphocytes at the earliest stage of the recovery process in vaccinology as a universal adjuvant that will accelerate the induction of the reactivity of the infected person's lymphocytes and increase the level of their activity, and therefore, enhance the body's defense function and increase the duration of the immunity produced.

KEY WORDS: lymphoid cells, total RNA, natural immunity, adjuvants, vaccines.

DOI: 10.52531/1682-1696-2021-21-1-32-38

ности, а главной задачей за весь период развития вакцинологии остается создание новых и контроль над эффективностью уже апробированных вакцин. В соответствии с предъявляемыми к ним требованиями, вакцины должны быть высокоспецифичными, максимально эффективными, обеспечивающими долговременную профилактическую защиту и не наносящими вреда вакцинируемому возможными побочными эффектами. Задача – не из простых по ряду причин,

среди которых вакцинологи особенно выделяют две. Это, во-первых, слабость и нестабильность иммуногенности специфического антигена вирусов, обусловленная высокой частотой их мутаций. А во-вторых, исключительной сложностью иммунного ответа, многопрофильностью и многокомпонентностью его реакций, воспроизведение которых в искусственном иммунитете затруднено из-за пробелов в знаниях механизмов развития природного иммунитета, связанных с невыясненностью всей совокупности системы цитокинов – обязательных участников иммунного ответа. В поисках путей преодоления этих сложностей в технологию изготовления вакцин был внесен ряд новшеств.

Особенно быстро вакцинология стала развиваться после двух важных открытий. Во-первых, было установлено, что для индукции полноценного иммунного ответа введение убитых или ослабленных возбудителей заболевания необязательно, достаточно наличия в индукторе антигенного компонента патогена. И во-вторых – что эффективность вакцин можно увеличить путем добавления в индуцирующий субстрат, так называемого адьюванта – неспецифического усилителя иммунореактивности. В связи с этим последующая деятельность вакцинологов была направлена не только на увеличение числа вакцин против многих болезней, но и на поиски наиболее эффективного адьюванта. Это приобрело особую актуальность, так как переход к использованию вирусного антигена, его очистке от примесей других антигенов, не связанных с его специфичностью, привело к еще большей утрате иммуногенности, а следовательно, к значительной утрате эффективности создаваемых вакцин. Компенсацию этой утраты стали осуществлять с помощью более активных и сильных адьювантов.

За сравнительно короткий срок были созданы десятки адьювантов, разного химического состава, одиночных и комплексных, разных по консистенции и реологическим свойствам, и изучены механизмы их действия [26]. Однако сравнительный анализ их эффективности показал, что наилучшие результаты дают те вакцины, в составе адьювантов которых имеются вещества, обладающие антигенными свойствами (микрোকки, оболочки вирусов и частицы разрушенных микробов). Именно эти так называемые индифферентные антигены создают основу для сенсibilизации пациентов и угрозу развития аллергии и аутоиммунных заболеваний [26]. Реальный рост аутоиммунных нарушений и аллергий медики связывают именно с наличием антигенов в составе адьювантов. Дело дошло до того, что стали поступать предложения отменить плановые вакцинации детей, что конечно, невозможно при таком высоком коэффициенте полезного действия от вакцинаций. И перед вакцинологами вновь возникла очень трудная проблема: создать вакцину с эффективностью антигенсодержащих адьювантов,

но без антигена. С точки зрения классической иммунологии, это невозможно. Однако поиски адьюванта, усиливающего иммуногенность вакцины без привлечения дополнительных антигенов, чрезвычайно важны не только для производства вакцин, но и для лечения аутоиммунных заболеваний [32, 40], генез которых имеет такую же основу, что и слабость вакцины: слабость супрессорного звена иммунопатогенеза [27, 33, 43].

Данные последних лет показали, что такие возможности имеются и новые открытия закономерностей в процессах вторичного развития существенно этому способствуют. Однако они остались вне поля зрения вакцинологов. Эти данные касаются как функциональных свойств лимфоцитов (их полипотентности, полифункциональной индуцибельности и высокой индукционной способности), так и лимфоидной регуляции роста и дифференцировки всех соматических клеток.

Открытие морфогенетической функции лимфоцитов повлекло за собой изучение роли системы иммуногенеза в восстановительных процессах.

Изучение закономерностей проявлений реактивности лимфоидных клеток при разных процессах вторичного развития – иммуногенезе и морфогенезе – в норме и при восстановительных процессах в условиях патологии, при инфекционных и неинфекционных заболеваниях показало, что в основе всех этих процессов, как и всех форм клеточного иммунитета, лежат закономерности развития врожденного иммунитета [30, 43].

Иммунный ответ представляет собой сложный фазовый многоэтапный и многокомпонентный каскад индукционных процессов, в котором активность каждого этапа обусловлена функцией соответствующих клонов лимфоидных клеток и развитие которого обязательно начинается с реакций врожденного иммунитета, с последующим подключением этапов, характерных для адаптивного иммунитета. Основной особенностью этого каскада является однонаправленность и строгая последовательность смены этапов. Для вакцинологии клональная организация лимфоидной ткани как системы единого комплексного лимфоидного органа и многоэтапный индуктивный характер развития иммунного процесса исключительно важны в связи с возможностью параллельного индивидуального развития нескольких независимых иммунных процессов, не исключающих их взаимодействия и влияния друг на друга, а также с возможностью индуктивного, модулирующего и корректирующего влияния на отдельные этапы этого процесса. Особенно важно, что такая коррекция не требует дополнительного вмешательства в последующие этапы каскада, вплоть до его завершения. Все сказанное относится и к противовирусному иммунитету, который также развивается на основе врожденного иммунитета, используя все этапы его развития и клеточные популяции.

Система иммуногенеза многофункциональна и стимулирующие свойства она приобретает вопреки общепринятому мнению, не только на появление «чужого» или измененного «своего», но и, как оказалось, на полную или частичную утрату «своего», то есть на возникающее отсутствие тканеспецифичного антигена [1, 12]! Чем больше утрата, тем активнее функция этой системы. Раневая поверхность, которая, как считают, является источником измененного своего антигена, играет второстепенную роль. Полное удаление органа, в отличие от обширной раневой поверхности (на примере компенсаторной гипертрофии почки и резекции печени), активирует систему иммуногенеза и быстрее, и сильнее [1, 11, 12]. Это свидетельствует о наличии двух систем активации лимфоцитов, как и двух механизмов реагирования: клеточного (медленного), обеспечивающего стабилизацию нарушенного гомеостаза, и быстрого (аварийного), способствующего экстренному восполнению недостатка нарушенной функции. Эту роль выполняют биологически активные вещества (цитокины), которые являются неотъемлемой составной частью иммунной системы, пока еще недостаточно изученной.

Существенное сходство восстановительных процессов и иммуногенеза связано с тем, что они относятся к категории вторичных фазовых каскадных многокомпонентных, многоэтапных и стереотипных процессов с участием всех типов клеток лимфоидной ткани и гуморальных факторов (лимфокинов), обеспечивающих в том числе и условия перехода индуктивной фазы в продуктивную, в частности, перехода неспецифического (врожденного) иммунитета в специфический адаптивный клеточный иммунитет. При иммунном ответе специфичность касается антител и цитотоксинов, а при восстановительных процессах – тканеспецифических антигенов. И в том, и в другом случае завершение обоих процессов осуществляют Т-лимфоциты, обладающие супрессорными свойствами. Оба процесса сопровождаются формированием клеток памяти. Особо надо отметить, что оба процесса начинаются одинаково с синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и других признаков врожденного иммунитета, совокупность которых, по-видимому, можно отнести к категории так называемых единых универсальных функциональных блоков [39].

Сравнительный анализ реакций иммуногенеза при разных инфекционных и неинфекционных заболеваниях показал, что развитие признаков врожденного иммунитета, обладающего адьювантными свойствами, во всех этих случаях сходно [30]. Еще более удивительно, что все признаки и весь процесс с участвующими в нем клетками, лимфокинами и цитокинами в принципе подобен таковому при развитии вовсе не иммунологических процессов: регенерации и компенсаторной гипертрофии [15, 25, 44] и таких патологи-

А. Г. БАБАЕВА, Н. М. ГЕВОРКЯН,
Н. В. ТИШЕВСКАЯ, А. Е. ЗОТИКОВ
ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ АДЬЮВАНТ
ПРИ СОЗДАНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН:
РАЗМЫШЛЕНИЯ, ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ И РЕАЛЬНЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

ческих состояний, как гипоксия, ишемия и др. [30, 34]. Совокупность этих данных также указывает на то, что весь комплекс явлений врожденного иммунитета отражает общерегуляторную функцию иммунной системы, на разные раздражители неиммунной природы она отвечает одинаковым комплексом реакций.

Реакции каскада врожденного иммунитета при разных вирусных заболеваниях могут отличаться: они варьируют по продолжительности отдельных этапов, по уровню активности его клеток, началу и скорости его развития. Вариации касаются цитокинов, принимающих участие в обеспечении одинаковых эффектов (например, торможения или, наоборот, стимуляции одноименных популяций клеток).

Феномен усиления иммунного ответа хорошо известен: он наблюдается при сочетании двух одновременно протекающих иммунных процессах и двух регенерационных процессах. Принципиально, что такой же адьювантный эффект наблюдается и при одновременном развитии разных процессов, таких как сочетание иммунного процесса с восстановительными морфогенезами (регенерацией и компенсаторной гипертрофией) [1–3, 11]. Показано, что во всех случаях усиливающий эффект обусловлен лимфоидными клетками, так как они переносят это явление в интактный организм. Наши исследования целой серии процессов в системах *in vitro* и *in vivo* доказали, что морфогенетические эффекты лимфоидных клеток в полной мере обеспечены выделенной из них суммарной РНК [5, 6, 15, 16]. Это открытие свойства суммарной РНК лимфоидных и стволовых клеток воспроизводить у аллогенных и ксеногенных реципиентов специфические морфогенезы [25] дает возможность воспроизвести у любого млекопитающего любой эффект или всю совокупность эффектов, возникающих в процессе регенерации в организме донора [5, 7, 8, 17, 22, 24, 36].

Ранее были описаны данные о воспроизведении с помощью РНК иммунных процессов [35], а с помощью лимфоцитов – регенерационной информации [1, 29, 31, 34, 45–47].

В целом лимфоцитарная РНК в определенном смысле имеет безусловное преимущество перед лимфоцитами, из которых она выделена. Перенос лимфоцитов можно осуществлять только в сингенной системе, в то время как РНК можно переносить без учета иммунологической совместимости и видовой принадлежности. Обладая такими же адьювантными свойствами, как и сами клетки, она не вызывает ни сенсibilизации, ни антигенной стимуляции в организме вакцинируемого и не имеет ни аллогенного, ни ксеногенного ограничения.

Это обстоятельство вообще открывает широкие возможности для вакцинологии без каких-либо ограничений в животноводстве и ветеринарии, а также и в медицинской практике после доказательных данных о безвредности ксеногенной РНК для здоровья

вакцинируемого. Немаловажное значение имеет то обстоятельство, что препарат РНК достаточно стабилен, легко и быстро вводится в организм в виде интраназальных капель [15]. Эффективность вакцин будет зависеть от дозы вводимого препарата, а активность препарата – от масштаба оперативного вмешательства и от срока после него [10]. Так, было показано [24], что суммарная РНК, выделенная из клеток костного мозга крыс через 3–5 часов после обширной резекции печени, обладает ускоренным и усиленным стимулирующим воздействием на регенерационные процессы по сравнению с таковым самих этих клеток. В этой же связи, наши данные свидетельствуют о том, что при введении интактным крысам диabetогенное действие суммарной РНК лимфоцитов селезенки крыс с аллоксановым диабетом и проявляется быстрее, и в среднем приблизительно в 600–700 раз эффективнее самого аллоксана тригидрата [23]. Однако стимулирующие свойства лимфоцитарной РНК весьма значительны (в разы) даже без предварительной активации. Оптимальные сроки ее активности у человека можно определить в смешанной культуре лимфоцитов. Ее действие распространяется на все этапы врожденного иммунитета и затрагивает не только клетки, но и цитокиновую систему, обеспечивающую переход одного этапа к следующему этапу каскада реакций, что очень важно. Пока мы не знаем ни всех цитокинов, участвующих в формировании естественного и искусственного иммунитета, ни последовательности их включения, ни времени их действия, ни необходимых доз, перенос лимфоцитарной РНК дает возможность осуществления целиком такого сложного процесса самым естественным образом. При этом можно не сомневаться, что делает она это лучше нас.

Таким образом, можно, не прибегая к введению адьюванта с неспецифическим антигеном, добиться более высокой эффективности, чем с антигеном. Процесс регенерации обладает мощным адьювантным свойством, более сильным, чем иммунный процесс. Одновременное сочетанное развитие иммунного процесса с процессом регенерации таких органов, как печень, почка, кроветворная ткань, увеличивает антителогенез в 2 и более раз (на отдельных стадиях регенерации – до 5–6 раз [1, 3]. Это происходит за счет неспецифического стимулирующего действия лимфоцитов, активированных восстановительным процессом. Использование регенерационного процесса, вызванного кровопусканием, в качестве дополнительного очага интенсивной регенерации (а следовательно, и явлений врожденного иммунитета) для стимуляции восстановления нарушенных функций организма с успехом применялось еще в древности. Все это дает основание предполагать, что использование суммарной РНК в составе вакцин против многих патогенов, включая и вирусы, окажет выраженный адьювантный эффект. Однако обязательным условием для получе-

ния такого эффекта является одновременное действие иммунного компонента (патогена) и адьюванта, то есть источником РНК должны быть лимфоциты, полученные на самых ранних сроках после инициации процесса, например, после взятия крови.

Суммарная РНК лимфоцитов в мельчайших деталях воспроизводит у неоперированного реципиента признаки, которые характерны для восстановительного процесса и присущи лимфоидным клеткам на момент выделения из них РНК, обеспечивая дальнейшее развитие всего каскадного процесса без дополнительных вмешательств. Таким образом, РНК, выделенная в начале восстановительного процесса, воспроизведет его целиком, со всеми его морфологическими и функциональными особенностями. Более того, при сочетании восстановительного процесса с иммунным, лимфоциты, активированные первым процессом, корригируют функциональную недостаточность тех популяций, которые не работают или отсутствуют, и в целом определяют уровень иммунного ответа.

Мы предлагаем использовать в качестве адьюванта суммарную лимфоцитарную РНК, активированную или не активированную восстановительным процессом. При этом активированные лимфоциты (и, соответственно, их РНК) в 10–100 раз эффективнее неактивированных [30]. Пока наилучшим источником лимфоцитов может служить периферическая кровь доноров. Для индукции регенерации это наименее инвазивное вмешательство, легко осуществляемое и регулируемое как по количеству изъятой крови, так и по срокам ее изъятия. Важно то, что нормальные лимфоциты и без специальной стимуляции обладают достаточно выраженным активирующим эффектом, так как в норме (особенно в молодом организме) морфогенетическая активность лимфоидной системы поддерживается высоким уровнем физиологической регенерации органов и тканей [5–7, 9].

Преимуществами лимфоцитарных РНК-адьювантов являются, во-первых, их высокая эффективность при отсутствии аллогенного и ксеногенного ограничений, а во-вторых, выраженная способность к индукции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Особая привлекательность препаратов суммарной лимфоцитарной РНК, активированной восстановительными процессами, в качестве адьювантов при производстве вакцин обусловлена ее очень высокой способностью индукции врожденного иммунитета, характеризующегося быстротой формирования: скоростью распознавания (по структурным различиям) внедрения «чужеродного» в организм и быстротой мобилизации необходимого количества лимфоцитов нужной направленности действия и изменения соотношения Т-лимфоцитов CD4 и CD8 [20] для обеспечения первой линии защиты – свойствами, чрезвычайно важными при формировании противовирусного иммунитета из-за высокой скорости раз-

множения вирусов. Наконец, едва ли не самым большим преимуществом такого адъюванта является то, что он практически универсален!

Адъювант, входящий в состав вакцины, прежде всего, должен быть индуктором функциональных свойств макрофагов, дендритных и других фагоцитирующих клеток, участвующих в элиминации чужеродных антигенов и измененных собственных клеток, погибающих при выполнении защитных функций. В опытах с эритробластическими островками (ЭО) костного мозга, представляющими собой ассоциацию макрофагов с эритроидными клетками [38], было установлено, что суммарная РНК лимфоцитов здоровых животных (и в условиях *in vivo*, и внесенная в культуру) активирует функциональные свойства макрофагов, поддерживающих эритропоэз [7, 8, 21]. Лимфоцитарная РНК способствовала увеличению числа контактов лимфоцитов с центральными макрофагами ЭО и усилению синтеза ими эритропоэтина, при этом секретируемое макрофагами количество гормона становилось настолько высоким, что пролиферация, дифференцировка и созревание эритроидных клеток в культуре продолжались и без дополнительного внесения экзогенного эритропоэтина в культуральную среду [7, 8]. Еще более выраженными стимулирующими эритропоэз свойствами обладала суммарная РНК, выделенная из лимфоцитов животных в ранние сроки после кровопотери или из лимфоцитов периферической крови пациентов с истинной полицитемией [5, 6]. Это явилось доказательством того, что лимфоцитарная РНК способна индуцировать в организме реципиента именно те процессы, которые происходили в организме донора на момент выделения РНК из его тканей.

Переход в фазу специфическую – продуктивную – является ключевым событием в формировании адаптивного иммунитета и обязательным условием для окончательной дифференцировки цитотоксических лимфоцитов CD8. На этом этапе происходит и другое важное событие: переключение при участии цитокинов синтеза В-клетками иммуноглобулинов М-класса в иммуноглобулины G-класса, которые обеспечивают долговременную иммунологическую память. Прямых данных, указывающих на то, что такой процесс происходит и при регенерации, у нас пока нет. Однако имеются многочисленные работы, свидетельствующие о том, что явление регенерационной памяти закономерно при восстановительных процессах. Это показано как при регенерации конечности у амфибий [19, 21], так и при регенерации органов и тканей у млекопитающих, в том числе и у человека [41, 42, 14]. В соответствии с данными М.Ю. Эпштейна при повторной травме проявляется и более устойчивое общее состояние, и резистентность к микрофлоре, и более быстрое восстановление крови даже в тех случаях, когда повторная кровопотеря вдвое превышает предыдущую [41].

А.Г. БАБАЕВА, Н.М. ГЕВОРКЯН,
Н.В. ТИШЕВСКАЯ, А.Е. ЗОТИКОВ
ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ АДЪЮВАНТ
ПРИ СОЗДАНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН:
РАЗМЫШЛЕНИЯ, ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ И РЕАЛЬНЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Насколько долговременна эта память, точно неизвестно, но она особенно ярко выражена при индукции восстановительных процессов после воздействия токсических веществ. При отравлении животных препаратами арсенита натрия (после его длительного воздействия, исчисляемого месяцами) их лимфоциты индуцируют эти изменения у интактных животных в течение нескольких дней [18].

Эффективность РНК-адъюванта целиком зависит от послеоперационного срока выделения РНК из лимфоидных клеток, от масштаба оперативного вмешательства и от того, какой набор свойств оно вызывает при операции на конкретном органе или же при его физиологической регенерации. При этом в случае, если РНК индуцирует каскадный процесс, то от срока ее выделения в течение периода регенерации будут зависеть только все последующие, но не предыдущие, этапы развития такого процесса. Это указывает на то, что выбор источника РНК не безразличен.

Таким образом, использование в качестве универсального адъюванта препаратов суммарной РНК, полученной из лимфоцитов на самой ранней стадии морфогенетического процесса, позволит индуцировать весь функциональный блок в полном объеме, способствуя усилению и ускорению всей совокупности каскадных процессов в ряду антигенпрезентирующих, антигенраспознающих и антигенпродуцирующих клеток, включая и завершающий супрессорный этап, связанный с эффективной выработкой клеток памяти и надежным торможением пролиферативной волны. Такой подход может компенсировать индивидуальную недостаточность реактивных функций на тех или иных стадиях сложного и многокомпонентного процесса иммуногенеза, что может стать также и профилактикой дальнейших аутоиммунных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. БАБАЕВА А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина. 1985. 256 с.
2. БАБАЕВА А.Г. Единство и противоположность цитогенетической активности лимфоцитов и их способность к антителообразующей функции при восстановительных процессах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 128. № 11. С. 484–490.
3. БАБАЕВА А.Г., АРСЕНТЬЕВА В.В. Вариабельность иммунного ответа мышей, иммунизированных в разные сроки после полного и частичного удаления ткани органов с неодинаковой восстановительной способностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1991. Т. 112. № 8. С. 169.
4. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ЗОТИКОВ Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М. Изд-во РАМН. 2009. 108 с.
5. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВ-

- ская Н.В., Головкина Л.А., Муратова Ю.О., Рагимов А.А. О гемопоэтических свойствах рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией и здоровых доноров. Онкогематология. 2015. Т. 10. № 2. С. 58–62.
6. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВСКАЯ Н.В., ГОЛОВКИНА Л.А., МУРАТОВА Ю.О., РАГИМОВ А.А. О стимулирующих эритропоэз свойствах суммарной РНК лимфоцитов периферической крови при эритремии. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. № 1 (13). С. 33–37.
 7. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВСКАЯ Н.В., КОМАРОВА И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоэз in vitro. Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. № 4 (12). С. 35–39.
 8. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВСКАЯ Н.В., КОМАРОВА И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки на эритропоэз в культуре эритробластических островков крыс с полицитемией. Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. № 4 (12). С. 40–43.
 9. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВСКАЯ Н.В. Очерки об особенностях изучения эффектов РНК и об РНК-терапии. М.: «Группа МДВ». 2019. 112 с.
 10. БАБАЕВА А.Г., ГЕВОРКЯН Н.М., ТИШЕВСКАЯ Н.В. Функциональная изменчивость лимфоцитарной РНК на разных стадиях процессов восстановления и иммуногенеза как причина невоспроизводимости вызываемых ею эффектов // Вестник РАЕН. 2019. Т. 19. № 4. С. 52–58.
 11. БАБАЕВА А.Г., ГИММЕЛЬФАРБ Е.И. Антителолиз при экспериментальной почечной недостаточности и на ранних стадиях восстановительного роста почек у мышей // Онтогенез. 1988. Т. 19. № 21. С. 42.
 12. БАБАЕВА А.Г., ЗОТИКОВ Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. М.: Наука. 1987. 208 с.
 10. БАБАЕВА А.Г., КРАСКИНА Н.А., ЮДИНА Н.В. Стимуляция митотической активности гепатоцитов и купферовских клеток печени мышей под влиянием Т- и В-лимфоцитов частично гепатэктомированных доноров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. № 1. С. 69–70.
 14. БАБАЕВА А.Г., НЕСТЕРЕНКО В.Г., ЮДИНА Н.В. Усиление способности лимфоцитов мышей с повторной резекцией печени переносить «регенерационную информацию» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1982. Т. 93. № 6. С. 98–99.
 15. БАБАЕВА А.Г., ТИШЕВСКАЯ Н.В., ГЕВОРКЯН Н.М. О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. Москва. «Группа МДВ». 2016. 272 с.
 16. БАБАЕВА А.Г., ТИШЕВСКАЯ Н.В., ГЕВОРКЯН Н.М. Морфофункциональные особенности эритропоэза, наблюдаемые при воздействии суммарной РНК мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга // Клиническая и экспериментальная морфология. 2018. №2 (26). С. 31–35.
 17. БЕЛАН Е.И. Роль клеточного взаимодействия в передаче регенерационной информации при репаративном эритропоэзе в костном мозге при кровопотере: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1992.
 18. БЕЛАН Е.И., СКАЛЬНАЯ М.Г. Изменение эритропоэза у нормальных мышей под воздействием перитонеальных клеток, трансплантированных от сингенных доноров с длительной интоксикацией арсеном натрия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 128. № 12. С. 646–649.
 19. БЛЯХЕР А.Я. Исследование повторной регенерации // Труды Института экспериментального морфогенеза. 1936. Т. 5.
 20. БЛЯХЕР М.С., ГУТОРОВА Н.М., ФЕДОРОВА И.М., БАБАЕВА А.Г., ЮДИНА Н.В., ГИММЕЛЬФАРБ Е.И. Численность субпопуляций лимфоцитов в селезенке и уровень пролиферации гемопоэтической ткани у мышей после хирургических вмешательств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1996. Т. 121. № 3. С. 301–303.
 21. ВОРОНЦОВА М.А., ЛИОЗНЕР Л.Д. Влияние регенерационного процесса в одной части организма на регенерацию в другой // Труды ИЭМ. 1936. № 4.
 22. ГЕВОРКЯН Н.М., БАБАЕВА А.Г. Вариабельность проявлений морфогенетической функции лимфоцитов в зависимости от характера и локализации повреждения органа // Вестник РАЕН. 2012. Т. 12. № 1. С. 44–47.
 23. 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. Т. 64. № 2. С. 85–88.
 24. ГОНИКОВА З.З., НИКОЛЬСКАЯ А.О., КИРСАНОВА Л.А., ШАГИДУЛИН М.Ю., ОНИЩЕНКО Н.А., СЕВАСТЬЯНОВ В.И. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. XXI. № 1. С. 113–121.
 25. Диплом на открытие № 493: свойство суммарной РНК лимфоидных и стволовых клеток воспроизводить у аллогенных и ксеногенных реципиентов специфические морфогенезы. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. Москва, 2016. Регистрационный № 637.
 26. ИСАЕНКО Е.Ю., БАБИЧ Е.М., ЕЛИСЕЕВА И.В., ЖДАМАРОВА Л.А., БЕЛОЗЕРСКИЙ В.И., КОЛПАК С.А. Адьюванты в современной вакцинологии

- гии // *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 4. Р. 5–4021.
27. Козлов В.А., Лозовой В.П., Журавкин И.Н. Антителогенез и миграция В-клеток из костного мозга в селезенку у мышей в условиях стимуляции и подавления эритропоэза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1977. № 3. С. 303–305.
 28. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18. № 1. С. 7–14.
 29. Колпащикова И.Ф., Солопаев Б.П., Ефимов А.В. Морфофункциональные изменения иммунной системы в процессе репаративной регенерации печени // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1977. № 10. С. 36–41.
 30. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образаспознающих рецепторов. Интегральная иммунология. М.: ЛЕНАНД. 2017. 256 с.
 31. Назарова Л.В. Морфологические аспекты восстановительных процессов легкого крыс и влияние на них стимулятора регенерации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2000.
 32. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М.: ИРСИС. 2002.
 33. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). М.: МИА. 2008. 208 с.
 34. Попугайло М.В. Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1979.
 35. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК // *Успехи современной биологии*. 1988. Т. 106. № 1 (4). С. 20–36.
 36. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Роль лимфоцитарных РНК в межклеточном информационном обмене и регуляции регенеративных процессов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016. № 102 (11). С. 1280–301.
 37. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Современный взгляд на роль Т-лимфоцитов в регуляции эритропоэза // *Успехи современной биологии*. 2016. Т. 136. № 1. С. 81–95.
 38. Тишевская Н.В., Шевяков С.А., Захаров Ю.М. Влияние гуморальных факторов на фагоцитарную активность центральных макрофагов в культуре эритробластических островков. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2002. № 88(9). С. 1191–1198.
 39. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции пищеварительной функции. Л.: Наука. 1985. 544 с.
 40. Харченко Е.П. ВИЧ: коллизии вакцинологии // *Иммунология*. 2012. № 4. С. 206–212.
 41. Эпштейн М.Ю. Регенерационные вещества в крови и сыворотке, способствующие заживлению повреждений и ран, их теоретическое и практическое значение // *Новый хирургический архив*. 1925. Т. 6. Книга 4. С. 449–456.
 42. Юдина Н.В. Реакция лимфоидной ткани на повреждение и восстановление органов с разной восстановительной реакцией: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М. 1980.
 43. Ярилин А.А. Иммунология. 2010. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 747 с.
 44. Billitch G.L., Nazarova L.V., Otmaeva V.N. The status of the lymphoid system under conditions of lung regeneration stimulations // *Folia Haemat*. 1982. Vol. 109. № 3. P. 416–429.
 45. Fox M., Wanman G.E. Etiology of the compensatory renal response: Observations of the role of the lymphoid system // *Invest. Urol*. 1968. Vol. 5. № 6. P. 521–538.
 46. Pliskin M.E., Prenz R.T. Stimulation of liver regeneration and compensatory kidney hyperplasia by passive transfer of spleen cells // *J. Reticuloendothel. Soc*. 1975. V. 17. № 5. P. 290–299.
 47. Radoševich-Stasič B., Cuk M., Rukavina D. Cellular and humoral mediators in the compensatory renal growth // *Periodicum Biologorum*. 1979. V. 81. № 2. P. 149–150.

А. Г. БАБАЕВА, Н. М. ГЕВОРКЯН,
Н. В. ТИШЕВСКАЯ, А. Е. ЗОТИКОВ
ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ АДЪЮВАНТ
ПРИ СОЗДАНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН:
РАЗМЫШЛЕНИЯ, ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ И РЕАЛЬНЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Бабаева Анна Георгиевна,
д.м.н., консультант лаборатории роста и развития ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт морфологии человека»

✉ 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3,
117418, Moscow, Cjurupy str., 3
тел.: +7 (499) 457-23-93

Геворкян Нина Михайловна,
научный сотрудник лаборатории биосинтеза белков НИИ
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН

✉ 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10
тел.: +7 (916) 652-32-03, e-mail: gevorkiann@yandex.ru

Тишевская Наталья Викторовна,
д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Южно-
Уральского государственного медицинского университета

✉ 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64
e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Зотиков Андрей Евгеньевич,
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,

✉ 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27
тел.: +7(916)683-53-56, e-mail: aezotikov@gmail.com