



УДК 577.218:612.014

А. А. Гришок

## **ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МЕДИАТОРЫ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ГИПОТЕЗА ОБ ОБМЕНЕ РЕГУЛЯТОРНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ ОРГАНИЗМА**

*Обсуждаются вопросы экскреции и поступления нуклеиновых кислот в живые клетки, содержания нуклеиновых кислот в плазме крови животных и человека с точки зрения возможного участия регуляторных РНК (ДНК) в осуществлении морфогенетической функции иммунной системы. Предполагается регуляция экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, важная роль отводится комплементарным взаимодействиям в регулируемых системах.*

Общепринятые взгляды на функционирование организмов на клеточном и молекулярном уровнях неоднократно претерпевали радикальные изменения. Достаточно вспомнить открытие нестабильности генома, обратной транскрипции, самосплайсинга РНК. Известные литературные данные приводят к мысли о существовании постоянного обмена генетической информацией между клетками многоклеточного организма, а именно: обмена молекулами ДНК (РНК), возможно, выполняющими регуляторные функции. В этой связи очень интересным, на наш взгляд, является открытие морфогенетической функции иммунной системы. Мы предполагаем, что именно клетки иммунной системы являются своеобразными «донорами» регуляторных молекул по отношению к другим тканям организма.

**Морфогенетическая функция иммунной системы.** В настоящее время все больше исследователей приходят к выводу о том, что в организме находится специализированная клеточная система, регулирующая пролиферацию тканей. Существуют как теоретические предсказания необходимости такой популяции клеток с применением принципа естественной самоорганизации [1], так и экспериментальные доказательства того, что иммунной системе принадлежит регуляторная роль в процессах пролиферации и дифференцировки [2—5]. В обзоре Труфакина и Шмакова обобщены результаты, подтверждающие этот тезис [6]. Авторы предполагают, что наряду с потоком генетической информации в направлении ДНК—РНК—белок (в каждой отдельной клетке) имеет место поток информации от центральных органов иммунной системы через лимфоциты со свойствами хоминга к различным органам и тканям, содержащим уникальные наборы органных, тканевых и дифференцировочных антигенов. Тимус рассматривают как «антигенный образ» организма. Предполагают также, что здесь, взаимодействуя с органоспецифическими антигенами, формируются клоны Т-лимфоцитов, способные регулировать морфогенез нелимфоидных органов и тканей.

В работах Бабаевой с соавт. [2, 3] изучена морфогенетическая функция Т-лимфоцитов методом адоптивного переноса лимфоидных клеток от оперированных доноров (мышей и крыс) реципиентам. Сплено-

© А. А. Гришок, 1993

циты, выделенные через 2—17 ч после удаления 2/3 печени, почки или 1/2 тонкой кишки животных-доноров, стимулировали пролиферацию клеток в органах реципиентов, гомологичных донорским. Морфогенетическая активность спленоцитов была прямо пропорциональной количеству удаленной ткани. Спленоциты, изолированные через 48 ч после удаления 1/2 селезенки, 36 ч после удаления 2/3 печени и через 17 ч после удаления одной подчелюстной железы, ингибировали пролиферацию гепатоцитов в регенерирующей печени реципиентов. В одной из работ тех же авторов [4] показана зависимость пролиферации клеток различных органов от количества в организме Т-супрессоров. Направленная элиминация Т-супрессоров вела к усилению пролиферации, а увеличение численности Т-супрессоров — к ее угнетению. Авторы предполагают, что соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров имеет значение для регуляции пролиферации нелимфоидных клеток. К этому же выводу приводит и теория «гиперцикла» [1].

Глушковым предложена гипотеза о регуляции межклеточных взаимодействий посредством аутолимфоцитов и аутоантител, специфичных рецепторам клеток и внеклеточным лигандам [7]. Предполагается существование по крайней мере двух различающихся по специфичности клонов Т-лимфоцитов для каждого типа межклеточных контактов. При этом может происходить блокирование взаимодействия между клетками и/или имитация лимфоцитами сигналов от одной клетки другой.

Труфакин и Шмаков на основании ряда фактов считают доказанным присутствие клонов аутореагирующих лимфоцитов не только при аутоиммунных процессах, но и в условиях нормы [6]. Они допускают, что взаимодействие лимфоцитов не ограничивается рецепторными механизмами, а включает комплекс взаимных влияний, сопровождающихся продукцией целого ряда цитокинов.

Изучение возможных молекулярных механизмов, при помощи которых иммунная система осуществляет морфогенетическую функцию, представляет несомненный интерес. Мы считаем, что среди факторов, с помощью которых происходит взаимовлияние регулирующих клеток иммунной системы и соматических клеток, могут быть нуклеиновые кислоты или нуклеопротеиды. Они могут доставляться по крови или при рецепторном контакте от клонов клеток-регуляторов к тканям-мишеням. Аналогично можно представить, что влияние опухоли на организм происходит, в том числе, с помощью нуклеиновых факторов, действующих на иммунную систему и таким образом нарушающих контроль за клеточной пролиферацией. Возможно, они влияют на ткани организма параллельно с нуклеиновыми факторами лимфоцитов, вызывая метастазирование и ангиогенез. Наши предположения основываются на ряде фактов, изложенных ниже.

**Экскреция и поступление нуклеиновых кислот в живые клетки.** Явления экскреции и поглощения высокомолекулярных нуклеиновых кислот как про-, так и эукариотическими клетками известны давно. По этой проблеме имеется обширная литература, цитируемая в обзорах [8, 9]. Адамс [8] рассматривает эти процессы с точки зрения возможного участия нуклеиновых кислот в межклеточном переносе информации. Он и соавт. исследовали экскрецию ДНК фибробластами куриных эмбрионов в культуре. При этом показано, что ДНК выделяется в комплексе с белком, липидами и, вероятно, РНК и имеет молекулярную массу около  $5 \cdot 10^5$ . Авторами замечено также быстрое и эффективное (без деградации) поглощение выделяемой ДНК соседними клетками и наличие указанной фракции ДНК в цитоплазме культивируемых клеток. Предполагается существование специфического пути для поглощения нуклеиновых кислот.

К настоящему времени механизм проникновения в клетку олигонуклеотидов различной длины исследован в работах [10—13]. Этот процесс происходит путем рецептор-зависимого эндоцитоза и более эффективен при низкой концентрации олигомеров ( $< 1$  мкМ). Следует отметить, что полинуклеотиды любой длины являются конкурентными

ингибиторами транспорта олигомеров в клетки. В работах Якубова с соавт. [11, 12] с помощью алкилированных производных олигонуклеотидов идентифицированы белки, их связывающие. Связывание олигомеров с белками ингибируется одно- и двуцепочечной ДНК и РНК. Особенно интересна последняя работа по олигонуклеотидсвязывающим белкам дрозофилы [12]. Показано, что производные специфически модифицируют относительно небольшое количество белков, набор которых специфичен для каждого из исследованных органов.

Зебда с соавт. установили, что появление на мембранах рецепторов к РНК сопряжено с метастатической способностью злокачественных меланоцитов у человека [14].

Обзор Федорова и Яневой посвящен экскреции ДНК лимфоцитами человека [9]. Как и Адамс [8], авторы убедительно доказывают, что источником экскретируемой ДНК являются живые, а не погибшие клетки. Особо следует отметить работы Анкера и Строуна [15, 16], в которых установлено, что ДНК, экскретируемая лимфоцитами в культуральную среду, находится в комплексе с РНК, а также с РНК- и ДНК-синтезирующими ферментами, способными осуществлять РНК-зависимый синтез этой ДНК вне клеток и при наличии в среде дезоксирибонуклеотрифосфатов. Авторами показано участие внеклеточной ДНК в переносе информации от Т- к В-клеткам в ходе иммунного ответа [17].

**Нуклеиновые кислоты плазмы крови.** В литературе есть данные о присутствии различных фракций нуклеиновых кислот в плазме крови экспериментальных животных и человека. При этом увеличение количества ДНК и ДНК-связывающих белков в крови отмечается при онкологических заболеваниях [18—20]. Изменение соотношения различных фракций наблюдается при опухолях или процессах регенерации у животных [21, 22].

Исследована способность РНК, выделенной из плазмы крови животных-опухоленосителей или больных миеломной болезнью, индуцировать появление идиотипических «миеломных» глобулинов на поверхности нормальных лимфоцитов [23, 24]. Предполагают, что РНК, высвобождающаяся в плазму из опухолевых клеток, индуцирует в лимфоцитах синтез идиотипических поверхностных иммуноглобулинов, что сопровождается одновременным снижением синтеза изотипических иммуноглобулинов [26]. Мы считаем, что благодаря этому может нарушаться рострегулирующая функция определенного клона лимфоцитов по отношению к клеткам-мишеням.

Кроме того, показано, что фактор, нарушающий функцию иммунокомпетентных клеток, может быть удален из крови онкологических больных с помощью адсорбции на угольных сорбентах [26]. Козак с соавт. указывают на нуклеиновую природу факторов плазмы крови лейкоэмических больных, необратимо сорбирующихся на подобных сорбентах [27].

Существует много работ, посвященных исследованиям природы нуклеинового фактора асцитной жидкости опухоли Эрлиха [28—31]. Он состоит из молекул двуспиральных нуклеиновых кислот, в том числе ДНК-РНКовых гибридов, с константой седиментации 5S и связывается с большим количеством рестриктов геномной ДНК мышей. Относительно биологического действия фактора установлено, что он стимулирует рост гомологичной опухоли [32] и обладает иммуномодулирующим действием, влияя на функциональную активность макрофагов [33]. Двуспиральная РНК обнаружена также в асцитной жидкости гепатомы Зайделя [34].

Еще одним фактором опухоли, имеющим в составе нуклеиновую кислоту (РНК), является нуклеопротеид, индуцирующий прорастание кровеносных сосудов в опухоль и дальнейший рост ее [35].

Следует отметить также работы, посвященные анализу липонуклеопротеидного комплекса плазмы крови людей [36]. Первоначально появление этого комплекса связывали с онкологическими заболеваниями. Позднее были получены результаты, свидетельствующие о нали-

чий такой липонуклеопротеидной фракции в плазме крови больных другими заболеваниями, а также клинически здоровых доноров [37]. Вопрос о биологической функции комплекса остается открытым.

**Регуляция активности генов с помощью экзогенных нуклеиновых кислот.** Экспериментально доказано, что с помощью антисмысловых олигонуклеотидов можно регулировать активность эукариотических генов как *in vitro*, так и *in vivo* [38—42]. Изучают возможности применения их как терапевтического средства, в том числе против ВИЧ и рака [43]. Предложен генноинженерный метод поиска природных систем контроля с участием антисмысловых РНК [44].

Некоторая аналогия между действием Т-супрессорного фактора на синтез иммуноглобулинов в В-клетках и действием искусственно синтезированного олигонуклеотида, антисмыслового по отношению к части мРНК легкой цепи иммуноглобулина, была отмечена Ситиковым и Мунишкиным [45]. Они обнаружили РНК в культуральных средах двух Т-супрессорных линий. Они были гомогенными и имели длину 135 и 380 нуклеотидных остатков. Эти данные согласуются с нашим предположением о существовании специфических регуляторных нуклеиновых кислот в каждом клоне Т-лимфоцитов.

О принципиальной возможности существования межклеточного взаимодействия с помощью нуклеиновых кислот свидетельствуют многочисленные работы по изучению действия экзогенных (т. е. синтетических или выделенных из определенных органов доноров) нуклеиновых кислот на экспрессию генов у животных-реципиентов. Данные по этому вопросу обобщены в обзорах [46, 47]. В работе [46] автор делит специфические воздействия, вызываемые нуклеиновыми кислотами, на три группы: индукция иммунных реакций, в том числе регулирующих опухолевый рост; индукция процессов дифференцировки, развития, регенерации и адаптации; воспроизведение действия биологически активных веществ (в основном различных гормонов). Отмечено, что действию экзогенных РНК присуща органо-, тканеспецифичность и менее выраженная видоспецифичность.

Результаты изучения иммуномодулирующего влияния экзогенных РНК приведены в обзорах [25, 48]. Наиболее интересна, как нам кажется, работа по индукции дифференцировки костномозговых лимфоцитов кроликов в Т-лимфоциты с помощью аллогенной РНК из тимуса животных [49]. Возможно, созревание в тимусе клонов Т-лимфоцитов, несущих аутоантигены, также индуцируется специфичными для каждого клона нуклеиновыми факторами.

Обзор Хейнса с соавт. [47] посвящен разнообразному действию двунитчатых РНК на экспрессию генов. Интересно отметить, что нуклеиновые кислоты в плазме крови человека двуспиральны [27] и в ней нет нуклеаз, расщепляющих двунитчатые молекулы [50].

**Возможные молекулярные механизмы действия внеклеточных регуляторных нуклеиновых кислот** (рисунок). Нам представляется очень привлекательной известная гипотеза Дэвидсона и Бриттена о посттранскрипционной регуляции созревания пре-мРНК за счет присоединения регуляторных молекул РНК, имеющих комплементарные участки [51]. Модель предполагает конститутивный синтез большинства мРНК структурных генов, наличие в пре-мРНК функционально связанных генов сходных повторов и регуляцию на уровне организма транскрипции регуляторных РНК, имеющих в составе последовательности, комплементарные пре-мРНК структурных генов. РНК-РНК-овые комплексы могут защищать пре-мРНК от расщепления нуклеазами или служить местом узнавания специфических эндонуклеаз, участвующих в процессинге. Таким образом, согласно гипотезе, регуляторные РНК способны «включать» на посттранскрипционном уровне ту или иную «батарею» генов благодаря вовлечению в процессинг тех или иных пре-мРНК. При этом предполагается, что молекулы, инициирующие транскрипцию регуляторных РНК, могут происходить из других клеток или отдаленных тканей. Мы считаем возможным, что регуляторные РНК, транскри-

бируемые в клетках-регуляторах (Т-лимфоцитах, клетках тимуса или опухолевых клетках), могут переноситься в регулируемые клетки-мишени. Можно привлечь также гипотезу Диксон и Робертсон [52] и представить усиление сигнала регуляторной РНК следующим образом: фрагменты выбранной пре-мРНК, образуемые в результате сплайсинга, инициируют транскрипцию регуляторных РНК нужного типа уже в самой регулируемой клетке и, таким образом, поддерживают дифференцировку клетки в определенном направлении. Интересны в этой связи данные по изучению экспрессии малых антисмысловых РНП в различ-

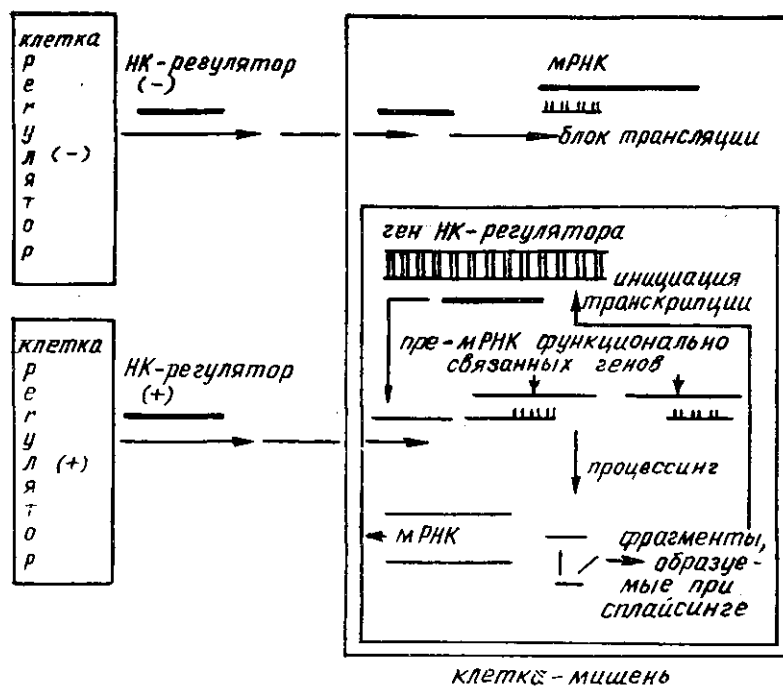


Схема возможных молекулярных механизмов действия внеклеточных регуляторных нуклеиновых кислот

ных клеточных линиях. Показана гетерогенность их популяций в зависимости от линии; обнаружены молекулы, обладающие участками комплементарности к кДНК рецептора эпидермального фактора роста, к генам актина, *c-fos* [53].

На роль молекул, регулирующих стабильность пре-мРНК, вполне подходят и молекулы ДНК, экскретируемые лимфоцитам [9, 15, 17]. Отмечено существование малых молекул экстрахромосомной ДНК в клетках млекопитающих, обнаруженных как в ядре, так и в цитоплазме и имеющих повторяющиеся последовательности [54, 55]. Ямагини с соавт. описывают появление кольцевых экстрахромосомных ДНК как одного из наиболее ранних сигналов клеточной дифференцировки [55]. Показано также, что цитоплазматическая ДНК клеток мышинных цитопластов *L929* при введении в лимфоциты периферической крови человека передавала им способность к неограниченному делению. Введение цитоплазматической ДНК было в 100 раз более эффективным, чем ядерной ДНК из мышинных цитопластов *L929* [56].

В пользу гипотезы Дэвидсона и Бриттена о значении комплементарных взаимодействий в регуляции стабильности молекул РНК свидетельствует анализ последовательностей некоторых мРНК, проведенный в работе [57]. Автор привлекает внимание к факту комплементарности между 3'-нетранслируемыми А—U-богатыми участками мРНК генов лимфокинов, факторов роста, интерферонов, протоонкогенов и 3'-областей семейства цитоплазматических В2 РНК. В2 РНК транскрибируют-

ся РНК-полимеразой III с участков высокоповторяющихся последовательностей генома мыши и в большом количестве присутствуют в неполносомных фракциях клеток, трансформированных онковирусами или химическими канцерогенами, а также эмбриональных клеток.

Анализу двуспиральных структур и комплементарных последовательностей в ядерных предшественниках мРНК посвящен обзор [58]. Вывод автора о существовании идентичных палиндромных последовательностей и двуспиральных структур в различных молекулах пре-мРНК и их возможной роли в регуляции процессинга согласуется с гипотезой Дэвидсона и Бриттена.

Таким образом, позитивное, т. е. «включающее» действие регуляторных нуклеиновых кислот, привносимых в клетки-мишени, может состоять в стимуляции процессинга пре-мРНК или повышении стабильности определенных мРНК. Возможное негативное действие, неоднократно показанное с помощью антисенсорных олигонуклеотидов и описанное в обзоре [59], может заключаться в подавлении трансляции. Видимо, результат зависит от того, каким участкам пре-мРНК или мРНК комплементарны регуляторные молекулы.

Безусловно, высказанные нами предположения о механизмах участия нуклеиновых кислот в регуляции экспрессии генетической информации на уровне организма, носят гипотетический характер. Но нам хотелось бы привлечь внимание исследователей к изучению нуклеиновых и нуклеопротеидных факторов крови как возможных медиаторов регулирующей функции иммунной системы в процессах пролиферации и дифференцировки.

**Резюме.** Обговорюються питання екскреції та попадання нуклеїнових кислот до живих клітин, вмісту нуклеїнових кислот у плазмі крові тварин і людини з точки зору можливої участі регуляторних РНК (ДНК) у здійсненні морфогенетичної функції імунної системи. Передбачається регуляція експресії генів на посттранскрипційному рівні, важлива роль відводиться комплементарним взаємодіям у системах, що регулюються.

**Summary.** The problems of nucleic acids extrusion/uptake by living cells and their contents in plasma are discussed. Some regulatory RNA (DNA) are supposed to be the messengers of immune system morphogenetic function and to regulate gene expression on posttranscriptional level. The complimentary interactions in regulating systems are considered to be important.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донцов В. И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей. Доказательства существования специализированной клеточной системы регуляции пролиферации тканей // Успехи соврем. биологии.—1986.—101, № 1.—С. 18—29.
2. Бабаева А. Г., Зотиков Е. А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений.—М.: Наука, 1987.—207 с.
3. Бабаева А. Г. Лимфоциты как регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток нелимфоидных органов // Вест. АМН СССР.—1990.—№ 2.—С. 43—45.
4. Краскина Н. А., Вегер Е. М., Гуторова Н. М. и др. Контролирующее влияние Т-лимфоцитов-супрессоров на пролиферацию клеток в различных тканях // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1988.—105, № 4.—С. 464—466.
5. Шмаков А. Н., Труфакин В. А. Влияние Т-лимфоцитов на пролиферацию эпителия слизистой оболочки тощей кишки у тимэктомированных мышей // Цитология.—1989.—31, № 9.—С. 1074—1079.
6. Труфакин В. А., Шмаков А. Н. Иммунная система и ее регуляторная роль в процессах пролиферации и дифференцировки в организме // Вестн. АМН СССР.—1991.—№ 12.—С. 23—29.
7. Глушков А. Н. Иммунорегуляция межклеточных взаимодействий // Иммунология.—1989.—№ 4.—С. 10—13.
8. Adams D. H. The problem of cytoplasmic DNA: its extrusion/uptake by cultured and its possible role in cell-cell information transfer // Int. J. Biochem.—1985.—17, N 11.—P. 1133—1141.

9. Федоров Н. А., Янева И. С. Экскреция ДНК лимфоцитами человека // Успехи соврем. биологии.—1982.—93, № 2.—С. 171—182.
10. Loke S. L., Stein S. A., Zhang X. H. et al. Characterization of oligonucleotide transport into living cells // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1989.—86, N 10.—P. 3474—3478.
11. Yakubov L. A., Deeva E. A., Zarytova V. F. et al. Mechanism of oligonucleotide uptake by cells: Involvement of specific receptors? // Ibid.—N 17.—P. 6454—6458.
12. Якубов Л. А., Карамышев В. Н., Власов В. В. и др. Олигонуклеотидсвязывающие белки дрозодилы: тканевая специфичность // Молекуляр. биология.—1991.—25, № 6.—С. 1611—1614.
13. Akhtar S., Shoji Y., Juliano R. Antisense metilphosphonate oligodeoxynucleotides enter living cells by endocytosis // J. Pharm. and Pharmacol.—1991.—43, Suppl.—P. 86.
14. Zebda N., Bailly M., Brown S. et al. Corellation entre l'expression des recepteurs membranes reconnus par la RNA et le potentiel metastatique des melanocytes malins humains: 11e Forum cancerol. (Paris, 10—11 juin, 1991) // Bull. Cancer.—1991.—78, N 6.—P. 577.
15. Anker P., Stroun M., Maurice P. A. Spontaneous extracellular synthesis of DNA released by human blood lymphocytes // Cancer Res.—1976.—36, N 8.—P. 2375—2379.
16. Stroun M., Anker P., Beljanki M. et al. Presence of RNA in the nucleoprotein complex spontaneously released by human lymphocytes and frog auricles in culture // Ibid.—1978.—38, N 10.—P. 3546—3554.
17. Anker P., Iachertz D., Stroun M. et al. The role of extracellular DNA in the transfer of information from T to B human lymphocytes in the course of an immune response // J. Immunogenet.—1980.—7, N 6.—P. 475—481.
18. Leon S. A., Shapiro B., Servi P. Comparison of DNA and DNA-binding protein levels in malignant disease // Eur. J. Cancer.—1981.—17, N 5.—P. 533—538.
19. Козак В. В., Негрей Г. З., Шляховенко В. А. и др. Сравнительная характеристика ДНК и связанных с ней белков плазмы крови в норме и при лейкозе // Гематология и трансфузиология.—1987.—32, № 11.—С. 28—31.
20. Ковбасюк С. А., Юдин В. М., Трембач А. М., Процик В. С. Выявление нуклеотропной активности сыворотки крови онкологических больных // Эксперим. онкология.—1991.—13, № 5.—С. 28—31.
21. Грикунова Н. К., Белохвостов А. С., Сейц И. Ф. Высокомолекулярные формы ДНК в сыворотке крови крыс с гепатомой Зайдела // Вопр. онкологии.—1983.—29, № 4.—С. 70—73.
22. Аглиуллина Д. Г., Лапина Л. А., Винтер В. Г. Изменение содержания РНК в плазме крови крыс с асцитным раком Эрлиха // Эксперим. онкология.—1988.—10, № 4.—С. 49—51.
23. Katzman Y., Giacomoni D., Yakulis V., Heller P. Characterization of two plasmocytoma fractions and their RNA capable of changing lymphocyte surface immunoglobulins (cell conversion) // Cell Immunol.—1975.—18, N 1.—P. 98—109.
24. Chen Y., Vhoopalam N., Yakulis V., Heller P. Changes in lymphocyte surface immunoglobulins in myeloma and effect of an RNA-containing plasma factor // Ann. Int. Med.—1975.—83, N 5.—P. 625—631.
25. Блинов М. Н., Луганова И. С. Рибонуклеиновые кислоты как модуляторы иммунного ответа // Молекуляр. механизмы клеточ. гомеостаза.—Новосибирск, 1987.—С. 182—195.
26. Ishiko O., Deguchi M., Tatsuta I. et al. Removal of immunosuppressive substance in cancer patients serum // Jap. J. Cancer Res.—1990.—81, N 6—7.—P. 564—566.
27. Козак В. В., Шляховенко В. А., Юхименко М. Д. Адсорбция на угольных сорбентах нуклеиновых кислот плазмы крови больных лейкозом и асцитной жидкости мышей с лимфой NK/Ly // Эксперим. онкология.—1986.—8, № 2.—С. 54—57.
28. Белохвостов А. С., Зеленкова Н. К., Калининский В. П. и др. Исследование фактора асцитической жидкости опухоли Эрлиха // Вопр. онкологии.—1976.—22, № 10.—С. 66—71.
29. Белохвостов А. С., Томилин Н. В. Происхождение 5S ДНК асцитной жидкости опухолей // Эксперим. онкология.—1984.—6, № 4.—С. 30—33.
30. Аглиуллина Д. Г., Вегнер Е. О., Лапина Л. А., Винтер В. Г. Характеристика нуклеиновых кислот, выделяемых клетками асцитного рака Эрлиха // Там же.—№ 2.—С. 29—32.
31. Козак В. В., Шляховенко В. А., Юхименко М. Д. Характеристика нуклеинового компонента нуклеопротеидного комплекса, выделяемого опухолевыми клетками // Там же.—1985.—7, № 4.—С. 36—39.
32. Винтер В. Г., Аглиуллина Д. Г., Андреева И. Н. Специфичность действия РНК, выделяемой клетками карциномы Эрлиха, на прививаемость и рост гомологичной опухоли // Вопр. онкологии.—1978.—24, № 10.—С. 38—41.
33. Попова Т. И., Аглиуллина Д. Г., Винтер В. Г. Иммуномодулирующее действие низкомолекулярной РНК, выделяемой клетками асцитного рака Эрлиха // Эксперим. онкология.—1991.—13, № 3.—С. 44—47.
34. Винтер В. Г., Алимова Ф. К., Зоткина Н. А. Обнаружение двуспиральной РНК в асцитной жидкости гепатомы Зайдела // Там же.—1982.—4, № 1.—С. 28—32.
35. Folkman J. Tumor angiogenesis factor // Cancer Res.—1974.—34, N 18.—P. 2109—2113.

36. *Wieczorek A. J., Sitaramam V., Machleidt W. et al.* Diagnostic and prognostic value of RNA-proteolipid in sera of patients with malignant disorders following therapy—first clinical evaluation of a novel tumor marker // *Ibid.*—1987.—47, N 23.—P. 6407—6412.
37. *Базанова Н. В., Сейц И. Ф.* Может ли присутствие РНК-липопротеидного комплекса в сыворотке крови человека свидетельствовать об онкологическом заболевании? // *Эксперим. онкология.*—1989.—11, № 2.—С. 37—39.
38. *Власов В. В., Годовиков А. А., Зарытова В. Ф. и др.* Подавление трансляции иммуноглобулиновой мРНК *in vitro* с помощью алкилирующего производного олигонуклеотида // *Молекуляр. биология.*—1990.—24, № 1.—С. 173—177.
39. *McManaway M. E., Neckers L. M., Loke S. L. et al.* Tumor-specific inhibition of lymphoma growth by an antisense oligodeoxynucleotide // *Lancet.*—1990.—335, N 8693.—P. 808—811.
40. *Власов В. В., Горн В. В., Номоконова Н. Ю. и др.* Подавление трансляции *in vitro* мРНК белка М1 вируса гриппа с помощью антисмысловых олигонуклеотидов // *Молекуляр. биология.*—1991.—25, № 5.—С. 1332—1337.
41. *Bevilagua A., Erickson R. P., Hieber V.* Antisense RNA inhibits endogenous gene expression in mouse preimplantation embryos: Lack of double-stranded RNA «melting» activity // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1988.—85, N 3.—P. 831—835.
42. *Прасолов В. С., Чумаков П. М.* Антисмысловая РНК *p53* подавляет пролиферацию нормальных и трансформированных клеток // *Молекуляр. биология.*—1988.—22, № 5.—С. 1371—1380.
43. *Tidd D. M.* Synthetic oligonucleotides as therapeutic agents // *Br. J. Cancer.*—1991.—63, N 1.—P. 6—8.
44. *Soderom F., Wagner E. G. H.* A search for naturally occurring antisense RNA control systems: 20th Annu. Meet. Keystone Symp. Mol. and Cell. Biol. (Febr. 2—March 1, 1991 // *J. Cell. Biochem.*—1991.—15D, Suppl.—P. 15.
45. *Ситиков А. С., Мунишкин А. В.* Специфические супрессорные Т-клетки секретируют РНК // *Докл. АН СССР.*—1991.—318, № 6.—С. 1486—1488.
46. *Смирнов А. В.* Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК // *Успехи соврем. биологии.*—1988.—106, № 1 (4).—С. 20—36.
47. *Haines D. S., Strauss K. J., Gillespie D. H.* Cellular response to double-stranded RNA // *J. Cell. Biochem.*—1991.—46, N 1.—P. 9—20.
48. *Земсков В. М., Земсков А. М.* Низкомолекулярная РНК перспективный иммуномодулятор // *Иммуномодуляторы.*—М., 1987.—С. 55—66.
49. *Archer S.* Induction of a T-cell specific antigen on bone marrow lymphocytes with thymus RNA // *Immunology.*—1978.—34, N 1.—P. 123—129.
50. *Korner A. M.* The absence in human serum of a ribonuclease that hydrolyses double stranded RNA // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1976.—68, N 3.—P. 699—703.
51. *Davidson E. H., Britten R. J.* Regulation of gene expression: possible role of repetitive sequences // *Science.*—1979.—204, N 4397.—P. 1052—1059.
52. *Dickson E., Robertson H. D.* Potential regulatory roles of RNA in cellular development // *Cancer Res.*—1976.—36, N 9.—P. 3387—3393.
53. *Константинова И. М., Петухова О. А., Куличкова В. А. и др.* Анализ малых антисмысловых РНК и РНП в клеточных линиях человека // 2-я Всесоюз. конф. «Геном человека-91» (Переславль-Залесский, окт. 1991).—М., 1991.—С. 66—67.
54. *Yatagishi H., Kunisada T., Iwakura Y. et al.* Emergence of extrachromosomal circular DNA complexes as one of the earliest signals of cellular differentiation in the early development of the mouse embryo // *Dev. Growth Different.*—1983.—25.—P. 563—569.
55. *Сальников К. В.* Экстрахромосомная ДНК в клетках млекопитающих // *Цитология.*—1990.—32, № 11.—С. 1061—1071.
56. *Abken H., Butzler Ch., Willecke K.* immortalization of human lymphocytes by transfection with DNA from mouse L929 cytoplasts // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1988.—85, N 2.—P. 468—472.
57. *Clemens M. J.* A potential role for RNA transcribed from B2 repeats in the regulation of mRNA stability // *Cell.*—1987.—49, N 2.—P. 157—158.
58. *Рысков А. П.* Двухспиральные структуры и комплементарные последовательности в ядерных предшественниках мРНК // *Успехи соврем. биологии.*—1978.—86, № 2(5).—С. 163—176.
59. *Власов В. В., Юрченко Л. В.* Механизм подавления трансляции мРНК антисмысловыми олигонуклеотидами // *Молекуляр. биология.*—1990.—24, № 5.—С. 1157—1161.

Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р. Е. Кавецкого АН Украины, Киев

Получено 23.10.92