

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-12

### Обзор

## Роль внеклеточных нуклеиновых кислот в процессах регенерации

В.П. Николин<sup>1</sup> , Н.А. Попова<sup>1,2</sup> 

**Аннотация:** В обзорной статье приведены результаты исследований, свидетельствующие об участии внеклеточных нуклеиновых кислот в процессах регенерации поврежденной ткани. Высвобождаемые из поврежденных клеток нуклеиновые кислоты в качестве аларминов, выступая лигандами для эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLRs), активируют их и через TLR-зависимый механизм индуцируют стерильное воспаление, которое необходимо для восстановления повреждения. Нарушение регуляции процессов воспаления может привести к развитию различных патологий. Критическим является переход от фазы воспаления к фазе пролиферации. Этот переход сложно и четко регулируется, однако тонкости управления до конца не выяснены.

**Ключевые слова:** внеклеточные нуклеиновые кислоты; DAMPs; толл-подобные рецепторы; стерильное воспаление; регенерация ткани.

**Для цитирования:** Николин В.П., Попова Н.А. Роль внеклеточных нуклеиновых кислот в процессах регенерации. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;9(2):100-105. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-12

**Благодарности:** Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0016.

### Review

## The role of extracellular nucleic acids in regeneration processes

V.P. Nikolin<sup>1</sup> , N.A. Popova<sup>1,2</sup> 

**Abstract:** The review article presents the results of studies indicating the participation of the extracellular nucleic acids in the regeneration of damaged tissue. Nucleic acids released from damaged cells as alarmins, being ligands for endosomal toll-like receptors (TLRs), activate them and, through a TLR-dependent mechanism, induce sterile inflammation, which is necessary to repair damage. Dysregulation of inflammatory can lead to the development of various pathologies. The critical is the transition from the phase of inflammation to the phase of proliferation. This transition is complex and clearly regulated, but the subtleties of regulation are not fully understood.

**Key words:** extracellular nucleic acids; TLRs; DAMPs; sterile inflammation; tissue regeneration.

**For citation:** Nikolin V.P., Popova N.A. The role of extracellular nucleic acids in regeneration processes. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;9(2):100-105. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-12 (in Russian)

**Acknowledgements:** This work was supported by the budget project FWNR-2022-0016.

### Источники и транспортные формы внеклеточных нуклеиновых кислот


Впервые о присутствии в плазме крови внеклеточных нуклеиновых кислот (вкНК) сообщили P. Mandel и P. Metais в 1948 г. (Mandel, Metais, 1948). Систематическое исследование вкНК началось спустя почти 20 лет. При этом длительное время внимание исследователей было сфокусировано в основном

на изучении вкДНК при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка (Tan et al., 1966). Начиная с 1977 г., после того как было продемонстрировано повышение уровня циркулирующей ДНК в плазме онкологических больных, а позже – у беременных женщин, обозначено новое направление – анализ циркулирующих вкНК с целью диагностики и прогноза течения

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия  
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия  
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 nikolin@bionet.nsc.ru; nelly@bionet.nsc.ru

 © Nikolin V.P., Popova N.A., 2023

онкологических заболеваний, а также неинвазивной пренатальной диагностики (Leon et al., 1977; Stroun et al., 1977; Lo et al., 1997; Kopreski et al., 1999). И лишь в последние 10–15 лет начато исследование их возможной биологической роли.

Ежедневно в организме человека проходят деление несколько сотен миллиардов клеток, в результате чего поддерживается клеточный гомеостаз, поскольку примерно такое же количество миелоидных и лимфоидных клеток гибнет посредством апоптоза и некроза (Nagata et al., 2010). При этом в кровоток высвобождаются нуклеосомы и различные типы нуклеиновых кислот, включая ДНК, РНК, митохондриальную ДНК и микроРНК (миРНК) (Peters, Pretorius, 2011; Snyder et al., 2016). В норме концентрация ДНК в плазме крови человека, по разным данным, составляет в среднем 10–13 (0–28) нг/мл, концентрация РНК – 3–5 (0–17) нг/мл. Их концентрация может во много раз возрасти при различных патологических состояниях (Butt, Swaminathan, 2008). Состав и свойства вкНК зависят от их источника и состояния организма. В плазме крови большинства реципиентов после трансплантации органов присутствуют последовательности донор-специфической ДНК (Gadi et al., 2006). У онкологических больных источником циркулирующих в крови НК служат как опухолевые, так и нормальные клетки. При неоплазиях, ассоциированных с вирусной инфекцией, также выявляют вирусную ДНК, при бактериальных инфекциях – бактериальную ДНК.

В настоящее время установлено, что источником вкНК являются не только погибающие, но и живые клетки, которые активно секретируют НК. Согласно данным P.B. Gahan и M. Stroun (2010), вновь синтезированные НК могут секретироваться клетками в виде комплекса ДНК/РНК-липопротеин (виртосома). Значительное количество миРНК активно секретируется клетками в ассоциации с аргонавтом 2 (AGO2) (Arroyo et al., 2011). Другой РНК-связывающий белок, определяемый в комплексе с циркулирующей миРНК, – нуклеофосмин 1 (NPM1) (Wang et al., 2010; Turchinovich et al., 2011). Ассоциация с белком или липопротеином в действительности служит транспортной формой циркулирующих вкНК, в которой они по крайней мере частично защищены от ферментативной дегградации (Rykova et al., 1994). Другой транспортной формой вкНК, защищающей их от нуклеаз, выступают экстраклеточные везикулы. Это своеобразные контейнеры, в которых кроме биологически активных молекул содержатся и НК (Valadi et al., 2007).

Многочисленные исследования посвящены изучению роли отдельных вкНК в диагностике, патогенезе и прогнозе различных патологических процессов (Tong, Lo, 2006). Вместе с тем вкНК в зависимости от того, циркулируют они в «свободном» виде или в экстраклеточных везикулах, могут вовлекаться в различные процессы, действуя на клеточном или организменном уровне в качестве сигнальных, информационных или регуляторных молекул. Существенную роль играют толл-подобные рецепторы (TLRs), которые могут участвовать в распознавании гибели клеток, высвобождающих НК, и в ответ индуцировать соответствующие реакции (Meylan et al., 2006; Lee, Kim, 2007).

В настоящей обзорной статье приведены данные, свидетельствующие о том, что циркулирующие в крови вкНК по-

мимо специфического действия могут активировать TLRs и через TLR-зависимый механизм индуцировать стерильную воспалительную реакцию, влияющую на исход физиологических и патологических процессов.

#### **Стерильное воспаление, индуцируемое активацией эндосомальных TLRs при распознавании DAMPs**

TLRs известны своей способностью распознавать консервативные структуры микроорганизмов независимо от их патогенности. Они экспрессируются практически всеми клетками, включая клетки иммунной системы. Обычно TLRs, распознающие белки и липиды, находятся на плазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR10 участвуют в распознавании липидов, TLR5 и TLR11 распознают белки). TLRs, распознающие нуклеиновые кислоты (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), локализованы в эндосомальных компартментах. Неметилированные CpG-мотивы в ДНК являются лигандами для TLR9, двуцепочечная РНК (дцРНК) – для TLR3, одноцепочечная РНК – для TLR7, TLR8. Кроме того, различные врожденные иммунные рецепторы также распознают эндогенные молекулы хозяина (в том числе НК), называемые молекулярными паттернами, связанными с повреждением (DAMPs). Они служат сигналами тревоги в стерильных условиях организма (ишемические и другие травмы, опухоли, трансплантация тканей или аутоиммунные заболевания). Пути попадания вкНК в клетку точно не известны. Независимо от способа интернализации проникшие в клетки вкНК посредством Unc93b1 транспортируются к эндосомам (Majer et al., 2017), где они могут активировать TLRs. Активированные TLR7, TLR8 и TLR9 рекрутируют молекулы-адаптеры MyD88 для активации нижестоящих сигнальных путей и NF-κB, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов и адаптивной или защитной реакции (Fischer, 2018). TLR3 использует TRIF-зависимый путь, который запускается дцРНК. TRIF рекрутирует TRAF3 и TRAF6, через которые активирует TAK1 и TBK1, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов и IFN типа I через NF-κB и IRF3 соответственно (Kano et al., 2022).

Таким образом, распознавание DAMPs, которые высвобождаются из поврежденных тканей, индуцирует стерильное воспаление, необходимое для удаления из поврежденного очага патогена и тканевого дебриса. Это важно для последующей регенерации ткани. Однако сбой в регуляции стерильного воспаления может привести к развитию многочисленных патологий, таких как нарушение обмена веществ, нейродегенеративные заболевания, аутоиммунные заболевания и рак (Gong et al., 2020).

При нормальной регуляции физиологических процессов связанные с DAMPs НК, функционируя в качестве аларминов, могут действовать как кофакторы в активации рецепторов распознавания и усиления воспалительной реакции, оказывая влияние на созревание дендритных клеток и стимулируя иммунный ответ. При этом секреция цитокинов может усиливать местное воспаление (Fischer, 2018). По данным F. Noll и коллег (2017), вкРНК, высвобождаемая из стрессовых или поврежденных клеток, действует синергически с агонистами TLR2, индуцируя прокоагуляторные и провоспалительные реакции. Таким образом, циркулиру-

ющие в крови вкРНК, воспринимаемые сенсорами как сигналы опасности, через TLRs могут повышать чувствительность врожденных иммунных реакций к молекулярным паттернам, ассоциированным с патогеном (PAMPs), и способствовать дифференцированному исходу воспалительных реакций. вкРНК может также вовлекаться в процесс ангиогенеза (Kluever et al., 2019). На мышинной модели ангиогенеза (перевязка бедренной артерии) показано, что эндотелиальные клетки высвобождают РНК в ответ на повышенное напряжение сосудистой стенки. Эта вкРНК путем вовлечения рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2) регулирует миграцию лейкоцитов, тем самым иницируя многоступенчатый воспалительный процесс, ответственный за ангиогенез (Lasch et al., 2019).

вкДНК может присутствовать в кровотоке в различных формах, главным образом в виде макромолекулярных комплексов (с белками, липидами или другими нуклеиновыми кислотами) или в ассоциации с внеклеточными везикулами. При этом молекулы ДНК могут находиться как внутри, так и на внешней стороне везикул. Охарактеризованы различные подтипы вкДНК, включая дву- и одноцепочечные фрагменты, митохондриальную ДНК (Kumar et al., 2017; Pös et al., 2018). Присутствие вкДНК в кровотоке индуцирует различные типы воспалительных реакций, включая опосредованную TLRs иммунную стимуляцию и другие механизмы, чувствительные к нуклеиновым кислотам (Marsman et al., 2016). Ассоциированная с экстраклеточными везикулами ДНК способна вызывать и регулировать иммунные реакции, включая путь cGAS-STING (Kitai et al., 2017). При введении в организм ДНК индуцирует ряд цитокинов, которые участвуют в регуляции различных процессов, таких как иммунологическая реакция, пролиферация, гемопоэз и дифференцировка (Orishchenko et al., 2013). На уровне организма это проявляется в более эффективном восстановлении кровотока после химиотерапии опухолей (Николин и др., 2006). Системное введение фрагментированной ДНК летально облученным мышам защищает их стволовые кроветворные клетки и повышает выживаемость животных (Likhacheva et al., 2007).

В литературе представлены данные, согласно которым по крайней мере одним из факторов, вызывающих эффект свидетеля, является вкДНК. Предполагается, что фрагменты ДНК, выделяемые облученными клетками, взаимодействуют с ДНК-связывающими рецепторами интактных клеток (преимущественно с TLR9) и активируют сигнальные пути, ассоциированные с синтезом кислородных радикалов и окиси азота, которые и вызывают в необлученных клетках соответствующие изменения (Ermakov et al., 2011).

Одним из источников вкДНК служит нетоз. Нетоз – уникальная реакция, в первую очередь нейтрофилов, при которой ядерная ДНК после смешивания с цитоплазматическим содержимым выходит из клетки в виде сетки (внеклеточная ловушка нейтрофилов), содержащей активные формы кислорода, гистоны, миелопероксидазу и другие молекулы, которые повреждают патоген (Brinkmann et al., 2004). Однако, согласно появившимся в последнее время данным, помимо защитного механизма нетоз в результате дисбаланса между его образованием и клиренсом может играть

ключевую роль в патогенезе различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит (Yu, Su, 2013; Masucci et al., 2020). Кроме того, внеклеточные ДНК-связывающие белки (гистоны) могут оказывать через TLR4-зависимый механизм вредное воздействие на эндотелий легочных сосудов (сосудистая дисфункция). Повышение уровня циркулирующих гистонов, высвобождаемых поврежденными тканями при травме и сепсисе, может представлять серьезный риск обострения острого повреждения легких и множественного повреждения органов во время тяжелой травмы и инфекции (Ramasubramanian et al., 2022).

#### **Индукция воспаления внеклеточными нуклеиновыми кислотами при регенерации ткани**

TLR3, который реагирует на дцРНК из поврежденных клеток, может служить эндогенным сенсором повреждения и регулятором иммунного ответа. Как показано в эксперименте на мышах (Nelson et al., 2015), внеклеточная дцРНК, которая секретируется клетками поврежденной кожи, активирует TLR3 и через его эффекторы IL-6 и STAT3 индуцирует синтез ретиноевой кислоты, промотирующей регенерацию волосных фолликулов. Аналогичные результаты, свидетельствующие об опосредованной через активацию TLR3 индукции синтеза ретиноевой кислоты и ее роли в регенерации волосных фолликулов, получены D. Kim с коллегами (2019). Считается, что опосредованное через TLR3 распознавание дцРНК имеет решающее значение для регенерации кожи после ее ранения. При этом фаза воспаления, которая предшествует фазе пролиферации кератиноцитов, необходима для восстановления волосных фолликулов (Wier, Garza, 2020).

Есть основания полагать, что вводимая летально облученным мышам дцРНК, интернализуясь в гемопоэтические стволовые клетки, участвует в репарации лучевых повреждений ДНК (Ritter et al., 2020).

Активация TLRs внеклеточными НК, включая мРНК, играет существенную роль в индукции воспалительных процессов при нарушении целостности и функции различных тканей и органов. Хотя для отдельных мРНК экспериментально показано, что они являются лигандами для TLRs, их роль в активации TLR7/8 окончательно установлена в результате систематического исследования (Wallach et al., 2020). мРНК принимают участие в регуляции многих, если не всех, генов. Многие мРНК экспрессируются практически во всех тканях, тогда как некоторые из них – тканеспецифически. Специфические для мышц miR-1, miR-133 и miR-206, вероятно, наиболее изучены и лучше всего охарактеризованы мРНК. Многие исследователи считают, что эти мРНК необходимы для правильного развития и функционирования скелетных и сердечных мышц и оказывают влияние на множественные миопатии, такие как гипер-, дистрофия и дефекты проводимости (Townley-Tilson et al., 2010).

Внеклеточные мРНК, функция которых связана с регуляцией экспрессии генов, в значительных концентрациях присутствуют в общей циркуляции (Shimada et al., 2020). При местном воздействии на пораженный участок миокарда мРНК (miR-1, miR-133, miR-208 и miR-499) перепро-

граммируют сердечные фибробласты в кардиомиоциты (Jayawardena et al., 2015), а находясь в экстраклеточных везикулах, могут быть важнейшими медиаторами регенерации сердца (Ibrahim et al., 2014).

В экспериментах на мышах показано, что транзиторная миокардиальная ишемия приводит к высвобождению клеточной РНК, включая миРНК, в общий кровоток. Секреция цитокинов, индуцированных миРНК (MIP-2, TNF- $\alpha$  и IL-6) в макрофагах и кардиомиоцитах *in vitro*, как и в клетках, дефицитных по TLR7 или MyD88, отменена антагонистом TLR7, но оставалась неизменной в клетках с дефицитом TLR3 или Trif. *In vivo* у мышей, которым вводили miR-133a или miR-146a, наблюдалась миграция перитонеальных нейтрофилов и моноцитов, которая была значительно ослаблена у мышей TLR7<sup>-/-</sup>. По мнению авторов, эти данные показывают, что miR-34a, miR-122, miR-133a, miR-142, miR-146a и miR-208a, имитирующие экстраклеточные миРНК, являются мощными врожденными иммунными активаторами и что миРНК, скорее всего, индуцируют выработку цитокинов и миграцию лейкоцитов через передачу сигналов TLR7-MyD88 (Feng et al., 2017).

Сходные результаты получены в эксперименте на мышах с сепсисом с использованием экстраклеточных везикул, содержащих набор миРНК, из плазмы мышей с сепсисом (Xu et al., 2018). Результаты этих экспериментов указывали на то, что экстраклеточные везикулы плазмы животных с сепсисом играют важную роль в воспалении и экстраклеточные везикулы с миРНК, вероятно, опосредуют секрецию цитокинов посредством передачи сигналов TLR7-MyD88. Также показано, что экзосомная miR-146a-5p, полученная из кардиомиоцитов, может индуцировать воспалительную реакцию, стимулируя поляризацию макрофагов M1, а взаимодействуя с TRAF6, проявлять противовоспалительный эффект (Chen et al., 2022).

Из результатов этих экспериментов следует, что независимо от того, находятся они в экстраклеточных везикулах или нет, миРНК индуцируют воспаление через активацию TLR7. По аналогии с данными, полученными на клетках опухоли (Fabbri et al., 2012), можно полагать, что находящиеся внутри экстраклеточных везикул регуляторные миРНК переносятся в клетки поврежденных тканей и помимо регуляторных функций в качестве лигандов активируют TLR7, вызывая воспаление, которое может влиять на процессы регенерации ткани. Активировать TLR7 кроме миРНК, очевидно, могут и другие находящиеся в экстраклеточных везикулах НК.

Хотя, как указано выше, стерильное воспаление необходимо для регенерации ткани, результаты многих исследований свидетельствуют о негативных последствиях воспаления, которое индуцируется внеклеточной миРНК, в частности при экспериментальном инфаркте миокарда (Jian et al., 2019; Shimada et al., 2020). Исследования, проведенные на грызунах, показывают, что НК, включая миРНК, которые высвобождаются при повреждении тканей, могут способствовать усилению воспаления миокарда после ишемически-реперфузионного повреждения (Chen et al., 2014; Shimada et al., 2020). При этом системное введение РНКазы, направленное на снижение уровня внеклеточной РНК, при-

водило к уменьшению воспаления миокарда и размеров инфаркта (Cabrera-Fuentes et al., 2014; Chen et al., 2014). Активация TLR7 внеклеточной miR-146a-5p вызывает воспаление легких, нарушение эндотелиального барьера и способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с сепсисом (Huang et al., 2022). Индукция воспаления и кардиометаболические нарушения также наблюдаются при активации TLR9 фрагментами вкДНК (Nishimoto et al., 2020). Специфические миРНК, высвобождаемые из апоптотических кортикальных нейронов, служат эндогенными лигандами TLR7/8 и тем самым запускают дальнейший апоптоз нейронов в ЦНС; эти результаты свидетельствуют о роли миРНК как внеклеточных сигнальных молекул, особенно в контексте нейродегенерации (Wallach et al., 2021).

В целом приведенные данные подтверждают, что высвобождаемые из поврежденных клеток НК через активацию TLRs индуцируют воспалительный процесс, необходимый для регенерации ткани. Однако воспалительный процесс, если он не прерван, может нарушить метаболизм и восстановление поврежденной ткани из-за неспособности перейти в фазу пролиферации. Это обстоятельство указывает на критическое значение перехода воспалительной фазы в пролиферативную, когда клетки иммунной системы секретуют противовоспалительные медиаторы и факторы роста, подавляющие воспаление и иницирующие пролиферацию (Wynn, Vannella, 2016). Возможно, что при этом в силу каких-либо причин может быть изменена функция макрофагов, экспрессирующих мембраносвязанный белок CD83. Как недавно продемонстрировано, экспрессия CD83 на мышечных макрофагах, стимулированных IL-4, играет ключевую роль в отмене воспаления и переходе провоспалительного фенотипа макрофагов в фенотип, связанный с регенерацией ткани (Peckert-Maier et al., 2023). В любом случае нарушение регуляции процесса воспаления, лимитирующее его отмену или переход в фазу пролиферации, может привести к ухудшению метаболизма и развитию различных патологий. Поэтому жесткая регуляция воспаления выступает непременным условием для нормального восстановления поврежденной ткани (Soliman, Barreda, 2022).

## Список литературы / References

- Николин В.П., Попова Н.А., Себелева Т.Е., Стрункин Д.Н., Рогачев В.А., Семенов Д.В., Богачев С.С., Якубов Л.А., Шурдов М.А. Влияние экзогенной ДНК на восстановление лейкоцитов и противоопухолевое действие циклофосамида. *Вопросы онкологии*. 2006;52(3):336-340.
- [Nikolin V.P., Popova N.A., Sebeleva T.E., Strunkin D.N., Rogachev V.A., Semenov D.V., Bogachev S.S., Yakubov L.A., Shurdov M.A. Effect of exogenous DNA injection on leukopoietic repair and antitumor action of cyclophosphamide. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2006;52(3):336-340. (in Russian)]
- Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F., Mitchell P.S., Bennett C.F., Pogosova-Agadjanian E.L., Stirewalt D.L., Tait J.F., Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(12):5003-5008. DOI 10.1073/pnas.1019055108.
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-1535. DOI 10.1126/science.1092385.

- Butt A.N., Swaminathan R. Overview of circulating nucleic acids in plasma/serum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1137:236-242. DOI 10.1196/annals.1448.002.
- Cabrera-Fuentes H.A., Ruiz-Meana M., Simseyilmaz S., Kostin S., Inserte J., Saffarzadeh M., Galuska S.P., Vijayan V., Barba I., Barreto G., Fischer S., Lochnit G., Ilinskaya O.N., Baumgart-Vogt E., Böning A., Lecour S., Hausenloy D.J., Liehn E.A., Garcia-Dorado D., Schlüter K.D., Preissner K.T. RNase1 prevents the damaging interplay between extracellular RNA and tumour necrosis factor- $\alpha$  in cardiac ischaemia/reperfusion injury. *Thromb. Haemost.* 2014;112(6):1110-1119. DOI 10.1160/TH14-08-0703.
- Chen C., Cai S., Wu M., Wang R., Liu M., Cao G., Dong M., Yiu K.H. Role of cardiomyocyte-derived exosomal microRNA-146a-5p in macrophage polarization and activation. *Dis. Markers.* 2022;2022:2948578. DOI 10.1155/2022/2948578.
- Chen C., Feng Y., Zou L., Wang L., Chen H.H., Cai J.Y., Xu J.M., Sosnovik D.E., Chao W. Role of extracellular RNA and TLR3-Trif signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(1):e000683. DOI 10.1161/JAHA.113.000683.
- Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Smirnova T.D., Malinovskaya E.M., Efremova L.V., Veiko N.N. An extracellular DNA mediated bystander effect produced from low dose irradiated endothelial cells. *Mutat. Res.* 2011;712(1-2):1-10. DOI 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.002.
- Fabbri M., Paone A., Calore F., Galli R., Gaudio E., Santhanam R., Lovat F., Fadda P., Mao C., Nuovo G.J., Zanesi N., Crawford M., Ozer G.H., Wernicke D., Alder H., Caligiuri M.A., Nana-Sinkam P., Perrotti D., Croce C.M. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(31):E2110-E2116. DOI 10.1073/pnas.1209414109.
- Feng Y., Zou L., Yan D., Chen H., Xu G., Jian W., Cui P., Chao W. Extracellular microRNAs induce potent innate immune responses via TLR7/MyD88-dependent mechanisms. *J. Immunol.* 2017;199(6):2106-2117. DOI 10.4049/jimmunol.1700730.
- Fischer S. Pattern recognition receptors and control of innate immunity: Role of nucleic acids. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018;19(15):1203-1209. DOI 10.2174/138920112804583087.
- Gadi V.K., Nelson J.L., Boespflug N.D., Guthrie K.A., Kuhr C.S. Soluble donor DNA concentrations in recipient serum correlate with pancreas-kidney rejection. *Clin. Chem.* 2006;52(3):379-382. DOI 10.1373/clinchem.2005.058974.
- Gahan P.B., Stroun M. The virosome – a novel cytosolic informative entity and intercellular messenger. *Cell Biochem. Funct.* 2010;28(7):529-538. DOI 10.1002/cbf.1690.
- Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(2):95-112. DOI 10.1038/s41577-019-0215-7.
- Huang H., Zhu J., Gu L., Hu J., Feng X., Huang W., Wang S., Yang Y., Cui P., Lin S.H., Suen A., Shimada B.K., Williams B., Kane M.A., Ke Y., Zhang C.O., Birukova A.A., Birukov K.G., Chao W., Zou L. TLR7 mediates acute respiratory distress syndrome in sepsis by sensing extracellular miR-146a. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022;67(3):375-388. DOI 10.1165/rcmb.2021-0551OC.
- Ibrahim A.G., Cheng K., Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Rep.* 2014;2(5):606-619. DOI 10.1016/j.stemcr.2014.04.006.
- Jayawardena T.M., Finch E.A., Zhang L., Zhang H., Hodgkinson C.P., Pratt R.E., Rosenberg P.B., Mirotsov M., Dzau V.J. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function. *Circ. Res.* 2015;116(3):418-424. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.304510.
- Jian W., Gu L., Williams B., Feng Y., Chao W., Zou L. Toll-like receptor 7 contributes to inflammation, organ injury, and mortality in murine sepsis. *Anesthesiology.* 2019;131(1):105-118. DOI 10.1097/ALN.0000000000002706.
- Kano N., Ong G.H., Ori D., Kawai T. Pathophysiological role of nucleic acid-sensing pattern recognition receptors in inflammatory diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:910654. DOI 10.3389/fcimb.2022.910654.
- Kim D., Chen R., Sheu M., Kim N., Kim S., Islam N., Wier E.M., Wang G., Li A., Park A., Son W., Evans B., Yu V., Prizmic V.P., Oh E., Wang Z., Yu J., Huang W., Archer N.K., Hu Z., Clemetson N., Nelson A.M., Chien A., Okoye G.A., Miller L.S., Ghiaur G., Kang S., Jones J.W., Kane M.A., Garza L.A. Noncoding dsRNA induces retinoic acid synthesis to stimulate hair follicle regeneration via TLR3. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2811. DOI 10.1038/s41467-019-10811-y.
- Kitai Y., Kawasaki T., Sueyoshi T., Kobiyama K., Ishii K.J., Zou J., Akira S., Matsuda T., Kawai T. DNA-containing exosomes derived from cancer cells treated with topotecan activate a STING-dependent pathway and reinforce antitumor immunity. *J. Immunol.* 2017;198(4):1649-1659. DOI 10.4049/jimmunol.1601694.
- Kluever A.K., Braumandl A., Fischer S., Preissner K.T., Deindl E. The extraordinary role of extracellular RNA in arteriogenesis, the growth of collateral arteries. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6177. DOI 10.3390/ijms20246177.
- Kopreski M.S., Benko F.A., Kwak L.W., Gocke C.D. Detection of tumor messenger RNA in the serum of patients with malignant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 1999;5(8):1961-1965. PMID: 10473072.
- Kumar P., Dillon L.W., Shibata Y., Jazaeri A.A., Jones D.R., Dutta A. Normal and cancerous tissues release extrachromosomal circular DNA (eccDNA) into the circulation. *Mol. Cancer Res.* 2017;15(9):1197-1205. DOI 10.1158/1541-7786.MCR-17-0095.
- Lasch M., Kleinert E.C., Meister S., Kumaraswami K., Buchheim J.L., Grantzow T., Lautz T., Salpisti S., Fischer S., Troidl K., Fleming I., Randi A.M., Sperandio M., Preissner K.T., Deindl E. Extracellular RNA released due to shear stress controls natural bypass growth by mediating mechanotransduction in mice. *Blood.* 2019;134(17):1469-1479. DOI 10.1182/blood.2019001392.
- Lee M.S., Kim Y.J. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu. Rev. Biochem.* 2007;76:447-480. DOI 10.1146/annurev.biochem.76.060605.122847.
- Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* 1977;37(3):646-650.
- Likhacheva A.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Rogachev V.A., Prokhorovich M.A., Sebeleva T.E., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Exogenous DNA can be captured by stem cells and be involved in their rescue from death after lethal-dose  $\gamma$ -radiation. *Gene Ther. Mol. Biol.* 2007;11(2):305-314.
- Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F., Rai V., Sargent I.L., Redman C.W., Wainscoat J.S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-487. DOI 10.1016/S0140-6736(97)02174-0.
- Majer O., Liu B., Barton G.M. Nucleic acid-sensing TLRs: trafficking and regulation. *Curr. Opin. Immunol.* 2017;44:26-33. DOI 10.1016/j.coi.2016.10.003.
- Mandel P., Metais P. Detection of free-circulating nucleic acids in blood plasma. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1948;142:241-243.
- Marsman G., Zeerleder S., Luken B.M. Extracellular histones, cell-free DNA, or nucleosomes: differences in immunostimulation. *Cell Death Dis.* 2016;7(12):e2518. DOI 10.1038/cddis.2016.410.
- Meylan E., Tschopp J., Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006;442(7098):39-44. DOI 10.1038/nature04946.
- Masucci M.T., Minopoli M., Del Vecchio S., Carriero M.V. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front. Immunol.* 2020;11:1749. DOI 10.3389/fimmu.2020.01749.
- Nagata S., Hanayama R., Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell.* 2010;140(5):619-630. DOI 10.1016/j.cell.2010.02.014.
- Nelson A.M., Reddy S.K., Ratliff T.S., Hossain M.Z., Katseff A.S., Zhu A.S., Chang E., Resnik S.R., Page C., Kim D., Whittam A.J., Miller L.S., Garza L.A. dsRNA released by tissue damage activates TLR3 to drive skin regeneration. *Cell Stem Cell.* 2015;17(2):139-151. DOI 10.1016/j.stem.2015.07.008.
- Nishimoto S., Fukuda D., Sata M. Emerging roles of Toll-like receptor 9 in cardiometabolic disorders. *Inflamm. Regen.* 2020;40:18. DOI 10.1186/s41232-020-00118-7.
- Noll F., Behnke J., Leiting S., Troidl K., Alves G.T., Müller-Redetzky H., Preissner K.T., Fischer S. Self-extracellular RNA acts in synergy with exogenous danger signals to promote inflammation. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190002. DOI 10.1371/journal.pone.0190002.
- Orishchenko K.E., Ryzhikova S.L., Druzhinina Y.G., Ryabicheva T.G., Varaksin N.A., Alyamkina E.A., Dolgova E.V., Rogachev V.A., Proskurina A.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Strunov A.A., Kiseleva E.V., Leplina O.Y., Osttanin A.A., Chernykh E.R., Sidorov S.V., Mayorov V.I., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Effect of human double-stranded DNA preparation on

- the production of cytokines by dendritic cells and peripheral blood cells from relatively healthy donors. *Cancer Ther.* 2013;8:191-205.
- Peckert-Maier K., Langguth P., Strack A., Stich L., Mühl-Zürbes P., Kuhnt C., Drassner C., Zinser E., Wrage M., Mattner J., Steinkasserer A., Royzman D., Wild A.B. CD83 expressed by macrophages is an important immune checkpoint molecule for the resolution of inflammation. *Front. Immunol.* 2023;14:1085742. DOI 10.3389/fimmu.2023.1085742.
- Peters D.L., Pretorius P.J. Origin, translocation and destination of extracellular occurring DNA – a new paradigm in genetic behaviour. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412(11-12):806-811. DOI 10.1016/j.cca.2011.01.026.
- Pös O., Biró O., Szemes T., Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. *Eur. J. Hum. Genet.* 2018;26(7):937-945. DOI 10.1038/s41431-018-0132-4.
- Ramasubramanian B., Kim J., Ke Y., Li Y., Zhang C.O., Promnares K., Tanaka K.A., Birukov K.G., Karki P., Birukova A.A. Mechanisms of pulmonary endothelial permeability and inflammation caused by extracellular histone subunits H3 and H4. *FASEB J.* 2022;36(9):e22470. DOI 10.1096/fj.202200303RR.
- Ritter G.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Proskurina A.S., Kisaretova P.E., Taranov O.S., Dubatolova T.D., Dolgova E.V., Pötter E.A., Kirikovich S.S., Efremov Y.R., Bayborodin S.I., Romanenko M.V., Meschaninova M.I., Venyaminova A.G., Kolchanov N.A., Shurdov M.A., Bogachev S.S. Characterization of biological peculiarities of the radioprotective activity of double-stranded RNA isolated from *Saccharomyces cerevisiae*. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;96(9):1173-1191. DOI 10.1080/09553002.2020.1793020.
- Rykova E.Yu., Pautova L.V., Yakubov L.A., Karamyshev V.N., Vlassov V.V. Serum immunoglobulins interact with oligonucleotides. *FEBS Lett.* 1994;344(1):96-98. DOI 10.1016/0014-5793(94)00360-2.
- Shimada B.K., Yang Y., Zhu J., Wang S., Suen A., Kronstadt S.M., Jeyaram A., Jay S.M., Zou L., Chao W. Extracellular miR-146a-5p induces cardiac innate immune response and cardiomyocyte dysfunction. *Immunohorizons.* 2020;4(9):561-572. DOI 10.4049/immunohorizons.2000075.
- Snyder M.W., Kircher M., Hill A.J., Daza R.M., Shendure J. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell.* 2016;164(1-2):57-68. DOI 10.1016/j.cell.2015.11.050.
- Soliman A.M., Barreda D.R. Acute inflammation in tissue healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):641. DOI 10.3390/ijms24010641.
- Stroun M., Anker P., Maurice P., Gahan P.B. Circulating nucleic acids in higher organisms. *Int. Rev. Cytol.* 1977;51:1-48. DOI 10.1016/s0074-7696(08)60225-9.
- Tan E.M., Schur P.H., Carr R.L., Kunkel H.G. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1966;45(11):1732-1740. DOI 10.1172/JCI105479.
- Townley-Tilson W.H., Callis T.E., Wang D. MicroRNAs 1, 133, and 206: critical factors of skeletal and cardiac muscle development, function, and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42(8):1252-1255. DOI 10.1016/j.biocel.2009.03.002.
- Tong Y.K., Lo Y.M. Diagnostic developments involving cell-free (circulating) nucleic acids. *Clin. Chim. Acta.* 2006;363(1-2):187-196. DOI 10.1016/j.cccn.2005.05.048.
- Turchinovich A., Weiz L., Langheinz A., Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(16):7223-7233. DOI 10.1093/nar/gkr254.
- Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(6):654-659. DOI 10.1038/ncb1596.
- Wallach T., Mossmann Z.J., Szczepek M., Wetzel M., Machado R., Raden M., Miladi M., Kleinau G., Krüger C., Dembny P., Adler D., Zhai Y., Kumbol V., Dzaye O., Schüler J., Futschik M., Backofen R., Scheerer P., Lehnardt S. MicroRNA-100-5p and microRNA-298-5p released from apoptotic cortical neurons are endogenous Toll-like receptor 7/8 ligands that contribute to neurodegeneration. *Mol. Neurodegener.* 2021;16(1):80. DOI 10.1186/s13024-021-00498-5.
- Wallach T., Wetzel M., Dembny P., Staszewski O., Krüger C., Buonfiglioli A., Prinz M., Lehnardt S. Identification of CNS injury-related microRNAs as novel Toll-like receptor 7/8 signaling activators by small RNA sequencing. *Cells.* 2020;9(1):186. DOI 10.3390/cells9010186.
- Wang K., Zhang S., Weber J., Baxter D., Galas D.J. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(20):7248-7259. DOI 10.1093/nar/gkq601.
- Wier E.M., Garza L.A. Through the lens of hair follicle neogenesis, a new focus on mechanisms of skin regeneration after wounding. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020;100:122-129. DOI 10.1016/j.semcdb.2019.10.002.
- Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity.* 2016;44(3):450-462. DOI 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
- Xu J., Feng Y., Jeyaram A., Jay S.M., Zou L., Chao W. Circulating plasma extracellular vesicles from septic mice induce inflammation via MicroRNA- and TLR7/dependent mechanisms. *J. Immunol.* 2018;201(11):3392-3400. DOI 10.4049/jimmunol.1801008.
- Yu Y., Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Cell Immunol.* 2013;4:139. DOI 10.4172/2155-9899.1000139.

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

Поступила в редакцию 24.04.2023. После доработки 31.05.2023. Принята к публикации 01.06.2023.