

© Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., 2021

УДК 616-092

Геворкян Н.М.,¹ Тишевская Н.В.²

Патогенез как проблема функциональной несостоятельности и дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов

¹ФГБНУ «НИИ биомедицины им. В.Н. Ореховича»,

119121, Москва, Россия, ул. Погодинская, д. 10;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,

454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

Цель обзора – анализ клеточной основы патогенеза различных заболеваний в свете регуляторной роли Т-лимфоцитов. Рассматривается роль поликлонального многообразия популяции Т-лимфоцитов, особых свойств этих клеток-представителей гомеостатической системы организма в физиологических процессах в норме и при патологии. Указаны перспективы терапевтического и профилактического воздействий, связанные с использованием суммарных РНК нормальных лимфоидных клеток аллогенной и ксеногенной природы. Указана также возможность создания с помощью лимфоцитарных суммарных РНК адекватных моделей заболеваний человека на пути к развитию персонализированной медицины.

Ключевые слова: патогенез; регенерация; лимфоидные клетки; суммарная РНК; саногенез; персонализированная медицина

Для цитирования: Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. Патогенез заболеваний как проблема функциональной несостоятельности и дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 109-119.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.109-119

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

Участие авторов: идея и концепция – Геворкян Н.М.; обсуждение, написание текста, редактирование – Геворкян Н.М., Тишевская Н.В.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.) (ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.02.2021

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Gevorkyan N.M.¹, Tishevskaya N.V.²

Pathogenesis as a problem of functional incompetence and imbalance in the population of T-lymphocytes

¹V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,

Pogodinskaya St. 10, Moscow 119121, Russian Federation;

²South Ural State Medical University,

Vorovskogo St. 64, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

This review provides an analysis of the cellular basis of the pathogenesis of various diseases in the light of the regulatory role of T-lymphocytes. The role of the polyclonal diversity of the population of T-lymphocytes, the special properties of these cells-representatives of the homeostatic system of the body, in physiological processes in health and disease is considered. Prospects for therapeutic and prophylactic effects associated with the use of total RNA of normal lymphoid cells of allogeneic and xenogenic origin are indicated. The possibility of creating, using lymphocytic total RNA, adequate models of human diseases for the development of personalized medicine is also indicated.

Keywords: pathogenesis; regeneration; lymphoid cells; total RNA; sanogenesis; personalized medicine

For citation: Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V. Pathogenesis as a problem of functional incompetence and imbalance in the population of T-lymphocytes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2021; 65(2): 109-119. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.109-119

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

Contribution: idea and concept – Gevorkyan N.M.; discussion, writing text, editing – Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V.

Financing. This work was done in the framework of the Russian Federation fundamental research Program for the long-term period for 2021-2030 (V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry).

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

Information about the authors:

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

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

Received 10.02.2021

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Суммируя известные определения, можно охарактеризовать понятие «этиология заболевания» как раздел общей нозологии, изучающий причины развития болезней, обусловленные наличием (а) патогенных факторов, вызывающих эти болезни и придающих им специфические черты, и (б) условий, подходящих для развития болезней и связанных с реактивностью организма в момент воздействия на него патогенного фактора. А понятие «патогенез заболевания» — как учение о механизмах развития, течения, специфических особенностях и исходах заболевания. Таким образом, знание этиологических факторов лежит в основе профилактических и этиотропных мер, а знание патогенеза, прежде всего, создает основу для дифференциальной диагностики заболевания, а также для разработки наиболее адекватной основы его лечения.

На современном этапе в ряде стран уже установилась, а в других активно развивается практика императивного применения стандартной схемы (протокол) лечения пациента после установления диагноза. И это несмотря на то, что «в общей нозологии существует понятие *реактивности* организма, изучаемое как в разделе этиологии, так и патогенеза и имеющее непосредственное отношение ко всем этапам патологического процесса — от его возникновения до исхода» [1]. По И.В. Давыдовскому, «патогенез есть свойство реагирующего субстрата». В этой самой краткой формулировке — суть специфических особенностей и причина исходов заболеваний, где определяющая роль отводится реактивности (чувствительности) организма в отношении вызывающих болезнь патогенных факторов. Даже сама возможность развития патологического процесса у того или иного индивида под действием патогенного фактора обусловлена чувствительностью его организма к этому фактору вообще и в момент воздействия в частности. Иными словами, «заболевание есть результат не столько действия, сколько взаимодействия причины с организмом» [2], то есть именно реактивностью организма обусловлены индивидуаль-

ные особенности развития, течения и исхода заболевания. К приведенным определениям этиологии и патогенеза следует добавить, что и саногенез как науку о механизмах выздоровления столь же справедливо можно определить как свойство реагирующего субстрата, поскольку «уровень индивидуальной адаптации каждого человека и есть уровень его здоровья» [2].

В организме таким субстратом, способным оперативно реагировать одновременно на химические, физические и психические воздействия, является объединенная гомеостатическая иммуно-нейро-эндокринная система, в функционировании которой важнейшую роль играют циркулирующие лимфоидные клетки. В отличие от клеток нервной системы, нервные окончания которых вездесущи, но сами клетки неподвижны, а передача импульсов в каждой из них происходит строго по определенным траекториям, лимфоциты, также являясь многокомпонентной и многофункциональной клеточной системой, представлены чрезвычайно многочисленной (в организме млекопитающего лимфоцитов по меньшей мере в 20 раз больше, чем нейронов [3]) и разнообразной популяцией одноименных клеток, способных в нужный момент оказаться в любой точке организма.

В общей популяции этих клеток различают В- и Т-лимфоциты. Среди Т-лимфоцитов в настоящее время выделяют две крупные разновидности — $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клетки. Первая из них, составляющая популяцию, наиболее разнообразную по структуре Т-клеточных рецепторов (образованных цепями α и β), хорошо известна: эти Т-клетки выполняют регуляторную функцию в отношении В-лимфоцитов-антителопродуцентов, то есть участвуют собственно в развитии защитной иммунной реакции в ответ на чужеродный антиген, с образованием лимфоцитов памяти, ускоряющих ответ системы и повышающих его эффективность при повторном контакте с таким же антигеном. К клеткам второго типа следует отнести другую популяцию клонов Т-лимфоцитов, непрерывно осуществляющих

Патогенез есть свойство реагирующего субстрата.
И.В. Давыдовский

регуляторную роль, участвуя в физиологической регенерации органов и тканей на протяжении всей жизни организма, а также (при повреждениях) в их репаративной регенерации. Восстановительные морфогенезы с участием $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов сопряжены с контролируемые ими неиммунными процессами пролиферации и дифференцировки соматических клеток собственных тканей организма. Репаративная регенерация, также как и иммунная реакция, сопровождается образованием клеток памяти, способных запоминать происходящие в организме морфологические изменения в ответ на повреждающее воздействие, и при его повторном возникновении быстрее и эффективнее на него реагировать.

Согласно нашим представлениям, в целом вся совокупность клонов Т-лимфоцитов памяти в организме составляет полную историю онтогенетически и филогенетически значимых событий, являясь носителем подробной информации обо всех специфических изменениях, в разное время происходивших на уровне отдельных систем и всего организма в целом в процессе его жизнедеятельности, то есть хранит историю всей биологической жизни индивида, включая сведения о его болезнях. Остается только научиться читать эту летопись.

Защитная функция иммунной системы была открыта гораздо раньше морфогенетической в силу того, что проявления иммунных реакций более заметны и легче поддаются анализу с помощью различных методов исследования, поэтому именно с защитой от внешних воздействий обычно и ассоциируется понятие «иммунитет». Безусловно, в борьбе с чужеродными антигенами и патогенами поддержание иммунореактивности организма на должном уровне является жизненно важным свойством иммунной системы. Однако поддержание целостности организма и его систем, контроль роста и физиологической регенерации органов и тканей, то есть поддержание качественного и количественного постоянства тканевых структур не только жизненно необходимо, но и первично по существу. Так, абсолютно незаметно для нас в нашем теле за сутки погибают триллионы клеток, и это гигантское количество постоянно восполняется — за весь период жизни организм человека производит более 10 тонн клеток.

Рассматривая совокупность известных к настоящему времени сведений об особых свойствах лимфоидных клеток и их взаимодействии с органами и тканями, нельзя не выразить восхищение талантом и не воздать дань глубокого уважения выдающемуся российскому ученому, гистологу и эмбриологу, профессору Императорской Военно-медицинской академии

Александр Александровичу Максиму, более чем на 100 лет опередившему процесс познания. Согласно его сенсационному заключению, представленному 1 июня 1909 г. на чрезвычайном заседании Берлинского гематологического общества, «в организме млекопитающих существует один вид клеток — лимфоциты в наиболее широком смысле слова, которые, в зависимости от локализации и условий существования, выглядят по-разному и могут формировать различные продукты дифференцировки. Лимфоциты вездесущи, они повсюду равноценны и не могут быть различимы с позиций гистогенеза или гематогенеза. Это повсеместно встречающиеся, недифференцированные, полиморфные, блуждающие мезенхимные клетки, которые, в зависимости от разнообразия условий их обитания в организме эмбриона, выглядят по-разному и могут производить различные клетки-продукты дифференцировки» [4]. Работа А.А. Максимова не только стала основой учения о стволовых клетках, но и предопределила развитие теории о лимфоцитарной регуляции морфогенеза.

Открытие и экспериментальное обоснование Анной Георгиевной Бабаевой постнатальной морфогенетической функции лимфоидных клеток связано с их способностью реагировать на морфологические изменения в регенерирующих органах, осуществляя органоспецифический контроль роста клеток в организме, то есть регуляцию процессов пролиферации и дифференцировки соматических клеток. Такое свойство лимфоцитов селезенки было обнаружено при адоптивном переносе спленоцитов оперированных мышей неоперированным сингенным реципиентам, в результате чего в организме последних был получен преимущественно органоспецифический морфогенетический ответ [5]. При этом адресная направленность регуляторных механизмов восстановления органа, поврежденного в организме донора, воспроизводилась у интактных реципиентов не только на уровне особенностей восстановительного роста и специфических изменений непосредственно в гомологичном органе, но и на уровне изменения активности и численности тех субпопуляций лимфоцитов, которые обеспечивают стимуляцию или торможение пролиферации клеток этого органа. В дальнейшем было доказано, что к регуляторной морфогенетической функции причастны именно Т-лимфоциты [6, 7].

Под морфогенетической функцией лимфоцитов подразумевается их регуляторное действие в отношении пролиферации и дифференцировки соматических клеток организма на всех этапах онтогенеза, включая эмбриональный рост, физиологическую и репаратив-

ную регенерацию, компенсаторную гипертрофию, а также патологические процессы. И поскольку любая регуляция всегда подразумевает взаимодействие двух противоположных сигналов: усиливающего и ослабляющего, то и в организме в норме регуляция любого процесса осуществляется путем его своевременной стимуляции и своевременного же торможения. Со стороны иммунной системы, согласно нашим представлениям, контроль пролиферации и дифференцировки каждого типа соматических клеток осуществляется с участием двух различных типов лимфоидных клеток: $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, функции которых модулируют регуляторные Т-клетки (Treg).

Морфогенетическая функция Т-лимфоцитов является эволюционно более древней, чем функция защиты от чужеродных веществ и патогенов, обеспечиваемая продукцией антител эволюционно более поздними В-лимфоцитами. Также и функциональное развитие морфогенетических $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) в эмбриогенезе начинается намного раньше, чем развитие $\alpha\beta$ -Т-хелперов, участвующих в регуляции продукции антител (Th2) [8]. Очевидно, что на ранних стадиях эмбрионального развития в первую очередь проявляются максимально выраженные морфогенетические процессы. При этом как клетки эмбриональных тканей, так и сами лимфоидные (стволовые) клетки на этих стадиях, при их адоптивном переносе, практически не вызывают иммунологических реакций отторжения. Это подтверждается рядом исследований, в которых показана возможность лечения диабета путем трансплантации эмбриональной ткани свиной поджелудочной железы [9], коррекции гемофилии путем трансплантации эмбриональной печени [10], возможность улучшения состояния при почечной недостаточности путем трансплантации эмбриональных клеток-предшественниц почечной ткани [11]. Отсюда следует также и то, что и лежащие в основе иммунных реакций гены и продукты генов главного комплекса гистосовместимости начинают экспрессироваться позже, лишь постепенно придавая эмбриону, затем новорожденному выраженные признаки индивидуальности на молекулярном и клеточном уровнях.

Несмотря на указанную первостепенность проявления морфогенетической функции лимфоидных клеток, и по сей день в публикациях, включая и учебники, можно найти утверждение, что основной задачей иммунной системы является защита организма от вредных веществ, микроорганизмов и патогенов. Заметим мимоходом, что это — один из примеров того, как всего лишь одно недостаточно обоснованное и поэтому абсолютно лишнее слово, регулярно фигурирую-

щее в научном тексте, может на протяжении десятилетий выполнять роль ингибитора развития критической научной мысли.

В настоящем обзоре предлагается подход, согласно которому в многоклеточном организме представители каждого клона морфогенетически компетентных Т-лимфоцитов являются прообразом соматических клеток той или иной ткани-мишени (являющейся, согласно Максимова, дифференцированным потомком первичных лимфоцитоподобных клеток), ее подвижным прототипом, и осуществляют контроль пролиферации и дифференцировки своей ткани-мишени на протяжении всего периода онтогенеза.

В 1986 г. В.И. Донцовым [12] с позиций теории систем и на основе «принципа естественной самоорганизации, обуславливающего интеграцию и согласованную эволюцию системы функционально связанных самореплицирующихся единиц» [13], была обоснована **неизбежность** наличия в многоклеточном организме специализированной клеточной системы, осуществляющей регуляцию пролиферации клеток каждого типа ткани в отдельности. Действительно, при изучении возможностей адоптивного переноса лимфоцитами разных типов повреждения было обнаружено, что, помимо преимущественной органоспецифичности эффектов, воспроизводимых при адоптивном переносе, имеет место также тканеспецифичность их воспроизведения [14–16]. При этом долгое время оставалась невыясненной причина воспроизведения у реципиента различий в особенностях процессов регенерации одного и того же органа, вызванных разного рода повреждающими агентами. Выяснению этого вопроса способствовали исследования [17], в которых была установлена неодинаковая чувствительность клеток гистологически различных тканей в составе печени и гепатоцитов разных стадий дифференцировки к тем или иным повреждающим воздействиям и токсическим веществам. Так, было показано, что частичная гепатэктомия в первую очередь вызывает пролиферацию зрелых гепатоцитов, тогда как гепатоциты средней зоны дольки отвечают на повреждение, вызываемое галактозамином и нитратом свинца, а для клеток желчных протоков особо токсичными являются 4,4'-диаминофенилметан и фуран. Эти сведения позволили объяснить казавшееся загадочным явление точного воспроизведения в организме здоровых реципиентов всех нюансов и последовательности качественно разных морфологических изменений, которые возникают при адоптивном переносе суммарного пула лимфоцитов селезенки доноров, подвергнутых разного рода повреждающим воздействиям. Эти же данные подтверж-

дают и предположение о наличии строгой тканеспецифической направленности действия отдельных клонов морфогенетических Т-лимфоцитов [18].

Однако в организме, помимо дискретных органов и тканей, есть и такие, которые непрерывно покрывают его наружные и внутренние поверхности (например, кожа, слизистые оболочки) или пронизывают весь организм, соединяя его органы и ткани (например, сосуды), являя собой, по всей вероятности, континуум превращений гистологически единой ткани (кровеносный сосуд) с плавно меняющимися дополнительными свойствами по мере удаления от одного органа (и постепенной утратой соответствующих его клеткам рецепторов и антигенов клеточной поверхности) и приближения к другому (с постепенным приобретением рецепторов и антигенов клеточной поверхности последнего), то есть в зависимости от ее местоположения. В частности, именно этим, то есть наличием ряда сходных признаков на клеточной поверхности гистологически различающихся тканей, а также тканей одинакового гистотипа, находящихся в разных органах и частях организма, можно объяснить преимущественную, а не абсолютную тканеспецифичность эффектов, вызываемых морфогенетически активными лимфоцитами. Так, лимфоциты селезенки мышей при двустороннем удалении почек усиливали пролиферацию главным образом клеток эпителия почки у сингенных реципиентов, но также и ретикулоэндотелиальных клеток их печени, не вызывая деления собственно гепатоцитов [19]. Это дает основания предполагать наличие в организме значительно большего количества разных клонов морфогенетических лимфоцитов, чем удвоенное число (тканеспецифические Т-хелперы и Т-супрессоры) разных видов соматических клеток, которых в настоящее время насчитывают более двухсот сорока. Если учесть наблюдаемый в последние полтора десятилетия пересмотр некоторых фундаментальных положений иммунологии, в частности вопросов клональной селекции [20–22], то общее количество клеточных субпопуляций (клонов) в иммунной системе и вовсе трудно оценить, если в их число включить клетки с континуумом состояний дифференцировки и уникальных характеристик, реализуемых в каждый данный момент их жизненного цикла [23, 24].

Свидетельством того, что определенные субпопуляции лимфоидных клеток являются представителями клеток их солидных тканей-мишеней в гуморальной системе организма, служит не только воспроизводимая при адоптивном переносе лимфоцитов органо- и тканеспецифичность проявления их морфогенетической активности у реципиентов, но и прису-

щая Т-лимфоцитам реактивность, сходная с реактивностью их ткани-мишени (экспрессия специфических для ткани-мишени рецепторов) [25–28]. Реакция организма на любое воспринимаемое им количественное или качественное изменение во внутренней или внешней среде предполагает наличие у клеток, отвечающих на это изменение, соответствующих рецепторов. Согласно концепции Дж. Блэлока, иммунная система по чувствительности и эффективности не уступает сенсорным системам организма [29]. Сенсорная реакция системы лимфоидных клеток может быть вызвана любым фактором внутренней среды и любым раздражителем внешней среды, включая и те, которые не могут быть обнаружены нервной системой. Согласно данным Дж. Блэлока и соавт., Т-лимфоциты, в силу большого разнообразия рецепторов на их плазматической мембране, способны осуществлять сенсорное распознавание некогнитивных стимулов и обеспечивать нейроэндокринные адаптивные ответы [30, 31]. К настоящему времени на мембране Т-лимфоцитов обнаружены рецепторы к соматотропному гормону (СТГ), пролактину, гормонам гипофиза, рилизинг-гормонам гипоталамуса, субстанции Р, опиоидным пептидам, гормонам щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, половых желез, поджелудочной железы, а также ко многим биологически активным веществам: вазоактивному интестинальному пептиду, ацетилхолину, гистамину, серотонину, дофамину, простагландинам, фактору роста нервов [25, 26]. Конечно, следует иметь в виду, что не все эти рецепторы и не сразу экспрессируются на одной и той же лимфоидной клетке, а распределены соответствующим образом между по-разному функционирующими популяциями лимфоцитарных клонов, обеспечивая динамическую экспрессию каждого из типов рецепторов, в зависимости от стадии дифференцировки и выполняемых функций. Помимо наличия всевозможных рецепторов, в пользу предлагаемой здесь концепции убедительно свидетельствует способность Т-лимфоцитов синтезировать и секретировать многие биологически активные вещества, включая гормоны и факторы роста [25, 26, 28, 32–34].

Функциональная активность Т-лимфоцитов, в сочетании с их особой чувствительностью к всевозможным воздействиям и обоюдной реактивностью с тканью-мишенью, объясняет как патогенетическую, так и терапевтическую роль этих клеток в развитии или коррекции нарушенных функций организма, подтверждая тем самым, что речь может идти не только об этиологии болезни, но и об этиологии здоровья (И.В. Давыдовский). Например, в последние годы большое

внимание стали уделять роли Т-клеток в патогенезе атеросклероза, поскольку лимфоциты CD4⁺ всегда обнаруживаются в атеросклеротических бляшках. При этом установлено, что Т-хелперы 1 типа (Th1-клетки) играют проатерогенную роль, а регуляторные Т-лимфоциты (Treg) обладают антиатерогенными свойствами [35]. Множество работ посвящено изучению роли Т-лимфоцитов в развитии заболеваний нервной системы. Так, у детей с генетически обусловленной или приобретенной эпилепсией в очагах повышенной активности мозговой ткани интенсивно накапливаются $\gamma\delta$ -Т-клетки, продуцирующие IL-17, и их количество положительно коррелирует с тяжестью заболевания, но при этом содержание регуляторных Т-клеток снижено. В эксперименте было установлено, что у мышей с дефицитом $\gamma\delta$ -Т-клеток или при введении донорских Treg-клеток судорожная активность заметно снижается [36]. Нарушение процесса метилирования РНК в Treg-клетках является одним из звеньев патогенеза воспалительного процесса в толстом кишечнике. У мышей, регуляторные Т-лимфоциты которых искусственно были лишены гена, кодирующего метилтрансферазу-14, в течение нескольких дней развивался спонтанный колит, симптомы которого можно было устранить введением нормальных донорских Treg-клеток [37]. Исследованиями роли Т-лимфоцитов в патогенезе различных гематологических заболеваний было установлено, что в крови больных истинной полицитемией существенно изменяется количество регуляторных Т-лимфоцитов фенотипа CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ [38], что, по мнению авторов, и является основной причиной развития данной патологии. Интересно, что даже физиологические эритроцитозы сопровождаются изменениями в популяции Т-лимфоцитов. При моделировании условий высокогорья, аналогичных нахождению на высоте 6000 метров над уровнем моря, в костном мозге мышей значительно увеличивалось количество Т-хелперов, а в условиях *in vitro* эти Т-клетки активно стимулировали дифференцировку эритроидных клеток-предшественников и пролиферацию эритробластов [39].

В литературе описаны примеры восстановления морфогенетических свойств лимфоцитов не только в случае приобретенных, но и врожденных патологий. Так, было показано, что на Т-лимфоцитах в период активного роста животных повышается число рецепторов к соматотропному гормону, и что при карликовости мышей адаптивный перенос им лимфоцитов нормальных сингенных животных задержку роста ликвидирует [40]. Развитие тяжелой наследственной патологии остеогенеза у грызунов (остеопетроз), со-

провождающейся непрорезыванием нижних резцов, в первые 11 сут после рождения можно предотвратить путем введения лимфоцитов селезенки или костного мозга здоровых животных [41, 42]. При этом перенос лимфоцитов больных животных нормальным сибсам в ранний постнатальный период, наоборот, индуцирует развитие патологии также на всю последующую жизнь [43]. Функция центрального и периферического звеньев эритрона у мышей с генетической макроцитарной анемией восстанавливалась после введения им Т-лимфоцитов здоровых мышей-доноров [44], а такое наследственное заболевание как гемофилия поддавалось коррекции после трансплантации мышам SCID с гемофилией на 8–10-й нед после рождения ксеногенной ткани селезенки 42-дневных эмбрионов свиньи [10].

Таким образом, результаты многочисленных исследований отчетливо демонстрируют наличие Т-лимфоцитарного контроля развития и устранения патологических процессов, одним из которых является эпигенетический механизм контроля пролиферации и дифференцировки клеток. Нами в течение нескольких лет изучалась роль лимфоцитарных РНК в патогенезе нарушений развития эритроидного ростка кроветворения, при этом состояние эритроидного ростка оценивалось по темпу формирования эритробластических островков костного мозга, состоящих из центрально расположенного макрофага и эритроидных клеток разной степени дифференцировки [45–48]. В результате было установлено, что суммарная РНК лимфоидных клеток, выделенных из селезенки крыс через 17 ч после 2% кровопотери, обладает стимулирующим эритропоэз действием, а суммарная РНК, выделенная из лимфоидных клеток через 96 ч после кровопотери, приводит к уменьшению формирования эритробластических островков, снижению показателя повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз и замедлению созревания эритробластов, а также способствует усиленной адгезии лимфоидных клеток к тем островкам, «корона» которых представлена преимущественно созревающими эритробластами [49, 50]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что лимфоцитарная РНК обладает такой же морфогенетической активностью, которая присуща клеткам донорского организма в момент выделения из них РНК, и оказывает тот же функциональный эффект, который наблюдается при адаптивном переносе самих клеток в организм реципиента. Интересные данные были получены нами при изучении свойств суммарной РНК Т-лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией. Было обнаружено, что указанная РНК стиму-

лирует эритропоэз в условиях *in vivo* и *in vitro* намного активнее, чем РНК, выделенная из лимфоцитов здоровых доноров [51, 52].

Наши исследования, помимо высокой эффективности профилактического и лечебного действия суммарных РНК из морфогенетически активных клеток костного мозга, селезенки и тимуса даже при таких сильных повреждающих воздействиях, как ионизирующее излучение [53, 54] и бензолная анемия [55], показали также и то, что лимфоцитарные РНК могут с успехом быть использованы как для ускоренной индукции патологических процессов у лабораторных животных, так и для создания животных моделей заболеваний человека в персонализированной медицине. К примеру, выраженное диабетогенное действие суммарной РНК лимфоцитов селезенки крыс с аллоксановым диабетом было продемонстрировано нами путем ее однократного введения в дозе 15 мкг/кг, вызвавшего у всех подопытных животных гипергликемию, сравнимую с действием более чем 600-кратной дозы самого аллоксана [56].

Неадекватность существующих животных моделей заболеваний человека связана не только с их видовым отличием, но главным образом с тем, что искусственно индуцируемое у здоровых молодых животных моно-заболевание можно лишь весьма условно считать моделью заболевания человека. Развитие одной и той же патологии у разных людей может возникать по разным причинам и происходить по-разному: с разной интенсивностью и последовательностью вовлечения в процесс тех или иных тканей и систем организма, при этом все эти события часто накладываются на ранее существующие отклонения от нормы или другие заболевания. Поликлональность популяции лимфоцитов обеспечивает уникальную способность в кратчайшие сроки воспроизвести у реципиента всю совокупность патологических явлений, свойственных донору [14, 15, 18], а характер повреждения того или иного клона, в силу многообразия клонов, влияет на особенности патогенеза.

Таким образом, функциональное состояние лимфоидных клеток и соотношение их популяций является определяющим в восприимчивости организма к тем или иным этиологическим факторам, так как, к примеру, адаптивный перенос лимфоидных клеток от животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу, интактным животным может повысить их резистентность к повреждающим факторам (например, аллоксану) настолько, что они становятся вовсе к нему нечувствительны, или введение суммарной РНК из активированных кровопусканием лимфоцитов селезенки

или клеток костного мозга крысам за 0,5 ч до их сублетального гамма-облучения предотвращает гибель всех животных и развитие у них лучевой болезни [53]. Функциональный статус лимфоидных клеток и соотношение их популяций является определяющим и при нормализации тех или иных патологических состояний (экспериментальные анемии разного генеза, диабет, доброкачественная аденома предстательной железы), обусловленной переносом суммарной РНК лимфоцитов селезенки, тимуса или костного мозга здоровых животных [55, 57, 59]. При этом перенос лимфоидных клеток (или их суммарных РНК) от животных с теми или иными патологическими изменениями здоровым животным вызывает у них ускоренное развитие точно таких же нарушений. Таким образом, можно считать доказанным, что «свойство реагирующего субстрата», которое в обобщенном смысле приравнено И.В. Давыдовским к понятию патогенеза, определяется функциональным состоянием лимфоидных клеток и соотношением их субпопуляций. Приведенные доводы свидетельствуют также и о том, что, обуславливая реактивность организма, лимфоидные клетки в одинаковой мере ответственны как за восприимчивость к этиологическим факторам, так и за нормализацию саногенетических механизмов.

В заключение хочется отметить, что одно дело — наличие многочисленных свидетельств вовлеченности Т-лимфоцитов в патологический процесс, даже и при самых разных недугах, и совсем другое — установление **закономерностей** такого вовлечения. Лимфоциты не просто и не случайно являются важным патогенетическим звеном возникновения и развития патологий: это связано и с закономерным природным процессом мутагенеза, возникающим прежде всего в самой чувствительной и динамичной гуморальной гомеостатической системе организма и являющимся основой эволюционных преобразований и естественного отбора. Закономерность переборки всевозможных вариантов в первую очередь именно среди клеток гуморальной системы обусловлена тем, что в целом кровь представляет собой оперативную подсистему организма. Согласно фундаментальному принципу, сформулированному и развитому В.А. Геодакяном [60, 61], любая эволюционирующая система разделяется внутри себя на оперативную и консервативную подсистемы, которые, образуя бинарно-сопряженные пары, обеспечивают способ асинхронной эволюции системы в целом. При этом в самой гуморальной подсистеме оперативной составляющей являются наиболее чувствительные к всевозможным изменениям клетки, Т-лимфоциты, которые в совокупности своих многочисленных клонов (субпо-

пуляций) обеспечивают интегральный контроль роста и дифференцировки клеток соматических тканей различных гистотипов на протяжении всего периода онтогенеза. Таким образом, любое повреждение или мутация в популяции Т-лимфоцитов (предрасположенность к которой имеет, по-видимому, генетическую основу), опережающая соответствующие изменения в их ткани-мишени, может либо полностью «выбить» какой-нибудь из клонов, либо вызвать его повреждение, что нарушает баланс разновидностей Т-клеток и в конечном итоге приводит к развитию патологии в той или иной системе организма. Поэтому на самых ранних этапах развития заболеваний дефект нужно искать именно в популяции лимфоцитов. Из этого напрямую следует необходимость развития соответствующего профилактического направления в медицине, связанного со скринингом и идентификацией лимфоцитарных клонов пациента и сравнением результатов скрининга с усредненной нормой, полученной на основе клонального анализа Т-лимфоцитов большого числа здоровых доноров.

То, что всевозможные разновидности Т-клеток могут составлять основу патогенеза при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, сомнений не вызывает: достаточно, чтобы среди совокупности клонов Т-лимфоцитов оказался клон (или клоны) Т-хелперов с повышенной чувствительностью к какому-либо одному (или нескольким) из всевозможных антигенов и/или клон (или клоны) соответствующих Т-супрессоров с подавленной активностью. Если же, наоборот, среди разновидностей Т-лимфоцитов клон, способный реагировать на определенный тимус-зависимый антиген или класс антигенов, отсутствует, или же его реактивность сильно подавлена, в этом случае может возникнуть ситуация, наблюдаемая, в частности, при лейкозах. Например, при В-клеточном хроническом лимфолейкозе в крови постепенно накапливается все больше и больше моноклональных антигенспецифических В-лимфоцитов в ожидании дополнительного сигнала со стороны соответствующего (и, по-видимому, отсутствующего) клона Т-клеток для запуска процесса синтеза специфического антитела. При этом следует отметить, что подобная патологическая ситуация является в определенной степени случайной: организм может и не встретиться с антигеном, чувствительность к которому в ряду клонов Т-лимфоцитов отсутствует. Поскольку все лейкозы являются моноклональными заболеваниями, то очевидно, что все они — отражение тех или иных клональных дефектов Т-клеток, влияющих на особенности патогенеза. При этом природа таких дефектов вполне объяснима, если учесть, что лим-

фоциты составляют огромную популяцию разнообразных клеточных клонов, наподобие любой популяции живых существ, где отдельные особи могут отличаться особой чувствительностью (вплоть до ее отсутствия) к тем или иным химическим и физическим факторам.

Главный тезис (вывод), вытекающий из предполагаемого принципа организации системы регуляторных клеток и клеток-мишеней, состоит в том, что во многих случаях при самых разных нарушениях, включая даже ряд наследственных и врожденных пороков, нормализация той или иной патологически измененной органной системы может быть достигнута путем коррекции регуляторных свойств лимфоцитов. Это принципиально отличается от общепринятых терапевтических и хирургических подходов в медицине и имеет очевидные технические преимущества, являясь уникальной возможностью достижения желаемого эффекта путем воздействия не на больной орган как таковой, а на подвижные клетки иммунной системы, а в ряде случаев даже являясь альтернативой переливания крови, трансплантации костного мозга или солидного органа. Однако поскольку даже внутривидовой адоптивный перенос лимфоцитов сопряжен с серьезными осложнениями и опасностью для жизни реципиента, мы предлагаем использование столь же эффективного субклеточного субстрата (суммарной РНК лимфоцитов и/или стволовых клеток аллогенной или ксеногенной природы), который можно переносить без учета иммунологической совместимости и видовой принадлежности и который позволит обойти серьезную проблему, связанную с указанными ограничениями.

Литература

(п.п. 8-11; 17; 20-23; 29-32; 35-39; 41-44; 47 см. References)

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология*. СПб.; 2005.
2. Гоженко А.И. *Основы построения теории болезни*. Одесса; 2015.
3. Полетаев А.Б. *Имунофизиология и иммунопатология*. М.; 2008.
4. Максимов А.А. Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2009; 1(3). <http://www.ctjournal.com/ru/archive/tom-1-nomer-3/programmnye-stati/limfotsit-kak-obshchaya-stvolovayakletka-razlichnykh-elementov-krovi-v-embriionalnom-razviti-i-post>
5. Бабаева А.Г. Иммунологические реакции в процессах нормального и восстановительного роста. В сб.: *Регенерация и клеточное деление*. М.: Медицина. 1968: 11–6.
6. Бабаева А.Г. *Морфогенетические свойства лимфоцитов и их значение для регенерации органов. Тез. докл. Физиология и патология соединительной ткани*. Новосибирск. 1980; Т. 1: 4–5.
7. Краскина Н.А., Вегер Е.М., Гуторова Н.М., Бляхер М.С., Бабаева А.Г., Харлова Г.В. и др. Контролирующее влияние Т-лимфоцитов-

- супрессоров на пролиферацию клеток в различных тканях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1988; 105(5): 464-6.
12. Донцов В.И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов межклеточной регуляции пролиферации тканей: доказательство существования специализированной клеточной системы регуляции пролиферации тканей. *Успехи современной биологии*. 1986; 101(1): 1-29.
 13. Эйген М., Шустер П. *Гиперцикл: принципы самоорганизации макромолекул*. М.: Мир; 1982.
 14. 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; 128(12): 646-9.
 15. Белан Е.И. Динамика изменения способности клеток перитонеального экссудата запускать различные механизмы эритроидной дифференцировки при массивной кровопотере у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000; 129(5): 521-4.
 16. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. *Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей*. М.: Изд-во РАМН. 2009.
 18. Геворкян Н.М., Бабаева А.Г. Вариабельность проявлений морфогенетической функции лимфоцитов в зависимости от характера и локализации повреждения органа. *Вестник РАЕН*. 2012; 12(1): 44-7.
 19. Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И. Цитогенетические свойства лимфоидных клеток селезенки в ранние сроки после двусторонней нефрэктомии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997; 126(7): 876-8.
 24. Харченко Е.П. Иммуноэпитопный континуум родства белков, полиреактивность и аутореактивность антител. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(4): 335-46.
 25. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(8): 865-84.
 26. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов. *Успехи современной биологии*. 2015(6): 135(2): 189-202.
 27. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Современный взгляд на роль Т-лимфоцитов в регуляции эритропоэза. *Успехи современной биологии*. 2016; 136(1): 81-95.
 28. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. О чувствительности Т-лимфоцитов к гормонам адеиногипофиза. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(1): 80-90.
 33. 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): 1280-301.
 34. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. *О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах*. М., 2016.
 40. Мартыненко Ф.П., Шостак И.Н. Влияние соматотропина на образование аутологических розеток тимоцитами гипотиреоидных крыс. *Доклады АН УССР*. 1982; Серия Б. № 2: 67-72.
 45. 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): 1191-8.
 46. Тишевская Н.В., Шевяков С.А., Захаров Ю.М. Влияние эритропоэтина и макрофагального колониестимулирующего фактора на пролиферативную активность эритроидных клеток в культурах эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2003; 3(3): 67-72.
 48. Тишевская Н.В., Болотов А.А., Захаров Ю.М. Математическое моделирование межклеточных взаимодействий в культуре эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2005; 5(4): 50-9.
 49. 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): 35-9.
 50. 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): 40-3.
 51. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Головкина Л.Л., Муратова И.А., Рагимов А.А. О стимулирующих эритропоэз свойствах суммарной РНК лимфоцитов периферической крови при эритремии. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015; 1(13): 33-7.
 52. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Головкина Л.Л., Муратова Ю.О., Рагимов А.А. О гемопоэтических свойствах рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией и здоровых доноров. *Онкогематология*. 2015; 10(2): 58-62.
 53. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Болотов А.А. Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоэза у крыс после острого гамма-облучения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(5): 670-3.
 54. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Захаров Ю.М. Коррекция постлучевых нарушений эритропоэза суммарной РНК клеток костного мозга и тимуса. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017; 57(4): 384-90.
 55. Тишевская Н. В., Бабаева А. Г., Геворкян Н. М. Сравнительный анализ гемопоэтической активности суммарной РНК костного мозга и лимфоидных клеток селезенки при хронической бензолной анемии у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2): 56-64.
 56. Геворкян Н. М., Тишевская Н. В., Бабаева А. Г. О феномене повышенной чувствительности крыс, ранее перенесших диабет, к диабетогенному воздействию суммарной РНК. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(2): 85-8. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.85-88.
 57. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Захаров Ю.М. Коррекция постлучевых нарушений эритропоэза суммарной РНК клеток костного мозга и тимуса. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017; 57(4): 384-90.
 58. Геворкян Н. М., Тишевская Н. В., Бабаева А. Г. Роль суммарных РНК лимфоидных и стволовых клеток в коррекции уровня глюкозы в крови при экспериментальном сахарном диабете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(3): 88-95.
 59. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Головнева Е.С., Максакон Д.А. Регресс экспериментальной гиперплазии предстательной железы под действием лимфоцитарных и органных

- РНК. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; 1(25): 61-6.
60. Геодакян В.А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. *Проблемы передачи информации*. 1965; 1(1): 105-12.
61. Геодакян В.А. Эволюционная теория пола. *Природа*. 1991; 8: 60-9.
- ### References
- Zajchik A.S., Churilov L.P. *General pathophysiology. [Obshchaya patofiziologiya]*. Sankt-Peterburg; 2005. (In Russian)
 - Gozhenko A.I. *Basics of building a theory of disease. [Osnovy postroeniya teorii bolezni]*. Odessa, 2015. (In Russian)
 - Poletaev A.B. *Immunophysiology and immunopathology. [Immunofiziologiya i immunopatologiya]*. Moscow, 2008. (In Russian)
 - Maximov A.A. Lymphocyte as a common stem cell of various blood elements in embryonic development and post-fetal life in mammals. *Folia Haematologica* 8 (1909): 125-34. http://www.cttjournal.com/upload/iblock/c17/ctt_1_3_2009_maximov_en_ru.pdf
 - Babaeva A.G. *Immunological reactions in the processes of normal and regenerative growth. In: Regeneration and cell division. [Immunologicheskie reaktsii v protsessakh normal'nogo i vosstanovitel'nogo rosta. V sb.: Regeneratsiya i kletchnoe delenie]*. Moscow; Meditsina, 1968: 11-6. (In Russian)
 - Babaeva A.G. *Morphogenetic properties of lymphocytes and their importance for organ regeneration. Abstracts of reports. Physiology and pathology of connective tissue. [Morfogeneticheskie svoystva limfotsitov i ikh znachenie dlya regeneratsii organov. Tezisy dokladov Fiziologiya i patologiya soedinitel'noy tkani]*. Novosibirsk. Vol. 1. 1980: 4-5. (In Russian)
 - Kraskina N.A., Veger E.M., Gutorova N.M., Blyaher M.S., Babaeva A.G., Harlova G.V., et al. Controlling effect of suppressor T-lymphocytes on cell proliferation in various tissues. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1988; 105(5): 464-6. (In Russian)
 - Latha T.S., Reddy M.C., Durbaka P.V.R., Rachamalla A., Pallu R., and Lomada D. gd T cell-mediated immune responses in disease and therapy. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(Art. 571): 1-11.
 - Eventov-Friedman S., Tchorsh D., Katchman H., et al. Embryonic pig pancreatic tissue transplantation for the treatment of diabetes. *PLoS Med*. 2006; 3(7):e215. P. 1165-76.
 - Aronovich A., Tchorsh D., Katchman H., et al. Correction of hemophilia as a proof of concept for treatment of monogenic diseases by fetal spleen transplantation. *PNAS*. 2006; 103(50): 19075-80.
 - Kim S.S., Park H.J., Han J., Gwak S.J., et al. Improvement of kidney failure with fetal kidney precursor cell transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1249-58.
 - Doncov V.I. Application of the hypercycle theory to the analysis of processes of intercellular regulation of tissue proliferation: evidence of the existence of a specialized cellular system for the regulation of tissue proliferation. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1986; 101(1): 1-29. (In Russian)
 - Ejgen M., Shuster P. *Hypercycle: principles of self-organization of macromolecules. [Gipertsikl: printsipy samoorganizatsii makromolekul]*. Moscow; Mir; 1982. (In Russian)
 - Belan E.I., Skal'naya M.G. Changes in erythropoiesis in normal mice under the influence of peritoneal cells transplanted from syngeneic donors with prolonged intoxication with sodium arsenite. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1999; 128(12): 646-9. (In Russian)
 - Belan E.I. Dynamics of changes in the ability of peritoneal exudate cells to trigger various mechanisms of erythroid differentiation in massive blood loss in mice. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000; 129(5): 521-4. (In Russian)
 - Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zotikov E.A. *The role of lymphocytes in the operative change in the program of tissue development. [Rol' limfotsitov v operativnom izmenenii programmy razvitiya tkaney]*. Moscow: RAMS, 2009. (In Russian)
 - Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*. 2001; 33: 738-50.
 - Gevorkyan N.M., Babaeva A.G. Variability of manifestations of the morphogenetic function of lymphocytes depending on the nature and localization of organ damage. *Vestnik RAEN*. 2012; 12(1): 44-7. (In Russian)
 - Babaeva A.G., Gimmel'farb E.I. Cytogenetic properties of spleen lymphoid cells in the early stages after bilateral nephrectomy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997; 126(7): 876-8. (In Russian)
 - Cohen I.R., Hershberg U., Solomon S. Antigen-receptor degeneracy and immunological paradigms. *Mol. Immunol*. 2004; Vol. 40: 993-6.
 - Parnes O. From interception to incorporation: degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. *Mol. Immunol*. 2004; 40(14-15): 985-91.
 - Cohn M. Degeneracy, mimicry and crossreactivity in immune recognition. *Mol. Immunol*. 2005; 42(5): 651-5.
 - Sercarz E.E., Maverakis E.M. Recognition and function in a degenerative immune system. *Mol. Immunol*. 2004; 40(14-15): 1003-8.
 - Harchenko E.P. Immunoepitopic continuum of protein affinity, polyreactivity and autoreactivity of antibodies. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17(4): 335-46. (In Russian)
 - Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. T-lymphocytes and tissue growth factors. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101(8): 865-84. (In Russian)
 - Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. The role of T-lymphocytes in the hormonal regulation of morphogenetic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(2): 189-202. (In Russian)
 - Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. Modern view of the role of T-lymphocytes in the regulation of erythropoiesis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2016; 136(1): 81-95. (In Russian)
 - Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. On the sensitivity of T-lymphocytes to hormones of the adenohypophysis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48(1): 80-90. (In Russian)
 - Blalock J.E. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol*. 1984; 132(3): 1067-70.
 - Carr D.J., Blalock J.E. From the endocrinology of lymphocytes toward a molecular basis of the network theory. *Horm. Res*. 1989; 31(1-2): 76-80.
 - Carr D.J. Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. *Neuroimmunoendocrinology. Chem. Immunol*. Karger. Basel. Switzerland, 1992: 84-105.
 - Weigent D.A. Expression of lymphocyte-derived growth hormone (GH) and GH-releasing hormone receptors in aging rats. *Cell Immunol*. 2013; 282(2): 71-8.
 - Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The role of lymphocytic RNAs in intercellular information exchange and regulation of regenerative processes. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102(11): 1280-301. (In Russian)
 - Babaeva A.G., Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. *About the morphogenetic properties of RNA of lymphoid and stem cells during regenerative processes. [O morfogeneticheskikh svoystvakh RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh protsessakh]*. Moscow: «Gruppa MDV», 2016. (In Russian)

35. Saigusa R., Winkels H., Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(7): 387-401.
36. Xu D., Robinson A.P., Ishii T., Duncan D.S., Alden T.D., Goings G.E., et al. Peripherally derived T regulatory and gamma-delta T cells have opposing roles in the pathogenesis of intractable pediatric epilepsy. *J. Exp. Med.* 2018; 215(4): 1169-86.
37. Lu T.X., Zheng Z., Zhang L., Sun H.L., Bissonnette M., Huang H., et al. A New Model of Spontaneous Colitis in Mice Induced by Deletion of an RNA m(6)A Methyltransferase Component METTL4 in T Cells. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 10(4): 747-61.
38. Zhao W.B., Li Y., Liu X., et al. Involvement of CD4+CD25+ regulatory T cells in the pathogenesis of polycythaemia vera. *Chin. Med. J.* 2008; 121(18): 1781-6.
39. Li P., Zheng S.J., Jiang C.H., et al. Th2 lymphocytes migrating to the bone marrow under high-altitude hypoxia promote erythropoiesis via activin A and interleukin-9. *Exp. Hematol.* 2014; 42(9): 804-15.
40. Martynenko F.P., Shostak I.N. Effect of growth hormone on the formation of autologous rosettes by thymocytes in hypothyroid rats. *Doklady AN USSR. Seriya B. 2.* 67-72. (In Russian)
41. Marks S.C. Jr. Pathogenesis of Osteopetrosis in the ia rat: reduced bone resorption due to reduced osteoclast function. *Am. J. Anat.* 1973; 38: 165-89.
42. Marks S.C. Jr. Studies of the cellular cure for osteopetrosis by transplanted cells: specificity of the cell type in rats. *Am. J. Anat.* 1978; 151(1): 131-7.
43. Walker D.G. Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. *Science.* 1975; 190(Issue 4216): 784-5.
44. Sharkis S.J., Wiktor-Jedrzejczak, A. Ahmed, G. W. Santos, A. McKeen, K. W. Sell. Antitheta-sensitive regulatory cell (TSRC) and hematopoiesis: Regulation of differentiation of transplanted stem cells in W/Wv anemic and normal mice. *Blood.* 1978; 52(4): 802-17.
45. Tishevskaya N.V., Shevyakov S.A., Zakharov Yu.M. The influence of humoral factors on the phagocytic activity of central macrophages in the culture of erythroblastic islets. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2002; 88(9): 1191-8. (In Russian)
46. Tishevskaya N.V., Shevyakov S.A., Zakharov Yu.M. Effect of erythropoietin and macrophage colony-stimulating factor on the proliferative activity of erythroid cells in erythroblastic islet cultures. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal.* 2003; 3(3): 67-72. (In Russian)
47. Tishevskaya N.V., Zakharov Yu.M., Golubovskii E.V., Kolesnikov O.L., Trofimova N.V., Arkhipenko Yu.V., et al. Effects of fullereneol C60(OH)24 on erythropoiesis in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014; 157(1): 49-51.
48. Tishevskaya N.V., Bolotov A.A., Zakharov Yu.M. Mathematical modeling of intercellular interactions in the erythroblastic islets culture. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal.* 2005; 5(4): 50-59. (In Russian)
49. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. The effect of rat spleen lymphoid cell total RNA preparations on in vitro erythropoiesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4(12): 35-9. (In Russian)
50. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. Influence of preparations of spleen lymphoid cell total RNA on erythropoiesis in culture of erythroblast islets of polycythemic animals. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4(12): 40-3. (In Russian)
51. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Golovkina L.L., Muratova Ju.O., Ragimov A.A. Erythropoiesis-stimulating properties of total RNA from peripheral blood lymphocytes during erythremia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2015; 1(13): 33-7. (In Russian)
52. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Golovkina L.L., Muratova Ju.O., Ragimov A.A. On the hematopoietic properties of ribonucleic acid of peripheral blood lymphocytes in patients with true polycythemia and healthy donors. *Oncogematologiya.* 2015; 10(2): 58-62. (In Russian)
53. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Bolotov A.A. Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2016; 161(5): 670-3. (In Russian)
54. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zakharov Y.M. Correction of post-radiation disorders of erythropoiesis with the total RNA of bone marrow and thymus cells. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2017; 57(4): 384-90. (In Russian)
55. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. Comparative analysis of hematopoietic activity of total RNA of bone marrow and lymphoid cells of the spleen in chronic benzene anemia in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2019; 63(2): 56-64. (In Russian)
56. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Babaeva A.G. On the phenomenon of hypersensitivity of rats with previous alloxan diabetes to the diabetogenic effect of total RNA. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2020; 64(2): 85-8. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.85-88
57. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zaharov Yu.M. Correction of post-radiation disturbances in erythropoiesis of total RNA of 90bone marrow and thymus cells. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2017; 57(4): 384-. (In Russian)
58. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Babaeva A.G. The role of lymphoid and stem cell total RNAs in correction of blood glucose levels in experimental diabetes mellitus. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2019; 63(3): 88-95. (In Russian)
59. Babaeva A.G., Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Golovneva E.S., Maksakov D.A. Regression of experimental benign prostatic hyperplasia under the influence of lymphocytic and organ RNA. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2018; 1(25): 61-6. (In Russian)
60. Geodakyan V.A. The role of sexes in the transmission and transformation of genetic information. *Problemy peredachi informatsii.* 1965; 1(1): 105-12. (In Russian)
61. Geodakyan V.A. Evolutionary theory of sex. *Priroda.* 1991; (8): 60-9. (In Russian)

Сведения об авторах:

Геворкян Нина Михайловна, науч. сотр. лаб. биосинтеза белков НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН, e-mail: gevorgkiann@yandex.ru;

Тишевская Наталья Викторовна, доктор мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова Южно-Уральского государственного медицинского университета.