

Проблема

© Геворкян Н.М., 2025

УДК 616-092

Геворкян Н.М.

Биологический смысл наличия лимфоцитов в сперме. Гипотеза

ФГБНУ «НИИ биомедхимии им. В.Н. Ореховича», 119121, Москва, Россия, ул. Погодинская, д. 10

В статье предлагается решение все еще не выясненной проблемы, связанной с так называемым «иммунным парадоксом беременности», с природой толерантности в отношении полуаллогенного плода. Все-сторонний анализ обширного ряда функциональных эффектов, выявленных нами в процессе разнообразных исследований особенностей индуктивного, лечебного и профилактического действия экзогенной суммарной РНК лимфоидных клеток здоровых особей *in vivo*, а также способность суммарной РНК морфогенетических $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов к перепрограммированию патологических процессов и их нормализации, позволил выявить и уяснить истинную стратегию воздействий компонентов спермы при оплодотворении. Воспроизведенная таким путем умозрительная картина явила исключительно наглядной демонстрацией принципа организации эволюционирующих систем, сформулированного в 1965 году В.А. Геодакяном и состоящего в асинхронной эволюции бинарно-сопряженных подсистем, и так же гармонично согласуется с уникальными наблюдениями и на редкость смелым умозаключением А.А. Максимова (1909 год), согласно которому «в организме млекопитающих существует один вид клеток, лимфоциты... которые, в зависимости от разнообразия условий их обитания в организме эмбриона, выглядят по-разному и могут производить различные клетки-продукты дифференцировки». Наконец, предлагаемая здесь концепция позволяет ответить и на вопрос о происхождении предшественников Т-лимфоцитов в эмбриогенезе тимуса, который до сих пор не решен.

Ключевые слова: оплодотворение; «иммунный парадокс беременности»; толерантность; морфогенетические Т-лимфоциты; лимфоцитарная РНК; эмбриогенез; эмбриональные тимоциты

Для цитирования: Геворкян Н.М. Биологический смысл наличия лимфоцитов в сперме. Гипотеза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(3): 121–128

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.121-128

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122022800499-5).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.12.2024

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Gevorkyan N.M.

Biological significance of the presence of lymphocytes in semen. A hypothesis

Orehovich Research Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russian Federation

The article proposes a solution to a still unclear problem of the so-called “immune paradox of pregnancy” and the nature of tolerance to a semi-allogeneic fetus. A comprehensive analysis of a wide range of functional effects that we have identified in various studies of the inductive, therapeutic and prophylactic action of exogenous total RNA of lymphoid cells from healthy individuals *in vivo*, as well as the ability of total RNA of morphogenetic $\gamma\delta$ -T-lymphocytes to reprogram and normalize pathological processes, has allowed us to reveal and clarify the true strategy of the effects of sperm components during fertilization. Thus, the obtained speculative picture appeared an exceptionally clear demonstration of the organization principle of evolving systems formulated in 1965 by V.A. Geodakyan. The principle is the asynchronous evolution of binary-conjugated subsystems, and it also harmoniously agrees with the unique observations and an exceptionally bold conclusion of A.A. Maksimov (1909) that “in the body of mammals there is one type of cells, lymphocytes... which, depending on the diversity of their living conditions in the body of the embryo, look different and can produce different cells, products of differentiation.” Finally, the con-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.121-128

cept proposed here allows answering the question of the origin of T-lymphocyte precursors in the embryogenesis of the thymus, which has not yet been resolved.

Keywords: fertilization; "immune paradox of pregnancy"; tolerance; morphogenetic T-lymphocytes; lymphocyte RNA; embryogenesis; embryonic thymocytes

For citation: Gevorkyan N.M. Biological meaning of the presence of lymphocytes in semen. Hypothesis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2025; 69(3): 121–128. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.121-128

For correspondence: Nina M. Gevorkyan, e-mail: gevorkiann@yandex.ru

Information about the author:

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

Funding. This work was done in the framework of the Russian Federation fundamental research Program for the long-term period for 2021–2030 (No 122022800499-5).

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received 09.12.2024

Accepted 25.08.2025

Published 30.09.2025

«... природа, когда её начинают видеть, расступается послушным простором,
и в этом состоянии её, как сонную, тихо вносят на полотно».

Б. Пастернак

Статья с похожим названием, “The biological significance of white blood cells in semen”, была опубликована в 1995 году [1]. В ней иммуноцитохимическим методом было показано, что среди лейкоцитов спермы гранулоциты составляют примерно 50–60%, макрофаги – 20–30%, Т-лимфоциты – 2–5%. Ранее тем же автором было обнаружено [2], что все три указанных типа клеток содержатся в эякуляте у всех мужчин, тогда как прежде считалось, что семенная жидкость способствует **лишь доставке** сперматозоидов для оплодотворения ооцитов.

Обнаружение лейкоцитов вызвало разногласия по поводу назначения этих клеток в составе спермы. Некоторые авторы полагали, что с лейкоцитами может быть связано мужское бесплодие, поскольку: (а) *in vitro* лейкоциты нарушили функцию сперматозоидов и их проникновение в яйцеклетки хомяка; (б) их количество в сперме было значительно выше у мужчин с бесплодием; и (в) лейкоцитоспермия (условно, более 10^6 лейкоцитов/мл спермы) ассоциировалась с уменьшением количества сперматозоидов и нарушением их подвижности, при этом удивляло то, что примерно 80% образцов лейкоцитоспермии были микробиологически отрицательными, и из-за отсутствия клинических симптомов определить происхождение лейкоцитов не удавалось. В то же время, другие исследователи никакого повреждения сперматозоидов при наличии лейкоцитоспермии не наблюдали, хотя в целом возможное влияние лейкоцитов на функцию сперматозоидов и не исключали [1].

Позже были обнаружены выраженные противовоспалительные свойства семенной жидкости, которые связывали

с наличием в ее составе лимфоцитов, участвующих в иммунных реакциях защиты мужских половых путей от восходящих патогенов, а высокое содержание Т-лимфоцитов-супрессоров в составе семенной жидкости – в установлении и поддержании в мужском организме иммунологической толерантности к сперматозоидам и в предотвращении аутоиммунных реакций на границе иммунологически изолированного мужского органа [3, 4]. То есть на протяжении нескольких десятков лет наличие лимфоцитов в сперме в основном связывали с их защитной функцией в отношении мужского полового тракта [5, 6, 7, 8].

Между тем, еще в середине прошлого столетия британским иммунологом Питером Медаваром был затронут вопрос о необъяснимой иммунологической толерантности беременных в отношении полуаллогенного плода – так называемый «иммунный парадокс беременности», связанный с развитием антигенно чужеродного плода в организме матери [9]. С тех пор, несмотря на большое количество исследований, причины того, почему материнский организм в норме не отторгает генетически отличающийся плод, вопрос этот, по сути, не утратил своей актуальности. Насколько удалось выяснить, ближе всех к разгадке подобрались австралийские ученые, с неизменным участием Сары Робертсон (Sarah A. Robertson), многолетние исследования которых [10–21] способствовали наиболее всестороннему пониманию явлений, предшествующих и сопутствующих имплантации оплодотворенной яйцеклетки в стенку матки.

Так, было показано, что у мышей через 4 дня после аллогенного спаривания с вазэктомированными самцами про-

исходит активация лимфоцитов в парааортальных лимфатических узлах (PALN), дренирующих матку, с увеличением клеточности PALN в 1,7 раза по сравнению с девственным контролем. Это означает, что ни наличие оплодотворенной яйцеклетки, ни наличие сперматозоидов в эякуляте не требуется для индукции ответа иммунных клеток на имплантационной стадии развития зародыша [19]. Кроме того, эксперименты по адоптивному переносу через хвостовую вену меченых радиоактивным изотопом лимфоцитов, выделенных из PALN мышей B6 на 3-й день после их аллогенного спаривания с самцами BALB/c, показал, что лимфоциты, активированные при осеменении, направляются к области имплантации эмбрионов в матке мышей-реципиентов B6 с 6-дневной беременностью, а также к другим слизистым оболочкам и лимфатическим узлам.

Интересное исследование было проведено с целью определения того, может ли воздействие спермы при спаривании привести к иммунологической гиперактивности или «толерантности» к отцовским антигенам. С использованием инбредных конгенных линий мышей изучали влияние воздействия спермы на иммунный ответ на отцовские антигены МНС класса I, определяя рост или отторжение отцовских опухолевых клеток, вводимых самке примерно во время имплантации эмбриона. Было обнаружено, что опухолевые клетки мышей Balb/c (H-2d), которые всегда отторгаются у девственных мышей Balb/k (H-2k), растут у самок мышей Balb/k, скрещенных с самцами-производителями Balb/c, даже если самки были стерилизованы путем перевязки соединения матки и маточных труб [11, 17]. Это открытие подтвердило, что воздействия спермы достаточно, чтобы вызвать специфическую гиперактивность к отцовским антигенам МНС класса I, независимо от того, наступит ли беременность. Реакция специфична, поскольку спаривание с сингенными самцами Balb/k или сторонними самцами не приводит к какой-либо потере устойчивости к опухоли.

Таким образом, на сегодняшний день выяснено, что у мышей после спаривания происходит активация и экспансия популяций материнских лимфоцитов парааортальных лимфатических узлов, которая запускается компонентами спермы, полученными из семенных пузырьков [19], и что «у человека свыше 700 генов дифференцированно экспрессируется в тканях шейки матки после взаимодействия с семенной жидкостью» [22]. Более того, женские лимфоциты дренирующих матку лимфатических узлов, активированные при осеменении [17, 21], могут способствовать установлению толерантности матери к зародышу в области имплантации [19]. **Невыясненными остаются клеточный и молекулярный механизмы индукции толерантности женских лимфоцитов к отцовским антигенам зародыша.**

Тем временем, в поисках возможности сохранения известных регенераторных свойств Т-лимфоцитов при их адоптивном переносе [23, 24], которая при этом не вызывала бы иммунной реакции отторжения у аллогенной особи, нам удалось доказать, что таким свойством обладает субклеточная фракция суммарной РНК лимфоцитов [25–28]. На белых беспородных крысах было показано корректирующее действие суммарных РНК, выделенных из лимфоидных клеток бычьей, крысины или свиной селезенки, крысиного или свиного костного мозга или тимуса, или же из лимфоцитов периферической крови доноров, в отношении нарушенных функций организма экспериментальных животных [27, 29–34]. Указанные препараты РНК в полной мере (и даже с большей эффективностью и быстродействием [35]), воспроизвели все нюансы регенераторных свойств, которыми исходные лимфоидные клетки обладали в момент выделения из них РНК. Это открывает возможность беспрепятственного и эффективного введения не только аллогенной, но и ксеногенной РНК лимфоидных клеток здоровых особей любому млекопитающему, включая человека, без необходимости подбора гистосовместимого донора [36].

Влияние экзогенных РНК на процесс морфогенеза в период эмбрионального развития было впервые исследовано M. Niu [37], который показал, что имплантация развивающимся головастикам эпидермальных культур, выращенных в присутствии РНК тимуса теленка, приводила к образованию у зародышей в этом месте полноценного тимуса, морфологически неотличимого от нормально развивающегося органа. Имплантированные контрольные культуры, выращенные без добавления РНК тимуса, через несколько недель бесследно исчезали.

Следует отметить также высокую стабильность эффектов, индуцируемых экзогенной РНК. Так, в дальнейших исследованиях M. Niu с соавторами [38, 39] было обнаружено, что экзогенная РНК, выделенная из мышиной печени, инициировала в клетках асцитной карциномы мышей синтез ряда не свойственных им веществ, одним из которых оказалась глюкозо-6-фосфатаза. Этот фермент синтезировалась даже 244-я генерация асцитных клеток, то есть индукционный эффект экзогенной РНК поддерживался в клеточной линии на протяжении 21–29 пассажей [40, 41].

Клональная организация лимфоидной ткани дает иммунной системе замечательную возможность параллельного развития независимых индуктивных процессов. Согласно предлагаемой нами концепции, в многоклеточном организме совокупность клонов морфогенетически компетентных $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов представляет собой специализированную адаптивную гомеостатическую систему клональной регуляции пролиферации и дифференцировки со-

матических клеток каждого гистотипа в отдельности, где представители каждого клона являются прообразом соматических клеток своей ткани-мишени, ее подвижным прототипом [34, 42, 43, 44], образуя с ней «бинарно-сопряженную пару» [45]. Правомочность такого представления, помимо прочего, подтверждается тем, что на мембранах по-разному функционирующих тканеспецифичных клонов Т-лимфоцитов в совокупности обнаружены рецепторы к всевозможным продуцируемым в организме биологически активным веществам [27, 46–48], а сами Т-клетки способны все эти вещества, включая гормоны и факторы роста, характерные для клеток их тканей-мишней, синтезировать и секretировать [27, 49–53].

Более того, помимо клонов морфогенетических Т-лимфоцитов с локальной тканеспецифической направленностью их регуляторного действия, в организме, по-видимому, должно быть представлено еще великое множество клонов, «обслуживающих» отдельные участки таких протяженных тканей как кожа или слизистые оболочки [34, 54, 55], покрывающие наружные или внутренние поверхности, или, как сосуды, соединяющие органы и ткани всего организма, с плавно меняющимися дополнительными свойствами, с постепенной утратой одних рецепторов и антигенов клеточной поверхности и приобретением других, в зависимости от местоположения. Предполагаемый континuum превращений гистологически единой ткани и приобретение ею дополнительных свойств, в свете изложенной выше концепции, наводят на мысль о наличии в организме еще большего количества клонов морфогенетических лимфоцитов. Такому представлению способствует также тот факт, что в эпителиальных клетках мозгового слоя тимуса, где происходит селекция тканеспецифических Т-лимфоцитов, представлены не только тканеспецифичные антигены, но и продукты генов, экспрессируемых на разных стадиях дифференцировки каждой ткани. Экспрессия таких дифференцировочных антигенов свойственна также и отдельным клонам лимфоцитов [56], по-видимому, соответствующих разным стадиям дифференцировки их тканей-мишней. Позже постоянное наличие Т-лимфоцитов с неизменными эмбриональными рецепторами, с разнообразными дифференцировочными рецепторами и антигенами было подтверждено и в организме взрослых животных [57]. Все это характеризует иммунную систему как систему «с континуумом клонов и состояний их дифференцировки, где клетка каждого клона проявляет в данный момент ее жизненного цикла слегка уникальный набор характеристик, реализуемых ее геномом» [58, 59].

Далее, есть все основания полагать, что суммарная РНК лимфоидных клеток обладает тканеспецифичностью (то есть средством именно к лимфоидным клеткам). От-

носительно адресной доставки экзогенных РНК известно, что менее минуты инкубации достаточно, чтобы в лимфоидные клетки селезенки проникла гомологичная РНК, стимулируя их синтетическую активность, и что уже через 3 мин инкубации 3%, а через 15 мин – 8% радиоактивно меченой экзогенной РНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови здоровых доноров, обнаруживается внутри аллогенных лимфоцитов и ксеногенных лимфоидных клеток селезенки мышей; кроме того, показано, что другие клетки, например, гранулоциты, такую лимфоидную РНК не поглощают [60–62]. Это подтверждают и наши исследования, когда, наряду с исключительной эффективностью экзогенного воздействия лимфоцитарных РНК *in vivo*, эти же препараты в культурах клеток, не содержащих лимфоцитов, не вызывали никаких эффектов.

К тому же, по-видимому, суммарная РНК лимфоидных клеток обладает не только ткане-, но и клоноспецифичностью. О клоноспецифичности компонентов в составе РНК лимфоидных клеток свидетельствуют результаты наших опытов, в которых внутривенное, внутрибрюшинное или интраназальное введение препаратов РНК, выделенной из общей популяции лимфоцитов селезенки или тимуса, из костного мозга или периферической крови, обеспечивают регенерацию функций самых разных органов и тканей [27, 33, 63]. То есть, очевидно, в этой системе клетки каждого тканеспецифического клона Т-лимфоцитов рецептиента адресно воспринимают из экзогенной донорской лимфоидной РНК компонент, соответствующий их клональной принадлежности; в результате происходит клональная активация Т-лимфоцитов, вызывающая затем функциональные изменения в клетках их ткани-мишени, но не сопровождающаяся иммунной реакцией на чужеродное. На этом основании можно утверждать, что **суммарная РНК общей популяции лимфоцитов представляет собой оперативную составляющую генома всего организма**.

Более того, согласно нашим представлениям, **вся совокупность клонов Т-лимфоцитов памяти** в организме содержит 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.

Все высказывание дает основания предполагать, что лимфоциты спермы, попадая в материнские половые пути и подвергаясь там деградации, передают через стенки сосудов лимфоцитам дренирующих матку лимфатических узлов РНК всевозможные клоны аллогенных отцовских лимфоцитов, в частности, тканеспецифических $\gamma\delta$ -Т-клеток [64]. Это, кстати, объясняет и появление так называемых **внешними** или **периферических**, ре-

гуляторных Т-клеток (pTreg) у плацентарных млекопитающих [65, 66].

Следовательно, можно предположить, что именно активированные в результате взаимодействия с отцовской лимфоцитарной РНК «гибридные», адаптированные клонами материнских Т-лимфоцитов, успевающие к моменту имплантации бластоциты произвести несколько циклов деления за время продвижения оплодотворенной яйцеклетки к матери, обеспечивают привилегию маточно-плацентарного иммунитета, способствуя установлению специфической (локальной) толерантности организма матери к отцовским антигенам зародыша. Более того, по всей видимости, эти же лимфоциты и осуществляют регуляцию последующих этапов пролиферации и дифференцировки клеток зародыша, задавая дальнейшую программу его нормального роста и развития. Эта идея тем более привлекательна, что вопрос об источнике предшественников Т-лимфоцитов в эмбриогенезе тимуса до сих пор не решен [67]!

Описанная схема согласуется и с наблюдениями А.А. Максимова, позволившими ему еще в 1909 году публично заявить, что «в организме млекопитающих существует один вид клеток, лимфоциты в наиболее широком смысле слова... – 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» [68] – воззрение, которое более чем на полвека опередило развитие представлений о лимфоцитарной регуляции морфогенеза.

В результате вырисовывается картина, наглядно и убедительно иллюстрирующая до сих пор не воспринятую научным сообществом идею **асинхронной** эволюции бинарных биологических систем как определяющий принцип их организации, сформулированный в 1965 году В.А. Гедакяном, автором эволюционных теорий пола, асимметрии мозга и тела, и эволюционной роли половых хромосом: **Любая эволюционирующая система на любом уровне организации делится на консервативную и оперативную составляющие, образуя сопряжённую пару, повышающую её устойчивость** [45, 69, 70]. То есть описанная выше предполагаемая схема образования и развития зародыша включает в себя, с одной стороны, оплодотворение сперматозоидом яйцеклетки, обеспечивающее ядерный материал образовавшейся клетки полным набором хромосом (консервативная подсистема), а с другой – «оплодотворение» материнских лимфоцитов рибонуклеиновой кислотой спермальных лимфоцитов, обеспечивающее **толерантность и адаптацию** иммунной системы матери к антигенам аллогенного зародыша (оперативная подсистема), что **позволяет** образовавшимся гибридным

Т-лимфоцитам материнского организма осуществлять регуляцию дальнейшего развития гибридной (химерной) оплодотворенной яйцеклетки.

Доказать правильность предлагаемой здесь гипотезы совсем не трудно при наличии экспериментальных возможностей. В случае подтверждения это будет иметь не только познавательное значение, но и практический выход в связи с возможностью коррекции целого ряда проблем, связанных с беременностью и вынашиванием плода, включая и искусственное оплодотворение, успешность которого можно будет существенно повысить путем введения РНК отцовских лимфоидных клеток. Возможный отказ от гормональной стимуляции также может оказаться большим облегчением для женщин, подвергающихся экстракорпоральному оплодотворению.

Литература (пп. 1-21; 37-39; 44; 46-48; 55-57; 60; 61; 64-66; 68 см. References)

22. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Иммунология здоровья и болезни. Простые ответы на сложные вопросы. С.-П. 2021. 264 с.
23. Бабаева А.Г. Морфогенетические свойства лимфоцитов и их значение для регенерации органов. Тез. докл. Физиология и патология соединительной ткани. Новосибирск. 1980; 1: 4-5.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. М., 2016.
28. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. Очерки об особенностях изучения эффектов РНК и об РНК-терапии. М., 2019.
29. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Головнева Е.С., Максаков Д.А. Регресс экспериментальной гиперплазии предстательной железы под действием лимфоцитарных и органных РНК. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018; №1 (25): 61-6.
30. 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. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3494-z>
31. 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. <https://doi.org/10.7868/S086980311704004X>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.121-128

32. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Сравнительный анализ гемопоэтической активности суммарной РНК костного мозга и лимфоидных клеток селезенки при хронической бензольной анемии у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2): 56–64. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.02.56-64>
33. 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. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.88-95>
34. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В. Патогенез как проблема функциональной нестабильности и дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(2): 109–19. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.02.109-119>
35. Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. и др. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21(1): 113–21. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121>
36. 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 поликистозной и здоровых доноров. *Онкогематология*. 2015; 10(2): 58–62.
40. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.Я. *Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы*. М.: Медицина, 1974.
41. Смирнов А.В. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. *Успехи современной биологии*. 1988; 106(116): 20–36.
42. Геворкян Н.М. Повышение эффективности терапии стволовыми клетками при содействии суммарных РНК лимфоцитов здоровых доноров. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(3): 124–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.124-136>
43. Геворкян Н.М. Альтернативные возможности коррекции и профилактики наследственных и врожденных патологий путем перепрограммирования клеток *in vivo* с помощью суммарных РНК лимфоцитов здоровых особей. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(3): 85–94.
45. Геодакян В.А. О дифференциации систем на две сопряженные подсистемы. В кн.: *Проблемы биокибернетики. Управление и информационные процессы в живой природе*. М., Наука, 1971.
49. 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): 1280–1301.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. О чувствительности Т-лимфоцитов к гормонам аденоhipофиза. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(1): 80–90.
54. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Влияние морфогенетической активности лимфоцитов на реактивность и резистентность организма. 2018. *Онтогенез*. 49(1): 54–66. <https://doi.org/10.7868/S047514501801007X>
58. Харченко Е.П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия. *Иммунология*. 2008; 2: 118–24.
59. Харченко Е.П. Толерантность матери и плода как проявление регуляторного континуума и пластичности их иммунных систем. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(2): 121–32.
62. Блинов М.Н., Луганова И.С., Владимирова А.Д. Включение экзогенной РНК в лейкоциты человека. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1981; 26(1): 38–40.
63. 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): 1280–1301.
67. Васильев К.А., Полевщикова А.В. Развитие тимуса в раннем онтогенезе: сравнительный аспект. *Онтогенез*. 2015; 46(3): 143–54.
69. Геодакян В.А. Дифференциация на постоянную и оперативную память в генетических системах. *Материалы конференции «Структурные уровни биосистем»*. М., 1967.
70. Геодакян С.В. *Бинарно-сопряженные системы. Происхождение, структура и эволюция*. М., Арт-Издат. 2023. ISBN: 978-5-600-03536-2. (<http://geodakian.com>)

References

- Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertility and Sterility*. 1995; 63(6): 1143–57.
- Wolff H., Anderson D.J. Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. *Fertility and Sterility*. 1988; 49(3): 497–504.
- Voisin A., Whitfield M., Damon-Soubeyrand Ch., Goubely C., Henry-Berger J., Saez F. et al. Comprehensive overview of murine epididymal mononuclear phagocytes and lymphocytes: Unexpected populations arise. *J. Reprod. Immunol.* 2018; 126: 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.003>
- Viosin A., Saez F., Drevet J., Guitton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J. Androl.* 2019; 21(6): 531–539. https://doi.org/10.4103/aja.aja_11_19
- Ritchie A.W., Hargreave T.B., James K., Chisholm G.D. Intraepithelial Lymphocytes in the Normal Epididymis. A Mechanism for Tolerance to Sperm Auto-Antigens? *Br. J. Urol.* 1984; 56(1): 79–83. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1984.tb07169.x>
- Eggert-Kruse W., Bellmann A., Rohr G., Tilgen W., Runnebaum B. Differentiation of round cells in semen by means of monoclonal antibodies and relationship with male fertility. *Fertility and Sterility*. 1992; 58: 1046–55.
- Witkin S.S., Jeremias J., Bongiovanni A.M., Munoz M.G. Immune regulation in the male genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1996; 4(3): 131–5. <https://doi.org/10.1155/S1064744996000294>
- Gong J., Zeng Q., Yu D., Duan Y. T-Lymphocytes and testicular immunity: a new insight into immune regulation in testes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 57. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010057>
- Medavar P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1954; 7: 320–38.
- Robertson S.A., Mau V.J., Tremellen K.P., Seamarck R.F. Role of high molecular weight seminal vesicle proteins in eliciting the uterine inflammatory response to semen in mice. *J. Reprod. Fertil.* 1996; 107: 265–77.
- Robertson S.A., Mau V.J., Hudson S.A., Tremellen K.P. Cytokine-leukocyte networks and the establishment of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997; 37: 438–42.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.121-128

12. Tremellen K.P., Seemark R.F., Robertson S.A. Seminal transforming growth factor beta1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and inflammatory cell recruitment in the murine uterus. *Biol. Reprod.* 1998; 58: 1217–25.
13. Robertson S.A., Allanson M., Mau V.J. Molecular regulation of uterine leukocyte recruitment during early pregnancy in the mouse. *Trophoblast Res.* 1998; 11: 101–20.
14. Robertson S.A. Control of the immunological environment of the uterus. *Rev. Reprod.* 2000; 5: 164–74.
15. Robertson S.A., Sharkey D.J., Tremellen K.P., Danielsson R.G. Semen elicits immunological changes in the human cervix. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 2001; 9: 228A.
16. Robertson S.A., Sharkey D.J. The role of semen in induction of maternal immune tolerance to pregnancy. *Semin. Immunol.* 2001; 13(4): 243–54. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0320>
17. Robertson S.A., Bromfield J.J., Tremellen K.P. Seminal ‘priming’ for protection from pre-eclampsia – a unifying hypothesis. *Journal of Reproductive Immunology.* 2003; 59(2): 253–65. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00052-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00052-4)
18. Johansson M., Bromfield M., Robertson S.A. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice. *Immunology.* 2004; 112(2): 290–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01876.x>
19. Sharkey D.J., Macpherson A.M., Tremellen K.P., Robertson S.A. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells. *Molecular Human Reproduction.* 2007; 13(7): 491–501. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam028>
20. Robertson S.A., Prins J.R., Sharkey D.J., Moldenhauer L.M. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69(4): 315–30. <https://doi.org/10.1111/aji.12107>
21. Robertson S.A., Sharkey D.J. Seminal fluid and fertility in women. *Fertility and Sterility.* 2016; 106(3): 511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1101>
22. Poletaev A.B., Churilov L.P. *Immunology of Health and Disease: Simple Answers to Complex Questions. [Immunologiya zdorovya i bolezni. Prostie otveti na slozhnie voprosy.]* St.-Petersburg; 2021. (In Russian)
23. Babaeva A.G. *Morphogenetic properties of lymphocytes and their importance for organ regeneration. Abstracts of reports. Physiology and pathology of connective tissue. [Morfogeneticheskie svoystva limfositov i ikh znachenie dlya regeneratsii organov. Tezisy dokladov Fiziologiya i patologiya soedinitel'noy tkani].* Novosibirsk. 1980; 1: 4–5. (In Russian)
24. Kraskina N.A., Veger E.M., Gutorova N.M., Blyakher M.S., Babaeva A.G., Kharlova G.V. et al. Controlling influence of suppressor T-lymphocytes on cell proliferation in various tissues. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1988; 105(5): 464–6. (In Russian)
25. 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)
26. 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)
27. 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, 2016. (In Russian)
28. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V. *Essays on features of study effects of RNA and RNA-therapy. [Ocherki ob osobennostyakh izucheniya effektov RNK i ob RNK-terapii].* Moscow, 2019. (In Russian)
29. 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).
30. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Bolotov A.A. Effect of preliminary introduction of bone marrow cell total RNA on the dynamics of erythropoiesis restoration in rats after acute gamma-irradiation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2016; 161(5): 670–3. (In Russian)
31. 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. Radioecologiya.* 2017; 57(4): 384–390. <https://doi.org/10.7868/S086980311704004X> (In Russian)
32. 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. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.02.56-64> (In Russian)
33. 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. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.88-95> (In Russian)
34. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V. Pathogenesis as a problem of functional failure and imbalance in the T-lymphocyte population. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2021; 65(2): 109–19. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.02.109-119> (In Russian)
35. Gonikova Z.Z., Nikolskaya A.O., Kirsanova L.A., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A., Sevastianov V.I. The comparative analysis of the effectiveness of stimulation of liver regeneration by bone marrow cells and total RNA of these cells. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2019; 21(1): 113–21. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121> (In Russian)
36. 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)
37. Niu M.C. Thymus ribonucleic acid and embryonic differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1958; 44(12): 1264–74.
38. Niu M.C., Cordova S.S., Niu L.C. Ribonucleic acid-induced changes in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1961; 47(10): 1689–700.
39. Niu M.C., Cordova S.S., Niu L.C., Radbill C.L. RNA-induced biosynthesis of specific enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1962; 48(11): 1964–9.
40. Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.Ya. *Exogenous Nucleic Acids and Reductive Processes. [Ekzogenennie nukleinovie kisloty i vosstanovitel'nye protsessy].* Moscow; Meditsina; 1974. (In Russian)
41. Smirnov A.V. Specific effects and possible mechanisms of action of exogenous RNA. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 1988; 106(116): 20–36. (In Russian)
42. Gevorkyan N.M. Increasing the effectiveness of stem cell therapy with the assistance of total RNA of lymphocytes from healthy donors. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2023; 67(3): 124–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.124-136> (In Russian)
43. Gevorkyan N.M. Alternative possibilities for correction and prevention of hereditary and congenital pathologies by reprogram-

- ming cells *in vivo* using total RNA of lymphocytes from healthy individuals. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2024; 68(3): 85–94. (In Russian).
44. Mackay C.R., Marston W.L., Dudler L., Spertini O., Tedder T.F., Hein W.R., Tissue-specific migration pathways by phenotypically distinct subpopulations of memory T cells. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22: 887–895.
 45. Geodakyan V.A. On the differentiation of systems into two conjugate subsystems. In: *Problems of biocybernetics. Control and information processes in living nature*. M., 1971; 26 p. (In Russian)
 46. 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.
 47. Carr D.J. Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. *Neuroimmunoendocrinology. Chem. Immunol. Karger. Basel. Switzerland*. 1992; 84–105.
 48. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.04.009>
 49. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The role of lymphocyte RNAs in intercellular information exchange and regulation of regenerative processes. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102(11): 1280–301. (In Russian)
 50. 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)
 51. 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(b); 135(2): 189–202. (In Russian)
 52. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. Modern view on the role of T-lymphocytes in the regulation of erythropoiesis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2016; 136(1): 81–95. (In Russian)
 53. 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)
 54. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The influence of morphogenetic activity of lymphocytes on the reactivity and resistance of the body. *Ontogenet.* 2018; 49(1): 54–66. <https://doi.org/10.7868/S047514501801007X> (In Russian)
 55. Holtmeier W. Compartmentalization of γ/δ T cells and their putative role in mucosal immunity. *Crit Rev Immunol.* 2003; 23(5–6): 473–88. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v23.i56.60>
 56. Derbinski J., Gäßler J., Brors B., Tierling S., Jonnakuty S., Hergenhahn M., et al. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*. 2005; 202(1): 33–45. <https://doi.org/10.1084/jem.20050471>
 57. Holtmeier W., Gilje J., Zeuzem S., Šinkora M. Distribution and development of the postnatal murine Vd1 T-cell receptor repertoire. *Immunology*, 2010; 131: 192–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03290.x>
 58. Kharchenko E.P. Immune recognition and immune privilege. *Immunologiya*. 2008; 2: 118–24. (In Russian)
 59. Kharchenko E.P. Maternal and fetal tolerance as a manifestation of the regulatory continuum and plasticity of their immune systems. *Meditinskaya immunologiya*. 2011; 13(2): 121–32. (In Russian)
 60. Herrera F., Adamson R.H., Gallo R.C. Uptake of transfer ribonucleic acid by normal and leukemic cells. *PNAS USA*. 1970; 67(4): 1943–50.
 61. Wang S.R., Giacomoni D., Dray S. Physical and chemical characterization of RNA incorporated by rabbit spleen cells. *Exp. Cell. Res.* 1973; 78(1): 15–24.
 62. Blinov M.N., Luganova I.S., Vladimirova A.D. Incorporation of exogenous RNA into human leukocytes. *Problemy genetologii i perelivaniya krovi*. 1981; 26(1): 38–40. (In Russian)
 63. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The role of lymphocyte RNAs in intercellular information exchange and regulation of regenerative processes. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102(11): 1280–1301. (In Russian)
 64. Zenclussen A.C., Gerlof K., Zenclussen M.L., Sollwedel A., Bertoja A.Z., Ritter T., et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevent fetal rejection in a murine abortion model. *Am. J. Pathol.* 2005; 166: 811–22. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62302-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62302-4)
 65. Shevach E.M. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 389–400.
 66. Samstein R.M., Josefowicz S.Z., Arvey A., Treuting P.M., Rudensky A.Y. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012; 150: 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.031>
 67. Vasil'ev K.A., Polevshchikov A.V. Thymus Development in Early Ontogeny: A Comparative Aspect. *Ontogenet.* 2015; 46(3): 143–54. (In Russian)
 68. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haematologica*. 1909. 8: 125–34.
 69. Geodakyan V.A. Differentiation into permanent and operational memory in genetic systems. *Proceedings of the conference “Structural levels of biosystems”*. [Differentsiatsiya na postoyannyyu i operativnyyu pamyat' v geneticheskikh sistemakh. Materialy konferentsii «Strukturnyye urovni biosistem»]. Moscow. 1967. (In Russian)
 70. Geodakyan S.V. *Binary-conjugated systems. Origin, structure and evolution. [Binarno-sopryazhennye sistemy. Proiskhozhdenie, struktura i evolyutsiya.]* Moscow: Art-Izdat, 2023. ISBN: 978-5-600-03536-2 (geodakian.com) (In Russian)

Сведения об авторе:

Геворкян Нина Михайловна, науч. сотр., лаб. биосинтеза белков ФГБНУ «НИИ биомедхимии им. В.Н. Ореховича»
РАН, e-mail: gevorkiann@yandex.ru