

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-163-170

ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Н.В. Тишевская, Е.С. Головнева, Р.В. Тахавиев

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Цель: определить характер регуляторного воздействия лимфоцитарной экзогенной РНК на регенерацию щитовидной железы. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Wistar массой тела 310–350 г (3 группы по 6 крыс в каждой группе). Группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные (6 недель физической нагрузки), группа 3 – подопытные (6 недель физической нагрузки + инъекции РНК). Суммарную РНК, выделенную из селезенки 30-дневной свиньи, вводили 4 раза по 30 мкг/100 г веса, 1 раз в неделю. Фолликулярный эпителий и сосуды оценивали с помощью морфометрии, содержание VEGF определяли иммуногистохимически с использованием специфических антител, функциональное состояние микроциркуляторного русла в щитовидной железе оценивали методом лазерной флоуметрии. **Результаты.** После введения РНК на 16% увеличилась относительная масса щитовидной железы, в 1,5 раза увеличилась площадь фолликулярного эпителия, в 2 раза – площадь сосудистого русла, содержание VEGF увеличилось в 2,5 раза по сравнению с интактными крысами, интенсивность микроциркуляции увеличилась на 64%, коэффициент сопротивления току крови снизился на 21%. **Заключение.** Введение морфогенетически активной суммарной РНК в условиях повышенного кислородного запроса способствует развитию регенерационной гипертрофии железистого эпителия и усиливает микроциркуляцию в щитовидной железе.

Ключевые слова: РНК, регенерация, микроциркуляция, щитовидная железа.

LYMPHOCYTIC RNA STIMULATES PHYSIOLOGICAL REGENERATION AND ENHANCES MICROCIRCULATION IN THE THYROID GLAND

N.V. Tishevskaya, E.S. Golovneva, R.V. Takhaviev

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Objective: to investigate the regulatory effects of exogenous lymphocyte RNA on thyroid gland regeneration. **Materials and methods.** The study was conducted on 18 male Wistar rats (310–350 g), divided into three groups (n = 6 per group). Group 1 – intact rats; group 2 – control rats (subjected to 6 weeks of physical activity), group 3 – experimental rats (subjected to 6 weeks of physical activity + RNA injection). Total RNA, isolated from the spleen of a 30-day-old pig, was administered four times at a dose of 30 µg/100 g body weight, once per week. Follicular epithelium and vascular structures were analyzed using morphometry, VEGF content was quantified via immunohistochemistry with specific antibodies, and thyroid microvascular function was assessed using laser flowmetry. **Results.** Following RNA administration, the relative thyroid gland mass increased by 16%, the follicular epithelium area expanded 1.5-fold, and the vasculature area doubled. Additionally, VEGF content increased 2.5-fold compared to intact rats, while microcirculation intensity rose by 64%, and vascular resistance decreased by 21%. **Conclusion.** Administration of morphogenetically active total RNA under conditions of increased oxygen demand promotes regenerative hypertrophy of the glandular epithelium and enhances microcirculation in the thyroid gland.

Keywords: RNA, regeneration, microcirculation, thyroid gland.

Для корреспонденции: Тишевская Наталья Викторовна. Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. Тел. (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Corresponding author: Natalya Tishevskaya. Address: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation. Phone: (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная тиреодология базируется на знаниях о ходе физиологического обновления ткани щитовидной железы, ее восстановления после резекции и сведениях о возможности индукции пролиферации и дифференцировки тироцитов *in vitro*, однако сам механизм регенерации до сих пор является мало изученным. В щитовидной железе мышей было обнаружено скопление клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор NKX2-1, играющий ключевую роль в росте, развитии и поддержании функций органа [1]. Предполагают, что именно эти NKX2-1-позитивные клетки являются клетками-предшественницами, которые, дифференцируясь и созревая, формируют фолликулярный аппарат щитовидной железы [2]. Ткань железы в течение всей жизни сохраняет потенциальную способность к гипертрофической и гиперпластической регенерации, которая реализуется при повышении секреции тиреотропного гормона аденогипофиза в условиях стресса или физической нагрузки [3, 4]. При физической активности в организме формируется особый гормональный статус, когда в щитовидной железе происходит постоянная усиленная секреция и выделение тироксина и трийодтиронина в кровяное русло, за счет чего в тиреоидных фолликулах снижается количество коллоидного содержимого. Показано, что после однократной интенсивной физической нагрузки размер фолликулов быстро уменьшается, а при ежедневных физических тренировках (в течение 35 дней) происходит перезапуск адаптационно-компенсаторных реакций со стороны структур щитовидной железы, что сопровождается увеличением пролиферативной активности тиреоидного эпителия [5].

В организме млекопитающих рост и развитие тканей контролируется тканеспецифическими клонами Т-лимфоцитов. Достаточно давно в лимфатических узлах крыс линии Wistar были обнаружены Т-клетки, которые начинали усиленно пролиферировать именно при контакте с тироцитами или при добавлении в культуру крысиного тиреоглобулина [6]. При клонировании этих тиреод-специфических Т-лимфоцитов было установлено, что все клоны имели фенотип $CD4^+CD8^-$, при этом 7 из 23 клонов Т-клеток пролиферировали в присутствии только клеток щитовидной железы, остальные – при обязательном добавлении и тироцитов, и клеток тимуса [7]. Однако среди Т-лимфоцитов, выделенных из самой щитовидной железы, были обнаружены как Т-хелперы $CD4^+$, так и цитотоксические лимфоциты $CD8^+$, и все они имели $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор [8], причем, как выяснилось позже, Т-хелперы локализуются в центре лимфатических фолликулов щитовидной железы, а Т-клетки $CD8^+$ – по периферии [9]. В норме

и Т-клетки $CD4^+$, и цитотоксические Т-лимфоциты индуцируют гиперплазию и пролиферацию тироцитов за счет продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), а у мышей, лишенных Т-хелперов, под влиянием цитотоксических лимфоцитов в щитовидной железе развивались признаки фиброза [10].

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что не только сами лимфоидные клетки, но и выделенная из них суммарная РНК стимулирует регенерацию и активирует клеточные взаимодействия в быстро обновляющихся тканях. В частности, эритроидные клетки и макрофаги костного мозга усиленно формируют новые эритробластические островки не только под влиянием эритропоэтина и макрофагального колоние-стимулирующего фактора [11], но и при введении в организм экспериментальных животных экзогенной лимфоцитарной РНК [12]. Целью настоящей работы явилось определение характера регуляторного воздействия морфогенетически активной экзогенной РНК на процессы, происходящие в ткани медленно обновляющегося секреторного органа – щитовидной железы в условиях интенсификации тканевого дыхания на фоне регулярных физических нагрузок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Wistar массой тела 310–350 г. Эксперимент проводился с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, соответствовал приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в стандартных клетках ($n = 6$) в условиях свободного доступа к воде и пище, при температуре воздуха в виварии $+24 \pm 2^\circ\text{C}$ в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218. Ежедневный рацион состоял из специализированного гранулированного корма, соответствующего по содержанию питательных веществ, витаминов и минералов международным стандартам и ГОСТ Р 50258-92 (Комбикорма полнорационные для лабораторных животных). Все болезненные манипуляции проводили под общей анестезией, эвтаназия осуществлялась в отдельном от вивария помещении под эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков.

Подопытные животные были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой группе. Группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе; группа 3 – крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК. Тренировочный процесс представлял собой плавательную нагрузку в резервуаре ем-

костью 200 л, толщина слоя воды составляла 0,5 м, температура воды – +22–23 °С. Крысы помещались в указанный резервуар 3 раза в неделю, длительность нагрузки увеличивали каждую неделю на 5 минут (с 30 до 55 минут). Лимфоциты-источники морфогенетически активной РНК были выделены из селезенки свиньи (30-дневный поросенок) путем суспендирования ткани в стеклянном гомогенизаторе с последующей фильтрацией взвеси через капроновый фильтр и 3-кратным центрифугированием клеток в стерильном 0,9% растворе NaCl. Суммарную РНК выделяли методом гуанидин тиоцианат–фенол–хлороформной экстракции. Концентрация выделенной РНК определялась спектрофотометрическим методом по оптической плотности препарата при длине волны 260 нм. Полученную РНК лиофилизировали и хранили в стерильных флаконах при температуре +5 °С, количество РНК в пробах после лиофилизации не изменялось. Перед инъекцией лиофилизированную РНК растворяли в стерильном 0,9% растворе NaCl и вводили крысам внутривентрально, используя метод стерилизующей фильтрации (стерильные шприцевые насадки с диаметром пор 0,22 мкм). Всего каждой крысе из группы 3 было произведено по 4 инъекции с частотой 1 раз в неделю, доза РНК при каждом введении составляла 30 мкг/100 г веса, объем вводимого раствора – 0,5 мл.

Через 6 недель после начала эксперимента у всех животных оценивали состояние микроциркуляторного русла в щитовидной железе методом лазерной флоуметрии на анализаторе «ЛАКК-ОП» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Для этого под общей анестезией (золетил в дозе 10 мг/кг массы внутримышечно, «VIRBAC», Франция) рассекали кожные покровы и прилегающие ткани, устанавливали датчик прибора на ткань щитовидной железы и фиксировали его к коже латеральнее раны полосками липкой ленты. Результаты доплерфлоуметрии анализировались с использованием программного обеспечения НПО «ЛАЗМА» по следующим параметрам: показатель микроциркуляции – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах (пф. ед.); коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле рассчитывался по формуле: $KШ = A_n/A_m$, где A_n – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне (пф. ед.), A_m – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии миогенного диапазона (пф. ед.); коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла рассчитывался по формуле: $R_c = (AHF + ACF)/\sigma$ где AHF – амплитуда быстрых (дыхательных) волн флуксуций (пф. ед.), ACF – амплитуда пульсовых (сердечных) волн флуксуций (пф. ед.), σ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока

от среднего арифметического значения показателя микроциркуляции. Амплитудно-частотные спектры осцилляций перфузии изучались в соответствующих диапазонах: эндотелиальные колебания – $A(\mathcal{E})$ в диапазоне 0,007–0,017 Гц, нейрогенные колебания – $A(H)$ 0,023–0,046 Гц, миогенные колебания – $A(M)$ 0,06–0,15 Гц, дыхательный ритм – $A(D)$ 0,21–0,6 Гц, сердечный ритм – $A(C)$ 0,7–1,6 Гц, а затем рассчитывались амплитуды, нормированные на параметры σ и M , позволяющие оценить функциональный вклад каждого звена регуляции в модуляцию микрокровотока: эндотелиальное – $\mathcal{E} = A(\mathcal{E})/3\sigma$, нейрогенное – $H = A(H)/3\sigma$, миогенное – $M = A(M)/3\sigma$, дыхательный ритм – $D = A(D)/3\sigma$, сердечный ритм – $C = A(C)/3\sigma$. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне [13].

После измерения параметров микроциркуляции животных выводили из эксперимента. Кусочки железы фиксировали 10% нейтральным формалином. После стандартной гистологической проводки, приготовления парафиновых блоков и нарезки препараты окрашивались гематоксилином-эозином. Гистологические препараты изучали на микроскопе LEICA DMRXA (Германия) с помощью цифровой видеокамеры LEICA DFC 290 (Германия), сопряженной с персональным компьютером, получая изображения микропрепаратов в формате графических файлов *TIFF в цветовом пространстве RGB. Для определения площади цельных фолликулов, площади просвета фолликулов и сосудов, площади ядер тироцитов, высоты эпителия и толщины сосудистых стенок использовали лицензионную версию программы анализа изображений ImageScore-M (Россия). Относительную площадь сосудистого русла вычисляли как отношение площади сосудов к площади всего среза, выраженное в процентах. Содержание фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) определялось иммуногистохимически с использованием специфических антител к фактору роста сосудистого эндотелия (Biorbyt, США) и системы мечения на основе биотин-стрептавидин-пероксидазного метода (DakoCytomation, Дания). Интегральный показатель содержания VEGF рассчитывался как произведение относительной площади окрашенных структур и интенсивности окраски в баллах, результат выражался в условных единицах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета прикладных программ: Excel 2020 и PAST версии 4.03. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический метод Манна-Уитни. Набор групп сравнения морфометрических данных производился с помощью последовательного критерия от-

ношения правдоподобия Вальда [14]. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В гистологических препаратах ткани щитовидной железы у крыс в группе 2 (рис. 2) по сравнению с интактными животными (рис. 1) отмечалось уменьшение размеров фолликулов, уменьшение количества коллоида в них, а также изменение формы фолликулярного эпителия – он приобретал кубическую фор-

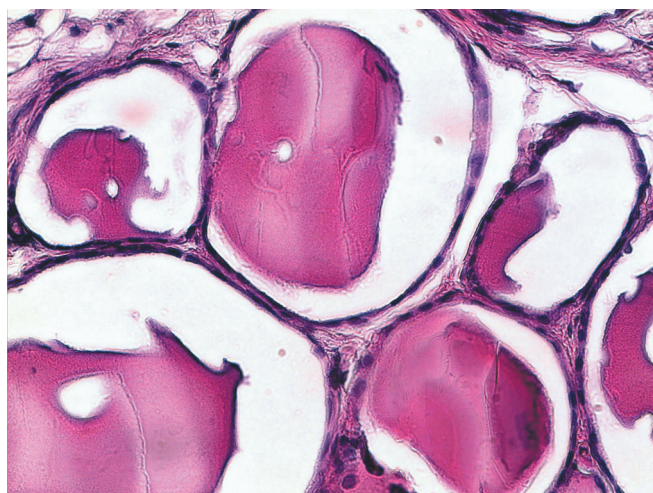


Рис. 1. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 1 (интактные крысы). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 1. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 1 (intact rats). H&E stain; $400\times$; oil immersion

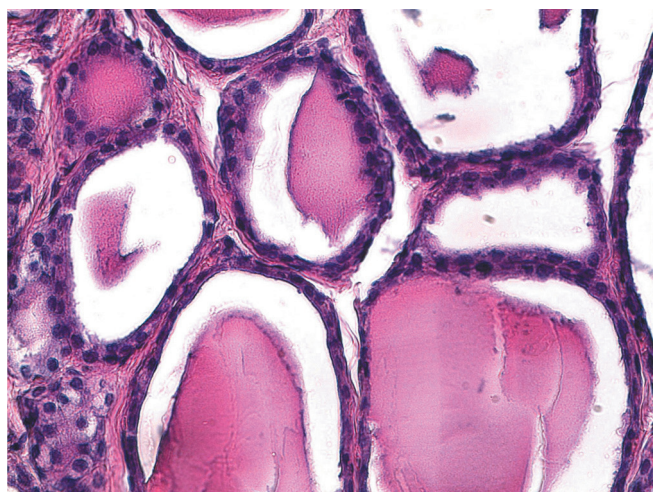


Рис. 2. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 2 (физическая нагрузка). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 2. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 2 (physical activity). H&E stain; $400\times$; oil immersion

му. У животных, также подвергавшихся физической нагрузке, но получивших при этом суммарную РНК (рис. 3), наряду с таким же уменьшением размеров фолликулов и снижением количества их содержимого эпителиальные клетки стали высокопризматическими с выраженной сосочковой пролиферацией. Известно, что такая гистологическая картина фолликулярного аппарата щитовидной железы является признаком усиления гормонпродуцирующей функции органа [15], т. е. введение РНК способствовало повышению продуктивности железистого эпителия, необходимой для адекватного обеспечения организма тиреоидными гормонами в условиях регулярных физических нагрузок.

При изучении морфометрических показателей было установлено, что у крыс контрольной группы после многодневной физической нагрузки масса щитовидной железы достоверно не отличалась от показателей интактных животных (табл. 1). У крыс с таким же уровнем физической активности, но получавших при этом инъекции лимфоцитарной РНК, по сравнению с интактными животными масса железы увеличилась как в абсолютных, так и в относительных значениях. При этом относительная масса железы у животных группы 3 на 16,7% превысила показатель группы 1 и на 15% – показатель группы 2. Площадь, занимаемая клетками фолликулярного эпителия, в щитовидной железе крыс группы 3 увеличилась заметно и статистически значимо – в 1,5 раза по сравнению с интактными крысами и в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. Визуально отмеченное изменение структуры фолликулов у подопытных животных группы 3 подтвердилось

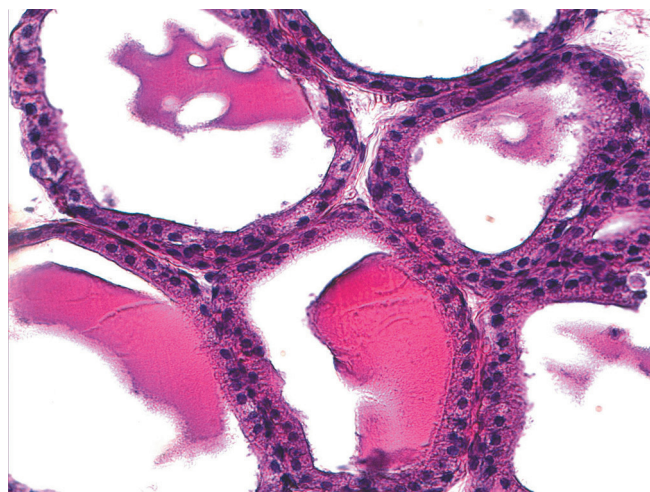


Рис. 3. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 3 (физическая нагрузка + РНК). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 3. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 3 (physical activity + RNA). H&E stain; $400\times$; oil immersion

и при морфометрии: высота эпителиальных клеток в фолликулах животных этой группы оказалась на 33% больше, а площадь полости фолликулов на 39% меньше, чем у интактных крыс.

Результаты морфометрии артериол и венул в ткани щитовидной железы свидетельствовали о явной перестройке микроциркуляторного русла, происходящей под влиянием экзогенной РНК. У животных группы 3 по сравнению с интактными крысами и крысами контрольной группы достоверно увеличилась толщина стенок артериол и венул, а также в 2 раза возросла относительная площадь сосудистого русла. Очевидно, что площадь микроциркуляторного русла увеличилась за счет формирования новых капилляров, поскольку площадь просвета артериол и венул в ткани щитовидной железы у подопытных животных не изменялась. На активацию ангиогенеза указывает и значительное увеличение содержания фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в щитовидной железе животных, подвергшихся длительным физическим нагрузкам. У крыс группы 2 количество VEGF возросло в 1,9 раза по сравнению с интактными животными, но особенно заметно содержание этого фактора роста повысилось у крыс, получивших в условиях интенсивной физической активности экзогенную РНК (в группе 3 количество VEGF возросло в 2,5 раза по сравнению с интактными животными).

Другими исследователями показано, что ангиопротекторные эффекты лимфоидных клеток могут быть связаны с усилением ими экспрессии HIF-1 α (индуцируемого гипоксией фактора), который, в свою очередь, стимулирует выработку VEGF [16].

Сочетанный Т-лимфоцитарный контроль ангиогенеза и пролиферации клеток ранее был обнаружен в почечной ткани [17]. Так, было установлено, что пришедшие в зону повреждения Т-лимфоциты в случае развития репаративной регенерации обладали выраженным проангиогенным и прорегенеративным действием, а в случае развития фиброза – провоспалительным эффектом. При этом авторы исследования отмечали, что пластичность морфогенетической функции Т-клеток, проявляющаяся при регенерации тканей, явно недооценена и малоизучена.

Методом лазерной доплерофлюометрии с использованием спектрального амплитудно-частотного вейвлет-анализа показателей колебаний кровотока в микрососудах нам удалось оценить позитивный характер функциональных изменений, происходящих в микроциркуляторном русле щитовидной железы под влиянием морфогенетически активной экзогенной РНК (табл. 2). Регулярные физические нагрузки у крыс группы 2 увеличили показатель микроциркуляции в органе на 38% по сравнению с интактными животными. Экзогенная РНК, введенная животным при таких же нагрузках (группа 3), способствовала увеличению данного показателя на 64%. При этом коэффициент шунтирования сосудов в микроциркуляторном русле оставался неизменным. Коэффициент сопротивления току крови под влиянием РНК снизился на 21%, что свидетельствует о высокой степени эластичности сосудистой стенки, и следовательно, о максимально адекватном кровоснабжении фолликулярного аппарата щитовидной железы у животных, получивших суммарную РНК.

Таблица 1

Морфометрия щитовидной железы Thyroid morphometry

Показатели	Интактные крысы (группа 1), n = 6	Физическая нагрузка (плавание)	
		Контроль (группа 2), n = 6	Введение РНК (группа 3), n = 6
Абсолютная масса щитовидной железы (г)	0,245 $\pm$ 0,009	0,255 $\pm$ 0,009	0,286 $\pm$ 0,012*
Относительная масса щитовидной железы (мкг/г)	0,74 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,05	0,86 $\pm$ 0,04* [▲]
Площадь фолликулярного эпителия (мкм ²)	1242,1 $\pm$ 56,6	1358,4 $\pm$ 44,3	1871,7 $\pm$ 40,5* [▲]
Высота фолликулярного эпителия (мкм)	7,6 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 0,3* [▲]
Площадь полости фолликула (мкм ²)	3645,5 $\pm$ 99,8	3162,2 $\pm$ 31,4*	2236 $\pm$ 22,2* [▲]
Площадь ядер тироцитов (мкм ²)	13,2 $\pm$ 0,7	13,1 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,7
Толщина стенки артериол (мкм)	7,6 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,3	8,7 $\pm$ 0,3* [▲]
Площадь просвета артериол (мкм ²)	121,3 $\pm$ 18,8	123,3 $\pm$ 14,6	127,8 $\pm$ 16,2
Толщина стенки венул (мкм)	4,2 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,2*
Площадь просвета венул (мкм ²)	218,2 $\pm$ 16,5	193,2 $\pm$ 13,7	191,9 $\pm$ 11,9
Относительная площадь сосудистого русла (%)	4,2 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,2* [▲]
Фактор роста сосудистого эндотелия (усл. ед.)	4,7 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 0,2*	11,9 $\pm$ 0,5* [▲]

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); [▲] – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$).

Note: * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); [▲] – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$).

Изменения нормированных показателей амплитудно-спектрального анализа (рис. 4) продемонстрировали также большую приверженность местным и системным регуляторным механизмам у микрососу-

дистого русла щитовидной железы крыс, получавших экзогенную РНК. Известно, что ритмическая изменчивость кровотока в микроциркуляторном русле любого органа обусловлена разными актив-

Таблица 2

Амплитудно-спектральный анализ состояния микроциркуляторного русла щитовидной железы (стандартные показатели)

Amplitude-spectral analysis of the thyroid microvasculature (standard indicators)

Показатели	Интактные крысы (группа 1), n = 6	Физическая нагрузка (плавание)	
		Контроль (группа 2), n = 6	Введение РНК (группа 3), n = 6
Показатель микроциркуляции (пф. ед.)	14,3 ± 0,9	19,8 ± 0,7*	23,5 ± 0,3*▲
Коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле (усл. ед.)	0,87 ± 0,04	1,0 ± 0,04	1,05 ± 0,12
Коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла (усл. ед.)	0,88 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,69 ± 0,02*▲

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$).

Note: * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); ▲ – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$).

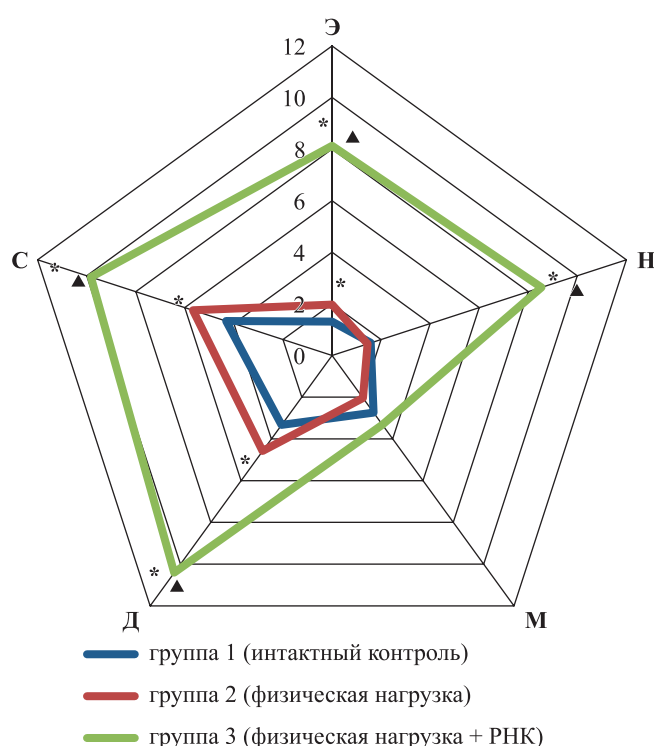


Рис. 4. Амплитудно-спектральный анализ состояния микроциркуляторного русла щитовидной железы (нормированные показатели): Э – эндотелиальный компонент, Н – нейрогенный компонент, М – миогенный компонент, Д – дыхательный компонент, С – сердечный компонент. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$)

Fig. 4. Amplitude-spectral analysis of the thyroid microvasculature (normalized indicators): Э – endothelial component, Н – neurogenic component, М – myogenic component, Д – respiratory component, С – cardiac component. * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); ▲ – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$)

ными влияниями – миогенными (М), нейрогенными (Н), эндотелиальными (Э), – а также пассивными изменениями, происходящими вслед за изменением сердечного (С) и дыхательного (Д) ритмов. Спектральные характеристики колебательных процессов позволили нам не только оценить вклад каждого из регуляторных механизмов, но и выявить особенности адаптивных реакций микрососудистого русла щитовидной железы. Так, в ходе физических тренировок миогенный компонент достоверно не изменялся, что свидетельствовало о стабильном мышечном тоне прекапилляров щитовидной железы, регулирующих приток крови в нутритивное русло. В то же время на фоне длительной физической нагрузки в микроциркуляторном русле щитовидной железы достоверно увеличивались эндотелиальный компонент, характеризующий вклад вазодилатирующих веществ (оксид азота, АДФ, фактор роста сосудистого эндотелия), и пассивные влияния на кровоток дыхательных и пульсовых волн. У животных, подвергнутых физической нагрузке и получавших инъекции морфогенетически активной РНК (группа 3), эндотелиальный компонент превысил значение, зарегистрированное у крыс контрольной группы, в 4 раза, сердечный компонент – в 2 раза, дыхательный компонент – в 3 раза.

Как известно, состояние устойчивой адаптации, поддержание стабильной структуры и гемодинамических свойств микрососудистых сетей на новом функциональном уровне достигается совместным сбалансированным участием всех регуляторных механизмов с гармоничным ростом амплитудных характеристик, но при этом без выраженного доминирования осцилляций в каком-либо из частотных

диапазонов [18,19]. Такой тип реализации регуляторных процессов называют многоканальным или мультистабильным. В данном исследовании нами получены данные о том, что введение животным экзогенной РНК на фоне физических нагрузок привело к формированию отчетливого мультистабильного варианта регуляции кровотока в микрососудистых сетях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение морфогенетически активной суммарной РНК в условиях повышенного кислородного запроса способствует развитию регенерационной гипертрофии железистого эпителия и усиливает микроциркуляцию в щитовидной железе, достоверно увеличивая абсолютную и относительную массу органа, размеры тироцитов, количество капилляров и интенсивность кровотока в микроциркуляторном русле. Под влиянием экзогенной РНК регуляторные параметры тканевого кровотока в интенсивно работающем органе заметно изменялись и сопровождалась уменьшением жесткости сосудистой стенки и высокой адаптивной способностью микроциркуляторного русла в щитовидной железе у крыс группы 3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kusakabe T, Kawaguchi A, Hoshi N, Kawaguchi R, Hoshi S, Kimura S. Thyroid-specific enhancer-binding protein/NKX2.1 is required for the maintenance of ordered architecture and function of the differentiated thyroid. *Mol Endocrinol*. 2006 Aug; 20 (8): 1796–1809. doi: 10.1210/me.2005-0327.
2. Iwadata M, Takizawa Y, Shirai YT, Kimura S. An *in vivo* model for thyroid regeneration and folliculogenesis. *Lab Invest*. 2018 Sep; 98 (9): 1126–1132. doi: 10.1038/s41374-018-0068-x.
3. Ozaki T, Matsubara T, Seo D, Okamoto M, Nagashima K, Sasaki Y et al. Thyroid regeneration: characterization of clear cells after partial thyroidectomy. *Endocrinology*. 2012 May; 153 (5): 2514–2525. doi: 10.1210/en.2011-1365.
4. Dumont J, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and others. *Physiol Rev*. 1992 Jul; 72 (3): 667–697. doi: 10.1152/physrev.1992.72.3.667.
5. Криштон ВВ, Румянцева ТА, Никонорова ВГ. Особенности морфологии щитовидной железы при церебральной гипоперфузии в комплексе с кратковременной физической нагрузкой у крыс с различными результатами в лабиринте Морриса. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021; 78 (2): 103–107. Krishtop VV, Rumyantseva TA, Nikonorova VG. Peculiarities of thyroid morphology in cerebral hypoperfusion in the complex with short-term exercise in rats with different results in the Morris labyrinth. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021; 78 (2): 103–107. doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-103-107.
6. Kimura H, Davies TF. Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat. I. Characterization of lymph node T cell reactivity to syngeneic thyroid cells and thyroglobulin. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991 Feb; 58 (2): 181–194. doi: 10.1016/0090-1229(91)90135-w.
7. Kimura H, Davies TF. Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat. II. T cell clones interact with cloned Wistar rat thyroid cells and provide direct evidence for autoantigen presentation by thyroid epithelial cells. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991 Feb; 58 (2): 195–206. doi: 10.1016/0090-1229(91)90136-x.
8. Sugihara S, Fujiwara H, Shearer GM. Autoimmune thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets. Characterization of thyroiditis-inducing T cell lines and clones derived from thyroid lesions. *J Immunol*. 1993 Jan 15; 150 (2): 683–694.
9. Zha B, Huang X, Lin J, Liu J, Hou Y, Wu G. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2014 May; 28 (3): 249–254. doi: 10.1002/jcla.21674.
10. Yu S, Fang Y, Sharav T, Sharp GC, Braley-Mullen H. CD8+ T cells induce thyroid epithelial cell hyperplasia and fibrosis. *J Immunol*. 2011 Feb 15; 186 (4): 2655–2662. doi: 10.4049/jimmunol.1002884.
11. Тишевская НВ, Шевяков СА, Захаров ЮМ. Влияние эритропоэтина и макрофагального колониестимулирующего фактора на пролиферативную активность эритроидных клеток в культурах эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2003; 3 (3): 67–72. Tishevskaya NV, Shevyakov SA, Zakharov YuM. Vliyaniye eritropoetina i makrofagal'nogo koloniestimuliruyushchego faktora na proliferativnyuyu aktivnost' eritroidnykh kletok v kul'turakh eritroblasticheskikh ostrovkov. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*. 2003; 3 (3): 67–72. [In Russ.].
12. Gevorkyan NM, Tishevskaya NV, Bolotov AA. Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Sep; 161 (5): 670–673. [In Russ., English abstract]. doi: 10.1007/s10517-016-3494-z.
13. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: URSS, 2016; 496. Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrocirkulyatorno-tkanevykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: URSS, 2016; 496. [In Russ.].
14. Тишевская НВ, Болотов АА, Захаров ЮМ. Математическое моделирование межклеточных взаимодействий в культуре эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2005; 5 (4): 50–59.

- Tishevskaya NV, Bolotov AA, Zakharov YuM. Matematicheskoye modelirovaniye mezhkletochnykh vzaimodeystviy v kul'ture eritroblasticheskikh ostrovkov. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2005; 5 (4): 50–59. [In Russ.].*
15. Кириллов ЮБ, Чумаченко АП, Аристархов ВГ, Потанов АА, Пантелеев ИВ. Ускоренный морфометрический метод определения функциональной активности щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии. 1994; 40 (4): 19–21. Kirillov YuB, Chumachenko AP, Aristarkhov VG, Potapov AA, Panteleyev IV. Rapid morphometric method for assessment of thyroid functional activity. Problems of Endocrinology. 1994; 40 (4): 19–21. [In Russ.] doi: 10.14341/probl12135.*
16. Lin Y, Tang Y, Wang F. The Protective effect of HIF-1 α in T lymphocytes on cardiac damage in diabetic mice. *Ann Clin Lab Sci. 2016 Winter; 46 (1): 32–43.*
17. Do Valle Duraes F, Lafont A, Beibel M, Martin K, Darribat K, Cuttat R et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight. 2020 Feb 13; 5 (3): e130651. doi: 10.1172/jci.insight.130651.*
18. Hu HF, Hsiu H, Sung CJ, Lee CH. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med Sci. 2017 Feb; 32 (2): 327. doi: 10.1007/s10103-016-2117-2.*
19. Sun PC, Kuo CD, Wei SH, Lin HD. Microvascular reactivity using laser Doppler measurement in type 2 diabetes with subclinical atherosclerosis. *Lasers Med Sci. 2023 Feb 28; 38 (1): 80. doi: 10.1007/s10103-023-03737-x.*
- Статья поступила в редакцию 11.10.2024 г.
The article was submitted to the journal on 11.10.2024*

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания нашего издания в каталоге почты России – **ПН380**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									