

Краткие сообщения

© Тишевская Н.В., Головнева Е.С., 2025

УДК 612.146.2

Тишевская Н.В., Головнева Е.С.

Лимфоцитарная РНК улучшает микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Цель: доказать значимость лимфоидных РНК-регуляторных механизмов для поддержания кровотока в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц. **Методика.** Крысы-самцы породы Вистар были разделены на 3 группы по 6 особей: группа 1 – интактные крысы; группа 2 – крысы, участвующие в тренировочном процессе, группа 3 – крысы, участвующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК. Тренировочный процесс: 6-недельное плавание, длительность нагрузки увеличивалась каждую неделю на 5 мин (с 30 до 55 мин). РНК выделяли из лимфоцитов селезенки 30-дневной свиньи и вводили крысам, получавшим физическую нагрузку, в дозе 30 мкг/100 г (4 инъекции с частотой 1 раз в неделю). Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной флоуметрии. Характер изменений микроциркуляции описывали с помощью стандартных и нормированных амплитудно-частотных показателей в различных диапазонах. **Результаты.** По сравнению с группой 1 в группе 2 коэффициент вариации кровотока увеличился в 1,2 раза, в группе 3 – в 1,8 раза. По сравнению с группой 1 коэффициент шунтирования в группе 2 снизился в 1,3 раза, в группе 3 – в 1,8 раза. По сравнению с группой 1 в группе 2 тонус артериол не изменился, в группе 3 – увеличился в 1,3 раза. По сравнению с группой 1 коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла в группе 2 не изменялся, в группе 3 – снизился в 1,3 раза. Показатель миогенной регуляции был одинаковым во всех группах. Нейрогенный компонент регуляции в группе 2 по сравнению с группой 1 увеличился в 1,5 раза, в группе 3 – в 2,1 раза. Эндотелиально-зависимый компонент регуляции увеличился в группе 3 по сравнению с группой 1 в 1,4 раза. Влияния дыхательного ритма и пульсовых волн были одинаковыми у крыс всех групп. **Заключение.** Лимфоцитарная РНК способствует поддержанию стабильности кровотока и увеличению адаптивных возможностей регуляции сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц.

Ключевые слова: РНК; микроциркуляция; скелетные мышцы

Для цитирования: Тишевская Н.В., Головнева Е.С. Лимфоцитарная РНК улучшает микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 92–96.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Тишевская Н.В.; сбор и обработка материала, статистическая обработка материала – Головнева Е.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Тишевская Наталья Викторовна, e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Tishevskaya N.V., Golovneva E.S.

Lymphocyte RNA improves microcirculation in intensively working skeletal muscles

South Ural State Medical University, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Aim: To demonstrate the significance of lymphoid RNA regulatory mechanisms for maintaining blood flow in the microvasculature of intensively working skeletal muscles.**Methods.** Male Wistar rats were divided into 3 groups of 6 animals each: group 1, intact rats; group 2, exercising rats; group 3, exercising rats injected with RNA. The exercise was 6-week swimming, the duration of which was increased every week by 5 minutes (total from 30 to 55 min). RNA was isolated from spleen lymphocytes of 30-day-old pigs and administered to exerci0ration coefficient increased by 1.2 times in group 2 and by 1.8 times in group 3. Compared with group 1, the shunt coefficient decreased by 23.1% in group 2 and by 44.4% in group 3. Compared with group 1, the arteriolar tone did not change in group 2 and increased by 1.3 times in group 3. Compared with group 1, the microcirculatory bed resistance coefficient did not change in group 2 and decreased by 23.1% in group 3. The myogenic regulation index was similar in all groups. The neurogenic component of regulation increased by 1.5 times in group 2 and by 2.1 times in group 3 compared with group 1. The endothelium-dependent component of regulation increased by 1.4 times in group 3 compared to group 1. The effects of respiratory rhythm and pulse waves were similar in all groups.**Conclusion.** Lymphocyte RNA helps maintain blood flow stability and increase the adaptive capabilities of vascular tone regulation in the microcirculatory bed of intensively working skeletal muscles.**Keywords:** RNA; microcirculation; skeletal muscles**For citation:** Tishevskaya N.V., Golovneva E.S. Lymphocyte RNA improves microcirculation in intensively working skeletal muscles. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 92–96. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Author's contribution: concept and design of the study, writing the text, editing the text – Tishevskaya N.V.; collection and processing of material, statistical processing – Golovneva E.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.**For correspondence:** *Natalia Tishevskaya*, MD., prof. of the Department of normal physiology of the South Ural State Medical University, e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru**Information about the authors:**Tishevskaya N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4912-3111>Golovneva E.S., <https://orcid.org/0000-0002-6343-7563>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 24.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

В последнее десятилетие в медицине и биологии пристальное внимание уделяется негеномным механизмам регуляции различных функций клеток и органов. Доказано, что помимо известных дистантных и паракринных механизмов, связанных с гуморальными сигналами, в организме существует особая регуляторная система, которая реализует свое действие путем передачи некодирующих РНК от регуляторных клеток клеткам-мишеням. В частности, установлено, что эритроидная ткань, помимо цитокиновых сигналов [1], в большой степени подвержена и лимфоидной РНК-регуляции [2, 3]. В данной работе было изучено влияние морфогенетически активной суммарной РНК на состояние микроциркуляторного русла в скелетной мышце на фоне длительных интенсивных физических нагрузок.

Методика

Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Вистар массой тела 260-310 г. Эксперимент проводился с соблюдением принципов, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, соответствовал приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 №199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Все болезненные манипуляции с животными проводили под общей анестезией, эвтаназия осуществлялась в отдельном от вивария помещении путем дислокации шейных позвонков. Подопытные животные были разделены на 3 группы по 6 особей: группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе, группа 3 – крысы, в течение 6 недель уча-

ствующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК.

Тренировочный процесс представлял собой плавающую нагрузку 3 раза в неделю, длительность нагрузки увеличивали каждую неделю на 5 мин (с 30 до 55 мин).

Лимфоциты-источники морфогенетически активной РНК были выделены из селезенки свиньи (30-дневный поросенок). Суммарную РНК выделяли методом гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции [4]. Измельченную ткань селезенки гомогенизировали в однофазной смеси фенола и гуанидин-изотиоцианата (TRIzol Reagent, Invitrogen Corporation, США), при этом объем тризола в 10 раз превышал объем гомогената. Пробирки инкубировали на термошейкере при 65°C, затем центрифугировали при 10000 об/мин, после чего к раствору добавляли 1/5 объема хлороформа. После повторного центрифугирования из пробирок отбирали верхнюю водную фазу, добавляли к ней 1/10 объема 3М ацетата натрия (рН=5,2), перемешивали, а затем добавляли равный объем фенола для осаждения РНК. Осаждение проводили при -20°C в течение 10 мин. После центрифугирования выпавшую в осадок РНК дважды отмывали 70% этанолом. После высушивания РНК растворяли в деионизированной воде. Для анализа качества выделенной РНК проводили электрофорез в 1% геле агарозы (Helicon, Россия). Концентрацию полученной РНК определяли спектрофотометрическим методом по оптической плотности препарата при длине волны 260 нм. Полученную РНК лиофилизировали и хранили в стерильных флаконах при температуре +5°C.

Перед инъекцией РНК растворяли в стерильном 0,9% растворе NaCl и вводили крысам внутривенно, используя метод стерилизующей фильтрации (стерильные шприцевые насадки с диаметром пор 0,22 мкм). Каждая крыса из группы 3, начиная с первой недели тренировки, получила по 4 инъекции РНК с частотой 1 раз в неделю, доза РНК при каждом введении составляла 30 мкг/100 г веса, объем вводимого раствора – 0,5 мл.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной флоуметрии на анализаторе «ЛАККОП» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Для этого под общей анестезией (золетил в дозе 10 мг/кг массы внутримышечно, «VIRBAC», Франция) рассекали кожные покровы в области двуглавой мышцы бедра (*m. biceps femoris*), устанавливали датчик прибора на мышечную ткань и фиксировали его к коже полосками липкой ленты. Характер микроциркуляции описывали с помощью стандартных и нормированных амплитудно-частотных показателей в различных диапазонах [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета прикладных программ: Excel 2020 и PAST версии 4.03. Набор групп сравнения

производился с помощью последовательного критерия отношения правдоподобия Вальда [6]. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический метод Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты

По сравнению с контрольными показателями (группа 1) в скелетных мышцах крыс, подвергнутых длительной физической нагрузке (группа 2), на фоне неизменного тонуса артериол коэффициент вариации кровотока увеличился в 1,2 раза, а коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле снизился в 1,3 раза (см. табл.). Введение тренирующимся животным лимфоцитарной РНК (группа 3) привело к более выраженным изменениям указанных показателей. Коэффициент вариации кровотока стал в 1,8 раза больше, чем у интактных крыс, достоверно превысив значения, зарегистрированные в группе 2, на 48%. Коэффициент шунтирования у крыс группы 3 оказался в 1,8 раза ниже, чем у интактных животных, и на 27% меньше, чем в группе сравнения (группа 2). Кроме того, в мышцах крыс, получивших лимфоцитарную РНК, достоверно увеличился тонус артериол и достоверно снизился коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла.

Среди нормированных показателей, отражающих вклад различных систем в поддержание кровотока в микроциркуляторном русле, у всех подопытных животных было отмечено отсутствие изменений показателя миогенной регуляции. Нейрогенный компонент, напротив, продемонстрировал существенный прирост: по сравнению с интактными крысами в группе 2 его значение увеличилось в 1,5 раза, в группе 3 – в 2,1 раза. Эндотелиально-зависимый компонент увеличился только в мышцах крыс, получивших суммарную РНК. Влияния дыхательного ритма и пульсовых волн были одинаковыми у всех экспериментальных животных.

Обсуждение

Оценка спектральных показателей микроциркуляции выявила значимость РНК-регуляции для поддержания эффективной работы скелетных мышц. Эти данные согласуются с ранее опубликованными сведениями о том, что на микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах влияют некоторые микроРНК. Так, было доказано, что у тренированных животных микроРНК-126 предотвращает повреждение микрососудов, вызванное введением глюкокортикоидов [7]. В нашем эксперименте у животных, получивших лимфоцитарную РНК, сохранялись стабильность тонуса прекапиллярных артериол и выраженность пассивных изменений кровотока, происходящих

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Влияние лимфоцитарной РНК на показатели микроциркуляции в интенсивно работающей скелетной мышце (*m. biceps femoris*)The influence of lymphocyte RNA on microcirculation parameters in intensively working skeletal muscle (*m. biceps femoris*)

Показатели/ Indicators	Интakтный контроль (группа 1) Intact control (group 1)	Физическая нагрузка (группа 2) Physical activity (group 2)	Физическая нагрузка + РНК (группа 3) Physical activity + RNA (group 3)
Стандартные показатели состояния микроциркуляторного русла (усл. ед.) Standard indicators of the state of the microcirculation (conventional units)			
Коэффициент вариации кровотока/ Blood flow variation index	6,2 ± 0,3	7,5 ± 0,4*	11,1 ± 0,5*▲
Коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле/ Shunt index in the microcirculation	1,4 ± 0,03	1,1 ± 0,05*	0,8 ± 0,01*▲
Тонус артериол/Arteriole tone	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,1*
Коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла/ Microcirculation resistance index	2,0 ± 0,02	1,9 ± 0,04	1,6 ± 0,02*▲
Нормированные регуляторные показатели (усл. ед.) Regulatory indicators given (conventional units)			
Миогенный компонент/Myogenic component	11,1 ± 1,2	12,7 ± 1,1	12,5 ± 0,9
Нейрогенный компонент/Neurogenic component	4,7 ± 0,7	7,0 ± 0,6*	10,1 ± 0,6*▲
Эндотелиально-зависимый компонент/Endothelial-dependent component	5,1 ± 0,6	6,1 ± 0,5	7,2 ± 0,5*
Дыхательный ритм/Respiratory rhythm	10,3 ± 0,6	11,6 ± 0,8	11,7 ± 0,7
Пульсовые волны/Pulse waves	11,4 ± 1,1	11,3 ± 0,5	12,3 ± 0,5

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 3 и группой 2 ($p < 0,05$).**Notes.** * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); ▲ – differences between group 3 and group 2 ($p < 0.05$).

вслед за колебаниями сердечного и дыхательного ритмов. Вместе с тем, лимфоцитарная РНК способствовала усилению влияния нейрогенного и эндотелиально-зависимого компонентов регуляции состояния микроциркуляторного русла, что сопровождалось увеличением тонуса артериол и повышением коэффициента вариации кровотока на фоне снижения процесса шунтирования сосудов. Подобный тип реализации регуляторных процессов, направленный на поддержание и улучшение гемодинамических характеристик микрососудистого русла и формирование состояния устойчивой адаптации [8, 9], называют мультистабильным.

Заключение

Лимфоцитарная РНК способствует поддержанию стабильности кровотока и увеличению адаптивных возможностей регуляции сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц.

Литература

(п.п. 4; 7–9 см. References)

1. 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.

2. 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 эритроемии. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015; 1(13): 33–7.
3. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., А.А.Болотов Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоэза у крыс после острого гамма-облучения. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 161(5): 670–3.
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность*. М.: URSS; 2016.
6. 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.

References

1. Tishevskaya N.V., Shevyakov S.A., Zakharov Yu.M. The effect of humoral factors on phagocytic activity of central macrophages in the erythroblast islet culture. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2002; 88(9): 1191–8. (in Russian)
2. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Golovkina L.L., Muratova I.A., 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)
3. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Bolotov A.A. Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

- erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 161(5): 670–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3494-z>
4. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* 1987; 162(1): 156–9 <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>
 5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems. Oscillations, information, nonlinearity. [*Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkaneykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost'*]. Moscow: URSS; 2016. (in Russian)
 6. Tishevskaya N.V., Bolotov A.A., Zakharov Yu.M. Mathematical modeling of intercellular interactions in erythroblastic islet culture. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2005; 5(4): 50–9. (in Russian)
 7. Herrera N.A., Duchatsch F., Tardelli L.P., Dionisio T.J., Shinohara A.L., Santos C.F., et al. MicroRNA-126 upregulation, induced by training, plays a role in controlling microcirculation in dexamethasone treated rats. *Mol. Cell Endocrinol.* 2020; 505: 110732. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110732>
 8. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J., Lee C.H. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32(2): 327. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2117-2>
 9. Sun P.C., Kuo C.D., Wei S.H., Lin H.D. Microvascular reactivity using laser Doppler measurement in type 2 diabetes with subclinical atherosclerosis. *Lasers Med Sci.* 2023; 38(1): 80. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03737-x>

Сведения об авторах:

Тишевская Наталья Викторовна, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Головнева Елена Станиславовна, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.