

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF642593>

EDN: RPCLLQ



# Влияние локального и системного введения L-тироксина на скорость регенерации и секрецию цитокинов на модели экспериментальной ожоговой раны

А.А. Минченко<sup>1</sup>, А.Р. Хасанов<sup>1</sup>, А.С. Бунтовская<sup>1</sup>, А.И. Полосков<sup>1</sup>, А.Е. Трандина<sup>1</sup>,  
А.А. Кокорина<sup>1</sup>, К.Б. Ованесов<sup>2</sup>, Э.М. Мавренков<sup>3</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.В. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Главное военно-медицинское управление, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Термические повреждения кожи относятся к одним из самых распространенных травматических повреждений человека, при этом совокупные результаты лечения глубоких ожогов остаются неудовлетворительными. Тиреоидные гормоны являются одними из ключевых регуляторов клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию и ангиогенез, что делает их потенциальными стимуляторами регенерации при поражениях кожи.

**Цель** — исследовать системное и топическое влияние L-тироксина на течение раневого процесса на экспериментальной модели глубоких ожоговых ран.

**Методы.** В опытах на 74 белых нелинейных крысах-самцах массой 220–257 г исследовали влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса и гидрогеля с тироксином в концентрации 10 мкг/мл на течение экспериментального термического ожога кожи IIIB степени. Термический ожог, соответствующий IIIB степени, наносили в области проксимальной части спины. Через 72 ч после нанесения ожога рану освобождали от струпа полным его иссечением по границе с неповрежденной кожей с наложением шинирующего кольца, после чего в Ib и IIIa группах проводили аппликацию исследуемых лекарственных средств. На 10-е сутки после нанесения ожога в раневом отделяемом определяли уровни гамма-интерферона (ИНФ- $\gamma$ ), дефензина альфа 1 (DEFa1), трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ 1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2) с использованием иммуноферментного анализа. Динамику изменения площади ожоговой раны оценивали в динамике с использованием программы Universal Desktop Ruler.

**Результаты.** Медианы времени 50% эпителизации в группах системного и локального гипертиреоза составили 20 (19; 21,5) и 21 (18; 22) дней и были достоверно меньше интактного контроля. Медианы времени 75% эпителизации ран во всех экспериментальных группах статистически значимо отличались от обеих контрольных групп: в группах системного и локального гипертиреоза составила 29,5 (28; 32), 30,2 $\pm$ 0,9 и 33,3 $\pm$ 0,45 дней соответственно, при этом медиана времени до 75% эпителизации в группе индуцированного пропилтиоурацилом гипотиреоза не достигнута. Уровни ИНФ- $\gamma$ , DEFa1, TGF $\beta$ 1, FGF2 в раневом отделяемом в группе системного гипертиреоза и уровни FGF2 и ИНФ- $\gamma$  в группе локального гипертиреоза были статистически значимо повышены в сравнении с обеими контрольными группами. В группе гипотиреоза, индуцированного пропилтиоурацилом, напротив, уровни FGF2 и ИНФ- $\gamma$  демонстрировали статистически значимое снижение в сравнении с контрольными группами.

**Заключение.** Системный гипертиреоз и аппликации тироксин-содержащего геля на раневую поверхность приводит к ускорению «естественного течения раневого процесса». Тиреоидные гормоны демонстрируют дозозависимые эффекты в отношении секреции FGF2 и ИНФ- $\gamma$ .

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны; термическое повреждение кожи; ожог III степени; раневой процесс; гипертиреоз; дефензины.

## Как цитировать

Минченко А.А., Хасанов А.Р., Бунтовская А.С., Полосков А.И., Трандина А.Е., Кокорина А.А., Ованесов К.Б., Мавренков Э.М., Глушаков Р.И. Влияние локального и системного введения L-тироксина на скорость регенерации и секрецию цитокинов на модели экспериментальной ожоговой раны // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 2. С. 169–176. DOI: 10.17816/RCF642593 EDN: RPCLLQ

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF642593>

EDN: RPCLLQ

# The Effect of Local and Systemic Administration of L-Thyroxine on Rate of Regeneration and Cytokine Secretion in Experimental Burn Wound Model

Aleksandr A. Minchenko<sup>1</sup>, Artur R. Khasanov<sup>1</sup>, Alexandra S. Buntovskaya<sup>1</sup>,  
Anton I. Poloskov<sup>1</sup>, Aleksandra E. Trandina<sup>1</sup>, Arina A. Kokorina<sup>1</sup>, Karen B. Ovanesov<sup>2</sup>,  
Eduard M. Mavrenkov<sup>3</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> The Main Military Medical Directorate, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Medical Pediatric University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Thermal skin injuries are among the most common traumatic lesions in humans; however, overall treatment outcomes for deep burns remain unsatisfactory. Thyroid hormones are key regulators of cellular processes, including cell proliferation and angiogenesis, which makes them potential stimulators of regeneration in skin injuries.

**AIM:** The work aimed to investigate systemic and topical effects of L-thyroxine on the wound healing process in an experimental model of deep burn wounds.

**METHODS:** The effect of pharmacologically altered thyroid status and 10 µg/mL thyroxine-containing hydrogel on an experimental third-degree (IIIB) skin burn was studied in 74 white non-linear male rats weighing 220–257 g. A third-degree (IIIB) burn was induced in the proximal dorsal region. Seventy-two hours after burn induction, the eschar was completely excised along the border with intact skin, and a splinting ring was applied; subsequently, in groups Ib and IIIa, the investigational drugs were applied topically. On day 10 after burn induction, levels of interferon gamma (IFN-γ), alpha-defensin 1 (DEFA1), transforming growth factor β1 (TGF-β1), and fibroblast growth factor 2 (FGF2) were measured in wound exudate using enzyme-linked immunosorbent assay. Changes in burn wound area were assessed over time using the Universal Desktop Ruler software.

**RESULTS:** Median time to 50% epithelialization in systemic and local hyperthyroidism groups was 20 (19; 21.5) and 21 (18; 22) days, respectively, significantly shorter than in the intact control group. Median time to 75% epithelialization in all experimental groups differed significantly from both control groups: in systemic and local hyperthyroidism groups, it was 29.5 (28; 32), 30.2 ± 0.9, and 33.3 ± 0.45 days, respectively; in propylthiouracil-induced hypothyroidism group, median time to 75% epithelialization was not reached. In systemic hyperthyroidism group, IFN-γ, DEFA1, TGFβ1, and FGF2 levels in wound exudate, and in local hyperthyroidism group, FGF2 and IFN-γ levels, were significantly higher than in both control groups. In contrast, in propylthiouracil-induced hypothyroidism group, FGF2 and IFN-γ levels were significantly lower compared with control groups.

**CONCLUSION:** Systemic hyperthyroidism and application of thyroxine-containing gel to wound surface accelerate natural wound healing. Thyroid hormones exhibit dose-dependent effects on FGF2 and IFN-γ secretion.

**Keywords:** thyroid hormones; thermal skin damage; III degree burn; wound healing; hyperthyroidism; defensins.

## To cite this article

Minchenko AA, Khasanov AR, Buntovskaya AS, Poloskov AI, Trandina AE, Kokorina AA, Ovanesov KB, Mavrenkov EM, Glushakov RI. The Effect of Local and Systemic Administration of L-Thyroxine on Rate of Regeneration and Cytokine Secretion in Experimental Burn Wound Model. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(2):169–176. DOI: 10.17816/RCF642593 EDN: RPCLLQ

Submitted: 05.12.2024

Accepted: 20.06.2025

Published online: 30.06.2025

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Тиреоидные гормоны (ТГ) — одни из ключевых регуляторов клеточных процессов, в том числе клеточной пролиферации и дифференцировки, клеточного метаболизма, при этом реализация данных механизмов осуществляется через геномные и негеномные механизмы [1]. Стимуляция ядерных рецепторов приводит к изменению профилей экспрессии более 100 генов, из которых более половины является тканеспецифическими [2]. Негеномные механизмы реализуются через стимуляцию L-тироксина (Т4), в меньшей степени, через прямой (Т3) и реверсивный (rТ3) трийодтиронин, специфические сайты связывания, расположенные на интегине  $\alpha\beta 3$  (CD51/CD61), что приводит в дозозависимой манере к активации сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) с включением сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, а также фосфатидилинозитол-3-киназами (PI3K) и серин/треониновой протеинкиназы (STK) [3]. Если для злокачественных новообразований избыточные концентрации ТГ приводят к опухолевой прогрессии за счет негеномно реализуемых эффектов, активизирующих клеточную пролиферацию, ангиогенез и инициацию иммуномодулирующих эффектов, связанных с изменением секреции про- и противовоспалительных цитокинов [4, 5], то роль ТГ в регенерации и пролиферации как неизмененных, так и поврежденных тканей не достаточно изучена [6]. Совокупность накопленных теоретических данных о внутриклеточных и тканевых эффектах йодотиронинов делает возможным их потенциальное применение в качестве универсальных регуляторов клеточной пролиферации и ангиогенеза для лечения ран кожи различной этиологии [7]. Однако данные о применении гормонов щитовидной железы находятся на этапе накопления научных знаний, в частности, данный тезис касается топического применения йодотиронинов.

*Цель работы* — исследовать системное и топическое влияние L-тироксина на течение раневого процесса на экспериментальной модели глубоких ожоговых ран.

## МЕТОДЫ

### Общий дизайн экспериментального исследования

Выполнены экспериментальные наблюдения, оценивающие влияние лекарственно измененного тиреоидного статуса и топического влияния L-тироксина на течение раневого процесса в эксперименте. Эксперимент проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 184–246 г ( $n=65$ ), полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» (Ленинградская область, Россия). После получения из питомника крыс содержали в условиях карантина, длительность которого составила не менее 14 сут. В течение карантина проводили осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) дважды в день (в утренние и вечерние часы). Лабораторные животные

с подозрением на любое заболевание и/или имеющие изменения в поведении исключались из исследования в течение карантина.

### Содержание животных, формирование опытных групп и рандомизация

Лабораторных животных ( $n=74$ ) содержали в стандартных условиях вивария в 4-местных клетках, где каждое животное было отделено от других особей перфорированной перегородкой, что обеспечивало коммуникации между экспериментальными животными и уменьшало стресс изоляции. Каждое лабораторное животное имело доступ к воде и пище *ad libitum*. После нанесения экспериментального ожога крысы были разделены с помощью генератора случайных чисел на 5 экспериментальных групп в соотношении 1,8:1,0 по основным и группам сравнения соответственно. Животным Ia группы индуцирован системный гипертиреоз, Ib группа (локальный гипертиреоз) получала аппликации тироксин-содержащим гелем, на II группе лабораторных животных воспроизведена модель системного пропилтиоурацилового гипотиреоза путем замены воды в поилке на раствор 0,1% пропилтиоурацила (ПТУ), животные IIIa группы служили положительным контролем и получали аппликации мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол, IIIb группа служила интактным контролем (табл. 1).

### Фармакологические субстанции

В исследовании использовали субстанции левотироксина и ПТУ (табл. 2), при этом раствор тироксина вводили внутривенно после ежедневного взвешивания лабораторного животного. Гидрогель с тироксином изготавливали путем перемешивания раствора тироксина с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы (Na-KМЦ) до концентрации 10 мкг/мл. Группа положительного контроля получала аппликации мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол. Для чистоты эксперимента и создания одинакового стрессового воздействия все группы лабораторных животных кроме системного гипертиреоза получали ежедневные инъекции с 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

### Моделирование термического ожога

Термический ожог наносили по ранее описанной методике [8] в области проксимальной части спины, чтобы лабораторные животные не имели возможности контакта мордой и лапами с раневой поверхностью. За 4 дня до нанесения раны в этой области выстригали шерсть и проводили депиляцию предназначенным для этого кремом в течение 15 мин. По истечении указанного времени крем с шерстью удаляли с поверхности кожи, кожу промывали теплой водой, промокали бумажным полотенцем и давали обсохнуть. Подготовку области ожоговой травмы завершали нанесением на кожу метки для обозначения центра будущего места приложения термоаппликатора.

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп лабораторных животных

| Группа № | Название группы        | Количество лабораторных животных | Описание группы                                                     | Описание метода                                                            | Кратность введение                   |
|----------|------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Ia       | Системный гипертиреоз  | 18                               | Индукция медикаментозного гипертиреоза средней степени тяжести      | Внутрибрюшинное введение препарата в дозе 100 мкг / 100 г массы животного  | 1 раз в сутки                        |
| Ib       | Локальный гипертиреоз  | 18                               | Создание повышенных концентраций левотироксина в области раны       | Аппликация 1 мл геля с левотироксином в концентрации 10 мкг/мл             | 1 раз в сутки на раневую поверхность |
| II       | Системный гипотиреоз   | 18                               | Индукция лекарственного гипертиреоза средней степени                | Замена воды в поилке на раствор 0,1 % пропилтиоурацила                     | <i>ad libidum</i>                    |
| IIIa     | Положительный контроль | 10                               | Местное лечение раны стандартным препаратом                         | Аппликация раны 1,0 г мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол | 1 раз в сутки                        |
| IIIb     | Интактный контроль     | 10                               | Ведение раны открытым способом без применения лекарственных средств | —                                                                          | —                                    |

**Таблица 2.** Фармакологические субстанции, используемые в исследовании

| Наименование субстанции          | Химическое название                                                          | Фирма-производитель                             | Страна-производитель |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| L-тироксин (левотироксин натрия) | 2-Амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфенил] пропионовая кислота | РУП «Белмедпрепараты»                           | Республика Беларусь  |
| Пропилтиоурацил                  | 2,3-Дигидро-6-пропил-2-тиоксо-4(1H)-пиримидинон                              | Wuhan Hezhong Bio-Chemical Manufacture Co., Ltd | КНР                  |

Процедуру ожога кожи крысам выполняли под общей анестезией препаратами тилетамин+золазепам в сочетании с 0,01 % раствором клонидина в соотношении 2:1 после наступления фазы глубокого сна у животных. В качестве инструмента для нанесения термического ожога крысам использовали цилиндрический стальной аппликатор массой 835 г с плоской рабочей частью в форме круга диаметром 20 мм, что обеспечивало площадь раневой поверхности 100π, то есть 314±5 мм<sup>2</sup>. Нагрев аппликатора до постоянной температуры перед воздействием на животное проводили путем полного погружения в кипящую воду (температура 98–100°C) на 2 мин. Продолжительность времени аппликации с кожей лабораторного животного составляла 30 с. По истечении указанного времени аппликатор удаляли. Через 72 ч после нанесения ожога рану освобождали от струпа полным его иссечением по границе с неповрежденной кожей. После иссечения струпа кожу вокруг раны прошивали хирургической нитью с оставлением концов нити свободными. Внутрь (по периметру) раневого дефекта устанавливали шину в форме кольца высотой 4 мм, внутренним диаметром 25 мм, наружным диаметром 26,5 мм, которую фиксировали путем пришивания шовным материалом. Шинирующее кольцо сверху закрывали пластырной наклейкой, которую фиксировали по краям кольца, что позволяло минимизировать контаминацию и снизить потерю препарата при местном нанесении. Наложение шины предупреждало эффект

контракции раны и сохранение ее постоянного размера для лучшей объективной оценки исследуемого и сравнимого препарата.

### Наблюдение за лабораторными животными

Для объективизации данных на всех основных этапах эксперимента проводили фотофиксацию состояния ран с использованием масштабной линейки для последующего расчета их площади. Для определения площади ран использовали программу Universal Desktop Ruler, позволяющую определять геометрические параметры раны по фотографии, с предварительной калибровкой точности измерения по отраженной на фотографии масштабной линейке. В качестве критериев полного заживления раны в данном эксперименте служила динамика эпителизации поверхности раны.

### Иммуноферментный анализ

Для исследования резорбции и тиреоидного статуса при системном лекарственно индуцируемом измененном тиреоидном статусе и использовании гидрогелей с йодотиронинами исследовали уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, для чего забор крови проводили во время декапитации. Использовали тест-систему «Вектор-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Определение уровней интерферона гамма (ИНФ-γ), дефензина альфа 1 (DEFa1), трансформирующего фактора роста β-1 (TGFβ1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2) в раневом

отделяемом выполняли с использованием метода ELISA (иммуноферментный анализ) с помощью реактивов фирмы Cloud-Clone Corporation (США) согласно инструкции. Забор материала производили на 10-е сутки после нанесения раны методом абсорбции раневого отделяемого с помощью стерильных бумажных штифтов, которые накладывали на рану на 60 с, после чего пробы помещали в стерильные пробирки с 0,9% раствором натрия хлорида на 45 мин. Определение выполняли на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X5 (PerkinElmer Inc., США).

### Этические правила и нормы

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006).

### Статистическая обработка

Анализ данных проводили в программе Statistica for Windows (США), версия 10.0, используя общепринятые методы описательной статистики с учетом статистики малых групп. Данные представлены в виде среднего значения с оценкой стандартной ошибки среднего (SE) и стандартного отклонения (SD), медианы признака ( $Me$ ) с определением верхнего и нижнего квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ], при этом определяли вариант распределения признака в группе: нормальное и отличное от нормального. Распределение признака в группах определяли на основании критерия Андерсона–Дарлинга. С учетом особенностей распределения признака в каждом эксперименте группы сравнивали по  $U$ -критерию Манна–Уитни. Для сравнения динамики эпителизации ран лабораторных животных использовали метод Каплана–Мейера, при этом при построении кривой в каждой конкретной временной точке демонстрировался средний уровень оставшейся раневой поверхности в данный период времени — от 100% в день начала эксперимента до 0% при полной эпителизации, при этом рассчитывали медиану времени до 25, 50 и 75% эпителизации с определением стандартной ошибки по формуле Гринвуда, анализ динамики

эпителизации в зависимости от распределения признака проводили по тесту Манта–Хансена (Log-ranktest) или тесту Гехана–Бреслоу–Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что индукция гипертиреоидного состояния и/или аппликация водорастворимого геля с левотироксином (табл. 3) приводило к статистически значимому ускорению времени эпителизации. С другой стороны, медикаментозно индуцированный гипотиреоз приводил к значимому замедлению времени эпителизации.

При измерении динамики эпителизации ожоговых ран было установлено, что медианы времени 50 % эпителизации раны в группах, которые получали системное или локальное введение йодтионинов, составили 20 [19; 21,5] и 21 [18; 22] дней и статистически значимо отличались от интактного контроля. Время 75% эпителизации значимо отличалось во всех экспериментальных группах как от группы интактного контроля, так и от группы сравнения, при этом если в Ia и Ib группах время 75% эпителизации составила 29,5 [28; 32] и 30,2±0,9 дней, то в группе индуцированного гипотиреоза время 75% эпителизации не достигнуто (табл. 3).

При исследовании тиреоидного статуса по уровню ТТГ и Т4 полученные данные точно отражали системный гипо- и гипертиреоз в соответствии с современными представлениями о гормональной регуляции, при этом уровни ТТГ и Т4 в крови лабораторных животных при топической аппликации тироксин-содержащих гелей соответствовала условному эутиреозу и значимо не отличалась от уровня тиреоидных гормонов в IIIa и IIIb группах (табл. 4).

Уровни всех исследуемых цитокинов и DEFA1 в раневом отделяемом на 10-е сутки эксперимента были статистически значимо повышены в группе системного гипертиреоза в сравнении с обеими контрольными группами. В то же время при локальном применении тироксин-содержащего геля в концентрации 10 мкг/мл статистически значимое повышение уровней было установлено только для FGF2 и ИНФ-γ. В группе ПТУ-индуцированного гипотиреоза, напротив, уровни

**Таблица 3.** Динамика эпителизации ран в течение эксперимента ( $Me$  [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ])

| Интегральные показатели заживления ран | Группы лабораторных животных |                    |                                  |                    |                   |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                        | гипертиреоз                  |                    | системный гипотиреоз (II группа) | группы сравнения   |                   |
|                                        | Ia группа                    | Ib группа          |                                  | IIIa группа        | IIIb группа       |
| Время 25% эпителизации ран, сут        | 10,0 [9,5; 11,0]             | 12,9±0,3           | 15,0 [13,0; 16,5]                | 13,2±0,4           | 14,6±0,3          |
| Время 50% эпителизации ран, сут        | 20,0 [19,0; 21,5]*           | 21,0 [18,0; 22,0]* | 29,5 [26,0; 32,5]                | 23,5±0,6*          | 28,1±0,7          |
| Время 75% эпителизации ран, сут        | 29,5 [28,0; 32,0]**          | 30,2±0,9**         | не достигнуто**                  | 32,5 [29,0; 35,0]* | 36,0 [34,0; 37,0] |

Примечание. \*Статистически значимое отличие от интактного контроля; \*\* от стандарта лечения (IIIa группы).

Таблица 4. Уровни тиреоидных гормонов в последний день эксперимента

| Исследуемые гормоны |                                       | Группы лабораторных животных  |                            |                                  |                     |                     |
|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|
|                     |                                       | гипертиреоз                   |                            | системный гипотиреоз (II группа) | контроль            |                     |
|                     |                                       | Ia группа                     | Ib группа                  |                                  | IIIa группа         | IIIb группа         |
| ТТГ, мМЕ/л          | среднее                               | 0,33±0,07^                    | 1,53±0,13^                 | 6,09±0,6                         | 1,67±0,29^          | 1,74±0,2            |
|                     | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 0,27 [0,14; 0,34]             | 1,39 [1,13; 1,72]**,##     | 5,82 [4,16; 6,92]**,##,##        | 1,37 [1,13; 1,84]   | 1,58 [1,32; 2,12]   |
| Т4, нмоль/л         | среднее                               | 97,98±2,86                    | 75,19±2,51                 | 56,19±2,99                       | 77,64±0,2,81        | 74,88±2,77          |
|                     | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 98,15 [87,58; 108,83]**,##,## | 81,93 [87,58; 108,83]**,## | 64,26 [49,05; 64,26]**,##,##     | 79,24 [69,45; 86,5] | 75,92 [66,84; 82,8] |

Примечание. ^Нормальное распределение признака; \*статистически значимое отличие от группы Ib; \*\*от группы IIIa; #от интактного контроля, ##от системного гипотиреоза (группа IIa).

Таблица 5. Уровни исследуемых цитокинов и дефензина альфа 1 у лабораторных животных

| Исследуемые цитокины, пг/мл |                                       | Группы лабораторных животных |                              |                                  |                      |                      |
|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
|                             |                                       | гипертиреоз                  |                              | системный гипотиреоз (II группа) | контроль             |                      |
|                             |                                       | Ia группа                    | Ib группа                    |                                  | IIIa группа          | IIIb группа          |
| FGF2                        | среднее                               | 29,24±3,12                   | 29,9±1,88                    | 15,51±1,16                       | 21,57±2,36           | 23,13±2,07           |
|                             | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 27,25 [17,43; 40,45]**,##,## | 28,5 [23,2; 36,2]**,##,##    | 16,04 [10,86; 18,54]^            | 20,86 [16,49; 24,37] | 21,93 [18,99; 28,49] |
| TGFβ1                       | среднее                               | 5,76±0,62                    | 5,31±0,66                    | 4,64±0,64                        | 4,89±0,73            | 4,33±0,72            |
|                             | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 5,56 [3,59; 7,65]^           | 4,51 [3,03; 8,15]            | 4,97 [2,46; 6,48]                | 4,24 [2,87; 7,73]    | 4,41 [2,46; 6,13]    |
| DEFa1                       | среднее                               | 0,61±0,08                    | 0,53±0,08                    | 0,41±0,06                        | 0,42±0,09^           | 0,35±0,03            |
|                             | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 0,67 [0,26; 0,85]^,##        | 0,48 [0,23; 0,83]            | 0,42 [0,19; 0,63]                | 0,35 [0,23; 0,69]    | 0,37 [0,26; 0,4]     |
| ИНФ-γ                       | среднее                               | 60,58±3,74                   | 61,38±3,75                   | 37,87±3,99                       | 49,22±5,76           | 49,25±4,54           |
|                             | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 61,16 [55,49; 71,67]**,##,## | 64,08 [49,77; 71,23]**,##,## | 37,69 [30,67; 49,58]**           | 50,89 [33,25; 66,86] | 48,08 [42,85; 56,98] |

Примечание. ^Нормальное распределение признака; \*\*статистически значимое отличие от группы IIIa; #от интактного контроля; ##от системного гипотиреоза (группа IIa).

FGF2 и ИНФ-γ демонстрировали статистически значимое снижение в сравнении с контрольными группами, что косвенно подчеркивает дозозависимые эффекты йодотиронинов в регуляции экспрессии FGF2 и ИНФ-γ (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль ТГ в регенерации тканей и раневом процессе находится на этапе накопления научных знаний, однако полученные данные позволяют постулировать, что йодотиронины демонстрируют провоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [9], которые заключаются, с одной стороны, в снижении цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, с другой — в повышении экспрессии провоспалительных цитокинов [10, 11]. Прежде всего это касается ИНФ-γ, TNF-α и интерлейкина (IL) 6, в меньшей степени — CXCL9, -10, -11, IL-21, IL-23, IL-37 [12]. Выбор цитокинов и DEFa1 был определен ролью данных биологически активных субстанций в регенерации ран, при этом в нашем исследовании ИНФ-γ был выбран в качестве

референсного показателя, так как значительное количество данных подтверждает повышение экспрессии данного цитокина при системном гипертиреозе [9]. Однако по данным нашего исследования, если лекарственно-индуцированный гипертиреоз приводил к повышению секреции всех исследуемых цитокинов и DEFa1, то локальное введение йодотиронина — только к повышению ИНФ-γ и FGF2.

В нашем исследовании получено сокращение времени «естественного течения раневого процесса» (natural history of wound healing) при лекарственном модулировании системного гипертиреоза и при топической аппликации тироксин-содержащего геля, в то же время лекарственная индукция ПТУ-индуцированного гипотиреоза приводила к увеличению времени эпителизации раны, что является одним из экспериментальных доказательств возможности локального применения йодотиронин-содержащих наружных лекарственных средств [7].

К настоящему времени имеются единичные данные об экспериментальном использовании йодотиронин-импрегнированных раневых покрытий и шовного

материала, при этом продемонстрирована прежде всего прорегенераторная и проангиогенная активность натуральных йодотиронинов. Пропитанные раствором Т4 (1 мкг/мл) хлопковые раневые повязки продемонстрировали высокую эффективность при заживлении кожных ран у лабораторных животных. Полная эпителизация неглубоких механических ран диаметром 20 мм была достигнута в течение 23 дней [13]. В экспериментальном исследовании применение гидрогелей на комбинированной основе, состоящей из хитозана, карбоксиметилцеллюлозы и гидроксиапатита при разных концентрациях Т4 0, 1, 0,5 и 1 мкг/мл, на модели мембраны хориоаллантоиса куриного эмбриона было продемонстрировано, что гидрогели отличались проангиогенной активностью в дозозависимой манере с повышением концентрации Т4 [14]. На аналогичной модели было установлено, что поликапролактоновые волокна, импрегнированные Т3, имели высокий проангиогенный потенциал в месте аппликации. Погружение данного материала в кольца аорты крыс проявлялось в усилении инвазивного потенциала эндотелиальных клеток и увеличении общей площади поперечных сечений капилляров [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование дополняет имеющиеся представления о роли ТГ в раневом процессе и их возможное применение для стимуляции регенерации. Индуцированный системный гипертиреоз и использование тироксин-содержащего гидрогеля в концентрации 10 мкг/мл усиливает заживление ожоговых ран в эксперименте. При системном гипертиреозе усиливается секреция всех исследуемых цитокинов, при аппликации тироксин-содержащего геля — только секреция FGF2 и ИНФ- $\gamma$ .

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Минченко, А.Р. Хасанов, А.А. Кокорина — проведение эксперимента; А.И. Полосков — подготовка и дозирование фармакологических субстанций, написание статьи; А.Е. Трандина, А.С. Бунтовская — выполнение лабораторных исследований; К.Б. Ованесов — анализ данных; Э.М. Мавренков, Р.И. Глушаков — редактирование статьи, разработка общей концепции. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ООО «Медицинские технологии»

(протокол № 34 от 19.12.2023). Протокол исследований не регистрировали.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках проекта «Приоритет-2030».

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные).

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

## ADDITIONAL INFO

**Author contributions:** A.A. Minchenko, A.R. Khasanov, A.A. Kokorina: investigation; A.I. Poloskov: resources; writing—original draft; A.E. Trandina, A.S. Buntovskaya: methodology; K.B. Ovanesov: formal analysis; E.M. Mavrenkov, R.I. Glushakov: writing—review & editing, conceptualization. All the authors approved the version of the draft to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ethics approval:** The study was approved by an Independent Ethics Committee of Medical Technologies LLC (protocol No. 34, dated December 19, 2023). The study protocol was not registered.

**Funding sources:** This work was part of the Priority-2030 project.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** The authors did not use previously published information (text, data) to create this paper.

**Data availability statement:** All data generated in this study are available in the article.

**Generative AI:** Generative AI technologies were not used for this article creation.

**Provenance and peer-review:** This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mantzouratou P, Malaxianaki E, Cerullo D, et al. Thyroid hormone and heart failure: Charting known pathways for cardiac repair/regeneration. *Biomedicine*. 2023;11(3):975. doi: 10.3390/biomedicine11030975

2. Incerpi S, Ashur-Fabian O, Davis PJ, Pedersen JZ. Editorial: Crosstalk between thyroid hormones, analogs and ligands of integrin  $\alpha\text{v}\beta 3$  in health and disease. Who is talking now? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1119952. doi: 10.3389/fendo.2022.1119952

3. Incerpi S, Gionfra F, De Luca R, et al. Extranuclear effects of thyroid hormones and analogs during development: An old mechanism with emerging roles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:961744. doi: 10.3389/fendo.2022.961744
4. Glushakov RI, Proshin SN, Tapil'skaya, NI. The incidence of breast tumor during experimental hyperthyroidism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(8):212–214. doi: 10.1007/s10517-013-2322-y EDN: QNLGNF
5. Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(1):77–84. doi: 10.17750/KMJ2017-77 EDN: XQTXFX
6. Amin MF, Zubair MS, Ammar M. A short review on the role of thyroxine in fast wound healing and tissue regeneration. *Tissue Cell*. 2023;82:102115. doi: 10.1016/j.tice.2023.102115
7. Minchenko AA, Prohorova ND, Beliy NV, et al. Proregenerative effects of iodothyronines: is there a possibility of their use as topical medication? *Experimental and clinical pharmacology*. 2023;86(4):38–43. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-4-38-43 EDN: DAXSXX
8. Larionov KS, Poloskov AI, Yu Z, et al. Influence of gel matrix on the wound healing activity of adhesive dressings filled with silver nanoparticles and humic acid applied on a rat burn model. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):145–152. doi: 10.17816/RCF623329 EDN: MAURKE
9. Yaglova NV. Relationship between functional activity of the thyroid gland and levels of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in acute experimental endotoxemia. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(6):698–700. doi: 10.1007/s10517-009-0603-2
10. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, et al. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011;21(8):879–890. doi: 10.1089/thy.2010.0429
11. De Vito P, Balducci V, Leone S, et al. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players. *Steroids*. 2012;77(10):988–995. doi: 10.1016/j.steroids.2012.02.018
12. Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, et al. Chemokines in hyperthyroidism. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;16:100196. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100196
13. Malik MH, Shahzadi L, Batool R, et al. Thyroxine-loaded chitosan/carboxymethyl cellulose/hydroxyapatite hydrogels enhance angiogenesis in *in-novo* experiments. *Int J Biol Macromol*. 2020;145:1162–170. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.10.043
14. Satish A, Korrapati PS. Nanofiber-mediated sustained delivery of triiodothyronine: role in angiogenesis. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(3):110. doi: 10.1208/s12249-019-1326-y
15. Waris TS, Abbas Shah ST, Mehmood A, et al. Design and development of thyroxine/heparin releasing affordable cotton dressings to treat chronic wounds. *J Tissue Eng Regen Med*. 2022;16(5):460–471. doi: 10.1002/term.3295

## ОБ АВТОРАХ

**Минченко Александр Александрович;**

ORCID: 0000-0002-4180-4430; eLibrary SPIN: 6261-4387;

e-mail: minchenkoaleksandr@yandex.ru

**Хасанов Артур Ришатович;** ORCID: 0009-0003-0763-7194;

eLibrary SPIN: 6054-7803; e-mail: khasartrish@yandex.ru

**Бунтовская Александра Сергеевна;** ORCID: 0000-0002-5816-9736;

eLibrary SPIN: 5092-1833; e-mail: sandrarebel@mail.ru

**Полосков Антон Иванович;** ORCID: 0000-0002-1877-7948;

eLibrary SPIN: 3465-2522; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

**Трандина Александра Евгеньевна;** ORCID: 0000-0003-1875-1059;

eLibrary SPIN: 6089-3495; e-mail: sasha-trandina@rambler.ru

**Кокорина Арина Александровна;** ORCID: 0000-0002-6783-3088;

eLibrary SPIN: 9371-3658; e-mail: el-kaa@mail.ru

**Ованесов Карэн Борисович,** д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7325-8027; eLibrary SPIN: 1598-9971;

e-mail: ovanesov2007@mail.ru

**Мавренков Эдуард Михайлович,** д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8040-3720; eLibrary SPIN: 8574-8891;

e-mail: Ehd-Mavrenkov@yandex.ru

**\*Глушаков Руслан Иванович,** д-р мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID: 0000-0002-0161-5977;

eLibrary SPIN: 6860-8990; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Aleksandr A. Minchenko;** ORCID: 0000-0002-4180-4430;

eLibrary SPIN: 6261-4387; e-mail: minchenkoaleksandr@yandex.ru

**Artur R. Khasanov;** ORCID: 0009-0003-0763-7194;

eLibrary SPIN: 6054-7803; e-mail: khasartrish@yandex.ru

**Alexandra S. Buntovskaya,** MD; ORCID: 0000-0002-5816-9736;

eLibrary SPIN: 5092-1833; e-mail: sandrarebel@mail.ru

**Anton I. Poloskov;** ORCID: 0000-0002-1877-7948;

eLibrary SPIN: 3465-2522; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

**Aleksandra E. Trandina,** MD; ORCID: 0000-0003-1875-1059;

eLibrary SPIN: 6089-3495; e-mail: sasha-trandina@rambler.ru

**Arina A. Kokorina;** ORCID: 0000-0002-6783-3088;

eLibrary SPIN: 9371-3658; e-mail: el-kaa@mail.ru

**Karen B. Ovanesov,** MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-7325-8027; eLibrary SPIN: 1598-9971;

e-mail: ovanesov2007@mail.ru

**Eduard M. Mavrenkov,** MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8040-3720; eLibrary SPIN: 8574-8891;

e-mail: Ehd-Mavrenkov@yandex.ru

**\*Ruslan I. Glushakov,** MD, Dr. Sci. (Medicine),

Assistant Professor; address: 6Zh Akademika Lebedeva st., Saint

Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-0161-5977;

eLibrary SPIN: 6860-8990; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author