

УДК 615.25:616.31-002-003.93-021.6-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-16-24

Для цитирования: Байтингер Н.Н., Варакута Е.Ю., Мустафина Л.Р., Коняева А.Д., Логвинов С.В., Плотников М.Б., Герасимов А.В., Потапов А.В. Эффективность применения *n*-тирозола для стимулирования регенерации слизистой оболочки губы при экспериментальном стоматите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 16–24

Эффективность применения *n*-тирозола для стимулирования регенерации слизистой оболочки губы при экспериментальном стоматите

Байтингер Н.Н.¹, Варакута Е.Ю.¹, Мустафина Л.Р.¹, Коняева А.Д.¹,
Логвинов С.В.¹, Плотников М.Б.², Герасимов А.В.¹, Потапов А.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
(НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга) Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ)
Российской академии наук (РАН)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение эффективности применения *n*-тирозола (экстракт родиолы розовой) в виде геля на слизистую оболочку губы у крыс с экспериментальным стоматитом.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 54 белых самцах крыс массой 220–280 г. Животные были разделены на три группы: контрольная, экспериментальная сравнения и экспериментальная основная. При моделировании у крыс химического стоматита путем аппликации 5%-м раствором едкого натрия на слизистую оболочку губы наблюдалось развитие воспаления. Местное нанесение геля на основе *n*-тирозола проводили три раза в день в течение 12 сут.

Гистологическое и макроскопическое исследования осуществляли на 3-и, 7-е и 12-е сут. Размеры повреждения регистрировали путем измерения площади очага поражения, мм². Одновременно производили взятие контрольного материала, который фиксировали в формалине, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. В очаге поражения и окружающих его тканях определяли удельные площади плотной неоформленной соединительной ткани, лимфоноцитарной инфильтрации, грануляционной ткани; численную плотность сосудов в 1 мм². Данные, полученные в ходе исследования динамики заживления, усредняли по вышеуказанным группам и подвергали статистической обработке с использованием непараметрических (Манна – Уитни и Вилкоксона) методов при помощи компьютерной программы Statistica 8.0.

Результаты. На 12-е сут площадь участков поражения более чем вдвое превышала площадь ожоговых поверхностей, на которых применяли гель с *n*-тирозолом. Использование аппликаций геля на основе *n*-тирозола почти вдвое снижало удельную площадь лимфоноцитарной инфильтрации в окружающих тканях и в самом очаге поражения, способствовало более быстрому созреванию соединительной ткани. Количественный анализ установил, что применение геля на основе *n*-тирозола стимулирует пролиферацию грануляционной и соединительной ткани, а также рост новообразованных сосудов в месте ожога. Таким образом, местное нанесение геля на основе *n*-тирозола способствовало уменьшению воспалительной реакции и стимулировало процесс регенерации.

Ключевые слова: *n*-тирозол, воспаление, стоматит, родиола розовая, слизистая оболочка губы.

✉ Байтингер Наталья Николаевна, e-mail: natalie_derkach@hotmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные эпидемиологические исследования разных стран свидетельствуют о том, что болезни слизистой оболочки полости рта (СОПР) составляют 3–6% всех заболеваний стоматологического профиля ввиду постоянного воздействия различных раздражителей: химических, механических, термических, микробных и вирусных агентов и токсинов, которые являются причинами развития заболевания [1]. По данным ВОЗ, такими заболеваниями, как стоматит, гингивит и другие страдают до 80% детей и 93% взрослого населения [2]. Несмотря на широкое применение фармакологических препаратов, лекарственные растения вызывают повышенный интерес, так как в отличие от синтетических средств вызывают менее выраженные реакции со стороны других органов, следовательно лучше переносятся больными. *n*-Тирозол – компонент, полученный из родиолы розовой путем высокоэффективной жидкостной хроматографии [3]. Доказаны антиаритмическое, психостимулирующее, противовоспалительное [4], антиоксидантное [5], гемореологическое [6] и противоопухолевое действия этого препарата [7].

Целью исследования явилось изучение влияния *n*-тирозола на регенерацию слизистой оболочки губы и его эффективности в качестве лечебного средства при экспериментальном стоматите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполняли на половозрелых самцах крыс линии Вистар в возрасте 3 мес ($n = 54$), массой 220–280 г, полученных из вивария СибГМУ. Крыс разделили на три равновеликие группы (в каждой $n = 18$). Первая группа – контрольная, интактные крысы. Вторая группа – экспериментальная сравнения, крысы, которым под ингаляционным наркозом смоделировали химический стоматит путем аппликации 5%-м раствором едкого натрия на 10 с в область десны и губы на уровне резцов [8]. Третья группа – экспериментальная основная, в которой животным аналогичным образом моделировали стоматит и проводили лечение гелем на основе *n*-тирозола (в концентрации 100 мг/кг массы, доза 25 мг), для чего наносили местно на очаг воспаления три раза в сутки в течение 12 сут.

Макро- и микроскопическое исследования проводили через 3, 7 и 12 сут. Регистрировали размеры повреждения путем измерения площади очага поражения, мм². Забор материала для мор-

фометрического анализа осуществляли передозировкой ингаляционного наркоза хлороформом на 3-и, 7-е и 12-е сут эксперимента. Одновременно производили взятие контрольного материала. Материал фиксировали в жидкости Карнуа при комнатной температуре, обезвоживали и заливали в парафин.

С помощью ротационного микротомы готовили серийные срезы толщиной 5 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методике Ван Гизона. Морфометрические исследования структур слизистой оболочки производили с помощью программы AxioVision Rel 4.8 при увеличении в 400 раз (окуляр x10, объектив x40). В очаге поражения и окружающих его тканях определяли удельные площади плотной неоформленной соединительной ткани, лимфомоноцитарной инфильтрации, грануляционной ткани, мм²; численную плотность сосудов в 1 мм². Данные, полученные в ходе исследования динамики заживления, проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка, затем усредняли по вышеуказанным группам и подвергали статистической обработке с использованием непараметрических методов (Манна – Уитни и Вилкоксона) при помощи компьютерной программы STATISTICA 8.0. Математическая обработка результатов выполнялась с использованием описательных статистик: медианы *Me* и интерквартильного размаха (в виде 25-го и 75-го перцентилей, $Q1-Q3$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при $p = 0,051-0,060$ высказывались о тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 3 сут эксперимента пораженная поверхность слизистой оболочки губы у животных обеих исследованных групп макроскопически выглядела гиперемированной, рыхлой, с мелкими белесоватыми наложениями, рыхло спаянными с подлежащей тканью. Участок ожога имел неровные края с валикообразными утолщениями, располагался ниже поверхности неповрежденной слизистой. Площадь пораженных участков не отличалась и составила 64,0 (58,2–71,7) мм² в группе животных без лечения и 62,8 (51,6–70,5) мм² ($p = 0,65$) у животных, которым наносили гель на основе *n*-тирозола (рис. 1).

При микроскопическом исследовании через 3 сут эксперимента слизистая оболочка губы в месте щелочного ожога характеризовалась полным слущиванием эпителиального пласта и некрозом подлежащей соединительной ткани

(рис. 2, а). Вблизи очага поражения в поверхностном эпителии отмечалась повышенная кератинизация рогового слоя. При использовании геля на основе п-тирозола многослойный плоский эпителий на границе с очагом поражения отличался значительной толщиной, клетки шиповатого и зернистого слоев подвергались дистрофическим изменениям, местами отмечалось расслоение рядов эпителиальных клеток с появлением полостей в виде пузырей (явления акантолиза). Эпителиоциты базального слоя характеризовались признаками активной пролиферации. В подлежащей строме наблюдалось разрастание грануляционной ткани, которая вдавалась в эпителиальный пласт хорошо выраженными сосочками (рис. 2, б).

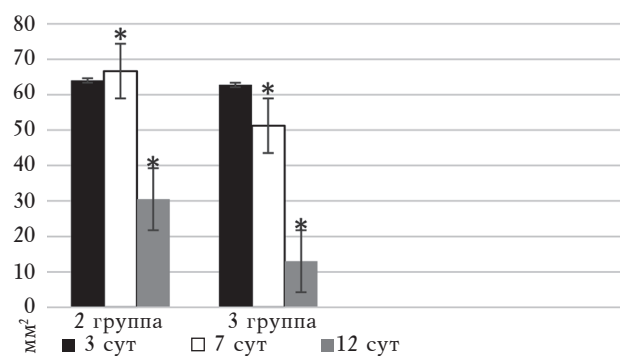


Рис. 1. Динамика заживления повреждения слизистой оболочки губы у крыс с экспериментальным стоматитом, мм². * статистически значимые отличия между группами сравнения

Fig. 1. Dynamics of healing the damage of the mucous membrane of the lip in rats with experimental stomatitis, mm². *statistically significant differences between the comparison groups

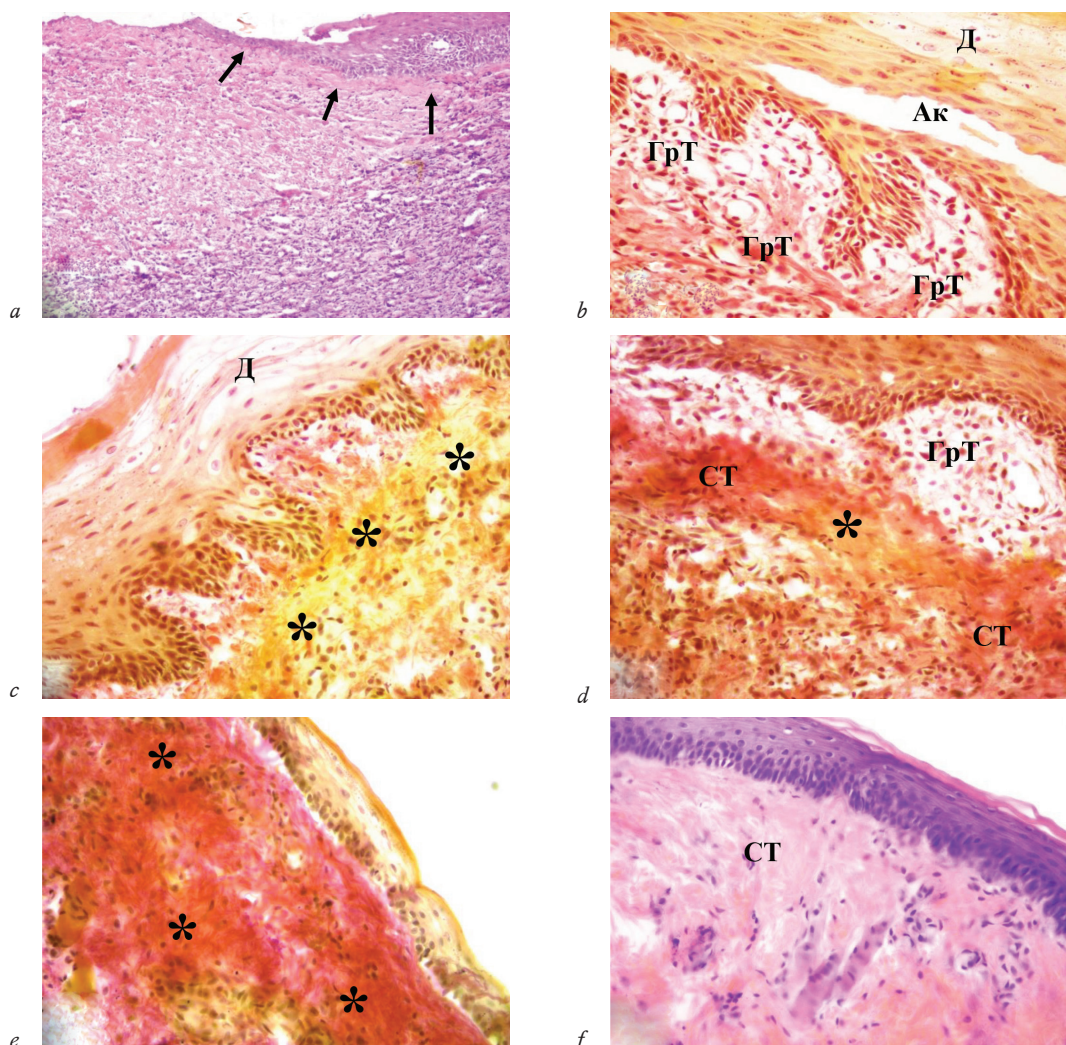


Рис. 2. Губа крысы после щелочного ожога: Ак – акантолиз, Д – дистрофия, ГрТ – грануляционная ткань, СТ – соединительная ткань. Стрелками указана зона некроза, звездочками – нарушение тинкториальных свойств. Окраска: а, f – гематоксилин и эозин, b–e – гематоксилин и пикрофуксин по Ван Гизону. Ув.: а – 200; b–f – 400

Fig. 2. The lip of the rat after an alkaline burn: AK – acantholysis, Д – dystrophy, ГрТ – granulation tissue, СТ – connective tissue. Arrows indicate the zone of necrosis, asterisks – violation of tinctorial properties. Color: a, f – hematoxylin and eosin, b–e – hematoxylin and picrofuchsin according to Van Gieson. In.: a – 200; b–f – 400

Морфоколичественный подсчет удельных объемов грануляционной ткани и сосудов в месте щелочного ожога и в окружающих тканях слизистой оболочки губы через 3 сут эксперимента не выявил отличий между группами (рис. 3, *a*). Статистически значимо отличались лишь показатели удельных объемов лимфомоноцитарной инфильтрации и соединительной ткани. Так, применение аппликаций геля на основе *n*-тирозола почти вдвое снижало удельную площадь лимфомоноцитарной инфильтрации в самом очаге с 57,9% (50,1–63,7), до 46,0% (39,1–51,8) ($p = 0,044$), в окружающих тканях с 45,2% (37,6–53,2) до 25,3% (16,3–33,1) ($p = 0,036$), а удельная площадь соединительной ткани вокруг очага составила 74,7% (64,8–81,3), что в 1,4 раза превышало показатели 2-й группы ($p = 0,027$) (рис. 3, *b*).

Через 7 сут эксперимента при макроскопическом исследовании ожоговая поверхность на слизистой оболочке губы у группы без коррекции выглядела гиперемированной, рыхлой, влажной, с большим количеством белесоватых наложений, рыхло спаянных с подлежащей тканью. У животных, получавших лечение, раневая поверхность уплотнялась, наблюдалось отторжение белесоватых масс, местами с обнажением кровоточащей поверхности. Участок ожога у обеих групп имел неровные края с венчиком гиперемии, располагался выше поверхности неповрежденной слизистой. Площадь пораженных участков была значимо больше в группе без лечения и составила 66,7 (60,2–73,7) мм², тогда как в случае использования аппликаций геля на основе *n*-тирозола – 51,3 (44,2–57,7) мм² ($p = 0,020$) (см. рис. 1).

При гистологическом исследовании на 7-е сут эксперимента поверхностный эпителий вблизи участка ожога сохранял признаки дистрофии клеток шиповатого и зернистого слоев, выраженной неравномерно на протяжении эпителиального пласта. Подлежащая грануляционная и зрелая соединительная ткань формировала многочисленные сосочки, вдающиеся в эпителий, что соответствует нормальному строению слизистой оболочки губы. При этом волокна соединительной ткани характеризовались нарушением тинкториальных свойств, хорошо заметным при окраске по Ван Гизону (рис. 2, *c*). При использовании аппликаций геля с *n*-тирозолом наблюдалось более быстрое созревание соединительной ткани, а также лучшее восприятие коллагеновыми волокнами лейкофуксина (рис. 1, *d*). Граница между эпителием и собственной пластинкой слизистой оболочки становилась более сглаженной.

Количественный анализ в зоне ожога установил, что значения лимфомоноцитарной инфильтрации в группе без лечения продолжали превышать значения 3-й группы, а наибольшее разрастание грануляционной и соединительной ткани, новообразованных сосудов наблюдали в группе с использованием геля на основе *n*-тирозола (рис. 2, *a*). Так, удельные объемы лимфомоноцитарной инфильтрации во 2-й группе составили 60% (53,2–65,9), в 3-й – 30,0% (23,4–43,9) ($p = 0,041$); грануляционной ткани 24,6% (14,8–33,6) и 43,4% (32,8–52,5) ($p = 0,033$) соответственно; соединительной ткани 14,4% (8,4–23,0) и 26,6% (19,5–32,1) ($p = 0,029$) соответственно; численная плотность сосудов 45,9% (39,6–52,6) и 66,6% (60,2–73,9) ($p = 0,044$) соответственно. В зоне, окружающей очаг поражения, через 7 сут эксперимента не выявлено отличий между группами (рис. 2, *b*).

Через 12 сут эксперимента раневая поверхность у группы без лечения выглядела несколько гиперемированной, местами сохранялись белесоватые массы, под которыми обнажалась кровоточащая поверхность. Участок ожога продолжал немного возвышаться над уровнем неповрежденной слизистой. У группы с коррекцией *n*-тирозолом пораженная поверхность полностью очистилась от белесоватых наложений, выглядела гладкой, блестящей, ярко-розового цвета с ровными краями, не возвышающимися над поверхностью неповрежденной слизистой. Площадь участков поражения составила в среднем 30,5 (23,4–35,7) мм², что более чем вдвое превышало площадь ожоговых поверхностей, на которых применяли гель с *n*-тирозолом (13,0 (7,4–19,0) мм²; $p = 0,011$) (см. рис. 1).

При микроскопическом исследовании через 12 сут эксперимента эпителиальный пласт слизистой оболочки вблизи участка ожога оставался сохранным, но был несколько истончен за счет уменьшения количества рядов клеток шиповатого слоя. Непосредственно в месте ожога эпителизация отсутствовала. В соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки при окраске по Ван Гизону наблюдалось неравномерное восприятие красителя волокнами (см. рис. 2, *e*). После аппликаций геля с *n*-тирозолом эпителиальный пласт на границе с участком повреждения характеризовался незначительным истончением, сохранял четкую стратификацию слоев. Подлежащая собственная пластинка слизистой оболочки была представлена зрелой соединительной тканью (рис. 2, *f*).

При количественном исследовании установлено, что на 12-е сут удельные объемы лимфо-

моноцитарной инфильтрации снижались в обеих группах исследования по сравнению с предыдущими сроками (3 и 7 сут) как в очаге поражения, так и на его периферии. При этом наиболее выраженное уменьшение показателей отмечалось в группе животных, которым наносили гель с *n*-тирозололом. Так, в зоне ожога удельные объемы лимфоидных инфильтратов составляли 27,8% (19,6–33,9) у крыс без лечения и 16,1% (10,5–25,1) ($p = 0,019$) у животных 3-й группы. На периферии соответственно 39,7% (32,2–44,9) и 28,9% (20,5–

34,3) ($p = 0,033$). Удельные объемы зрелой соединительной ткани в очаге поражения в 3-й группе увеличились до 45,9% (39,2–52,7) (контроль 10,5% (6,2–16,4), что в 1,5 раз превышало значения 2-й группы ($p = 0,041$), а в зоне, окружающей ожог, – до 71,1% (64,2–80,9), что в 1,2 раза превышало значения 2-й группы ($p = 0,019$). Численная плотность сосудов также преобладала в группе с *n*-тирозололом и составила 88,4 (79,3–94,7) в 1 мм², тогда как в группе с ожогом 67,9 (59,9–75,4) в 1 мм² (контроль 64 (58,2–71,6) в 1 мм², $p = 0,016$) (см. рис. 3, *b*).

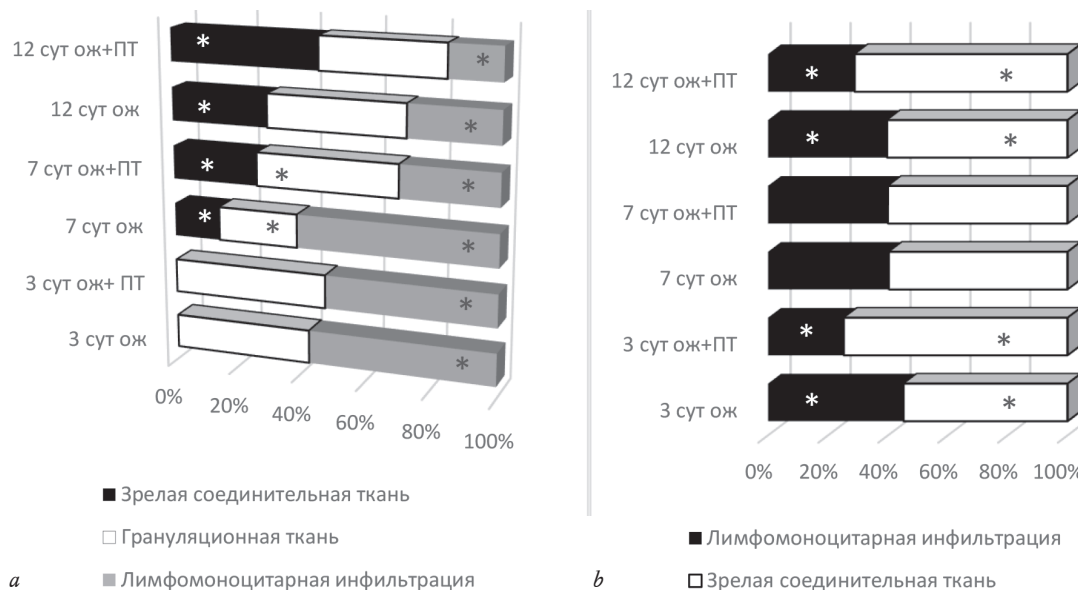


Рис. 3. Удельные объемы структурных компонентов слизистой оболочки губы после щелочного ожога, %: *a* – очаг ожогового поражения, *b* – зона, окружающая очаг поражения. * статистически значимые отличия между группами сравнения

Fig. 3. Specific volumes of structural components of the lip mucous membrane after an alkaline burn, %: *a* – focus of burn damage, *b* – zone surrounding the lesion. * statistically significant differences between the comparison groups

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что процесс регенерации ожоговой травмы слизистой оболочки губы в целом осуществлялся в пределах стереотипных реакций воспаления: альтерация (более выражена в 1–3-и сут), экссудация (3–5-е сут) и пролиферация (восстановление соединительнотканной основы на 7–12-е сут). Так, полученные данные совпадают с описанием других исследователей в экспериментах по изучению влияния различных препаратов на слизистую оболочку полости рта при моделировании травматического стоматита [9].

В процессе деструкции ткани возникает состояние гипоксии, вследствие чего повышается уровень потребления кислорода тканями без достаточного обеспечения его утилизации. Это приводит к росту концентрации активных форм кислорода с активацией свободно-радикально-

го окисления и перекисного окисления липидов, усиливающих повреждение [10]. Деструкция ткани в данном эксперименте проявляется очагами некроза эпителия и подлежащей соединительной ткани. *n*-Тирозол, обладая антиоксидантной активностью, восстанавливает равновесие окислительно-восстановительной системы, тем самым повышает резистентность клеток нормальных и пораженных тканей к повреждающему действию свободных радикалов [11]. Вследствие этого снижалась экссудация и миграция клеток в очаг поражения, что подтверждалось на 7-е сут снижением в два раза удельного объема лимфомоноцитарной инфильтрации на фоне лечения *n*-тирозололом по сравнению с группой без коррекции.

После повреждения клеток высвобождаются большие количества разнообразных медиаторов воспаления, которые вызывают расстройства кровообращения и микроциркуляции в воспален-

ной ткани. Так, еще больше усиливается гипоксия тканей [12]. Перечисленные нарушения приводят к замедлению процессов пролиферации и созревания грануляционной ткани, что наблюдалось у животных 2-й группы. У крыс 3-й группы показано увеличение удельных объемов грануляционной и зрелой соединительной тканей в два раза по сравнению с группой без лечения, что согласуется с литературными данными о способности *n*-тирозола снижать агрегационную активность тромбоцитов и улучшать деформируемость эритроцитов, усиливая кровоснабжение поврежденной области [13]. Также отмечено увеличение численной плотности сосудов за счет стимулирования физиологического ангиогенеза, вероятно, через регуляцию экспрессии и активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS) [14], необходимой для регуляции кровообращения. Очевидно, что местное нанесение геля на основе *n*-тирозола улучшает кровообращение и трофику очага повреждения, а также стимулирует регенерацию слизистой оболочки губы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при местном использовании геля на основе *n*-тирозола ускоряется регенерация ожоговой поверхности слизистой оболочки губы при экспериментальном стоматите за счет снижения лимфомоноцитарной инфильтрации, усиленного кровоснабжения поврежденной области, что обусловило интенсивное созревание соединительной ткани. *n*-Тирозол увеличивает скорость заживления раны, ускоряет эпителизацию ожоговой поверхности, оказывает выраженное противовоспалительное действие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Байтингер Н.Н. – проведение экспериментальной части, анализ, интерпретация результатов, подготовка рукописи. Варакута Е.Ю. – разработка концепции экспериментальной части, окончательное утверждение рукописи для публикации. Мустафина Л.Р. – разработка дизайна, интерпретация результатов. Коняева А.Д. – проведение экспериментальной части, анализ результатов. Логвинов С.В. – разработка концепции рукописи. Потапов А.В. – разработка дизайна исследования. Герасимов А.В. – интерпретация результатов исследования. Плотников М.Б. – разработка концепции экспериментальной части.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 4972).

ЛИТЕРАТУРА

1. Shashy R.G., Ridley M.B. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity // *J. Am. Otolaryngol.* 2000; 93. DOI:10.1053/ajot.2000.18872.
2. Shulman J.D., Beach M.M., Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Am. Dent. Assoc.* 2004; 86. DOI: 10.14219/jada.archive.2004.0403.
3. Ming D.S. Hillhouse B.J., Guns E. S., Eberding A., Xie S., Vimalanathan S., Towers G.H. Bioactive compounds from *Rhodiola rosea* (Crassulaceae) // *Phytother. Res.* 2005;19 (9): 22. DOI:10.1002/ptr.1597.
4. Doncheva N.D., Mihaylova A.S., Getova D.P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L. Extract in rats // *Folia Med.* 2013; 55: 70–75. DOI: 10.2478/folmed-2013-0030.
5. Chernyshova G.A., Plotnikov M.B., Smoliakova V.I., Krasnov E.A. Main pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol after intravenous injection in rats. Part III: Distribution of *p*-tyrosol in rat // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2011; 74: 27–29. DOI: 10.1007/s10517-007-0215-7.
6. Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Алиев О.И.Э., Васильев А.С., Крысин А.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г. Гемореологическое и антитромбоцитарное средство. Патент RU 2239423. 2004.
7. Mendonza R.J.D., Coutinho-Netto J. Cellular aspects of healing // *An. Bras. Dermatol.* 2009; 84 (3): 257–262. DOI: 10.1590/s0365-05962009000300007.
8. Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., Хромагина Л.Н., Ступак Е.П., Томилина Т.В., Кнава О.Э. Экспериментальные методы воспроизведения гингивита // *Инновации в стоматологии.* 2013; 1: 2–6.
9. Мазанова Л.С., Абакумова Т.А., Спасов А.А., Тёмкин Э.С., Новочадов В.В. Изучение эффективности геля «поликатан» при травматическом стоматите // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2008; 4(4): 75–77.
10. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. Саратов: СГМУ, 2012.
11. Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Schley A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence //

- Eur. Neuropharmacol.* 2011; 21: 841–860. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.
12. Константинова Е.Э. Основные закономерности изменения реологических свойств крови и состояния микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца в условиях дислипотеинемий // *Тромбоз, гемостаз, реология.* 2004; 18 (12): 62–68.
13. Голубева И.В. Механизмы кардиопротекторного действия и параметры фармакокинетики *n*-тирозола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2007.
14. Radomska-Leśniowska D.M., Skopiński P., Bała B.J., Biłozewska A., Jyżwiak J., Rokicki D., Skopińska-Ryżewska E., Borecka A., Hevelke A. Angiomodulatory properties of *Rhodiola* spp. and other natural antioxidants // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40 (2): 249–262. DOI: 10.5114/cej.2015.52839.

Поступила в редакцию 08.02.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Байтингер Наталия Николаевна, ассистент, кафедра стоматологии, СибГМУ, г. Томск.

Варакута Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, СибГМУ, г. Томск.

Мустафина Лилия Рамильевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск.

Коняева Анастасия Денисовна, студент 4-го курса, СибГМУ, г. Томск.

Логвинов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск.

Плотников Марк Борисович, д-р биол. наук, профессор, зав. отделом фармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Герасимов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск.

Потапов Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Байтингер Наталия Николаевна, e-mail: natalie_derkach@hotmail.com.

УДК 615.25:616.31-002-003.93-021.6-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-16-24

For citation: Baitinger N.N., Varakuta E.Yu., Mustafina L.R., Koniaeva A.D., Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Gerasimov A.V., Potapov A.V., Efficacy of the *n*-tyrosol upon the state of lip mucous membrane at experimental stomatitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 16–24

Efficacy of *n*-tyrosol medication for regeneration stimulation of lip mucous membrane at experimental stomatitis

Baitinger N.N.¹, Varakuta E.Yu.¹, Mustafina L.R.¹, Koniaeva A.D.¹, Logvinov S.V.¹, Gerasimov A.V.¹, Potapov A.V.¹, Plotnikov M.B.²

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Goldberg Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GIPRM), Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)
3, Lenina Str., Tomsk, 634028, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of the study is to investigate the effectiveness of the use of *n*-tyrosol (extract of *rhodiola rosea*) in the form of gel on the mucous membrane of the lip in rats with experimental stomatitis.

Materials and methods. The experiments were carried out on 54 white male rats weighing 220–280 g. The animals were divided into three groups: control, experimental for comparison and experimental main. When modeling chemical stomatitis in rats by applying 5% solution of caustic sodium to the mucous membrane of the lip, the development of inflammation was observed. The local application of the gel based on *n*-tyrosol was carried out three times a day for 12 days.

Histological and macroscopic examination was performed on the 3rd, 7th and 12th days. The extent of damage was recorded by measuring the area of the lesion in square millimeters (mm²). At the same time a control material was taken and was fixed in formalin, embedded into paraffin, stained with hematoxylin and eosin by Van Gieson. Specific areas of dense unformed connective tissue, lymphomonocytic infiltration, granulation tissue were determined in the lesion and surrounding tissues; the numerical density of the vessels was determined in 1 mm². The data obtained during the study of the dynamics of healing were averaged in the groups mentioned above and subjected to statistical processing using nonparametric (Mann–Whitney and Wilcoxon) methods using the computer program Statistica 8.0.

Results. On the 12th day, the area of the lesions was more than twice as large as the surface of burn surfaces, on which the gel with *n*-tyrosol was used. The use of *n*-tyrosine-based gel applications reduced by half the specific area of lymphomonocytic infiltration in the surrounding tissues and in the lesion itself, and promoted a more rapid maturation of the connective tissue. Quantitative analysis revealed that the use of the gel with *n*-tyrosol stimulated the proliferation of granulation and connective tissue, as well as the growth of newly formed vessels in the burn area. Thus, topical application of the *n*-tyrosine-based gel helped to reduce the inflammatory response and stimulated the regeneration process.

Key words: *n*-tyrosol, inflammation, stomatitis, *rhodiola rosea*, mucous membrane of the lip.

REFERENCES

- Shashy R.G., Ridley M.B. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity // *J. Am. Otolaryngol.* 2000; 93. DOI: 10.1053/ajot.2000.18872.
- Shulman J.D., Beach M.M., Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Am. Dent. Assoc.* 2004; 86. DOI: 10.14219/jada.archive.2004.0403.
- Ming D.S., Hillhouse B.J., Guns E. S., Eberding A., Xie S., Vimalanathan S., Towers G.H. Bioactive compounds from *Rhodiola rosea* (Crassulaceae) // *Phytother. Res.* 2005;19 (9): 22. DOI:10.1002/ptr.1597.
- Doncheva N.D., Mihaylova A.S., Getova D.P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L. Extract in rats // *Folia Med.* 2013; 55: 70–75. DOI: 10.2478/folmed-2013-0030.
- Chernyshova G.A., Plotnikov M.B., Smoliakova V.I., Krasnov E.A. Main pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol after intravenous injection in rats. Part III: Distribution of *p*-tyrosol in rat // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2011; 74: 27–29. DOI: 10.1007/s10517-007-0215-7.
- Plotnikov M.B., Maslov M.Yu., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Aliev O.I.E., Vasil'ev A.S., Krysin A.P., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A., Tolstikova T.G. Gemoreologicheskoe i antitrombotsitarnoe sredstvo [Hemorheological and antiplatelet agent]. Patent RUS 2239423. 2004 (in Russian).
- Mendonza R.J.D., Coutinho-Netto J. Cellular aspects of healing // *An. Bras. Dermatol.* 2009; 84 (3): 257–262. DOI: 10.1590/s0365-05962009000300007.
- Levitskiy A.P., Den'ga O.V., Makarenko O.A., Khromagina L.N., Stupak E.P., Tomilina T.V., Knava O.E. Eksperimental'nye metody vosproizvedeniya gingivita [Experimental methods gingivitis] // *Innovatsii v stomatologii – Innovations in Dentistry.* 2013; 1: 2–6 (in Russian).
- Mazanova L.S., Abakumova T.A. Spasov A.A., Temkin E.S., Novochadov V.V. Izuchenie effektivnosti gelya «polikatan» pri travmaticheskom stomatite [The study of the effectiveness of the gel “polikatan” traumatic stomatitis] // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2008; 4: 75–77 (in Russian).
- Popkov V.M., Chesnokova N.P., Ledvanov M.Yu. Aktivatsiya lipoperoksidatsii kak vedushchiy patogeneticheskii faktor razvitiya tipovykh patologicheskikh protsessov i zabolevaniy razlichnoy etiologii [Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of different etiologies]. Saratov: SGMU, 2012 (in Russian).
- Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Schley A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21: 841–860. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.
- Konstantinova E.E. Osnovnye zakonomernosti izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i sostoyaniya mikrotsirkulyatsii u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa v usloviyakh dislipoproteinemii [The basic laws of change blood rheology and microcirculation state in patients with coronary heart disease in a dislipoproteinemia] // *Tromboz, gemostaz, reologiya – Thrombosis, hemostasis, reologiya.* 2004; 18 (12): 62–68 (in Russian).
- Golubeva I.V. Mekhanizmy kardioprotekornogo deystviya i parametry farmakokinetiki *p*-tirozola: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [Cardioprotective mechanisms of action and pharmacokinetics parameters of *p*-tyrosol: author. dis. ... cand. biol. scien]. Tomsk, 2007 (in Russian).

14. Radomska-Leśniewska D.M., Skopiński P., Bałan B.J., Bi-
ałoszewska A., Jyźwiak J., Rokicki D., Skopińska-Ryżews-
ka E., Borecka A., Hevelke A. Angiomodulatory prop-

erties of Rhodiola spp. and other natural antioxidants // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40 (2): 249–262. DOI: 10.5114/cej.2015.52839.

Received February 8.2017

Accepted June 30.2017

Baitinger Nataliia N., Assistant, Department of Dentistry, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Varakuta Elena Yu., DM, Professor, Head of the Department of Human Anatomy with Course of Topography Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Mustafina Liliia R., DM, Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Koniaeva Anastasiia D., Student of the 4-year, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Logvinov Sergei V., DM, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Plotnikov Mark B., DBSc, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacology of Blood Circulation, GIPRM, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Gerasimov Alexandr V., DM, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Potapov Alexei V., DM, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Baitinger Nataliia N.**, e-mail: natalie_derkach@hotmail.com.