

Влияние п-тирозола на морфофункциональные изменения сосудов слизистой оболочки губы в условиях экспериментального стоматита

А.Д. Коняева¹, Н.Н. Байтингер¹, Е.Ю. Варакута¹, Л.Р. Мустафина¹,
С.В. Логвинов¹, А.В. Герасимов¹, А.В. Потапов¹, М.Б. Плотников²

¹ ФГОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга –

филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме. Введение. Неспецифическим патогенетическим звеном воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта является окислительный стресс, деструктивно влияющий на ее структуру и функцию. В связи с этим природные антиоксиданты, такие как п-тирозол, вызывают большой интерес у исследователей. Цель работы – изучение влияния п-тирозола на морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла губы при экспериментальном стоматите.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 72 крысах линии Вистар, у которых моделировали стоматит. Крыс поделили на четыре группы – контрольную (интактные животные) (n=18), с ожогом без лечения (n=18), с ожогом и последующей аппликацией п-тирозола (n=18), с ожогом и лечением (лидокаин + экстракт ромашки аптечной) (n=18).

Результаты. У животных с применением п-тирозола на 3-и, 7-е и 12-е сутки наблюдались наименьшие значения измененных сосудов, индекса перикапиллярной диффузии и индекса Керногана, а плотность неизмененных артериол, венул и капилляров была наибольшей. Выраженная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) выявлена у животных 3-й группы на 7-е и 12-е сутки и 4-й группы на 12-е.

Заключение. На фоне аппликации п-тирозола происходило усиление кровоснабжения в зоне репарации слизистой оболочки губы за счет увеличения плотности неизмененных микрососудов и, соответственно, объема крови, поступающей в область раны, а также из-за прорастания имеющихся в регионе сосудов и индуцирования неоангиогенеза.

Ключевые слова: п-тирозол, Родиола розовая, слизистая оболочка губы, ангиогенез, антиоксидант

Для корреспонденции: Анастасия Денисовна Коняева. E-mail: asyakonya95@gmail.com

Для цитирования: Коняева А.Д., Байтингер Н.Н., Варакута Е.Ю., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Герасимов А.В., Потапов А.В., Плотников М.Б. Влияние п-тирозола на морфофункциональные изменения сосудов слизистой оболочки губы в условиях экспериментального стоматита. Клин. эксп. морфология. 2024;13(1):42–49. DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.42-49.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 15.05.2023. Получена после рецензирования 29.05.2023. Принята в печать 20.06.2023

Exploring the effect of p-tyrosol on vascular morphofunctional changes in lip mucous membrane during experimental stomatitis

A.D. Koniaeva¹, N.N. Baitinger¹, E.Yu. Varakuta¹, L.R. Mustafina¹,
S.V. Logvinov¹, A.V. Gerasimov¹, A.V. Potapov¹, M.B. Plotnikov²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine – branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Abstract. Introduction. Oxidative stress is a non-specific pathogenetic link in inflammatory diseases of the oral mucosa, which has a destructive effect on its structure and function. In this regard, natural antioxidants such as (p-tyrosol) are of great interest to researchers. The purpose of this paper was to study the effect of p-tyrosol on the morphofunctional changes in the microcirculatory during experimental stomatitis.

Materials and methods. The experiment was carried out on 72 Wistar rats with experimental stomatitis. The animals were divided into four groups, each including 18 subjects: the control (intact rats; group 1),

with the burn and no treatment (group 2), with the burn and subsequent administration of p-tyrosol (group 3), and with the burn and subsequent administration of Lidocaine + Chamomile flower extract (group 4).

Results. The animals of group 3 had the smallest values of the altered vessels, the precapillary diffusion index and the Kernogan index on days 3, 7, and 12. On the contrary, the numerical density of the unchanged arterioles, venules, and capillaries was the greatest. VEGF expression was detected in group 3 on days 7 and 12, and in group 4, on day 12, thus indicating a more intense angiogenesis.

Conclusion. On the background of p-tyrosol administration, there is an increased blood supply in the treated area due to the following factors: a growing density of unchanged microvessels, the germination of the vessels in the treated area, and induced angiogenesis.

Keywords: p-tyrosol, *Rhodiola rosea*, mucous membrane of the lip, angiogenesis, antioxidant

Corresponding author: Anastasiia D. Koniaeva. E-mail: asyakonya95@gmail.com

For citation: Koniaeva A.D., Baitinger N.N., Varakuta E.Yu., Mustafina L.R., Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Potapov A.V., Plotnikov M.B. Exploring the effect of p-tyrosol on vascular morphofunctional changes in lip mucous membrane during experimental stomatitis. *Clin. exp. morphology*. 2024;13(1):42–49 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.42-49.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 15.05.2023. **Received in revised form** 29.05.2023. **Accepted** 20.06.2023.

Введение

Окислительный стресс – неспецифическое патогенетическое звено воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, деструктивно влияющее на ее структуру и функцию [1]. Антиоксидантная терапия способствует устойчивости организма против токсических внутриклеточных реакций, индуцированных свободными радикалами [2]. Синтетические антиоксиданты обладают целым рядом побочных эффектов, в связи с чем природные антиоксиданты вызывают большой интерес у исследователей [3]. Одним из представителей группы антиоксидантов природного происхождения является п-тирозол, выделенный из корневищ растений рода Родиола семейства Толстянковые [4]. Современные исследования выявили антиоксидантные, адаптогенные, антистрессовые, противомикробные, иммуномодулирующие и ангиомодулирующие свойства соединений, выделенных из растения Родиола розовая (*Rhodiola rosea*) [5].

Важную роль в процессе заживления ран играет сосудистая система, вокруг которой происходят регенераторные и гиперпластические процессы [6]. Тем не менее влияние антиоксиданта п-тирозола на изменения сосудов микроциркуляторного русла не было исследовано [7].

Цель работы – изучить влияние п-тирозола на морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла при экспериментальном стоматите.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 72 половозрелых крысах – самцах линии Вистар в возрасте 3 месяцев массой 250–300 граммов. Крысы были разделены на четыре группы: 1-я группа (n=18) – контрольная (интактные животные), 2-я группа (n=18) – контрольная, которой под внутримышечным наркозом препаратом золетил был смоделирован стоматит аппликацией 5% раствора гидроксида натрия (едкий натр) на 10 секунд в область губы на уровне нижних резцов, 3-я группа (n=18) – экспериментальная, ко-

торой аналогичным образом был смоделирован стоматит и проведена коррекция гелем для местного применения на основе п-тирозола (25 мг/г), растворенного в крахмальной слизи, 4-я группа (n=18) – экспериментальная, которой после моделирования стоматита проводили лечение гелем для местного применения на основе лидокаина + экстракта ромашки аптечной (*lidocaine + chamomillae recutitae floridis extract*) (20 мг + 185 мг/г). Гели наносили на очаг воспаления 3 раза в сутки в течение 12 дней. Забор материала для морфометрического исследования осуществляли на 3-и, 7-е и 12-е сутки эксперимента. Работу с экспериментальными животными проводили в соответствии с директивой Европейского парламента № 2010/63EU от 22.09.2010 «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Исследование одобрено локальным этическим комитетом от 27.03.2017, протокол № 5223/1. Животных выводили из эксперимента, помещая их в CO₂-камеру (ZOONLAB, Германия).

Проводку материала для гистологических препаратов выполняли по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. После приготовления серийных парафиновых срезов толщиной 4–6 мкм осуществляли их депарафинизацию, затем иммуногистохимическое окрашивание, для которого использовали кроличьи рекомбинантные поликлональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF A) изотипа IgG (Abcam, США).

Для морфометрического исследования структур слизистой оболочки использовали программу AxioVision Rel 4.8 фирмы Carl Zeiss (Carl Zeiss MicroImaging, Германия). На каждом гистологическом срезе изучали по 50 полей зрения в зоне ожога при помощи микроскопа (Leica Microsystems, Германия): объектив ×40 и ×90, окуляры ×10. В очаге поражения определяли плотность сосудов (количество подсчитываемых сосудов в 1 мм² среза) микроциркуляторного русла со сладжем или тромбозом и неизмененных микрососудов в 1 мм² среза; зону перикапиллярной диффузии (ЗПКД)

(площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) как соотношение среднего диаметра капилляров к их удельной площади, индекс Керногана (ИК) (показатель пропускной способности микроциркуляторного русла) как соотношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета. Интенсивность иммуногистохимической окраски оценивали по шкале, рекомендованной МакКарти: 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание [8, 9].

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для проверки статистических гипотез на характер распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При обработке полученных результатов использовали методы описательной и непараметрической статистики. Исследуемые параметры описывали как медиану и квартили, Me (Q1; Q3). При сравнении независимых выборок использовали критерий Краскала–Уоллиса с медианным тестом, для парных сравнений – кри-

терий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На 3-и сутки при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки губы во всех группах в месте щелочного ожога обнаруживались полное слущивание эпителиального пласта и некроз соединительной ткани до подслизистого слоя. Подслизистая основа была отечна, с очагами воспалительной инфильтрации вокруг раны. Микрососуды на периферии раневого дефекта характеризовались полнокровием с явлениями периваскулярной воспалительной инфильтрации, сочетающимся с гемодинамическими нарушениями в виде сладжа или тромбоза, что приводило к развитию ишемии (рис. 1 А). Количественный анализ плотности сосудов показал, что у животных с коррекцией п-тирозолом достоверно наблюдались наименьшие показатели измененных сосудов по сравнению с крысами 2-й и 4-й групп (табл.).

Таблица | Table

Морфометрическая характеристика микрососудов слизистой оболочки губы, M (Q₁; Q₃) |
Morphometric characteristics of the lip mucosa vessels, M (Q₁; Q₃)

Параметр Parameter	Сутки Days	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4	Контроль Control
Плотность измененных артериол Density of changed arterioles	3	5,3 (3,3; 5,6)*#	3,3 (3,1; 3,8)*&	4,9 (4,4; 5,1)*#	0
	7	3,9 (2,9; 4,1)*#	2,6 (2,5; 2,9)*&	3,38 (3,1; 4,1)*#	
	12	2,4 (2,2; 2,8)*#&	0&	1,9 (1,4; 2,3)*#	
Плотность неизмененных артериол Density of unchanged arterioles	3	31,2 (29,8; 33,4)*#&	54,4 (48,9; 56,4)*&	37,7 (32,4; 41,2)*#	65,3 (63,2; 65,6)
	7	33,3 (29,8; 35,3)*#	56,6 (51,3; 61,2)*&	39,8 (37,2; 41,2)*#	
	12	39,5 (37,4; 43,2)*#	67,2 (64,3; 71,2)&	42,3 (39,9; 45,3)*#	
Плотность измененных венул Density of changed venules	3	14,2 (10,1; 18,2)*#	10,4 (9,8; 12,2)*&	12,2 (10,1; 14,3)*#	0
	7	10,6 (9,9; 12,2)*#	5,6 (4,5; 6,1)*&	9,5 (9,1; 11,1)*#	
	12	6,5 (5,9; 7,1)*#&	0&	3,4 (3,2; 3,6)*#	
Плотность неизмененных венул Density of unchanged venules	3	51,4 (47,7; 53,3)*#	68,8 (64,3; 72,2)*&	54,4 (51,2; 62,3)*#	86,1 (85,0; 89,2)
	7	53,4 (45,2; 55,6)*#	76,6 (70,1; 81,2)*&	56,6 (51,2; 61,2)*#	
	12	55,1 (53,4; 61,3)*#&	88,2 (79,2; 93,5)&	63,8 (56,6; 68,2)*#	
Плотность открытых капилляров Density of open capillaries	3	110,2 (109,2; 121,2)*#	139,4 (133,4; 141,3)*&	119,2 (116,7; 131,4)*#	172,0 (161,9; 179,0)
	7	113,4 (107,4; 121,6)*#	145,6 (134,2; 149,2)*&	124,4 (119,4; 128,8)*#	
	12	116,5 (111,6; 124,3)*#&	175,7 (164,3; 178,3)&	132,3 (122,2; 136,5)*#	
Индекс Керногана Kernogan index	3	1,21 (1,17; 1,25)*#&	0,81 (0,77; 0,83)*&	1,05 (0,99; 1,11)*#	0,58 (0,49; 0,6)
	7	1,08 (0,96; 1,13)*#	0,72 (0,68; 0,77)*&	1,04 (0,97; 1,08)*#	
	12	0,86 (0,82; 0,88)*#&	0,6 (0,54; 0,62)&	0,71 (0,68; 0,73)*#	
Зона перикапиллярной диффузии Pericapillary diffusion zone	3	3,3 (3,31; 4,12)*#	4,9 (4,05; 5,56)*&	3,8 (3,3; 3,9)*#	6,1 (5,7; 6,3)
	7	4,3 (4,02; 4,5)*#	5,5 (5,2; 5,9)*#&	4,5 (4,23; 4,8)*#	
	12	4,8 (4,56; 5,46)*#	6,4 (5,7; 6,9)&	5,2 (4,9; 5,4)*#	

Статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * – от контрольной группы, # – от 3-й группы с п-тирозолом, & – от 4-й группы
Statistically significant ($p < 0,05$): * – from the control group, # – from group 3, & – from group 4

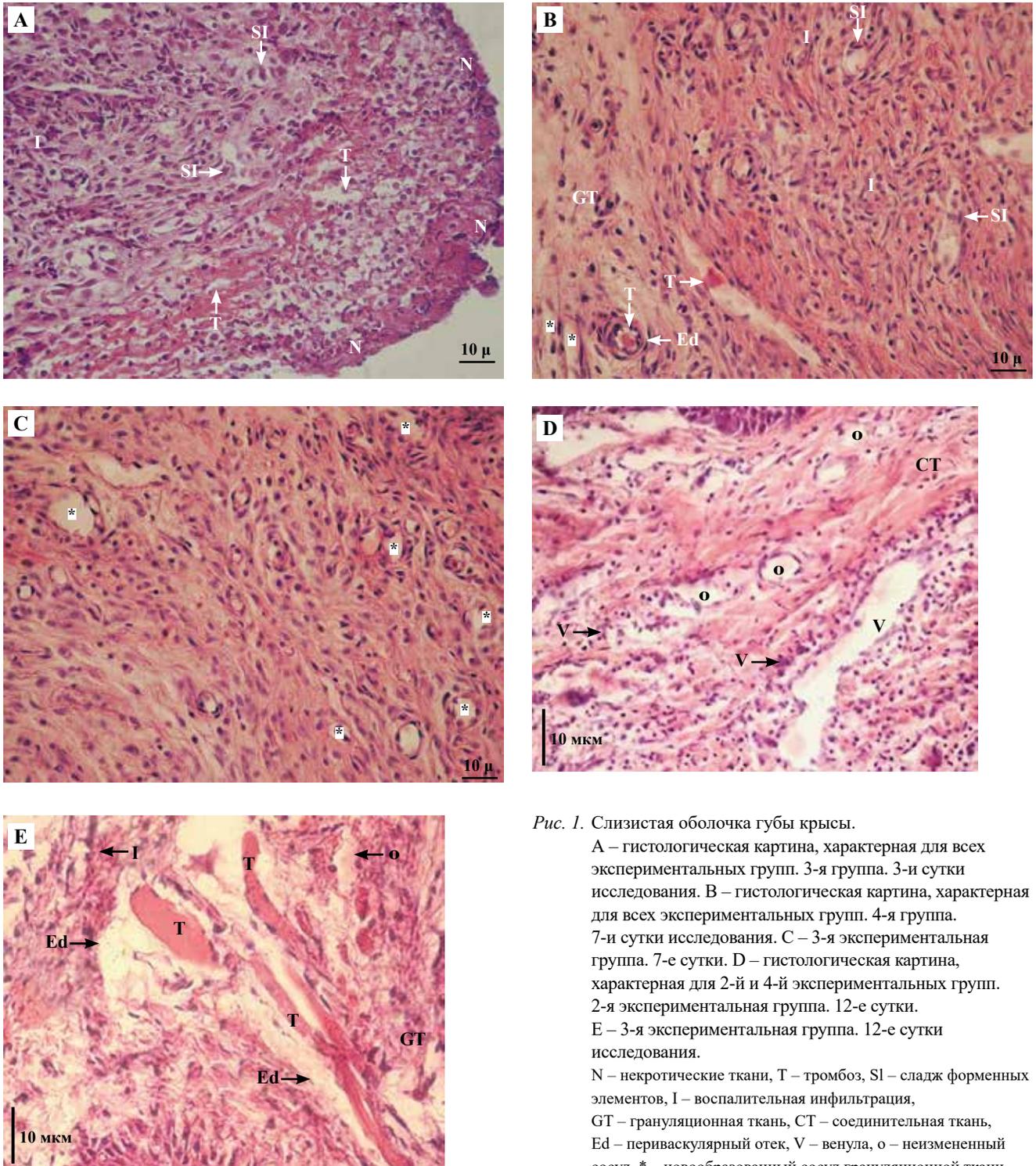


Рис. 1. Слизистая оболочка губы крысы.

А – гистологическая картина, характерная для всех экспериментальных групп. 3-я группа. 3-и сутки исследования. В – гистологическая картина, характерная для всех экспериментальных групп. 4-я группа. 7-и сутки исследования. С – 3-я экспериментальная группа. 7-е сутки. D – гистологическая картина, характерная для 2-й и 4-й экспериментальных групп. 2-я экспериментальная группа. 12-е сутки. E – 3-я экспериментальная группа. 12-е сутки исследования.
 N – некротические ткани, T – тромбоз, SI – сгусток форменных элементов, I – воспалительная инфильтрация, GT – грануляционная ткань, CT – соединительная ткань, Ed – периваскулярный отек, V – венула, o – неизменный сосуд, * – новообразованный сосуд грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. The mucous membrane of the rat lips.

A – histological picture characteristic of all experimental groups. Group 3. Day 3. B – histological picture characteristic of all experimental groups. Group 4. Day 7. C – Group 3. Day 7. D – histological picture characteristic of groups 2 and 4. Group 2. Day 12. E – Group 3. Day 12.
 N – necrotic tissues, T – thrombosis, SI – sludge of blood elements, I – inflammation infiltration, GT – granulation tissue, CT – connective tissue, Ed – perivascular edema, V – venule, o – unchanged vessel, * – newly formed vessel of granulation tissue. H&E stain, $\times 400$

В очаге поражения у группы животных с коррекцией п-тирозолом ЗПКД была в 1,3 раза ($p=0,035$) выше, чем у животных 4-й группы, и в 1,5 раза ($p=0,029$) больше, чем во 2-й группе, но при этом в 1,3 раза меньше, чем в группе контроля ($p=0,031$). Индекс Керногана достоверно был меньше – в 1,5 раза у животных 3-й группы по сравнению с таковым во 2-й группе ($p=0,015$) и в 1,3 раза, чем в 4-й.

На 7-е сутки у животных 3-й группы в подслизистой основе губы была умеренно выражена отечность с единичными очагами воспалительной инфильтрации вокруг раны. Микрососуды по большей части были расширенными и запустевшими, у крыс 2-й и 4-й групп вокруг раны выявлялась выраженная воспалительная инфильтрация, просвет большинства сосудов был резко сужен из-за периваскулярного отека, наблюдались явления тромбоза и сладжа (рис. 1 В). У животных 3-й группы в зоне ожога превалировало разрастание созревающей грануляционной соединительной ткани с новообразованными сосудами (рис. 1 С). У животных 4-й группы наблюдалось увеличение плотности измененных артериол и венул в 1,3 и 1,7 раза ($p=0,023$, $p=0,025$), соответственно, по сравнению с показателями животных 3-й группы. У животных 2-й группы значимо увеличивалась плотность измененных артериол и венул, в 1,5 и 1,9 раза ($p=0,044$, $p=0,043$), соответственно, по сравнению с аналогичным показателем животных 3-й группы. Плотность капилляров на периферии дефекта в 3-й группе была в 1,2 и 1,3 достоверно больше, чем в 4-й и 2-й группах ($p=0,033$, $p=0,022$), соответственно, но в 1,2 раза значимо меньше, чем в 1-й группе ($p=0,046$) (табл.).

Применение п-тирозола оказывало положительный эффект на состояние сосудов слизистой оболочки губы, что на уровне количественного анализа выражалось в увеличении плотности неизмененных артериол, венул и капилляров. Наблюдалось достоверное увеличение ЗПКД в 1,2 раза ($p=0,033$) и уменьшение ИК в 1,5 раза ($p=0,044$), соответственно, у животных 3-й группы по сравнению с животными, не получавшими лечение. При этом ЗПКД в 3-й группе достигала контрольных значений ($p=0,077$) (табл.).

Интенсивность реакции с антителами к VEGF на 7-е сутки во 2-й и 4-й группах была слабоположительной, в 3-й – умеренной (рис. 2 А, В).

К 12-м суткам эксперимента у животных 3-й группы в очаге поражения наблюдались активные процессы замещения грануляционной ткани на зрелую соединительную ткань с созреванием сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1 D), в то время как у крыс 2-й и 4-й групп обнаруживались обширные очаги грануляционной ткани (рис. 1 E).

У животных 2-й и 4-й групп сохранялись патологические изменения сосудов в виде сладжа и тромбоза по периферии от экспериментальной области (рис. 1). Так, плотность открытых артериол и венул у животных с коррекцией п-тирозолом была в 1,6 и 1,4 раза

($p=0,025$, $p=0,023$), соответственно, выше показателей 4-й группы и в 1,7 и 1,6 раза ($p=0,039$, $p=0,033$), соответственно, больше аналогичных показателей 2-й группы. Также в группе с коррекцией п-тирозолом наблюдались максимальные значения плотности капилляров, которая в 1,5 раза значимо превышала аналогичные значения во 2-й и 4-й группах – в 1,5 и 1,3 раза ($p=0,034$, $p=0,029$), соответственно (табл.).

Важно отметить, что показатели плотности неизмененных капилляров, измененных сосудов, ИК и ЗПКД в 3-й группе соответствовали показателям группы контроля ($p>0,05$), в то время как во 2-й и 4-й группах эти показатели по-прежнему имели достоверные отличия с интактной слизистой оболочкой ($p>0,05$) (табл.). Кроме того, в 3-й группе исчез периваскулярный отек, практически не обнаруживались очаги воспалительной инфильтрации вокруг сосудов.

Реакция с антителами к VEGF была умеренной у животных 2-й группы и сильной у крыс 3-й и 4-й групп (рис. 2 С, D).

Обсуждение

По результатам данного исследования выявлены следующие закономерности восстановления микроциркуляторного русла в условиях экспериментального стоматита. У животных 2-й и 4-й групп наблюдались выраженное снижение плотности неизмененных микрососудов и увеличение плотности артериол и венул с явлениями сладжа, тромбоза по сравнению с показателями животных 3-й группы, в которой все подсчитываемые показатели достигали контрольных значений на 12-е сутки исследования. Сохранение данных патологических изменений во 2-й и 4-й группах на момент окончания исследования свидетельствовало о нарушении микроциркуляции и, как следствие, об ишемии тканей в области раневой поверхности.

В нашей работе полнокровные сосуды с признаками сладжа и тромбоза, окруженные воспалительной инфильтрацией, обнаруживались преимущественно в группе без коррекции п-тирозолом, что соответствует данным уже опубликованных исследований, которые доказали наличие у вещества способности улучшать деформируемость эритроцитов и снижать агрегацию тромбоцитов, на фоне которой уменьшаются дистрофические и воспалительные изменения в слизистой оболочке губы [10–12]. Также известно, что ожоговая травма сопровождается появлением продуктов перекисного окисления липидов [13], п-тирозол, в свою очередь, обладает антиоксидантной активностью [5], что способствует стабилизации клеточных мембран эндотелиоцитов [14].

В очаге поражения у группы животных с коррекцией п-тирозолом наблюдалась положительная динамика восстановления косвенных показателей гемодинамики, таких как ЗПКД и ИК, которые к 12-м суткам полностью соответствовали значениям показателей

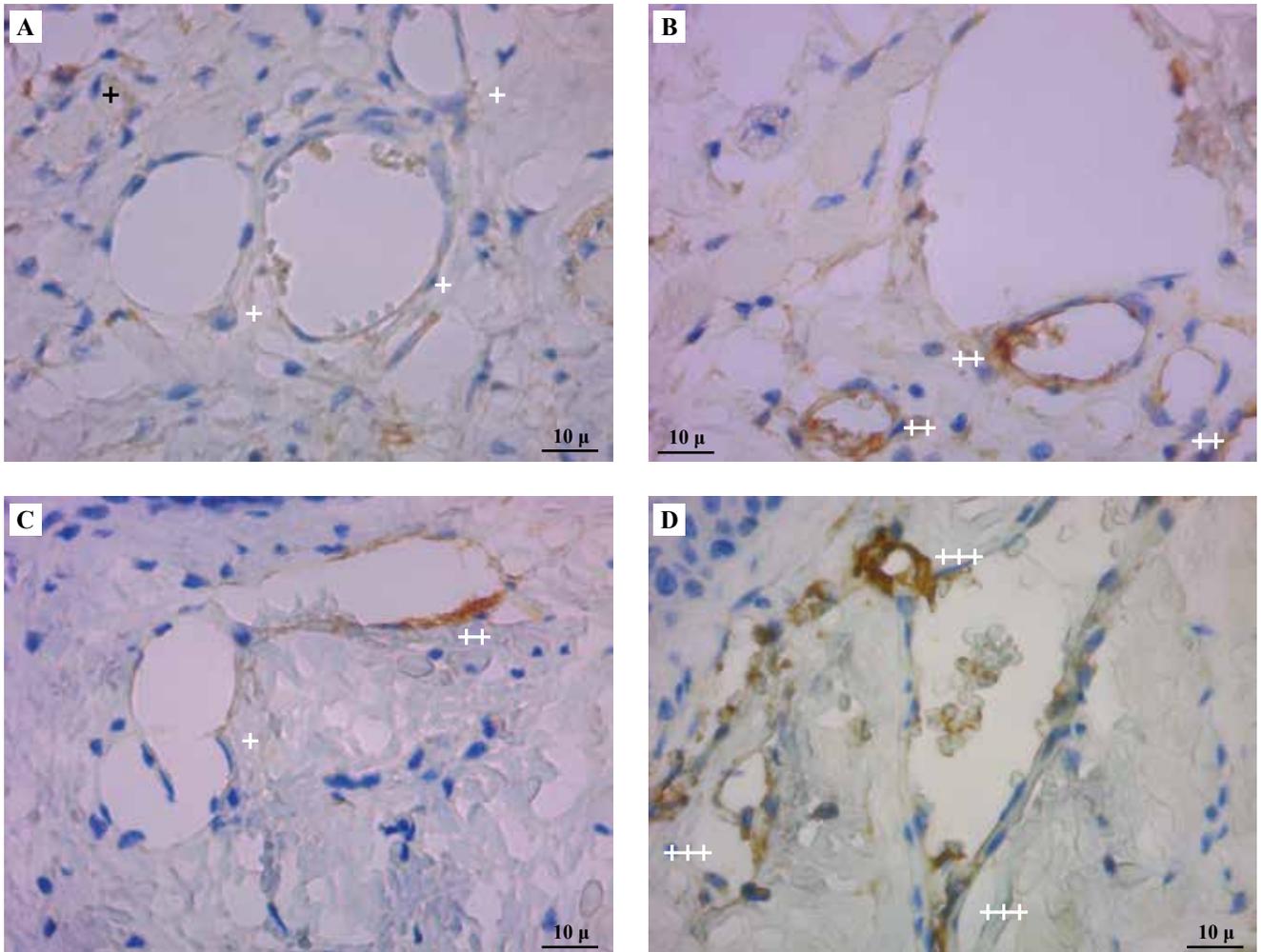


Рис. 2. Реакция на VEGF в эндотелиоцитах грануляционной ткани, докрасивание ядер гематоксилином.

А – картина, характерная для 2-й и 4-й групп. 2-я группа. 7-е сутки. В – 3-я группа. 7-е сутки.

С – 2-я группа. 12-е сутки. D – картина, характерная для 3-й и 4-й групп. 3-я группа. 12-е сутки.

+ – слабое окрашивание, ++ – умеренное окрашивание, +++ – сильное окрашивание, отражающие степень экспрессии VEGF, $\times 900$

Fig. 2. Reaction to VEGF in endothelial cells of granulation tissue, staining of nuclei with hematoxylin.

A – picture characteristic of groups 2 and 4. Group 2. Day 7. B – group 3. Day 7. C – group 2. Day 12.

D – picture characteristic of groups 3 and 4. Group 3. Day 12.

+ – weak staining, ++ – moderate staining, +++ – strong staining, reflecting the degree of VEGF expression, $\times 900$

интактных крыс в отличие от животных других экспериментальных групп, что свидетельствовало о более высокой микроциркуляции и, как следствие, лучшем кровоснабжении регенерируемой поверхности у крыс 3-й группы.

Патологические изменения в виде тромбоза и сладжа вызывают отежные явления в межклеточном пространстве и выраженный ацидоз, приводят к гипоксии тканей, которая на начальных этапах необходима для активации неоангиогенеза [15]. Основную роль в регуляции процессов пролиферации эндотелиоцитов и активации физиологического и патологического ангиогенеза играет VEGF [16]. Он экспрессируется как эндотелиоцитами, так и клетками воспалительной инфильтрации, особенно макрофагами [17].

Анализ экспрессии VEGF на 7-е сутки выявил слабopоложительную реакцию у животных 2-й и 4-й групп и умеренную у животных 3-й группы, а на 12-е сутки умеренную у животных в группе без коррекции и сильноположительную у крыс в группах с коррекцией п-тирозолом и лидокаином + экстракт ромашки аптечной. Следовательно, неоангиогенез более интенсивно протекал в группах с лечением, в частности п-тирозолом.

Выявленные на 3-и, 7-е и 12-е сутки наименьшие показатели плотности измененных сосудов, восстановление косвенных показателей гемодинамики, таких как ЗПкД и ИК, и положительная реакция на VEGF на 7-е и 12-е сутки у животных с коррекцией п-тирозолом, вероятно, объясняются его антиоксидантными свойствами.

Заключение

Выявлено, что использование п-тирозола на фоне экспериментального стоматита положительно влияет на сосудистый компонент слизистой оболочки, что проявляется в усилении кровоснабжения поврежденной области за счет увеличения плотности неизменных микрососудов, снижения плотности сосудов со сладжем, стазом и тромбозом и усиления неоангиогенеза, отражением которого являлось увеличение экспрессии VEGF.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Ю. Варакута, Н.Н. Байтингер, С.В. Логвинов, М.Б. Плотников.
Сбор и обработка материала – А.Д. Коняева, Н.Н. Байтингер.
Написание текста – А.Д. Коняева, Н.Н. Байтингер.
Редактирование – Е.Ю. Варакута, Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов, А.В. Герасимов, А.В. Потапов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.Yu. Varakuta, N.N. Baitinger, S.V. Logvinov, M.B. Plotnikov.
Collected the data and performed the analysis – A.D. Koniaeva, N.N. Baitinger.
Wrote the paper – A.D. Koniaeva, N.N. Baitinger.
Edited the manuscript – E.Yu. Varakuta, L.R. Mustafina, S.V. Logvinov, A.V. Gerasimov, A.V. Potapov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, DI Stasio D, Lucchese A, Contaldo M et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: an overview. *In Vivo*. 2019;33(2):289–96. DOI: 10.21873/in-vivo.11474.
2. Değer AN, Özyiğit F, Koçak FE, Bayhan Z, Zeren S, Arık Ö et al. Corrective effect of verbascoside on histomorphological differences and oxidative stress in colon mucosa of rats in which colon ischemia-reperfusion injury was induced. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(7):548–9. DOI: 10.5152/tjg.2021.19747.
3. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2020;20(1):16–26. DOI: 10.2174/1871526518666180628124323.
4. Sun L, Zhou R, Sui J, Liu Y. Simultaneous preparation of salidroside and p-tyrosol from *Rhodiola crenulata* by DIAION HP-20 macroporous resin chromatography combined with silica gel chromatography. *Molecules*. 2018;23(7):1602. DOI: 10.3390/molecules23071602.
5. Chernysheva GA, Smolyakova VI, Osipenko AN, Plotnikova TM, Plotnikov MB. Effect of p-tyrosol on the process of left-ventricular remodeling in the long period after myocardial infarction. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):17–20. DOI: 10.1007/s10517-022-05483-6.
6. Huang S, Hu Z, Wang P, Zhang Y, Cao X, Dong Y et al. Rat epidermal stem cells promote the angiogenesis of full-thickness wounds. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):344. DOI: 10.1186/s13287-020-01844-y.
7. Pu WL, Zhang MY, Bai RY, Sun LK, Li WH, Yu YL et al. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: a review. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109552. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109552.
8. Irawan C, Nufus H, Rachmadi L, Harimurti K, Munandar A, Yunus RE. The relationship of vascular endothelial growth factor and osteopontin expression with 3-year progression-free survival of locally advanced nasopharyngeal cancer patients treated with platinum-based chemoradiation. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2022;26(3):220–8. DOI: 10.5114/wo.2022.120698.
9. Ertugrul B, Akgun B, Artas G, Erol FS, Demir F. Evaluation of BMP-2, VEGF, and vitamin D receptor levels in the ligamentum flavum of patients with lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Turk Neurosurg*. 2022;32(1):91–6. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.33552-20.2.
10. Plotnikov MB, Plotnikova TM. Tyrosol as a neuroprotector: strong effects of a “weak” antioxidant. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):434–48. DOI: 10.2174/1570159X18666200507082311.
11. Байтингер Н.Н., Варакута Е.Ю., Мустафина Л.Р., Коняева А.Д., Логвинов С.В., Плотников М.Б. и др. Эффективность применения п-тирозола для стимулирования регенерации слизистой оболочки губы при экспериментальном стоматите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):16–24. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-16-24.
Baitinger NN, Varakuta EYu, Mustafina LR, Koniaeva AD, Logvinov SV, Plotnikov MB et al. Efficacy of p-tyrosol medication for regeneration stimulation of lip mucous membrane at experimental stomatitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):16–24 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-16-24.
12. Байтингер Н.Н., Варакута Е.Ю., Мустафина Л.Р., Коняева А.Д. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки губы при экспериментальном стоматите. *Морфология*. 2018;153(3):31. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35593174> (получено 11.05.2023).
Baitinger NN, Varakuta YeYu, Mustafina LR, Koniaeva AD. Morphological changes in the vessels of the microcirculatory bed of the lip mucous membrane in rats with experimental stomatitis. *Morphology*. 2018;153(3):31 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35593174> (accessed 11.05.2023).
13. Соболева М.Ю. Морфофункциональные особенности восстановления целостности кожи при термической травме. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(1):71–77. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-71-77.
Soboleva MYu. Morphofunctional features of the restoration of the integrity of the skin after thermal injury. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(1):71–77 (In Russ.). DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-71-77.
14. Байтингер Н.Н., Варакута Е.Ю., Мустафина Л.Р., Коняева А.Д. Изменения слизистой оболочки губы у крыс при экспериментальном стоматите под влиянием п-тирозола. *Морфология*. 2017;151(3):57. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=yepfkv> (получено 11.05.2023).
Baitinger NN, Varakuta YeYu, Mustafina LR, Koniaeva AD. Changes in lip mucous membrane in rats with experimental

- stomatitis treated with p-tyrosol. *Morphology*. 2017;151(3):57 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=yepfkw> (accessed 11.05.2023).
15. *Vempati P, Popel AS, MacGabhann F*. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(1):1–19. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.11.002.
 16. *Иванов И.А., Асатурова А.В., Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Мнихович М.В.* Роль патологического неоангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(2):28–34. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34.
 17. *Иванов И.А., Асатурова А.В., Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Мнихович М.В.* The role of pathological angiogenesis in endometrial polyp pathogenesis and abnormal uterine bleeding. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(2):28–34 (In Russ.). DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34.
 17. *Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б.* Клеточные механизмы безрубцового заживления кожи млекопитающих. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(2):5–11. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.
 - Shmakova TV, Kananykhina EYu, Bolshakova GB*. Cellular mechanisms of scarless wound healing in mammals. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(2):5–11 (In Russ.). DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-5-11.

Информация об авторах

Анастасия Денисовна Коняева – старший преподаватель кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии Сибирского государственного медицинского университета.

Наталья Николаевна Байтингер – ассистент кафедры стоматологии Сибирского государственного медицинского университета.

Елена Юрьевна Варакута – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии Сибирского государственного медицинского университета.

Лилия Рамильевна Мустафина – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета.

Сергей Валентинович Логвинов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета.

Александр Владимирович Герасимов – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета.

Алексей Валерьевич Потапов – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета.

Марк Борисович Плотников – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

Author information

Anastasiia D. Koniaeva – Assistant Professor, Human Anatomy Department with a course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9708-1948>

Natalia N. Baitinger – Teaching Assistant, Dentistry Department, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9267-0519>

Elena Yu. Varakuta – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Human Anatomy Department with a course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3173-5336>

Liliia R. Mustafina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Histology, Embryology and Cytology Department, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3526-7875>

Sergei V. Logvinov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Histology, Embryology and Cytology Department, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Alexander V. Gerasimov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Histology, Embryology and Cytology Department, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>

Alexey V. Potapov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Histology, Embryology and Cytology Department, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0468-3959>

Mark B. Plotnikov – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Circulatory Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine.

<https://orcid.org/0000-0002-0548-6586>