

ОЦЕНКА РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РИНИТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Бобокулова Дилобар Файзиллоевна

*Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, Бухарское
e-mail: boboqulova.dilobar@bsmi.uz*

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога имеет операционная травма. Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации мукоцилиарной системы, так как применение прижизненного морфологического исследования слизистой оболочки носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения патоморфологических изменений мукоцилиарной системы в динамике, оценки регенерации эпителия остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных.

Ключевые слова: Экспериментальных ринит, мукоцилиарной система, морфология.

Цель исследования: оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе.

Методы. Модель экспериментального ринита была разработана и апробирована на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Все животные были рандомизированы в две группы: экспериментальная группа 1 ($n=30$) крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 30$) контрольная, интактные животные. В ходе эксперимента в обеих группах для оценки динамики воспалительной реакции у крыс исследовали содержание СРБ в крови, оценивали лейкоформулу, проводили морфологическое исследование слизистой оболочки перегородки носа на 2, 5, 10-й дни после травмы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня

СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. Микроскопическая характеристика изменений слизистой оболочки носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на вторые сутки: на фоне очагов некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К пятым суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к десятым наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани появление недифференцированного регенерирующего эпителия.

Заключение. Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в слизистой оболочке перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно пролиферативные изменения.

Ключевые слова: травма, экспериментальный ринит, мукоцилиарная система, слизистая оболочка, воспаление

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление, возникающее в слизистой оболочке (СО) верхних дыхательных путей в ответ на воздействие разнообразных повреждающих факторов, является защитно-приспособительной реакцией организма, которая характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему (МЦС) полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога (ЛОР-практике) имеют патогенная флора, травма, в частности операционная, и химический фактор (длительное бесконтрольное воздействие медикаментозных препаратов на СО носа) [1–5].

Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации МЦС, так как применение прижизненного морфологического исследования СО носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения состояния МЦС остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных [6–10].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание, что в структуре факторов, вызывающих экспериментальный ринит, преобладает химический фактор с последующим введением патогенной флоры, что связано с тем, что одним из актуальных вопросов экспериментальной фармакологии в отношении дыхательной системы являются инфекционные (гнойные)

заболевания. Экспериментальные риносинуситы вызывались введением в носовую полость и околоносовые пазухи носа растворов формалина, нашатырного спирта, взвеси вирусов и бактерий [11–17].

Однако в связи с интенсивным развитием малоинвазивной хирургии актуальным остается вопрос изучения основных звеньев патогенеза нарушений регенерации МЦС носа при воспалительной реакции СО после оперативных вмешательств. На сегодня недостаточно изучен характер патоморфологических изменений СО в процессе заживления, а также основные причины нарушения репарации, способствующие стойкой морфологической трансформации СО [18–25]. На наш взгляд, оптимальным решением данной проблемы может стать разработка и использование методик экспериментального ринита у лабораторных животных.

Цель исследования — разработать и оценить модель экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, массой 250–300 г, полученных из вивария государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

Дизайн исследования

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование. Сравнивались две группы: экспериментальная группа ($n = 30$) крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и контрольная группа ($n = 30$), интактные животные. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Объем выборки

Было обследовано 70 крыс-самцов, из них 7 не соответствовали критериям включения. Оставшихся животных распределили на две группы: экспериментальная группа 1 ($n = 32$) — крысы, у которых выполнялось

моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 31$), контрольная, интактные животные. В экспериментальной группе 2 животных (из-за осложнений после наркоза) и 1 животное в контрольной группе (из-за нанесения себе случайной травмы) не закончили протокол исследования в полном объеме.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

В исследование включались только самцы крыс массой 250 ± 50 г в возрасте от 6 месяцев до года; без видимой патологии развития и признаков заболеваний.

Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения

Развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа.

Рандомизация: Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями, позволившими провести оценку разработанной модели экспериментального ринита, явились изменения лейкоформулы крови, С-реактивного белка (СРБ), морфологическая верификация воспалительной реакции СО на макро- и микропрепаратах носовой перегородки.

Экспериментальные процедуры

Травма СО полости носа наносилась под эфирным наркозом (из расчета 3–5 мл на 1 кг веса) через маску в смеси с атмосферным воздухом. Для травмирования СО полости носа использовали крючок из набора для микроскопических операций на ухе.

Инструмент вводили в каждую ноздрю на глубину до 1,5–1,8 см, развернув крючком к носовой перегородке, и производили линейный разрез на перегородке носа по ступательным движением кпереди.

Экспериментальное вмешательство на лабораторных животных проводилось в асептических условиях.

В ходе исследования проводился ежедневный внешний осмотр животных, регистрировались признаки ринита. Для подтверждения развития воспалительной реакции у животных контрольной и экспериментальной групп исследовали лейкоформулу и С-реактивный белок крови методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Для изучения морфологических изменений производился забой животных, забор СО носовой перегородки. Полученные

образцы фиксировали в 10% растворе формалина, осу ществляли проводку в спиртах с возрастающей концен- трацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематок- силином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа PrimoStar (CarlZeiss, ФРГ).

Забор крови, материала для гистоморфологического исследования проводили на 2, 5 и 10-е сутки. Подготовка и оценка микропрепаратов проводилась в течение двух недель.

Уход за животными и мониторинг

Наблюдение за состоянием животных после нанесения травмы носовой перегородки производилось в течение 10 дней. Во время проведения исследований животные имели свободный доступ к пище и воде. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, использу- емых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. животных эвтаназировали помещением в СО₂-камеру, в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе крыс при забое СО перегородки носа была розовая, без отека, влажная, покрыта прозрачным слизистым секретом (рис. 2).

При гистологическом исследовании также не отмечалось признаков ее воспаления, травмы: цельный реснитчатый эпителий на всем протяжении с четко визуализи- рованными реснитчатыми, базальными и бокаловидными клетками, базальной мембраной и собственной соединительнотканной пластинкой (рис. 3).

Непосредственно после нанесения травмы у крыс экспериментальной группы отмечалось кратковременное необильное носовое кровотечение. На 2-е сутки после травмы при забое в полости носа крыс отмечалось мутное геморрагическое отделяемое, сгустки крови, СО перегородки носа с кровоизлияниями, выраженной инъекцией сосудов, отека, покрыта геморрагическим экссудатом, определяется линейный дефект носовой перегородки (рис. 4).

На микропрепаратах определяется десквамация и некроз эпителия, кровоизлияния, утолщение субэпителиального слоя за счет отека и нейтрофильной инфильтрации (рис. 5). На вторые сутки после травмы в крови крыс отмечалось достоверное увеличение уровня СРБ — 0,67; 0,65/0,73 мг/дл в сравнении с контрольной группой — 0,35; 0,35/0,43 мг/дл, увеличение сегментоядерных нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов в лейкоформуле (табл.). Начиная с 3–4-х суток эксперимента у всех крыс в группе 1 наблюдались

симптомы острого ринита в виде выделения из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чихания, хрюканья носом, что сопровождалось периодическим расчесыванием носа.

На 5-й день эксперимента в полости носа крыс определялся вязкий слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка перегородки носа гиперемирована, отечна.

При микроскопическом исследовании на 5-й день нарастают воспалительные изменения: десквамация реснитчатого эпителия и инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами с примесью макрофагов отмечается на более обширных участках. Базальная мембрана отечна, наблюдается диффузное утолщение субэпителиального слоя за счет нейтрофильной инфильтрации клеток.

В крови крыс экспериментальной группы на 5-й день эксперимента продолжает нарастать уровень СРБ до 1,220; 1,150/1,230 мг/дл ($p < 0,05$). Также отмечается повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов до 7; 7/7%, сохраняется повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов (42; 39/44%) в сравнении с контрольной группой 33; 32/33%, отмечается снижение лимфоцитов до 45; 40/47% (контроль — 59,5; 55/60%).

К 10-му дню у крыс после травмы дефект на перегородке носа за счет уменьшения отека выглядит более четко, слизистая оболочка в сравнении со 2-м днем более бледная, дефект очищается от детрита. Отделяемое из носа слизистого или слизисто-гнойного характера.

На микропрепаратах отмечаются признаки пролиферации (участки недифференцированного регенерирующего эпителия) на фоне субэпителиальной воспалительной инфильтрации нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. Базальная мембрана отечна, отмечается полнокровие сосудов.

В крови крыс экспериментальной группы 1 на 10-й день сохраняются признаки воспалительного процесса: повышен уровень СРБ (1,900; 0,457/4,325 мг/дл), сдвиг лейкоформулы влево: повышен уровень палочкоядерных нейтрофилов — 4; 2/6% (в контрольной группе — 1,5; 1/2%), статистически значимо в сравнении с 5-м днем эксперимента продолжается повышение сегментоядерных нейтрофилов до 54; 48/56%.

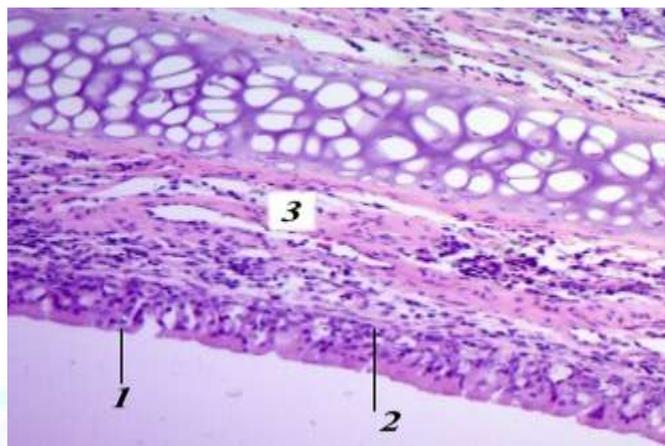


Рис. 1. Микропрепарат носовой перегородки у крысы контрольной группы, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция; увеличение $\times 100$: 1 — реснитчатый эпителий; 2 — базальная мембрана; 3 — собственная соединительнотканная пластинка.

Таблица. Показатели крови у крыс

Параметр	Группа 1 (экспериментальная) $n = 30$			Группа 2 (контрольная) $n = 30$		
	Сроки выведения из эксперимента (дни)					
	2-й	5-й	10-й	2-й	5-й	10-й
	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%
СРБ (мг/дл)	0,67 5; 0,65 3/0,734*#	1,22 0; 1,15 0/1,230*#	1,90 0; 0,45 7/4,325*#	0,35 1; 0,34 5/0,426*	0,37 0; 0,34 5/0,426*	0,353; 0,236/ 0,431*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2; 2/4#	7; 7/7* #☀	4; 2/6* ☀	1,5; 1/2	2; 1/2*	1,5; 1/2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	41; 33/4 2*#	42; 39/4 4*☀	54; 48/5 6*#☀	33,5; 33/3 6*	33; 32/3 3*	33; 32/3 *
Эозинофилы, %	1; 1/2	2; 1/3	2; 2/2	2; 1/2	2; 1/2	2; 2/3
Лимфоцит	51;	45;	37,5;	60;	59,5;	60;

Ы, %	49/6	40/4	29/4	55/6	55/6	57/60
	0*#	7*#	5*#	0*	0*	*
Моноциты, %	4; 3/6	4,5; 3/8	2,5; 2/6	4; 3/5	5; 4/8	4,5; 4/5

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. На макро- и микропрепаратах СО носовой перегородки на 2-е, 5-е сутки после травмы регистрируется выраженная воспалительная реакция.

Ограничения исследования Ограничения исследования определены форматом эксперимента (мелкие лабораторные животные, модель посттравматического ринита, сроки выведения из эксперимента), что следует учитывать при воспроизведении аналогичных исследований для разработки методов лечения повреждения СО.

Обобщаемость / экстраполяция

На сегодня актуально изучение характера патоморфологических воспалительных изменений СО после хирургических вмешательств в полости носа, причины нарушения ее регенерации. Полученные нами экспериментальные данные коррелируют с результатами, полученными другими авторами при моделировании экспериментальных ринитов у лабораторных животных: на 2-е сутки отек и инфильтрация нейтрофилами субэпителиального слоя, появление на 5-й день инфильтрации СО моноцитами [19, 20]. На 10-е сутки нами установлено появление недифференцированного регенерирующего эпителия, в то время как те же авторы отмечают формирование грануляционной ткани уже с 5-го дня, с 10-го дня начало регенерации бокаловидных и мерцательных клеток. Недостатком моделей воспаления СО после применения химических веществ, по нашему мнению, является ее ожог, приводящий к сильным деструктивным изменениям, что не позволяет адекватно оценивать репаративные функции СО.

Данная разработанная модель экспериментального ринита у лабораторной крысы позволяет получить объективную характеристику последовательности функциональных и структурных нарушений на всех стадиях воспалительного процесса СО полости носа после хирургической травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в СО перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные процессы.

Микроскопическая характеристика изменений СО носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на 2-е сутки: на фоне очагов некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К 5-м суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к 10-м наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани появление недифференцированного регенерирующего эпителия.

Предложенная нами экспериментальная модель ринита у крыс легко воспроизводима, патоморфологически верифицирована, дает возможность динамического наблюдения за состоянием МЦС после хирургического вмешательства, позволяет оценить эффективность терапевтического воздействия на регенерацию СО носовой полости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит предотвратимое заболевание. *Медицинский Совет*. 2019; (20): 27–30. [Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis medicamentosa preventable disease. *Medical Council*. 2019; (20): 27–30 (In Russ.)].
2. Свистушкин В.М., Щенникова Е.С., Синьков Э.В., Соболев В.П. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом. *Медицинский Совет*. 2020; 6: 127–131.
3. Вязников Д.А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2018; 1: 38–40
4. Beule A.G. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010; 9: Doc07.
5. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82(3): 84–90. Nosulia E.V. Medically-induced rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017; 82(3): 84–90

6. Lux C.A., Douglas R.G., Cho Do-Y., Taylor M.W., Biswas K. Animal models for inflammatory mucosal disease and their potential for studying the microbiome in chronic rhinosinusitis. *Rhinology Online*. 2019; 2: 69–80.
7. Girkin J., Maltby S., Singanayagam A., Bartlett N., Mallia P. *In vivo experimental models of infection and disease*. In: Bartlett N., Wark P., Knight D. *Rhinovirus Infections. Rethinking the Impact on Human Health and Disease*. 2019; 195–238.
8. Al-Sayed A.A., Agu R.U., Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: A review of the literature. *Laryngoscope. Investig. Otolaryngol*. 2017; 2(6): 398–409.
9. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85(3): 75–82. [Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020; 85(3): 75–82
10. Крижна С.І., Київська Ю.О., Козар В.В. Стан імунологічної резистентності в умовах експериментального бактеріального риніту та його фармакологічної корекції. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2018; 2(1(143)): 137–140.
11. Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E., Ratz J.D., Briscoe M.P. Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol*. 2006; 96(2): 263–277; quiz 277–278, 315.
12. Xu J., Zhang Q., Li Z., Gao Y., Pang Z., Wu Y., Li G., Lu D., Zhang L., Li D. Astragalus Polysaccharides Attenuate Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and NOD2-Mediated NF-κB Activation. *J. Med. Food*. 2021; 24(1): 1–9. DOI: 10.1089/jmf.2020.4750
13. Altuntaş E., Yener G., Doğan R., Aksoy F., Şerif Aydın M., Karataş E. Effects of a Thermosensitive In Situ Gel Containing Mometasone Furoate on a Rat Allergic Rhinitis Model. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2018; 32(3): 132–138. DOI: 10.1177/1945892418764951
14. Chen S., Chen G., Shu S., Xu Y., Ma X. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats. *R. Soc. Open. Sci*. 2019; 6(2): 181081. DOI: 10.1098/rsos.181081
15. Köse Ş., Tatlı Kış T., Diniz G., Akbulut İ., Gölserin B., Yılmaz C., Özyazıcı M., Arıcı M., Yurdasiper A., Yılmaz O. A New Experimental Allergic Rhinitis Model in Mice. *İzmir. Dr. Behçet. Uz. Çocuk. Hast. Dergisi*. 2021; 11(3): 233–239. DOI: 10.5222/buchd.2021.86658
16. Du Q., Wang R. Effects of Biminkang mixture on AQP5 level in allergic rhinitis rats. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 692(3): 032118. DOI: 10.1088/1755-1315/692/3/032118
17. Liu Z., Yang X., Liu X., Mu Y., Wang L., Song X., Zhang H. Analysis of expression of ILC2 cells in nasal mucosa based on animal model of allergic

- bacterial infection rhinitis. *J. Infect. Public. Health.* 2021; 14(1): 77–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.09.010
- 18.Selvarajah J., Saim A.B., BtHjIdrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 480. DOI: 10.3390/ijms21020480
- 19.Čoma M., Fröhlichová L., Urban L., Zajíček R., Urban T., Szabo P., Novák Š., Fetissova V., Dvořánková B., Smetana K. Jr, Gál P. Molecular Changes Underlying Hypertrophic Scarring Following Burns Involve Specific Deregulations at All Wound Healing Stages (Inflammation, Proliferation and Maturation). *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(2): 897. DOI: 10.3390/ijms22020897
- 20.Khalmuratova R., Jeon S.Y., Kim D.W., Kim J.P., Ahn S.K., Park J.J., Hur D.G. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009; 23(6): e33–37. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3390
- 21.El-Anwar M.W., Abdelmonem S., Abdelsameea A.A., AlShawadfy M., El-Kashishy K. The Effect of Propolis in Healing Injured Nasal Mucosa: An Experimental Study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 20(3): 222–225. DOI: 10.1055/s-0036-1579664
- 22.Choi K.Y., Cho S.W., Choi J.J., Zhang Y.L., Kim D.W., Han D.H.,
- 23.Kim H.J., Kim D.Y., Rhee C.S., Won T.B. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 3(1): 17–23. DOI: 10.1016/j. wjorl.2017.02.004
- 24.Kavaz E., Kurnaz S.Ç., Güvenç D., Yarım M., Aksoy A. Effects of Oral Propolis on Mucosal Wound Healing after Endoscopic Nasal Surgery in a Rabbit Model. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 57(2): 68–74. DOI: 10.5152/tao.2019.4164
- 25.Ceylan S.M., Uysal E., Sokucu M., Sezgin E., Kanmaz M.A., Yurtseven D.G., Bilal N. The Effects of Halofuginone on Wound Healing in the Rat Nasal Mucosa. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34(1): 9–15. DOI: 10.1177/1945892419866312
- 26.Çakan D., Uşaklıoğlu S. The effect of locally administered phenytoin on wound healing in an experimental nasal septal perforation animal model. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 279(7): 3511–3517.