

А. С. Ластовка, Е. А. Лабонарская

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТВЕРДОГО НЁБА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Рассмотрен вопрос выбора оптимального лабораторного животного для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба. Установлено, что оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик. Разработана и описана методика операции моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба. Для эксперимента в качестве моделей использовали 10 кроликов породы «Шиншила». Моделирование раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба выполняли под общим обезболиванием путем формирования двух симметричных дефектов слизистой оболочки твердого неба на всю толщину до кости заданной геометрической формы и заданных размеров с использованием модифицированного ручного инструмента. Разработанный метод моделирования одинаковых раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба позволяет изучать течение раневого процесса при использовании различных методов лечения в идентичных условиях на одном животном и провести объективную математическую оценку процесса заживления раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

Ключевые слова: моделирование раневых дефектов, дефекты слизистой оболочки твердого неба, лабораторные животные, экспериментальная модель.

A. S. Lastovka, E. A. Labonarskaya

MODELING OF WOUND DEFECTS OF THE MUCOSA OF THE HARD PALATE IN THE EXPERIMENT

The issue of choosing the optimal laboratory animal for modeling wound defects of the mucous membrane of the hard palate is considered. It has been established that the rabbit is the optimal laboratory animal for experimental modeling of wound defects in the mucous membrane of the hard palate. A technique for the operation of modeling wound defects of the mucous membrane of the hard palate has been developed and described. For the experiment, 10 Chinshila rabbits were used as models. Modeling of wound defects of the mucous membrane of the hard palate was performed under general anesthesia by the formation of two symmetrical defects of the mucous membrane of the hard palate for the entire thickness to the bone of a given geometric shape and specified dimensions using a modified manual instrument. The developed method for simulating the same wound defects of the mucous membrane of the hard palate makes it possible to study the course of the wound process using different methods of treatment in identical conditions on one animal and to conduct an objective mathematical assessment of the healing process of wound surfaces in a comparative aspect.

Key words: modeling of wound defects, defects of the mucous membrane of the hard palate, laboratory animals, experimental model.

Проблема лечения раневых дефектов мягких тканей, особенно ран, заживающих вторичным натяжением, не теряет своей актуальности и на сегодняшний день. Современные исследования направлены на изучение особенностей регенерации поврежденных тканей, поиск оптимальных способов закрытия раневого дефекта и ускорения течения раневого процесса. Несостоятельность традиционных методов лечения ра-

невых дефектов слизистой оболочки твердого неба, заживающих вторичным натяжением, по мнению ряда авторов, обусловлена дискомфортом и болезненностью для пациента, возможностью развития осложнений в виде бактериального инфицирования, кровотечения и формирования послеоперационных рубцов [1, 2].

Для исследования процессов заживления с применением различных методов лечения используют

моделирование патологического процесса у экспериментальных животных, которое дает возможность оценить эффективность такого лечения в сравнительном аспекте [1–6].

Успешное решение задач эксперимента во многом зависит от правильного выбора лабораторного животного, а также от адекватной методики моделирования изучаемого патологического процесса [7–9].

В современной специальной литературе описывается моделирование раны на небе мелких видов животных: собак [3], крыс [4–6], морских свинок и кроликов [2].

Выбор вида животного в большинстве случаев определяется следующими критериями [10]:

- анатомическое, физиологическое и генетическое сходство с людьми;
- удобством работы с животным (отсутствие агрессивности, удобный доступ к изучаемой области, простота ухода за животным);
- легкий подбор особей одной породы;
- быстрое воспроизводство потомства.

Для переноса экспериментальных данных с модели (имитатора) на человека необходимо соблюдение принципа воспроизводимости, т. е. схождения морфофизиологических характеристик у человека и выбранного животного, подобие симптомов моделируемого процесса [7].

Так согласно литературным данным слизистая оболочка полости рта собаки имеет наибольшее гистологическое и физиологическое сходство с тканями человека и может применяться в качестве экспериментальной модели [11], эпителий кролика – является промежуточным вариантом [13], образцы тканей слизистой оболочки крысы, морской свинки имеют скромное или ограниченное гистологическое сходство с тканями человека [11, 12].

Согласно литературным данным часть исследователей моделирует один раневой дефект на слизистой оболочке твердого неба у экспериментального животного с определенным методом лечения и выделяет несколько групп животных для сравнительной характеристики методик [3–6]. Другие авторы прибегают к моделированию нескольких ран с различными методами лечения у одного и того же животного, имеющего большую площадь твердого неба [2, 14], тем самым достигают идентичных условий и сокращают количество использованных животных в эксперименте.

Цель: Выбрать оптимальное экспериментальное животное для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба и разработать методику операции, дающую возможность проведения объективной оценки эффективности лечения различными методами в сравнительном аспекте.

Методы исследования

Исследование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета в стандартных усло-

виях вивария. При проведении экспериментальных исследований руководствовались инструкцией Министерства здравоохранения Республики

Беларусь 1.11.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; методическими указаниями «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); ТПК 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» (утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г.).

В результате проведенного анализа, в качестве экспериментального лабораторного животного для моделирования раневых дефектов твердого неба был выбран кролик. Экспериментальную группу составили 10 кроликов породы «Шиншилла», массой 3500 ± 500 г. Перед проведением эксперимента оценивали внешний вид животного и поведение, физиологическую окраску видимых слизистых оболочек, проводили контрольное взвешивание.

При построении предложенной нами модели эксперимента мы опирались на анализ литературы, описывающий моделирование раны в области твердого неба у мелких видов животных [2, 14], и соблюдение принципа уменьшения по концепции «трех R» (использование минимального количества животных) [7].

Предложенный способ моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба проводился под общим обезболиванием (30 мг/кг тиопентал натрия, внутривенно) путем формирования двух симметричных дефектов слизистой оболочки твердого неба на всю толщину до кости округлой формы с использованием модифицированного ручного инструмента (патент на полезную модель Республики Беларусь № 12867 от 01.02.2022).

Данное устройство представляет собой инструмент, выполненный из стальной трубчатой заготовки «Г» образной формы, на медиальном конце, которого имеется отверстие для размещения пальца экспериментатора (1), а на дистальном конце содержится рабочая часть с круговой режущей кромкой (2), предназначен для моделирования экспериментальной раны на слизистой оболочке свода твердого неба у лабораторного животного (рис. 1).

Методика моделирования заключается в следующем: после стандартной обработки операционного поля устройство (1) надеваем на палец экспериментатора, вводим в открытую ротовую полость экспериментального животного, рабочую часть (2) с круговой режущей кромкой подносим к слизистой оболочке в месте предполагаемой раны; установив инструмент в заданную анатомо-топографическую зону, экспериментатор пальцем надавливает на рабочую часть (2) инструмента с круговой режущей кромкой и перфорирует слизисто-надкостничный лоскут на всю глубину до кости по всему периметру режущей кромки

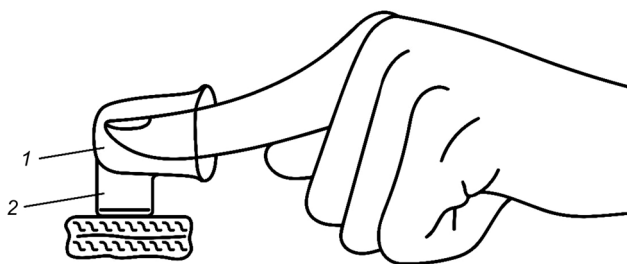


Рис. 1. Устройство для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба у лабораторного животного

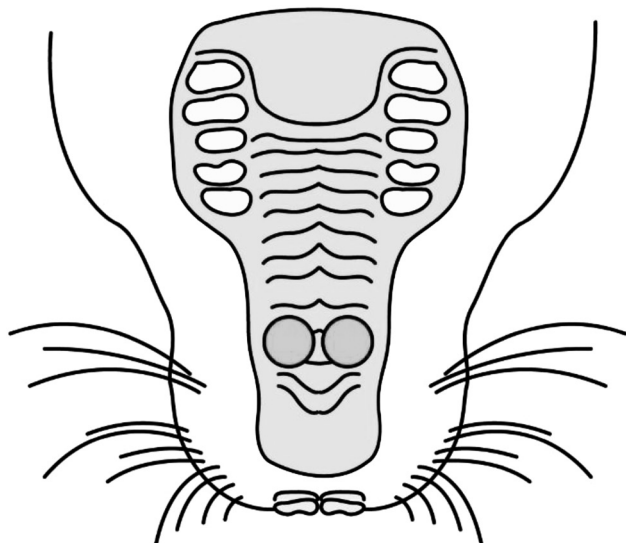


Рис. 2. Созданные идентичные раневые дефекты слизистой оболочки твердого неба

равномерно; далее инструмент осторожно извлекаем из полости рта, с помощью прямого распатора удаляем образовавшийся сегмент слизистой оболочки.

Таким образом, получаем два идентичных раневых дефекта заданной геометрической формы и заданных размеров (рис. 2). Моделирование двух одинаковых раневых дефектов проводилось с целью возможности дальнейшего изучения течения раневого процесса при использовании различных методов лечения на одном животном.

Животные содержались в соответствии с нормативами индивидуального размещения [15]. При динами-

ческом наблюдении отмечалось заживление раневых дефектов вторичным натяжением у всех экспериментальных животных на 18–21 сутки с момента операции с формированием грубых послеоперационных рубцов.

Результаты

В таблице 1 представлена полученная нами сравнительная характеристика различных видов животных, используемых для экспериментального моделирования раневых дефектов на твердом небе.

В результате проведенного анализа мы пришли к выводу, что оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик. Данный вид мелких лабораторных животных доступен для эксперимента, т. к. имеет относительно небольшую стоимость и легкий подбор идентичных особей одной породы; обладает большой площадью твердого неба, по сравнению с другими грызунами, что позволяет моделировать нескольких ран с различными методами лечения у одного и того же животного; соответствует принципу воспроизводимости, т. к. имеет высокое анатомическое и гистологическое сходство с тканями человека.

Предложенный нами метод моделирования позволяет сформировать относительно одинаковые раневые дефекты на слизистой оболочке твердого неба экспериментального животного заданной геометрической формы и заданных размеров. И предполагает сохранность анатомической целостности небного шва, что обеспечивает относительную изоляцию раневых дефектов друг от друга и исключает взаимное влияние на процесс заживления операционных ран.

Это достигается путем использования оригинального устройства, конструкция которого дает возможность четко позиционировать расположение экспериментальных ран в зоне ограниченного операционного поля полости рта лабораторного животного, что позволяет моделировать раны с четкими контурами и одинаковым диаметром, снижает риск возникновения травмы окружающих тканей и послеоперационных осложнений (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика животных, используемых для экспериментального моделирования раневых дефектов на твердом небе

Вид животного	Крысы	Морские свинки	Кролики	Собаки
Преимущества	Быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы	Быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы	Относительно быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы. Высокое гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека	Высокое гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека
Недостатки	Ограниченное гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека. Неудобством работы с животным (Маленький объем ротовой полости)	Ограниченное гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека. Неудобством работы с животным (Маленький объем ротовой полости)	Сложное анатомическое строение: поверхностное расположение крупных сосудов, тонкостенное строение костей лицевого скелета	Длительное воспроизводство потомства. Трудность подобрать особей одной породы

Моделирование двух идентичных раневых дефектов дает возможность изучения течения раневого процесса при использовании различных методов лечения в одинаковых условиях на одном животном, а заданная геометрическая форма и заданные размеры этих дефектов позволяют провести математический расчет и объективизировать мониторинг регенерации раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

Выводы

1. Оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик.

2. Предложенный метод моделирования позволяет сформировать относительно одинаковые раневые дефекты заданной геометрической формы и размера на слизистой оболочке твердого неба экспериментального животного.

3. Сохранность анатомической целостности нёбно-го шва обеспечивает относительную изоляцию раневых дефектов друг от друга и исключает взаимное влияние на процесс заживления операционных ран.

4. Разработанный нами способ моделирования двух одинаковых раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба позволяет изучать течение раневого процесса при использовании различных методов лечения в идентичных условиях на одном животном и провести объективную математическую оценку процесса заживления раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

Литература

1. *Palatal wound healing using a xenogeneic collagen matrix – histological outcomes of a randomized controlled clinical trial* / D. S. Thoma [et al.] // J Clin Periodontol. – 2016. – P. 1124–1131.
2. *Полимерная фосфолипидная матрица для закрытия открытых ран на слизистой оболочке полости рта* / Д. А. Рябова, [и др.]. – М.: СТМ, 2016. – Т. 8, № 1. – С. 55–63.
3. *Bishara, S. E. Effects of a fibrin-sealant wound dressing on the healing of full-thickness wounds of the hard palate: preliminary report* / S. E. Bishara, D. L. Zeitler, C. R. Kremenak // Cleft Palate J. – 1986. – Vol. 23(2). – P. 144–152.
4. *Naofumi, Tamaki. Hydrogen-Rich Water Intake Accelerates Oral Palatal Wound Healing via Activation of the Nrf2/Antioxidant Defense Pathways in a Rat Model* / Naofumi Tamaki, Rita Cristina Orihuela-Campos, Makoto Fukui, Hiro-O Ito // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2016. – Art. 5679040.
5. *Yang, L. Social isolation impairs oral palatal wound healing in sprague-dawley rats: a role for miR-29 and miR-203 via VEGF suppression* / L. Yang, C. G. Engeland, B. Cheng. – USA: PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 8. – Art. ID e72359.
6. *Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF-beta and VEGF production* / Y. J. Kim [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 456–463.
7. *Экспериментальное моделирование в современной раневой баллистике* / А. В. Денисов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 2 (62). – С. 144–149.
8. *Engineered in vitro disease models* / Kambez H. Benam [et al.] // Annu. Rev. Pathol. – 2015. – № 10. – P. 195–262.
9. *Tissue-engineered disease models* / Published online: Nat. Biomed. Eng. – 2018. – № 12. – P. 879–880.
10. *Bryda, E. C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research* / E. C. Bryda. – St. Louis. MO: Mo. Med. – 2013. – Vol. 110(3). – P. 207–211.

11. *Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models* / Guoliang Sa [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 81. – P. 10–17.
12. *Dannan, A. Animal Models in Periodontal Research: A Mini-Review of the Literature* / A. Dannan, F. Alkattan // The Internet Journal of Veterinary Medicine. – 2007. – Vol. 5, № 1.
13. *Significantly different proliferative potential of oral mucosal epithelial cells between six animal species* / M. Kondo [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2014. – Vol. 102. – P. 1829–1837.
14. *Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs* / S. H. Kim [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 239–243.
15. *Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев): приняты постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 31.10.2006 г. № 131.* – Минск: М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2006. – 2 с.

References

1. *Palatal wound healing using a xenogeneic collagen matrix – histological outcomes of a randomized controlled clinical trial* / D. S. Thoma [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2016. – P. 1124–1131.
2. *Polimernaya fosfolipidnaya matricza dlya zakry`tya otkry`ty`kh ran na slizistoy obolochke polosti rta* / D. A. Ryabova [et al.]. – М.: СТМ, 2016. – Т. 8, № 1. – С. 55–63.
3. *Bishara, S. E. Effects of a fibrin-sealant wound dressing on the healing of full-thickness wounds of the hard palate: preliminary report* / S. E. Bishara, D. L. Zeitler, C. R. Kremenak // Cleft Palate J. – 1986. – Vol. 23(2). – P. 144–152.
4. *Naofumi Tamaki Hydrogen-Rich Water Intake Accelerates Oral Palatal Wound Healing via Activation of the Nrf2/Antioxidant Defense Pathways in a Rat Model* / Naofumi Tamaki, Rita Cristina Orihuela-Campos, Makoto Fukui, Hiro-O Ito // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2016. – Art. 5679040.
5. *Yang, L. Social isolation impairs oral palatal wound healing in sprague-dawley rats: a role for miR-29 and miR-203 via VEGF suppression* / L. Yang, C. G. Engeland, B. Cheng. – USA: PLoS ONE, 2013. – Vol. 8, № 8. – Art. ID e72359.
6. *Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF-beta and VEGF production* / Y. J. Kim [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 456–463.
7. *E`ksperimental`noe modelirovanie v sovremennoj ranевой ballistike* / A. V. Denisov [et al.] // Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. – 2018. – № 2 (62). – С. 144–149.
8. *Engineered in vitro disease models* / Kambez H. Benam [et al.] // Annu. Rev. Pathol. – 2015. – Vol. 10. – P. 195–262.
9. *Tissue-engineered disease models* / Published online: Nat. Biomed. Eng. – 2018. – Vol. 12. – P. 879–880.
10. *Bryda, E. C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research* / E. C. Bryda. – St. Louis. MO: Mo. Med., 2013. – Vol. 110(3). – P. 207–211.
11. *Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models* / Guoliang Sa [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 81. – P. 10–17.
12. *Dannan, A. Animal Models in Periodontal Research: A Mini-Review of the Literature* / A. Dannan, F. Alkattan // The Internet Journal of Veterinary Medicine. – 2007. – Vol. 5, № 1.
13. *Significantly different proliferative potential of oral mucosal epithelial cells between six animal species* / M. Kondo [et al.] // Published online: J. Biomed. Mater. Res. – 2014. – Vol. 102. – P. 1829–1837.
14. *Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs* / S. H. Kim [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 239–243.
15. *Sanitarny`e pravila i normy` 2.1.2.12-18-2006 «Ustrojstvo, oborudovanie i sodержanie e`ksperimental`no-biologicheskikh klinik (vivarijev): prinyaty` postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Respubliki Belarus` ot 31.10.2006 g. № 131.* – Minsk: Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus`, 2006.

Поступила 04.02.2022 г.