

Выводы

По полученным результатам можно заключить, что при экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного СД с предварительным введением никотинамида повышается устойчивость β -клеток островков Лангерганса к повреждающему действию стрептозотцина, что позволяет воспроизводить состояние в значительной степени близкое диабету типа 2, проявляющемуся в умеренной и стабильной гипергликемии, присутствии глюкозы в моче, без явлений ацидоза. Анализ патогистологических изменений островкового аппарата поджелудочной железы и печени также свидетельствует о развитии структурных изменений, характерных для сахарного диабета 2 типа. Изменения в почках не сопровождаются развитием патогномичных признаков сахарного диабета, однако линейные отложения IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны могут расцениваться как ранние проявления диабетической нефропатии. Исследуемая экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 может быть использована при поиске и экспериментальном тестировании новых пероральных антидиабетических средств для лечения инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2.

Список литературы

1. **Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А.** Модификация метода определения перекисей липидов в тесте

с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. 1988. № 11. С. 41-43.

2. **Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г.** Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С. 16-19.

3. **Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В.** Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. 1990. Т.36. №2. С. 88-91.

4. **Моин В. М.** Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лабораторное дело. 1986. №12. С. 724-727.

5. **Чистяков Д. А., Савостьянов К. В., Туракулов Р. И.** Гены антиоксидантной защиты и предрасположенность к сахарному диабету // Сахарный диабет. 2000. № 3. С. 15-17.

6. **Islam S., Choi H.** Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study // Pharmacology. 2007. № 79. P. 243-249.

7. **Islam S., Loots D.T.** Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review // Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009. 31(4): P. 249-261.

8. **Древаль А.В.** Оценка внутривенного теста толерантности к глюкозе с помощью простой математической модели // Лабораторное дело. 1985. № 5. С. 276-280.

9. **Сарвилина И.В., Макляков Ю.С., Криштопа А.В., Каркищенко В.Н.** Поиск новых мишеней для разработки сахароснижающих лекарственных средств на основе биомоделирования сахарного диабета второго типа и протеомных технологий // Биомедицина. 2008. № 1. С. 5-13.

Experimental model of a type 2 diabetes

A.A. Spasov, M.P. Vorohkova, G.L. Snegur, N.I. Cheplyaeva, M.V. Chepurnova

Due to the high prevalence of diabetes worldwide, extensive research is still being performed to develop new antidiabetic agents and determine their mechanisms of action. A number of diabetic animal models have been developed and improved over the years, of which rodent models are the most thoroughly described. These rodent models can be classified into two broad categories: 1) genetically induced spontaneous diabetes models; and 2) experimentally induced nonspontaneous diabetes models. The popularity of using experimentally induced nonspontaneous models for diabetes research over that of the genetically induced spontaneous models is due to their comparatively lower cost, ease of diabetes induction, ease of maintenance and wider availability. The various experimentally induced type 2 diabetes (T2D) rodent models developed for both routine pharmacological screening and mechanistic diabetes-linked research trials include: streptozotocin (STZ)/alloxan rat models. The use of these models, however, is not without limitations. A T2D model should ideally portray an identical biochemical blood profile and pathogenesis to T2D in humans. Hence, this article will comparatively evaluate experimentally induced rodent T2D models considering the above-mentioned criteria, in order to guide diabetes research groups to more accurately select the most appropriate models given their specific research requirements.

Key words: type 2 diabetes, streptozocin, nicotinamide.

Экспериментальное биомоделирование для оценки возможности изменения морфотипа слизистой оболочки полости рта

Б.С. Смбалян¹, Г.Д. Капанадзе², М.В. Ломакин¹, А.С. Алейников¹, Г.М. Ожаровская¹, Н.А. Полевава¹, Л.Т. Хуцишвили¹

¹ – Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

² – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Гия Джемалиевич Капанадзе giyak@yandex.ru

В эксперименте на мини-свиньях разными методами проведена пластика альвеолярной слизистой для формирования кератинизированной и прикрепленной слизистой оболочки, чтобы выяснить, какие методы наиболее показаны в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: эксперимент, мини-свиньи, моделирование, слизистая оболочка.

Для высокоэстетичного результата лечения в современной стоматологии недостаточно воссоздать коронковые части зубов, полностью соответствующие анатомическим и физиологическим параметрам, необходимо также иметь естественный контур мягких тканей, ко-

торые в пришеечных областях зубов состоят из кератинизированной слизистой оболочки. В полости рта, помимо пришеечных областей зубов, кератинизированная слизистая имеется на твердом небе. Свободные небные трансплантаты являются основным средством пласти-

ки мягких тканей в полости рта после утраты их естественной анатомической структуры в результате длительной атрофии десны, воспаления или проведенных хирургических вмешательств. Помимо кератинизированной, есть еще один вид слизистой оболочки, создающей стабильный придесневой контур, – это прикрепленная слизистая. Гистологически она похожа на мобильную слизистую губ и щёк, но отличием её является отсутствие мышечного слоя между эпителием и периостом, что и обуславливает отсутствие её мобильности. Именно за счёт этого исключены её движения при активности жевательной и мимической мускулатуры.

Имеется три вида используемых свободных небных трансплантатов: эпителиальный, полнослойный (комбинированный) и соединительнотканый. Свободный эпителиальный трансплантат из-за своей малой толщины (менее 1,5 мм) подвержен некрозу и поэтому не нашёл широкого применения. При пересадке полнослойного трансплантата происходит пересадка соединительнотканного и эпителиального слоёв, следовательно, мы пересаживаем кератинизированную слизистую оболочку с прослойкой подлежащей соединительной ткани. При пересадке соединительнотканного трансплантата используем фрагмент соединительной ткани неба толщиной приблизительно 2 мм. При пересадке полнослойного трансплантата можем получить кератинизированную слизистую, как результат его выживания. При использовании соединительнотканного трансплантата должны получить слой соединительной ткани с ее дальнейшим опосредованным влиянием на регенерацию покровного эпителия, гистологически схожего с эпителием соседних участков. Одна-

ко во многих литературных источниках – как современных, так и второй половины 20-го века – утверждается, что пересадка соединительнотканного трансплантата может привести к формированию кератинизированной слизистой оболочки за счет «возможности соединительнотканного трансплантата менять морфотип эпителиальной ткани». Основу данной теории составляют два положения:

1. **Эпителиальная ткань не имеет собственной генетически заданной дифференцировки, так как она задается подлежащей соединительной тканью.** Cairns в 1954 г. опубликовал работу, где описал революционный по тому времени эксперимент, проведенный на куриных эмбрионах, у которых очищенный фрагмент мезодермы из-под эктодермы бедра был помещён в подготовленное ложе в мезодерме крыла с покрывающей эктодермой [4]. Эксперимент был проведен на эмбриональной стадии развития от 3,5 до 4-х дней, так как именно в этот период формируется эктодерма крыла у эмбриона. В результате было доказано, что мезодерма из бедренного региона после трансплантации вызывает формирование типичных бедренных перьев в эктодерме крыла. Была проведена пересадка мезодермы из апикальной части зачатка ноги под эктодерму крыла с последующим наблюдением формирования эктодермы с чешуйчатым строением, свойственным для ноги эмбриона. Исходя из этих результатов, было сделано заключение о том, что мезодерма выполняет первичную дифференцирующую роль при формировании покровной эктодермы.

2. **Пересаженные свободные мягкотканые трансплантаты даже по истечении длительного периода времени не меняют своего клеточного состава.**

Karring et al. в 1971 г. провели эксперимент на 8-ми обезьянах, у которых была проведена двусторонняя пересадка свободных мягкотканых трансплантатов с неба на нижнюю и верхнюю челюсти. После периода наблюдения (6 мес.) исследователи подтвердили сохранение структуры трансплантата, несмотря на наличие другого гистологического окружения [5].

Эти два исследования являются, безусловно, актуальными и достаточно прогрессивными для своего времени, однако в дальнейшем они были интерпретированы и взяты в основу гипотезы, согласно которой утверждалось, что эпителий взрослого человека не имеет собственной генетической дифференцировки и может меняться под воздействием соединительной ткани, пересаженной из другой области, с другим гистологическим строением эпителиальных покровов, так как соединительная ткань не теряет своей дифференцировки. Alan Edel в 1974 г. провел эксперимент на 8-ми пациентах, у которых было 14 участков пересадки свободного соединительнотканного трансплантата, с последующим гистологическим доказательством формирования кератинизированной слизистой оболочки [3]. Однако, очевидным недостатком данного исследования является то, что во всех донорских участках изначально присутствовала кератинизированная слизистая толщиной в среднем 2 мм, а в описании эксперимента не указывается, каким образом проводился забор материала для гистологического анализа, и поэтому нельзя исключить вероятность попадания изначальной прослойки кератинизированной слизистой оболочки в конечный материал для анализа. Несмотря на указанные условности, это исследование является на сегодняшний день базовым, при

утверждении, что пересадка свободного соединительнотканного трансплантата способна изменить дифференцировку эпителия и создать кератинизированную слизистую оболочку.

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос для научных дискуссий, какими методами пластики альвеолярной слизистой можно сформировать кератинизированную слизистую оболочку, а какими прикрепленную, и какие методы наиболее показаны в различных клинических ситуациях.

Материалы и методы

Кафедрой реконструктивной хирургической стоматологии и имплантологии ФПДО МГМСУ и Научным центром биомедицинских технологий РАМН запланировано и совместно проводится экспериментальное исследование по определению возможности изменения морфотипа слизистой оболочки полости рта после пересадки соединительнотканного трансплантата. Эксперимент проводится на мини-свиньях светлогорской популяции, участвуют в опыте 12 животных в возрасте от 1,5 до 2-х лет, живой массой 24-29 кг. В пасти каждого животного созданы два операционных участка, с двух сторон на нижней челюсти. Верхняя челюсть не включена в исследование в связи с ее топографическими особенностями у мини-свиней. Суммарно проведена пластика свободным соединительнотканым трансплантатом в 24 участках. Протокол эксперимента был рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией НЦБМТ РАМН.

Получение трансплантата проводилось по методу Bosco A.F., предложенному в 2007 г. [2]. Согласно данной технике, на донорском участке неба производился забор полнослойного транс-

плантата, затем на стерильной салфетке, смоченной физ. раствором, проводилась его дезэпителизация, после чего соединительнотканый трансплантат был готов к использованию (рис.1-3).



Рис.1. Участок забора полнослойного трансплантата



Рис.2. Проводится дезэпителизация трансплантата

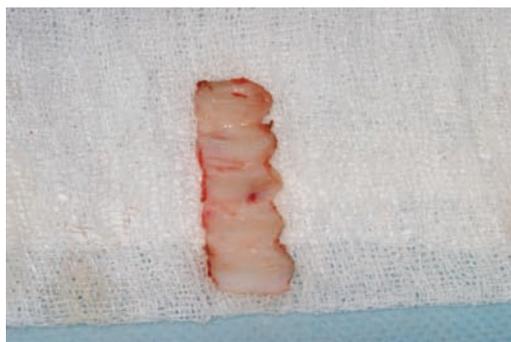


Рис.3. Трансплантат подготовлен к фиксации в реципиентном ложе

Фиксация трансплантата в реципиентном участке проводилась тремя различными методами. Суммарно в эксперименте каждой техникой было прооперировано по 8 участков.

Использовались следующие хирургические методы:

Метод свободной фиксации трансплантата – заключался в подготовке воспринимающего ложа на периосте путем отслаивания слизисто-мышечного прикрепления, занижения его уровня фиксации, тем самым создания открытой периостальной поверхности, на которую фиксировался соединительнотканый трансплантат погружными швами (рис. 4-5).

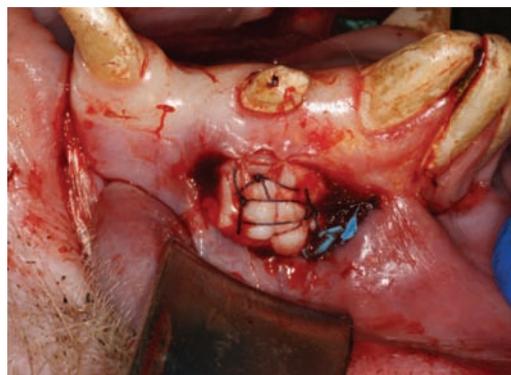


Рис. 4. Внешний вид после открытой фиксации соединительнотканного трансплантата



Рис. 5. Состояние через 1 месяц после фиксации соединительнотканного трансплантата

Метод туннельной вестибулопластики с фиксацией соединительнотканного трансплантата заключался в создании подслизистого туннеля по типу модифицированной вестибулопластики [1]. После чего соединительнотканый трансплантат вводился в подслизистый туннель и фиксировался погружными швами (рис.6-10).

Метод вестибулопластики по Эдлан-Мейхеру [1] с фиксацией соединительнотканного трансплантата подслизистый лоскут заключался в проведении вышеупомянутой операции, только перед фиксацией вестибулярного щечного лоскута на периосте в промежутке между лоскутом и периостом вводился соединительнотканый трансплантат (рис.6-10).

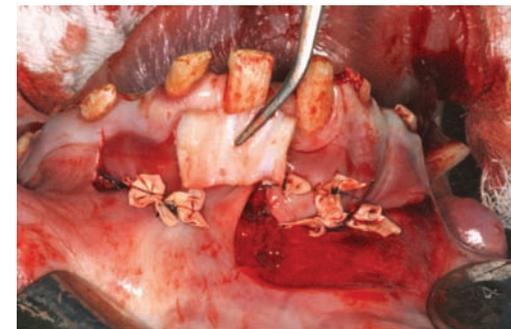


Рис. 8. Проводится введение соединительнотканного трансплантата в подслизистый туннель



Рис. 9. Завершена фиксация трансплантатов



Рис. 6. С левой стороны подготовлено воспринимающее ложе по типу вестибулопластики Эдлан-Мейхер, с правой – туннельным методом



Рис. 10. Внешний вид через 1 месяц после проведенной операции



Рис. 7. С левой стороны произведена фиксация соединительнотканного трансплантата

Все операционные и смотровые этапы проводились под внутримышечной седацией препаратом Золетил. После проведенной операции в течение трех дней животным проводились разовые внутримышечные инъекции Ампицилина 1 гр. Швы снимались через 2 недели, через 1 мес. после операции про-

дился повторный визуальный контроль. Выведение животных из эксперимента запланировано через 6 мес. после проведенного хирургического этапа. Полученные результаты данного экспериментального исследования позволят нам найти ответы на следующие вопросы:

1. Способны ли эпителиальные ткани у взрослых особей менять свой морфотип после пересадки соединительнотканного трансплантата из области с другим строением вышележащего эпителия.

2. Возможна ли перестройка соединительнотканного трансплантата, фиксированного на открытую периостальную поверхность с последующим формированием слизистой оболочки, сходной по строению с таковой в донорском участке на небе, или же трансплантат замещается рубцовыми тканями, которые из-за своей плотности создают обманчивое визуальное впечатление кератинизированной слизистой.

3. Возможно ли сохранение соединительнотканного трансплантата своего строения через 6 мес. после трансплантации.

Experimental modeling to assess the possibility of changing the morphological type of the oral mucosa

B.S. Smbatyan, G.D. Kapanadze, M.V. Lomakin, A.S. Aleinikov,
G.M. Ozharovsky, N.A. Polevova, L.T. Khutsishvili

In the experiment, the mini-pigs using different methods carried plastic alveolar mucosa to form a keratinized attached mucosa and to determine what methods are shown in various clinical situations.

Key words: experiment, mini-pigs, modeling, mucosa.

Список литературы

1. *Грудянов А.И., Ерохин А.И.* Хирургические методы лечения заболеваний пародонта // Изд. Медицинское информационное агенство. 2006. С. 82-90.

2. *Лапина С.Л.* Контурная пластика альвеолярного отростка соединительнотканым трансплантатом // Канд. диссер. 2009. С. 20-21.

3. *Edel A.* Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva// Journal of Clinical Periodontology. 1974. 1. P. 185-196.

4. *Cairns J.M., Saunders J.W.* The influence of embryonic mesoderm on the regional specification of epidermal derivatives in the chick // Journal of Experimental Zoology. 1954. Vol. 127. P. 221-248.

5. *Karring T., Osteogaard E., Loe H.* Conservation of tissue specificity after heterotopic transplantation of gingiva and alveolar mucosa// Journal of periodontic restorations. 1971. 6. P. 282-293.

Модификация токсического действия циклофосфана ацетатом аммония на крыс

Т. В. Шефер

НИИЦ (МБЗ) ФГУ «ГосНИИИ ВМ Минобороны России», Санкт-Петербург

Контактная информация: Шефер Тимур Васильевич schafer@yandex.ru

Определены динамика содержания аммиака, глутамина и мочевины в крови крыс после внутрибрюшинного введения циклофосфана (600 мг/кг) на фоне внутрижелудочного введения ацетата аммония в нелетальной дозе 12 ммоль/кг (0,4 ЛД₅₀), клинические проявления интоксикации и продолжительность жизни крыс после введения циклофосфана в дозах 200, 600, 1000 или 1400 мг/кг per se, либо в сочетании с ацетатом аммония. Введение ацетата аммония усиливало азотемический эффект циклофосфана. Сочетанное действие токсикантов сопровождалось симптомами, характерными для острого отравления солями аммония; при изолированном действии ацетата аммония эти симптомы не наблюдались. Ацетатом аммония усиливался летальный эффект циклофосфана, вводимого в дозах 200, 600, 1000 или 1400 мг/кг: средняя продолжительность жизни крыс снижалась в 1,5; 2,1; 2,8 или 6,1 раз соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что перераспределение аммиака из пищеварительного тракта в общий кровоток является одним из механизмов танатогенеза при острой интоксикации циклофосфаном.

Ключевые слова: крысы, циклофосфан, ацетат аммония, аммиак крови, средняя продолжительность жизни.

Высокодозовая цитостатическая терапия β-галогенированными алкиламидами сопровождается нейротоксическими эффектами [5]; другими побочными эффектами являются гепатотоксичность [3] и энтеротоксичность [2]. Нарушение барьерной функции печени и кишечного эпителия может вести к увеличению потока аммиака из просвета желудочно-кишечного тракта в кровь и формированию гипераммониемии, а нейротоксическое действие аммиака способно усугубить побочные эффекты цитостатиков и снизить порог их непереносимости.

Целью исследования явилась оценка роли люминального пула аммиака желудочно-кишечного тракта в реализации токсического действия циклофосфана на крыс.

Материалы и методы

Исследования проводили на самцах беспородных крыс-альбиносов массой 200–240 г, приобретённых в питомнике Рапполово АМН РФ. В течение суток перед использованием в эксперименте животных не кормили при неограниченном доступе к воде. Число животных в каждой из экспериментальных групп составляло шесть, исключая определение средней продолжительности жизни (СПЖ), где число крыс составляло 11 на каждую дозу циклофосфана.

Ацетат аммония (АА) вводили однократно в/ж в виде водного раствора в дозе 12 ммоль/кг (0,35 ЛД₅₀). Циклофосфан растворяли в дистиллированной воде ex tempore и вводили однократно тотчас после АА в/б в дозах 200, 600,