

НЮАНСЫ ВЫБОРА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ

Довнар Р. И.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Процесс выбора экспериментального животного для моделирования различных процессов организма человека, в том числе создания кожной раны, чрезвычайно сложен для исследователя ввиду разбросанности имеющихся данных по литературным источникам и отсутствия единого современного справочного пособия.

Цель работы – анализ анатомо-физиологических и экономических особенностей разных видов животных при их выборе в качестве моделей для оценки ранозаживляющих свойств средств местного лечения кожных ран.

Материал и методы. Выполнен анализ 35 русско- и англоязычных источников.

Результаты. В представленной статье излагаются общие и отличительные особенности разных видов применяемых и перспективных экспериментальных животных. Проявлены преимущества и недостатки выбора крупных или мелких животных, показаны ориентировочная стоимость и затраты на кормление.

Выводы. При выборе экспериментального животного следует учитывать финансовые затраты, доступность, простоту содержания, опыт исследователя, анатомо-физиологическое сходство с человеком и информацию, которую мы хотим получить в результате эксперимента. В ходе моделирования кожной раны и интерпретации полученных данных надо принимать во внимание анатомо-физиологические особенности строения кожи животного.

Ключевые слова: экспериментальное животное, выбор, опыт, преимущества, отличительные черты.

Для цитирования: Довнар, Р. И. Нюансы выбора экспериментального животного для моделирования процесса заживления кожной раны / Р. И. Довнар // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 4. С. 429-435. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-429-435>.

Введение

Создание новых перевязочных материалов, искусственных заменителей кожи и других средств местного лечения ран происходит поэтапно: тестирование *in vitro*, выполнение доклинических исследований и, наконец, проведение клинических испытаний. Учитывая сложность механизма заживления ран, возможное дополнительное воздействие присутствием крови, экссудата, медиаторов воспаления или клеток иммунной системы, далеко не всегда компьютерные модели или методы *in vitro* способны ответить на вопрос: как будет влиять данное вещество либо фактор на раневую процесс. В этих случаях целесообразно использовать моделирование на животных. Такое исследование способно не только раскрыть механизм локального действия вещества, но и оценить безопасность продукта: его канцерогенность, общую и эмбриотоксичность, сенсibiliзирующее действие и т. д. [1]. Как правило, данный этап изучения проводят тогда, когда завершены и показали безопасность выполненные ранее исследования *in vitro* и *in vivo*. После успешных опытов на животных переходят к клиническому исследованию на людях [1].

По данным современной англоязычной литературы, процесс заживления раны – сложный, состоит из четырех фаз: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование [2]. При выборе конкретного экспериментального животного следует учитывать его анатомические особенности и различия в реакции на травму по сравнению с людьми. Выбранная модель животного должна точно имитировать патогенез раны,

наблюдаемый в клинике. При неправильно выбранной модели данные доклинических исследований могут в будущем отличаться от клинических показателей.

В связи с этим **целью** данной статьи стал анализ анатомо-физиологических и экономических особенностей разных видов животных при их выборе в качестве моделей для оценки ранозаживляющих свойств средств местного лечения кожных ран.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели выполнен анализ доступной англо- и русскоязычной литературы с исследованием наиболее важных аспектов с точки зрения экспериментальной хирургии.

Результаты и обсуждение

Анализ литературы показал, что в целом большое количество разных видов как позвоночных, так и беспозвоночных животных использовалось в экспериментах в качестве моделей местного лечения ран. В настоящее время наиболее часто применяются грызуны и свиньи. Каждое из экспериментальных животных имеет свои особенности относительно моделирования кожных ран.

Мыши и крысы. Грызуны – наиболее часто выбираемые животные при моделировании процесса заживления кожной раны, так как хорошо изучены, доступны, имеют малые размеры, дешевы в содержании и разведении, послушны, в процессе эксперимента необходимо малое количество препаратов. Беременность у них длится от 19 до 22 дней, что позволяет оценивать тера-

тогенный эффект, причем при необходимости – даже на нескольких поколениях. Продолжительность жизни составляет 1-2 года у мышей и 2-3 года у крыс, что дает возможность проводить исследования как на молодых особях, так и в гериатрии [3, 4].

У мышей и крыс достаточно большое отношение площади поверхности тела к массе. Исходя из этого, грызуны чувствительны к гипотермии, особенно в послеоперационном периоде, что может потребовать использования в процессе эксперимента нагревательных подушек или одеял. После операции необходимо следить за адекватной гидратацией (без воды грызуны умирают через 2 дня), обезболиванием и питанием. В случае необходимости можно вводить подкожно изотонический раствор NaCl, однако для исключения воздействия на заживление раны место введения надо выбирать как можно дальше от последней. Кормление животного может осуществляться естественным путем, орально через шприц или с помощью желудочного зонда. Если грызуны чувствуют сильную боль, они способны сами себе наносить повреждения. Для обезбоживания не стоит применять нестероидные противовоспалительные средства в связи с тем, что последние ингибируют воспаление [3, 5].

Процесс заживления ран у животных и у человека происходит за счет двух механизмов: контракции и реэпителизации. У мышей и крыс, в отличие от свиней и человека, кожа легко смещается, поэтому рана заживает преимущественно за счет контракции. У людей же вследствие более плотной и менее смещаемой кожи раны заживают преимущественно за счет реэпителизации. При этом в целом сам процесс заживления контракцией происходит быстрее, чем за счет реэпителизации, так как не требует образования новой ткани. Предложено большое количество методов моделирования ран у этих животных. Раны в основном создают в бедренно-ягодичной области или спины [6]. Для предотвращения воздействия контракции и изучения заживления раны краевой эпителизацией к окружающей коже пришивают кольцо или камеру. С целью исключения микробной контаминации раны камеру закрывают крышечкой [7].

Генетически (при сравнении протеин-кодирующих областей) мышь и человек имеют схожесть 85% [8]. Тем не менее, в механизме заживления раны есть и определенные различия. Так, у мышей и крыс гипертрофических рубцов и келоидов не формируется, в отличие от человека [9]. Кожа крыс и мышей обильно покрыта шерстью, за исключением голых мышей и безволосых штаммов [10]. Жизненный цикл волоса составляет около 3 недель, в то время как у человека – несколько лет [11]. В отличие от людей эпидермис и дерма у грызунов по отношению к коже в целом тоньше. Как у крыс, так и у мышей отсутствуют апокриновые и эккриновые потовые железы [12, 13]. У крыс и мышей имеется подкожная мышца *ranniculus carnosus*, отсутствующая у человека, которая способствует сокращению раны и формированию коллагена

[10]. Физиологически этот мышечный слой позволяет коже двигаться независимо от более глубоких тканей.

У крыс и мышей имеются гендерные анатомические и функциональные различия. Так, у самцов более толстая дерма вследствие большего количества коллагена, у самок – более толстые эпидермис и гиподерма из-за большей пролиферации [14].

Несмотря на то, что мыши дешевле, на крысах можно создавать раны большей площади. Самцы грызунов обычно стоят дешевле самок того же размера [10].

Свиньи широко используются в исследованиях механизма заживления ран в связи со значительным сходством их кожи с кожей человека [15]. К преимуществам свиньи следует отнести ее большой размер, редкую шерсть, сходные с человеком архитектуру кожи, структуру волосяных фолликулов, содержание дермального коллагена и эластина, метаболизм в дерме, типы присутствующих иммунных клеток, биологический ответ на факторы роста, толщину эпидермиса и дермы (у поросят). В отличие от грызунов и ряда других животных, кожа плотно прикреплена к подкожной клетчатке как у человека [16]. Чрескожная проницаемость и чрескожная абсорбция кожи человека наиболее близка к таковой кожи свиньи, в отличие от других животных [17]. Функционально кожа свиньи схожа с человеческой по содержанию липидов, фракция кератинового белка и времени обновления эпидермиса (около 30 дней) [18].

К недостаткам свиней как экспериментальных животных следует отнести их высокую стоимость при приобретении и содержании.

Несмотря на то, что кожа человека и свиньи по многим аспектам вполне сопоставима, различия, безусловно, существуют. Свиная кожа имеет более высокий pH и большее количество жировых подкожных желез. Апокриновые потовые железы, имеющиеся у людей в подмышечной и аногенитальной области, распределены у свиней по всему телу, в то время как эккриновые потовые железы у этих животных отсутствуют [19]. Кроме того, несмотря на то, что микрососудистая анатомия у людей и свиней одинаковая, сосудистая сеть кожи, особенно дермы, у человека более развита [15]. У поросят толщина дермы практически идентична таковой у человека, но у более взрослых животных кожа толще и жестче, чем у людей. Эти различия могут оказывать влияние на результаты при проведении эксперимента.

Размер тела свиньи позволяет исследователю на одном и том же животном создавать несколько ран и осуществлять их лечение контрольным и опытным препаратом. Как правило, раны создаются на спине животного, что облегчает их визуализацию, в то время как в области живота раны даже при применении повязок всегда контаминируются из-за особенностей поведения свиньи. Как и у человека, раны свиньи закрываются преимущественно за счет реэпителизации, однако ее скорость в значительной степени за-

висит от возраста животного [16, 20]. Некоторые породы свиней (юкатанская и дюрорк) используются для моделирования гипертрофических рубцов или келлоидов [21].

Для уменьшения финансовых затрат на исследование рекомендуется предварительно выполнить эксперимент на грызунах и только после этого, если возникнет необходимость, проводить его на свиньях. Перед выполнением эксперимента необходимо не только рассчитать стоимость приобретения, но и стоимость содержания данных животных. К примеру, породы карликовых свиней дороже в приобретении, но дешевле в содержании в сравнении с обычными.

Свиньи используются для изучения разных кожных ран, включая частичные и полнослойные раневые дефекты, послеоперационные, лазерные раны, ишемические язвы, ожоги второй степени и пролежни [22, 23]. В сравнении с грызунами раны у свиней более подвержены нагноению. Этим животным также необходимо вводить анальгетики, но избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов с целью предотвращения влияния последних на процесс воспаления в ране. В целом принято считать, что модель раны кожи свиньи сопоставима с человеческой на 78%, у мелких млекопитающих – на 53%.

Кролики, а точнее их уши, широко используются для создания модели ишемической язвы и изучения влияния гипоксии на заживление [24]. Ухо кролика васкуляризируется тремя основными артериями. Зона ишемии создается путем лигирования двух (одной ростральной и центральной артерий) из трех у основания уха при сохранении вен. С помощью 6-миллиметровой пробивной биопсии с иссечением хряща создается полнослойная рана, у которой отсутствует сосудистое основание и крайне ограниченное боковое кровоснабжение. Поскольку дерма уха кролика прочно прикреплена к хрящу, рана заживает посредством эпителизации и образования грануляционной ткани без контракции. Однако данная ишемия обратима, и примерно через 14 дней развивается коллатеральное кровообращение. Основное преимущество данной модели в том, что ухо кролика имеет большую площадь поверхности, на которой можно создать несколько подобных язв в одном ухе, а противоположное может служить в качестве контроля. Несмотря на то, что теоретически аналогичную модель можно воссоздать и на более мелких грызунах, технически сделать это крайне сложно [25].

Собаки и кошки. Эти животные обычно не используются при изучении заживления кожных ран. Кожа у них, как и у грызунов, легко смещаемая относительно гиподермы на туловище, однако достаточно плотно прикреплена на конечностях. Заживление кожных ран происходит как за счет реэпителизации, так и за счет контракции. У собак обычно наблюдается более высокая скорость заживления полнослойных ран, у кошек – менее выраженное воспаление и последующее формирование грануляционной ткани. При сравнении силы, необходимой для

разрыва сформированных рубцов после заживления раны, отмечено, что у собак она в два раза выше, что объясняется разницей в созревании и выработке коллагена [26, 27].

Морские свинки. Большинство животных, включая обычных свиней, способны сами синтезировать витамин С, поэтому слабо чувствительны к его алиментарному дефициту. В то же время морские свинки, как и люди, получают его только с пищей и не способны синтезировать. Поэтому морские свинки – идеальная модель для изучения заживления ран при дефиците данного витамина. Так как для синтеза коллагена необходимо наличие витамина С, то цинготные морские свинки активно используются при изучении роли данного белка в механизме заживления ран [28, 29].

Данио-рерио. Эта аквариумная рыбка в последние годы привлекла внимание многих ученых, проводящих экспериментальные исследования, благодаря присущим ей уникальным особенностям. Данио-рерио, во-первых, способна регенерировать многие ткани и органы, во-вторых, процесс заживления уникален – происходит с минимальным образованием рубца или без такового [30]. Кроме того, рыбки малы, дешевы, а воздействие химического вещества на заживление раны просто изучить – достаточно его добавить в аквариум. Модель полнослойной раны создается на боку взрослой особи быстро и без каких-либо трудностей [30]. Раны характеризуются быстрой реэпителизацией, которая в течение 24 часов полностью завершается и не зависит от некроза и воспаления. В настоящее время данио-рерио используется как модель для изучения роли воспаления в процессе заживления раны [31]. В отличие от млекопитающих, где фазы течения раневого процесса накладываются друг на друга, у этой рыбки фазы происходят последовательно, что позволяет лучше изучить прямое и не прямое воздействие химических факторов или генетических изменений на их ход [32].

Некоторые животные широко применяются также в медицинских исследованиях из-за их способности к заживлению раны без формирования рубца. К таким животным можно отнести аксолотлей, гладких шпорцевых лягушек, иглистых мышей. К примеру, последние характеризуются не только заживлением больших ран без рубца, но и регенерацией волосяных фолликулов и сальных желез [33]. Механизм безрубцового заживления до настоящего времени полностью не изучен, однако его раскрытие даст большой толчок развитию прежде всего пластической и эстетической хирургии.

Обезьяны и другие более крупные животные крайне редко используются в качестве моделей кожных ран. Это связано с гораздо большей стоимостью самих животных, большим их размером, особенностями поведения и сложностью получения разрешений этических комитетов при оперировании приматов. Помимо того, у обезьян заживление ран (в отличие от людей) идет с гораздо меньшим накоплением коллагена [34].

Эспериментальная модель острой, подострой или хронической раны характеризуется механизмом создания повреждения, выбранным исследователем: разрез, отрыв, контузия, укол или термическое воздействие. При этом разные виды животных будут по-разному реагировать на заживление таких ран, что также следует учитывать при планировании эксперимента.

Для помощи в предварительном планировании эксперимента нами был выполнен ориентировочный анализ стоимости приобретения и кормо-дня каждого из подробно описываемых в статье рода экспериментального животного с использованием данных вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет», цен продажи животных, норм питания, стоимости кормов и данных специализированной литературы [3, 4, 5, 18, 29, 34, 35]. Полученные результаты (в белорусских рублях) приведены в таблице, в скобках указана ориентировочная стоимость (в долларах США) на дату расчета.

Таблица – Стоимость приобретения и содержания разных видов экспериментальных животных, белорусских рублей (долларов США)
Table – The cost of acquisition and maintenance of various types of experimental animals, Belarusian rubles (US dollars)

Животное	Стоимость приобретения	Стоимость кормо-дня
Данио-рерио	0,85 (0,33)	0,015 (0,006)
Мышь	1,40 (0,55)	0,048 (0,019)
Крыса	1,87 (0,73)	0,128 (0,05)
Морская свинка	2,84 (1,11)	0,288 (0,113)
Кролик	12,62 (4,93)	0,261 (0,102)
Кошка	25,00 (9,77)	0,45 (0,18)
Собака	40,00 (15,63)	0,87 (0,34)
Свинья	250,00 (97,66)	0,64 (0,25)
Обезьяна	3 230,00 (1 261,72)	2,91 (1,14)

Анализ данных, приводимых в таблице 1, показывает, что при малых сроках исследования (менее 1 месяца) прежде всего надо учитывать

стоимость самого животного при приобретении, а при сроках опыта, измеряемого месяцами и годами, больше внимания уделять стоимости кормо-дня. Дорогих или экзотических животных (свиньи, обезьяны) целесообразно брать в исследование только при отсутствии более дешевой альтернативы, в противном случае их стоимость может стать основной затратной статьей бюджета проекта. Из таблицы видно, что стоимость животных, как правило, пропорциональна их массе и размерам тела, а содержание животных, основой рациона которых является мясо (кошки, собаки), более дорогостоящее в сравнении с травоядными.

Безусловно, цены на конкретное животное будут варьировать в зависимости от массы, пола, возраста, конкретного вида и ряда других факторов, однако приводимые в таблице данные позволят исследователю более конкретно определиться при планировании эксперимента с видом животного в зависимости от бюджета исследования и поставленных задач.

Выводы

1. Процесс заживления кожных ран у человека и экспериментальных животных имеет общие фазы течения. Знание анатомо-физиологических особенностей разных видов животных, в сравнении с человеком, позволит исследователю не только грамотно создать модель раны, но и правильно интерпретировать полученные результаты.

2. При выборе экспериментального животного следует учитывать ряд факторов, наиболее важными из которых являются финансовые затраты, доступность, простота содержания, опыт исследователя, анатомо-физиологическое сходство с человеком и информация, которую мы рассчитываем получить в результате эксперимента.

3. Выполнение эксперимента на животных накладывает на исследователя необходимость соблюдения не только общехирургических требований, но и этических предписаний, знание которых становится неотъемлемой частью любого опыта.

Литература

1. The current state of animal models in research: a review / N. B. Robinson [et al.] // International Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 72. – P. 9-13. – doi: 10.1016/j.ijso.2019.10.015.
2. Singh, S. The physiology of wound healing / S. Singh, A. Young, C. E. McNaught // Surgery. – 2017. – Vol. 35, № 9. – P. 473-477.
3. Sharp, P. The laboratory rat / P. Sharp, J. S. Villano. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 399 p.
4. Danneman, P. J. The laboratory mouse / P. J. Danneman, M. A. Suckow, C. Brayton. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 256 p.
5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.]. – 3-е изд. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.
6. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс / В. Н. Сендрякова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 8. – С. 38.
7. Влияние перевязочного материала, содержащего наночастицы золота или серебра, на заживление экспериментальной раны / С. М. Смотрин [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (37). – С. 75-80.
8. Makalowski, W. Comparative analysis of 1196 orthologous mouse and human full-length mRNA and protein sequences / W. Makalowski, J. Zhang, M. S. Boguski // Genome Research. – 1996. – Vol. 6, № 9. – P. 846-857. – doi: 10.1101/gr.6.9.846.
9. Cohen, I. K. Onset and localization of collagen synthesis during wound healing in open rat skin wounds / I. K. Cohen, C. D. Moore, R. F. Diegelmann // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1979. – Vol. 160, № 4. – P. 458-462.

10. Dorsett-Martin, W. A. Rat models of skin wound healing: a review / W. A. Dorsett-Martin // *Wound Repair and Regeneration*. – 2004. – Vol. 12, № 6. – P. 591-599. – doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x.
11. Surgical approaches to create murine models of human wound healing / V. W. Wong [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2011. – Vol. 2011. – Art. ID 969618. – https://doi.org/10.1155/2011/969618.
12. Lu, C. Sweat gland progenitors in development, homeostasis, and wound repair / C. Lu, E. Fuchs // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. a015222. – doi: 10.1101/cshperspect.a015222.
13. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis / M. Ito [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 1351-1354. – doi: 10.1038/nm1328.
14. Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone / L. Azzi [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2005. – Vol. 124, № 1. – P. 22-27. – https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23545.x.
15. Montagna, W. The skin of the domestic pig / W. Montagna, J. S. Yun // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1964. – Vol. 42. – P. 11-21.
16. The pig as a model for human wound healing / T. P. Sullivan [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 66-76. – doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x.
17. Bartek, M. J. Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man / M. J. Bartek, J. A. Labudde, H. I. Maibach // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1972. – Vol. 58, № 3. – P. 114-123. – doi: 10.1111/1523-1747.ep12538909.
18. Bollen, P. J. The laboratory swine / P. J. Bollen, A. K. Hansen, A. K. Olsen Alstrup. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2010. – 138 p.
19. Montagna, W. Some particularities of human skin and the skin of nonhuman primates / W. Montagna // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 1984. – Vol. 119, № 1. – P. 1-4.
20. Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing / F. Yao [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2001. – Vol. 9, № 5. – P. 371-377. – doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00371.x.
21. Review of the female Duroc/Yorkshire pig model of human fibroproliferative scarring / K. Q. Zhu [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2007. – Vol. 15, suppl. 1. – P. S32-S39. – doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00223.x.
22. Seaton, M. Porcine models of cutaneous wound healing / M. Seaton, A. Hocking, N. S. Gibran // *National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 127-138. – doi: 10.1093/ilar/ilv016.
23. Evaluation of a pressure sore model using monoplegic pigs / A. Hyodo [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1995. – Vol. 96, № 2. – P. 421-428. – doi: 10.1097/00006534-199508000-00025.
24. Ahn, S. T. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear / S. T. Ahn, T. A. Mustoe // *Annals of Plastic Surgery*. – 1990. – Vol. 24, № 1. – P. 17-23. – doi: 10.1097/0000637-199001000-00004.
25. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation / Y. P. Xia [et al.] // *Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 188, № 4. – P. 431-438. – doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199908)188:4<431::AID-PATH362>3.0.CO;2-B.
26. Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog / M. W. Bohling [et al.] // *Veterinary Surgery*. – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 579-587. – https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2004.04081.x
27. Volk, S. W. Comparative wound healing – are the small animal veterinarian's clinical patients an improved translational model for human wound healing research? / S. W. Volk, M. W. Bohling // *Wound Repair and Regeneration*. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 372-381. – doi: 10.1111/wrr.12049.
28. Silverstein, R. J. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model / R. J. Silverstein, A. S. Landsman // *Journal of Foot & Ankle Surgery*. – 1999. – Vol. 38, № 5. – P. 333-338. – doi: 10.1016/s1067-2516(99)80004-0.
29. Clemons, D. J. The laboratory Guinea Pig / D. J. Clemons, J. L. Seeman. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2011. – 158 p.
30. Adult zebrafish as a model system for cutaneous wound-healing research / R. Richardson [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2013. – Vol. 133, № 6. – P. 1655-1665. – doi: 10.1038/jid.2013.16.
31. Genetic and pharmacological inhibition of CDK9 drives neutrophil apoptosis to resolve inflammation in zebrafish in vivo / L. J. Hoodless [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. nr. 36980. – doi: 10.1038/srep36980.
32. Re-epithelialization of cutaneous wounds in adult zebrafish combines mechanisms of wound closure in embryonic and adult mammals / R. Richardson [et al.] // *Development*. – 2016. – Vol. 143, № 12. – P. 2077-2088. – doi: 10.1242/dev.130492.
33. Skin regeneration in adult axolotls: a blueprint for scar-free healing in vertebrates / A. W. Seifert [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e32875. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032875.
34. Fortman, J. D. The laboratory nonhuman primate / J. D. Fortman, T. A. Hewett, L. C. Halliday. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2017. – 366 p.
35. Mitchell, M. A. Manual of exotic pet practice / M. A. Mitchell, T. N. Tully. – 1st ed. – Amsterdam : Elsevier, 2008. – 560 p.

References

1. Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, Yongle R, Hameed I, Krieger K, Girardi LN, Gaudino M. The current state of animal models in research: a review. *International Journal of Surgery*. 2019;72:9-13. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.10.015.
2. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery*. 2017;35(9):473-477. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.004.
3. Sharp P, Villano JS. *The laboratory rat*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. 399 p.
4. Danneman PJ, Suckow MA, Brayton C. *The laboratory mouse*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2012. 256 p.
5. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EA, Zapadnjuk BV. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v jeksperimente*. 3rd ed. Kiev: Vishha shkola; 1983. 383 p. (Russian).
6. Sendrjakova VN, Kokaeva IK, Trohov KA, Bukatin MV. Problemy modelirovaniya gnojnoj rany u krysa [Problems of modeling purulent wounds in rats]. *Uspehi sovremennogo*

- estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences]. 2013;8:38. (Russian).
7. Smotrin SM, Dovnar RI, Vasilkov AY, Prokopchik NI, Ioskevich NN. Vliyanie perevjazochnogo materiala, sodержashhego nanochasticy zolota ili serebra, na zazhivlenie jeksperimentalnoj rany [Effect of bandaging material containing gold and silver nanoparticles on the experimental wound healing]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2012;1(37):75-80. (Russian).
 8. Makalowski W, Zhang J, Boguski MS. Comparative analysis of 1196 orthologous mouse and human full-length mRNA and protein sequences. *Genome Research*. 1996;6(9):846-857. doi: 10.1101/gr.6.9.846.
 9. Cohen IK, Moore CD, Diegelmann RF. Onset and localization of collagen synthesis during wound healing in open rat skin wounds. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1979;160(4):458-462. doi: 10.3181/00379727-160-40470.
 10. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair and Regeneration*. 2004;12(6):591-599. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x.
 11. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Longaker MT, Gurtner GC. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011;2011:969618. doi: 10.1155/2011/969618.
 12. Lu C, Fuchs E. Sweat gland progenitors in development, homeostasis, and wound repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014;4(2):a015222. doi: 10.1101/cshperspect.a015222.
 13. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, Cotsarelis G. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nature Medicine*. 2005;11(12):1351-1354. doi: 10.1038/nm1328.
 14. Azzi L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;124(1):22-27. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23545.x.
 15. Montagna W, Yun JS. The skin of the domestic pig. *Journal of Investigative Dermatology*. 1964;42:11-21.
 16. Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, Mertz P. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2001;9(2):66-76. doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x.
 17. Bartek MJ, LaBudde JA, Maibach HI. Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man. *Journal of Investigative Dermatology*. 1972;58(3):114-123. doi: 10.1111/1523-1747.ep12538909.
 18. Bollen PJ, Hansen AK, Olsen Alstrup AK. *The laboratory swine*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2010. 138 p.
 19. Montagna W. Some particularities of human skin and the skin of nonhuman primates. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 1984;119(1):1-4.
 20. Yao F, Visovatti S, Johnson CS, Chen M, Slama J, Wenger A, Eriksson E. Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2001;9(5):371-377. doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00371.x.
 21. Zhu KQ, Carrougher GJ, Gibran NS, Isik FF, Engrav LH. Review of the female Duroc/Yorkshire pig model of human fibroproliferative scarring. *Wound Repair and Regeneration*. 2007;15(Suppl 1):S32-S39. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00223.x.
 22. Seaton M, Hocking A, Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. 2015;56(1):127-138. doi: 10.1093/ilar/ilv016.
 23. Hyodo A, Reger SI, Negami S, Kambic H, Reyes E, Browne EZ. Evaluation of a pressure sore model using monoplegic pigs. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1995;96(2):421-428. doi: 10.1097/00006534-199508000-00025.
 24. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Annals of Plastic Surgery*. 1990;24(1):17-23. doi: 10.1097/0000637-199001000-00004.
 25. Xia YP, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, Khan F, Mustoe TA. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *Journal of Pathology*. 1999;188(4):431-438. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199908)188:4%3C431::AID-PATH362%3E3.0.CO;2-B.
 26. Bohling MW, Henderson RA, Swaim SF, Kincaid SA, Wright JC. Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. *Veterinary Surgery*. 2004;33(6):579-587. doi: 10.1111/j.1532-950X.2004.04081.x.
 27. Volk SW, Bohling MW. Comparative wound healing – are the small animal veterinarian’s clinical patients an improved translational model for human wound healing research? *Wound Repair and Regeneration*. 2013;21(3):372-381. doi: 10.1111/wrr.12049.
 28. Silverstein RJ, Landsman AS. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model. *Journal of Foot & Ankle Surgery*. 1999;38(5):333-338. doi: 10.1016/s1067-2516(99)80004-0.
 29. Clemons DJ, Seeman JL. *The laboratory Guinea Pig*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2011. 158p.
 30. Richardson R, Slanchev K, Kraus C, Knyphausen P, Eming S, Hammerschmidt M. Adult zebrafish as a model system for cutaneous wound-healing research. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(6):1655-1665. doi: 10.1038/jid.2013.16.
 31. Hoodless LJ, Lucas CD, Duffin R, Denvir MA, Haslett C, Tucker CS, Rossi AG. Genetic and pharmacological inhibition of CDK9 drives neutrophil apoptosis to resolve inflammation in zebrafish in vivo. *Scientific Reports*. 2016;6:36980. doi: 10.1038/srep36980.
 32. Richardson R, Metzger M, Knyphausen P, Ramezani T, Slanchev K, Kraus C, Schmelzer E, Hammerschmidt M. Re-epithelialization of cutaneous wounds in adult zebrafish combines mechanisms of wound closure in embryonic and adult mammals. *Development*. 2016;143(12):2077-2088. doi: 10.1242/dev.130492.
 33. Seifert AW, Monaghan JR, Voss SR, Maden M. Skin regeneration in adult axolotls: a blueprint for scar-free healing in vertebrates. *PLoS One*. 2012;7(4):e32875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032875>.
 34. Fortman JD, Hewett TA, Halliday LC. *The laboratory nonhuman primate*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. 366 p.
 35. Mitchell MA, Tully TN. *Manual of exotic pet practice*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2008. 560 p.

NUANCES OF THE CHOICE OF EXPERIMENTAL ANIMALS FOR MODELING THE HEALING PROCESS OF THE SKIN WOUND

Dovnar R. I.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The process of choosing an experimental animal for modeling various processes of the human body, including creating a skin wound, is extremely difficult for the researcher due to the scatter of available data in literary sources and the lack of a single modern reference manual.

Aim of the research. To analyze the anatomical, physiological, and economic features of various animal species when they are selected as models for assessing the wound healing properties of local skin wounds.

Material and methods. The analysis of 35 Russian- and English-language sources was performed.

Results. The presented article outlines the general and distinctive features of various types of applied and promising experimental animals. The advantages and disadvantages of choosing large or small animals are demonstrated, the estimated cost and costs of feeding are shown.

Conclusions. When choosing an experimental animal, one should take into account the financial costs, accessibility, simplicity of maintenance, the experience of the researcher, the anatomical and physiological similarity with humans and the information that we want to obtain as a result of the experiment. It is necessary to take into account the anatomical and physiological features of the structure of the skin of the animal in the course of modeling a skin wound and interpreting the obtained data.

Keywords: *experimental animal, choice, experience, advantages, distinctive features.*

For citation: Dovnar RI. Nuances of the choice of experimental animals for modeling the healing process of the skin wound. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(4):429-435. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-429-435>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект M20P-086).

Financing. This work was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (project M20P-086).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторе / About the author

Довнар Руслан Игоревич / Dovnar Ruslan, e-mail: dr_ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3462-1465

Поступила / Received: 13.05.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2020