ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ"
"EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY"
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Огляди / Reviews

ECPB 2019, 3(87): 82–89. <https://doi.org/>

УДК 616.34-002-092.9-025.13

Відтворення запальних захворювань кишківника в експерименті

О.С. ТРУШЕНКО, В.Й. МАМЧУР

*ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України",
Дніпропетровськ, Україна*

E-mail: alexander.trushenko@yahoo.com.ua

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК), до яких належать хвороба Крона (ХК) та виразковий коліт (ВК), є актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки вони здебільшого вражають молоде працездатне населення віком від 18 до 40 років, суттєво погіршуючи якість життя [1]. Питання щодо етіології та окремих ланок патогенезу лишаються відкритими та дискусійними, а власне перебіг захворювання досить тяжкий та рецидивуючий, ремісія нестабільна. Навіть враховуючи інтенсивний пошук нових шляхів фармакологічної корекції ЗЗК та розробку найсучасніших препаратів, таких як моноклональні антитіла до TNF α – інфліксимаб та адалімумаб, що є одними з найефективніших препаратів у боротьбі з тяжкими формами ВК та ХК, питання щодо профілактики ЗЗК та шляхів корекції далеко до остаточного вирішення та залишається перспективним напрямком сучасної науки. Наприклад, захворювання на туберкульоз є одним з протипоказань до призначення інфліксимабу та адалімумабу через зростання ризику його рецидиву [2]; у 50% пацієнтів спостерігається зниження відповіді на цей препарат [3], що впливає на тактику лікування ЗЗК як в Україні, так і за її межами. Окрім цього важливим чинником є значна вартість інфліксимабу, що робить його недоступним для багатьох хворих. Стабільність ремісії ЗЗК також варіабельна, що потребує розширення існуючих та пошук нових профілактичних заходів.

З огляду на високу актуальність питань щодо патогенезу та лікування ЗЗК доцільним є використання тваринних моделей, що дає змогу дослідити та обґрунтувати роль окремих етіологічних чинників та ланок патогенезу ЗЗК.

Методики моделювання ЗЗК можна поділити на дві великі групи. До першої групи входять методики використання тварин з генетично зумовленим дефіцитом тих чи інших факторів, у яких коліт розвивається спонтанно або у відповідь на введення стимулюючих чинників; до другої групи відносять хімічно індуковані моделі. Здебільшого у дослідженнях перевагу надають генетично зумовленим моделям з використання мишей через легкість відтворення та відносну швидкість розмноження цих тварин. Окрім мишей використовують також щурів і навіть мавп [4]. Основні дані щодо ланок патогенезу, які розвиваються у генетично модифікованих організмів, наведені в табл. 1.

Усі генетично обумовлені моделі є чудовим об'єктом для дослідження препаратів, які впливають на ту чи іншу ланку патогенезу, але, якщо

потрібне відтворення результату дії комбінації зовнішніх чи внутрішніх етіологічних факторів, використання даних моделей може бути обмежене їх специфічністю. При цьому доступність та економічна складова використання даних тварин суттєво обмежує їх широке використання у наукових дослідженнях.

Таблиця 1

Генетично зумовлені тваринні моделі,
що використовуються для досліджень ЗЗК

Тварина	Модифікація факторів	Патогенетичні ланки	Посилання
1. Геноманіпуляційні тварини з тим чи іншим генетичним дефектом			
Миші	Дефіцит IL2-, IL2R-, IL10-	Тварини зі зниженою кількістю або дисфункцією T-регуляторів	4
Миші	NOD2-	з порушеним вродженим імунітетом	19
Миші	MYD88-	Тварини з порушеним сигналом від Toll-подібних рецепторів	28
Миші	NF-kB-, CDCS1-	Порушення прозапальної системи	20, 33
Миші	Дефіцит гена 1a лікарської мультирезистентності (MDR1a-)	Порушення диференціації T-регуляторів.	16
Миші	Креатин-8 дефіцитні муцин-2 дефіцитні миші	Після активації імунної системи виникає активізація CD4 лімфоцитів з подальшим розвитком імунної інфільтрації.	1
Миші	STAT4 трансгенні миші	Після активації імунної системи гемоціаніном реагують розвитком коліту завдяки інфільтрації CD4 лімфоцитами з продукцією IFN-γ та ФНП α.	1, 24
Миші	TCR-SOCS1-, B/CD40LTG	Підвищена концентрація IFN-γ	30, 34
2. Бактеріально інфіковані тварини			
Миші	(Citobactor rodentium або Helicobacter -інфіковані миші)	Порушення у роботі T-регуляторів, виникає запалення у відповідь на розвиток мікробіоти	31, 32
3. Тварини зі спонтанно виникаючим колітом			
Миші	SAMP-миші	Функціональна аномальність T-регуляторів	35
Миші	C3H/HeJBir	Підвищена чутливість до бактеріальної мікрофлори	9
Щури	LEC	Дефіцит T-регуляторів в результаті порушення їх диференціації у тимусі	17
Мавпи	Cotton-Top Tamarin	Інфікованість Campilobacter Jejuni	4
Миші	Winnie	Підвищена концентрація TNFα	18

Більшої популярності набули хімічно індуковані моделі ЗЗК через їх відносну дешевизну порівняно з генетично зумовленими моделями, відносну простоту відтворення експерименту та доступність препаратів для моделювання. Основні етапи моделювання та ланки патогенезу наведені в табл. 2.

Таблиця 2

**Основні етапи моделювання та ланки патогенезу
хімічно індукованих моделей ЗЗК**

№	Речовина	Моделювання	Ланки патогенезу	Поси- лання
1.	Декстран сульфат натрію (ДСН)	Щури, миші: 1,5–10% розчин в стерилізованій питній воді. тривалість: для гострого коліту – 6–10 днів (один цикл); для хронічного коліт – 4–5 повторюваних циклів.	Виділення цитокінів та хемокинів – TNF α , IL6, IL10, IL11, IL19, IL18, IFN γ , підвищення мієлопероксидазної активності та проникності стінки кишківника внаслідок зниження бар'єрної функції кишкового слизу; дисбаланс у складі мікробіоти.	5, 8, 21
2.	2,4,6-три-нітробензен-сульфонова кислота (ТНБС)	Напередодні – 24-36 годинна харчова депривація. Щури: 10-25 мг / щура (без урахування ваги), розчиненого в 25-50% етанолі, ректально за допомогою катетера, введеного на глибину 8 см. Миші: 200 мг / кг, розчиненого в 35–50% етанолі, ректально за допомогою катетера, введеного на глибину 4 см. Після введення – утримування тварини в вертикальному положенні 1–2 хв.	Коліт вважається Th1-опосередкованим, при якому спостерігається, підвищення мієлопероксидазної активності, рівнів TNF α , IL12. ТНБС викликає зміни в морфології, механічних властивостях і фармакологічній відповіді циркулярного м'язового шару дистального відділу кишківника. Локальне підвищення синтезу прозапальних медіаторів пов'язане з нейтрофільною відповіддю, в результаті чого виникають сильні деструктивні зміни в дистальних відділах кишківника, подібно як при ХК.	8, 10, 23
3.	Оксазолон	Сенситизація: нашкірна аплікація 3% оксазолону, в суміші ацетону і спирту (4:1) в дозі 200 мкл, з подальшим ректальним введенням оксазолону. Щури: після сенситизації на 5–7-му добу ректальне введення 5% оксазолону (розчиненого в 40–50% етанолі) за допомогою катетера. Миші: після сенситизації на 5–8-му добу ректальне введення 0,1–1% оксазолону (розчиненого в 40–50% етанолі) за допомогою катетера. Після введення – утримування тварини в вертикальному положенні 1–2 хв.	Th2-асоційований коліт. Патогенетичні зміни, локалізовані в дистальній частині кишківника, характерні для ВК у людей і характеризуються підвищенням мієлопероксидазної активності, рівнів TNF α , IFN- γ , різних форм інтерлейкінів.	1, 25, 26, 27
4	Оцтова кислота	Щури: 1–2 мл 3–6% оцтової кислоти допомогою ректального катетера, введеного на глибину 6–8 см. Миші: 1 мл 4-6% оцтової кислоти в 0,9% NaCl з допомогою ректального катетера. Після введення – утримування тварини в вертикальному положенні 1–2 хв.	Запалення з нейтрофільною інфільтрацією тканин кишківника, некроз слизової і підслизової оболонок, розширення судин, набряк і виразкування. Активація синтезу вільних радикалів – супероксид аніону, перекису водню, гідроксильних радикалів.	1, 6

№	Речовина	Моделювання	Ланки патогенезу	Поси- лання
5.	Індомета- цин	Щури: 7,5–15 мг/кг розчи- неного в 100% етанолі або в 5% бікарбонаті натрію, підшкірно. Гострий ілеїт – шляхом одноразового введення, хронічний – дворазовим уведенням з 24-годинним інтервалом.	Трансмуральне запалення киш- ківника з множинними вираз- ками та ерозіями. Підвищення рівня прозапальних цитокінів - TNFα, IL1, посилення утворення вільних радикалів.	6, 29
6.	Пептидо- глікан	Щури, миші: інтрамуральне (субсерозне) введення пре- парату шляхом лапаротом- ного доступу в дозі 12 мг.	Пептидоглікан має імуногенні властивості, викликає спонтанно рецидивуючий гранулематозний ентероколіт з високим ступенем імітації ХК. Спостерігається підвищення активності калікре- їн-кінінової системи, що сти- мулює хемотаксис нейтрофілів, виділення брадикініну, який стимулює виділення IL1. Приблизно через 1–2 дні з по- чатку моделювання виникають симптоми гострого інтестиналь- ного запалення, що спостеріга- ються протягом 10 днів, а з 14-ї добы – хронічний гранулематоз- ний запальний синдром, подіб- ний до ХК.	6, 12, 13
7.	λ-карагі- нан	Карагінан вводять твари- нам з питною водою або попередньо проводять па- рентеральну сенсibiliзацію з подальшим введенням з питною водою не менш ніж протягом 30 діб.	Через 4 тижні від початку моде- лювання спостерігається вираз- кування в товстому кишківнику, яке гістопатологічно і морфо- логічно відповідає ВК у людей. Після цього у тварин спостері- гають ознаки інтестинального запалення з посиленням утво- рення вільних радикалів, під- вищення концентрації TNFα, NFκB і т.д.	6, 14

У другій групі найбільш популярною є модель з використанням декстра-ну сульфату натрію (ДСН), що є хімічним колітогеном з антикоагулянтни-ми властивостями [5]. Дана модель дає змогу відтворити ВК як у гострій, так і у хронічній формах залежно від дозування та техніки застосування. Клінічна картина типова для ЗЗК – втрата маси тіла, діарея, збільшення маси товстої кишки та ін. Великою перевагою цієї ДСН-залежної моделі коліту є можливість відтворення сукупності функціонально-морфологічних ознак хвороби, які патогенетично відповідають таким у людини з хронічним рецидивуючим перебігом ВК [6], а також можливість відтворити коліт-а-соційований рак товстої кишки [5]. Для моделювання ВК за допомогою ДСН ключове значення має молекулярна маса препарату: колітогенними вважають препарати з молекулярною масою 40–50 кДа [7].

ДСН-індукований коліт викликає зміни, які найбільше подібні до ВК переважно в товстій кишці, здебільшого в її середній частині та дистальній третині, але можливий розвиток запалення також у дистальній частині тонкої кишки [5].

При використанні ДСН виникає типова гістологічна картина захворю-вання з такими проявами, як ерозії, виразки, інфільтрація гранулоцита-

ми lamina propria та підслизової оболонки товстої кишки. При відтворенні хронічного ВК на додаток до вищезазначених змін приєднуються диспозиція крипт з виникненням широких воріт між базою крипт та м'язовим шаром, виникнення лімфоцитозу у слизовій оболонці тощо [5,6]. У мишей з ДСН-індукованим колітом спостерігається також підвищення проникності стінки кишки внаслідок дисфункції інтестинального бар'єру через зниження бар'єрної функції кишкового слизу, що також лежить в основі виразкування у кишківнику людини [8].

Недоліком використання даної моделі є те, що досить важко контролювати кількість вжитого тваринами ДСН разом з водою, що в свою чергу ускладнює контроль ступеня тяжкості захворювання та призводить до деяких розбіжностей отриманих результатів [4].

Наступною за популярністю є модель з використанням 2,4,6- тринітробензен сульфонові кислоти (ТНБС). Деякі дослідники також відмічають, що колітогенна доза ТНБС залежить від статі щурів [6].

ТНБС-індукований коліт супроводжується втратою маси тіла тваринами, кривавою діареєю тощо [9]. ТНБС також викликає достовірні зміни морфологічних характеристик, механічних властивостей і фармакологічної відповіді циркулярного м'язового шару дистального відділу кишківника [10]. ТНБС викликає локальне підвищення синтезу прозапальних медіаторів, що пов'язано з нейтрофільною відповіддю [11], внаслідок чого виникають глибокі деструктивні зміни в дистальних відділах кишківника, завдяки чому використання даного препарату доцільніше для відтворення ХК [1].

Досить популярною є оксазолонова модель ЗЗК. Процедура відтворення моделі досить часто потребує наркотизації тварин через те, що для вдалого введення препарату тварину потрібно знеухомити.

Недоліком даної моделі можна вважати загалом достатньо складний процес відтворення експерименту.

Оскільки ЗЗК є мультифакторіальними захворюваннями, розвиток яких пов'язують з комбінацією внутрішніх та зовнішніх чинників, досить поширеною є комбінація хімічно індукованої моделі коліту з використанням генетично модифікованих тварин з метою максимально наблизити викликані морфо-функціональні зміни до таких при захворюваннях у людини, наприклад, комбінація оксазолону чи ДСН з імунокомпромісними NOD2-мишами [6,10].

Окрім вищезазначених методик можливе моделювання коліту за допомогою оцтової кислоти, що на сьогодні є, імовірно, найбільш простим та дешевим способом відтворення коліту. Введення оцтової кислоти супроводжується відповідними клінічними ознаками – втратою маси тіла, кривавою діареєю та ін. [1]. При такому способі моделювання дуже активно відбуваються процеси продукування вільних радикалів – супероксид аніону, перекису водню, гідроксильних радикалів та ін. [6].

Дана модель також має свої недоліки як, наприклад, висока летальність через розвиток перфорації кишківника та, як наслідок, перитоніту.

Для моделювання ЗЗК також використовують таку сполуку, як пептидоглікан – полісахарид, який є компонентом клітинної стінки бактерій та має імуногенні властивості [12,13]. Дану модель відтворюють переважно на щурах через їх більшу масу тіла порівняно з мишами, оскільки сам процес експерименту досить складний і потребує маніпуляцій у черевній порожнині.

Через відносну складність процесу моделювання, а також тривале відновлення тварини після лапаротомної операції, дана модель не набула широкого застосування.

Застосування ще однієї моделі ЗЗК пов'язане з використанням карагінану – полісахариду з високою молекулярною масою. Однак, запалення у товстій кишці, викликає не караганан, а продукти його гідролізу, наприклад, λ -караганан [14].

Дана модель також не набула широкого використання через достатньо

довгий період, необхідним для її застосування, а також нестабільність виникнення коліту.

Для відтворення ЗЗК досить часто використовують нестероїдні протизапальні засоби, серед яких найбільш поширеним є індометацинова модель [15]. Індометацин є похідним індолоцтової кислоти та одним з найсильніших нестероїдних протизапальних засобів з неспецифічною дією (блокує ЦОГ-1 та ЦОГ-2), який зумовлює більшою мірою ураження дистальних відділів худі кишки та проксимальних частин клубової кишки.

Зважаючи на вищевикладене, для експериментального відтворення ЗЗК, на нашу думку, найбільш зручними та економічно доцільними в наших умовах можуть бути хімічно індуковані моделі.

Таким чином, з урахуванням відповідності відтворення патогенетичних ознак ЗЗК у тварин до таких у людей, складності відтворення та вартості необхідних складових, із обговорених методик незаперечної переваги має ДСН-модель ВК та ТНБС-модель для відтворення ХК, а також індометацинова модель запальних процесів тонкої кишки. Дані моделі відтворюють відповідні основні патогенетичні зміни при ЗЗК, що дає змогу досліджувати системні та міжсистемні причинно-наслідкові взаємозв'язки патобіохімічного, гістологічного та патофізіологічного рівнів на різних стадіях розвитку захворювань та за умов фармакологічної корекції.

ПОСИЛАННЯ

1. Осиков МВ, Симонян ЕВ, Бакеева АЕ, Костина АА. Экспериментальное моделирование болезни крона и язвенного колита (Osikov MV, Simonjan EV, Bakeeva AE, Kostina AA. *Experimental modeling of Crohn's disease and ulcerative colitis*). Modern problems of science and education. 2016. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25072>. [in Russian].
2. Cagatay T, Bingol Z, Kiyani E, Yegin Z, Okumus G, Arseven O et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clinical Respiratory Journal*. 2017. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12726/abstract?>
3. Yokoyama Y, Kamikozuru K, Watanabe K, Nakamura S. Inflammatory bowel disease patients experiencing a loss of response to infliximab regain long-term response after undergoing granulocyte/monocyte apheresis: A case series. *Cytokine*. 2017;103:25–8.
4. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(7):2195–205.
5. Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(33):6016–29.
6. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi, AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2014;18(4):279–88.
7. Araki Y, Bamba T, Mukaisho K, Kanauchi O, Ban H, Bamba S et al. Dextran sulfate sodium administered orally is depolymerized in the stomach and induces cell cycle arrest plus apoptosis in the colon in early mouse colitis. *Oncology Reports*. 2012;28(5):1597–605.
8. Karaboga I, Demirtas S, Karaca T. Investigation of the relationship between the Th17/IL-23 pathway and innate-adaptive immune system in TNBS-induced colitis in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017;20(8):870–9.
9. Elson CO, Cong Y, Sundberg J. The C3H/HeJBir mouse model: a high susceptibility phenotype for colitis. *International Reviews of Immunology*. 2000;19(1):63–75.
10. Oertel S, Scholich K, Weigert A, Thomas D, Schmetzer J, Pellizzon CH. et al. Ceramide synthase 2 deficiency aggravates AOM-DSS-induced colitis in mice: role of colon barrier integrity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(16):3039–55.
11. Wunschel EJ, Schirmer B, Seifert R, Neumann D. Lack of Histamine H4-Receptor Expression Aggravates TNBS-Induced Acute Colitis Symptoms in Mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:642. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00642/full>.
12. Fitzpatrick LR, Wang J, Le T. Caffeic acid phenethyl ester, an inhibitor of nuclear factor-kappaB, attenuates bacterial peptidoglycan polysaccharide-induced colitis in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;299 (3):915–20.
13. Reingold L, Rahal K, Schmiedlin-Ren P, Rittershaus AC, Bender D, Owens SR et al. Development of a peptidoglycan-polysaccharide murine model of Crohn's disease: effect of genetic background. *Inflammatory bowel disease*. 2013;19(6):1238–44.

14. Pricolo VE, Madhere SM, Finkelstein SD, Reichner JS. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *Journal of Surgical Research*. 1996;66(1):6–11.
15. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal Research*. 2017;15(4):446–55.
16. Tanner SM, Staley EM, Lorenz RG. Altered generation of induced regulatory T cells in the FVB.mdr1a-/- mouse model of colitis. *Mucosal Immunology*. 2013;6(2):309–23.
17. Ishimaru N, Yamada A, Kohashi M, Arakaki R, Takahashi T, Izumi K, Hayashi Y. Development of inflammatory bowel disease in Long-Evans Cinnamon rats based on CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell dysfunction. *Journal of Immunology*. 2008;180(10):6997–7008.
18. De Santis S, Kunde D, Galleggiante V, Liso M, Scandiffio L, Serino G et al. TNF α deficiency results in increased IL-18 in an early onset of spontaneous murine colitis. *Cell Death and Disease*. 2017;8(8),e2993. Available from: <http://www.nature.com/articles/cddis2017397>.
19. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Wakatsuki Y, Fuss IJ, Strober W. Nucleotide binding oligomerization domain 2 deficiency leads to dysregulated TLR2 signaling and induction of antigen-specific colitis. *Immunity*. 2006;25(3):473–85.
20. Fox JG, Rogers AB, Whary MT, Ge Z, Taylor NS, Xu S et al. Gastroenteritis in NF- κ B-deficient mice is produced with wild-type *Campylobacter jejuni* but not with *C. jejuni* lacking cytolethal distending toxin despite persistent colonization with both strains. *Infection and Immunity*. 2004;72(2):1116–25.
21. Steinert A, Linas I, Kaya B, Ibrahim M, Schlitzer A, Hruz P et al. The Stimulation of Macrophages with TLR Ligands Supports Increased IL-19 Expression in Inflammatory Bowel Disease Patients and in Colitis Models. *The Journal of Immunology*. 2017;199(7):2570–84.
22. Zhang F, Ma N, Gao YF, Sun LL, Zhang, JG. Therapeutic Effects of 6-Gingerol, 8-Gingerol, and 10-Gingerol on Dextran Sulfate Sodium-Induced Acute Ulcerative Colitis in Rats. *Phytotherapy Research*. 2017;31(9):1427–32.
23. De Moraes Lima GR, Machado FD, Perico LL, de Faria FM, Luiz-Ferreira A, Souza Brito AR et al. Anti-inflammatory intestinal activity of Combretum duarteanum Cambess in trinitrobenzenesulfonic acid colitis model. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(8):1353–66.
24. Chiriac MT, Buchen B, Wandersee A, Hundorfean G, Günther C, Bourjau Y et al. Activation of Epithelial Signal Transducer and Activator of Transcription 1 by Interleukin 28 Controls Mucosal Healing in Mice With Colitis and Is Increased in Mucosa of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(1):123–38.e8.
25. Wang X, Ouyang Q, Luo WJ. Oxazolone-induced murine model of ulcerative colitis. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2004;5(4):165–8.
26. Weigmann B, Neurath MF. Oxazolone-Induced Colitis as a Model of Th2 Immune Responses in the Intestinal Mucosa. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1422:253–61.
27. Жеребятъев АС, Камышный АМ. Влияние симвастатина и антагониста рецепторов интерлейкина-1 на экспрессию образраспознающих рецепторов и транскрипционных регуляторов дифференцировки т-хелперов лимфоцитами кишечника при экспериментальном оксазолониндуцированном колите у крыс. Клиническая и экспериментальная морфология (Zherebiatiev A.S., Kamyshnyi A.M. Influence of simvastatin and interleukin-1 receptor antagonist on the expression of pattern recognition receptors and transcriptional regulation of T-helper cells by colonic lymphocytes during experimental oxazolone-induced colitis in rats). *The journal of clinical and experimental morphology*. 2015;15(3):42–46. [in Russian].
28. Hapfelmeier S, Stecher B, Barthel M, Kremer M, Müller AJ, Heikenwalder M et al. The Salmonella pathogenicity island (SPI)-2 and SPI-1 type III secretion systems allow Salmonella serovar typhimurium to trigger colitis via MyD88-dependent and MyD88-independent mechanisms. *Journal of Immunology*. 2005;174(3):1675–85.
29. Davis RB, Kechele DO, Blakeney ES, Pawlak JB, Caron KM. Lymphatic deletion of calcitonin receptor-like receptor exacerbates intestinal inflammation. *JCI Insight*. 2017;2(6):e92465.
30. Kawamura T, Kanai T, Dohi T, Uraushihara K, Totsuka T, Iiyama R et al. Ectopic CD40 ligand expression on B cells triggers intestinal inflammation. *Journal of Immunology*. 2004;172(10):6388–97.
31. Cahill RJ, Foltz CJ, Fox JG, Dangler CA, Powrie F, Schauer, DB. Inflammatory bowel disease: an immunity-mediated condition triggered by bacterial infection with *Helicobacter hepaticus*. *Infection and Immunity*. 1997;65(8):3126–31.
32. Spahn TW, Ross M, von Eiff C, Maaser C, Spieker T, Kannengiesser K et al. CD4+ T cells transfer resistance against *Citrobacter rodentium*-induced infectious colitis by induction of Th 1 immunity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;67(3):238–44.
33. Beckwith J, Cong Y, Sundberg JP, Elson CO, Leiter EH. Cdcs1, a major colitogenic locus in mice, regulates innate and adaptive immune response to enteric bacterial antigens. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1473–84.
34. Chinen T, Kobayashi T, Ogata H, Takaesu G, Takaki H, Hashimoto M et al. Suppressor of cytokine signaling-1 regulates inflammatory bowel disease in which both IFN γ and IL-4 are involved. *Gastroenterology*. 2006;130(2):373–88.
35. Ishikawa D, Okazawa A, Corridoni D, Jia LG, Wang XM, Guanzon M et al. Tregs are dysfunctional in vivo in a spontaneous murine model of Crohn's disease. *Mucosal Immunology*. 2013;6(2):267–75.

RESEARCH ARTICLE

Reproduction of inflammatory bowel diseases in experiment

A.S. TRUSHENKO, V.I. MAMCHUR

*SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",
Dnipropetrovsk, Ukraine*

E-mail: alexander.trushenko@yahoo.com.ua

The incidence of inflammatory bowel diseases, which has recently increased, encourages scientists to search for the most representative and easily reproducible animal models for studying the links of pathogenesis and possible ways of treating of this pathology. This review presents analysis of the genetically-conditioned and chemically-induced models of inflammatory bowel diseases. There are discussed the most common genetically conditioned models based on defects of the immune system links, loss of components of the intestinal epithelium, or spontaneous lesions of the intestinal tube wall. It is also described the techniques of the most appropriate chemically-induced models, as well as the main pathogenetic links in the development of colitis when using chemical agents. In particular, modeling of Crohn's disease with trinitrobenzenesulfonic acid (TBSA), and ulcerative colitis – with dextran sodium sulfate (DSS), as well as other models having common pathogenetic mechanisms of inflammation in the small and large intestine, e.g. models in which acetic acid, peptidoglycan, λ -carrageenan and indomethacin are used as acting chemical agents. Taking into account the correspondence of the reproduction of pathogenetic signs of inflammatory bowel disease in animals to such in people, the complexity of reproduction and the cost of the necessary components, among the discussed techniques, the undeniable advantages belong to the DSS model of ulcerative colitis and TBSA model of the reproduction of Crohn's disease, and also the indomethacin model of inflammatory processes of the small intestine.

For instance, treatment with DSS causes typical histological characteristics of the disease with such manifestations as erosions, ulcers, infiltration of granulocytes to the lamina propria and submucosal layers of the colon, disposition of crypts with the appearance of a wide gap between the crypt base and the muscular layer, and the occurrence of lymphocytosis. TBSA also causes significant changes in the morphological characteristics, mechanical properties and pharmacological response of the circular muscular layer of the distal intestinal regions. TBSA causes a local increase in the synthesis of proinflammatory mediators, which is associated with a neutrophil response, resulting in profound destructive changes in the distal bowel. Finally, indomethacin, which is a strong non-steroidal anti-inflammatory drug with nonspecific action, causes more damage to the distal jejunum and proximal ileum.

These models allow reproducing the corresponding basic pathogenetic changes in inflammatory bowel disease, which makes it possible to study the systemic and intersystemic cause-effect relationships of pathobiochemical, histological and pathophysiological levels at different stages of the development of the disease and upon pharmacological correction. Our interest in comparative analysis of the existing pathological models, selection of the corresponding adequate modelling schemes for use in our conditions is due to further in-depth study of the pathogenesis of inflammatory bowel disease, as well as further research of pharmacological approaches for correction of these pathological conditions.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, trinitrobenzene sulfonic acid; dextran sodium sulfate; indomethacin.