

## Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616.345-002.44

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ХРОНІЧНОГО КОЛІТУ,  
ЩО ВІДТВОРЮЄТЬСЯ В УМОВАХ IN VIVO**

**Бабенко О.В., Брюханова Т.О., Наконечна О.А.,  
Васильєва І.М., Стеценко С.О.**

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

В огляді літератури наведено сучасні уявлення щодо поширеності та етіопатогенезу запальних захворювань органів шлунково-кишкового тракту, зокрема колітів. Визначено фактори, що зумовлюють високу медико-соціальну значущість запальних захворювань органів шлунково-кишкового тракту, та основні ускладнення, що можуть розвиватись на цьому тлі. Подано порівняльну характеристику експериментальних моделей колітів різної етіології (спонтанних, індукованих, із використанням генно-модифікованих тварин тощо), особливості відтворення їх на лабораторних тваринах. Дійшли висновків щодо доцільності використання модельних патологій залежно від мети дослідження.

**Ключові слова:** експериментальна модель, коліт, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту.



**Цитуйте українською:** Бабенко ОВ, Брюханова ТО, Наконечна ОА, Васильєва ІМ, Стеценко СО. Порівняльна характеристика експериментальних моделей хронічного коліту, що відтворюється в умовах in vivo. Медицина сьогодні і завтра, 2022;91(1):6-16. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.bbn>

**Cite in English:** Babenko O, Briukhanova T, Nakonechna O, Vasylyeva I, Stetsenko S. Comparative characteristics of chronic colitis experimental models reproduced in vivo. Medicine Today and Tomorrow, 2022;91(1):6-16. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.bbn> [in Ukrainian].

Відповідно до сучасних уявлень, запальні захворювання органів шлунково-кишкового тракту, зокрема ентероколіти, гострі та хронічні коліти, є одними з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології [1; 2]. Це зумовлено високою медико-соціаль-

ною значущістю даної групи патологій, що опосередковується постійним зростанням захворюваності, утратою працездатності, особливо серед людей молодого та середнього віку, та доволі високими показниками інвалідизації пацієнтів [3; 4]. Крім того, запальні захворювання

Відповідальний автор: Брюханова Т.О., Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ, каф. біологічної хімії

Corresponding author: Briukhanova T, Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauki Ave., KhNMU, dep. biochemistry

цієї групи суттєво знижують якість життя, потребують корекції способу життя та раціону харчування, а також тривалої фармакотерапії [3].

Нагальність цієї медичної проблеми визначається й високою частотою хронізації процесу, результатом чого є поглиблення уражень шлунково-кишкового тракту, формування супутніх порушень з боку не лише травної системи, але й інших органів та систем [5].

Згідно з даними [6–8], хронічні коліти різної етіології провокують суттєві патологічні зміни якісного й кількісного складу мікробіоти товстого кишечника, що так само призводить до порушень синтезу ряду біологічно активних сполук, зокрема вітамінів групи В, наслідком чого є зміни практично всіх метаболічних ланок. Крім того, слід зазначити, що за хронічних ентероколітів практично завжди мають місце порушення травлення й абсорбції поживних речовин та активація процесів петрифікації, які також чинять негативний вплив на загальний стан організму [8].

На жаль, у значної частини хворих на хронічний ентероколіт виникають серйозні ускладнення, а приблизно в 10 % пацієнтів розвивається колоректальний рак, який має несприятливий прогноз. Останніми роками в усьому світі відмічається неухильна тенденція до зростання цього показника, який є однією з вагомих причин передчасної смертності в пацієнтів середнього віку [9; 10].

Відповідно до класифікації, наведеної в Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-11) [11], серед неінфекційних запальних захворювань кишечника виділяють:

- хворобу Крона (регіонарний ентерит) – тонкої, товстої кишки, не уточнену та інші різновиди;
- виразковий коліт, зокрема хронічний ентероколіт, ілеоколіт, проктит, ректосигмоїдит, псевдополіпоз ободо-

вої кишки, мукозний проктоліт, не уточнений та ін.;

- інші неінфекційні гастроентерити і коліти (радіаційний, токсичний, алергічний та аліментарний, інші уточнені й не уточнені).

Хвороба Крона – рецидивуюче системне запальне захворювання, що вражає будь-яку частину гастроінтестинального тракту (від ротової порожнини до прямої кишки) і супроводжується позаінтестинальними проявами та асоційованими імунними порушеннями [12; 13]. Позакишкові ускладнення можна розподілити на три групи: пов'язані з маніфестацією захворювання (артрити, вузлова еритема, гангренозна піодермія, афтозний стоматит, увеїт, іридоцикліт та епісклерит), не пов'язані з активністю захворювання (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, сакроілеїт, первинний склерозуючий холангіт, остеопороз та остеомаліяція) і прояви, зумовлені довготривалим запаленням і метаболічними порушеннями (холелітіаз, стеатогепатит, тромбоз периферичних вен, тромбоемболія легеневої артерії та амілоїдоз) [14; 15].

Згідно з сучасними уявленнями, хвороба Крона виникає як результат взаємодії ряду факторів. Найчастіше в основі патогенезу хвороби Крона лежать імунні механізми, які відповідають за стан епітеліального бар'єра кишечника. Зокрема, за лімфатичною теорією, первинні зміни розвиваються в лімфатичних вузлах брижі та лімфоїдних фолікулах кишкової стінки, що призводить до лімфатичного набряку підслизового шару, наслідком чого є деструкція та гранулематоз кишкової стінки [14; 15].

Виразковий коліт – хронічне запальне захворювання слизової оболонки товстої кишки не до кінця з'ясованої етіології з розвитком у ній виразково-некротичних змін, локалізоване переважно

у прямій кишці з подальшим поширенням патологічного процесу у проксимальному напрямку [16–18].

Точні етіопатогенетичні механізми розвитку виразкового коліту невідомі, проте, імовірно, існує генетична схильність до розвитку даного захворювання. За даними науковців, думка про участь інфекційних чинників у розвитку виразкового коліту не отримала підтвердження. Однак важлива роль кишкової мікрофлори не заперечується. Кишкова мікрофлора не належить до етіологічних факторів, але розцінюється як один із тригерних факторів, що призводять до порушення імунної відповіді [17; 18]. Дані [19] свідчать про те, що в патогенезі виразкового коліту провідну роль відіграє дисбаланс про- та протизапальних цитокінів [19].

Через відсутність чітких уявлень про етіологію й патогенез виразкового коліту і хвороби Крона ускладнюються діагностика даної групи захворювань та розробка ефективних і безпечних методів фармакологічної корекції їх [18; 19].

З даних літератури відомо, що перебіг хвороби Крона і хронічного виразкового коліту супроводжується формуванням тяжких ускладнень. Крім того, спеціалісти відмічають інші несприятливі тенденції: зростання частоти випадків патологічного процесу в ранньому віці, більш серйозні позакишкові прояви, резистентність або низьку ефективність стандартної терапії, розвиток резистентності до традиційної терапії, ранню інвалідизацію пацієнтів, що потребує подальшого дослідження біохімічних механізмів, які лежать в основі патогенезу патології, з метою вдосконалення та розробки нових терапевтичних підходів [16–19]. Очевидно, що розробка нових напрямів корекції механізмів патологічного вдосконалення та розробки нових терапевтичних

підходів [16–19]. Очевидно, що розробка нових напрямів корекції можлива за умов предметного вивчення механізмів патологічного процесу. Зазначене потребує відтворення модельної патології, причому принципово важливим є її відповідність тим патологічним змінам (морфологічним, клінічним, лабораторно-біохімічним тощо), які мають місце в організмі людини. Для вирішення цієї проблеми в рамках доклінічного вивчення використовуються експериментальні моделі виразкового коліту, які мають певні особливості щодо відтворення [20].

**Метою роботи** було проведення аналітичного огляду джерел наукової літератури для формування порівняльної характеристики експериментальних моделей хронічного коліту, що відтворюються за умов *in vivo*, на основі вивчення отриманих даних визначити серед них оптимальні з точки зору клініко-морфологічних, лабораторно-біохімічних, а також економічних характеристик.

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника у тварин умовно можна розподілити на чотири категорії: спонтанні; індуковані у тварин із нормальною імунною системою; адаптивного переносу у тварин зі скомпроментованою імунною системою та методи з використанням ліній генномодифікованих тварин (трансгенні, нокаутні миші) тощо [21].

Моделі спонтанного коліту. Уважається, що однією з провідних причин розвитку запальних захворювань кишечника в людини є генетична схильність, яка на тлі провокуючих факторів є чинником високого ризику розвитку та маніфестації захворювання. Експериментальні моделі спонтанного коліту мають переваги над індукованими моделями в разі виявлення генетичної схильності до запалення слизової оболонки

кишечника. Однією з моделей спонтанного коліту є розвиток патології в мишей C3H/HeJBir – підлінії мишей, які були виведені в Jackson Laboratory. За відтворення у цих тварин виникає спонтанний патоген-незалежний коліт із тяжким, хронічним ураженням і ульцерациєю слизової оболонки сліпої і проксимального відділу товстої кишки. У дослідженнях на цій підлінії мишей було виявлено, що важливими компонентами патогенезу захворювання були CD4+ Т-лімфоцити, імунореактивність до кишкової бактеріальної флори, а не харчових антигенів [22]. Крім того, автори досліджень зазначають, що використання C3H/HeJBir мишей у комбінаціях із моделями індукованого коліту і з батьківською лінією можуть бути корисними для вивчення і визначення факторів генетичної схильності [23]. Однак використання даної моделі обмежується економічними факторами через високу вартість даної підлінії тварин. Крім того, роль генетично детермінованих факторів залишається не до кінця з'ясованою, що може трохи ускладнювати інтерпретацію результатів та їхню екстраполяцію на людський організм.

Індуковані моделі коліту є одними з найбільш часто застосовуваних у доклінічних дослідженнях. Гостре або хронічне запалення кишечника у тварин може бути спровоковане різними чинниками, що опосередковують механічне або хімічне руйнування слизового бар'єра. Відповідно до результатів досліджень, наведених у наукових джерелах [22], однією з вагомих причин розвитку патології за цих умов є активація імунологічних механізмів слизової оболонки при контакті з антигенами порожнини кишечника. У дослідженнях у стерильних системах та на тваринах, котрі отримували лікування хіміотерапевтичними засобами (анти-

бактеріальними препаратами), продемонстровано, що саме контакт із компонентами стінки бактеріальних клітин викликає патологічну імунну відповідь, що стає тригером у розвитку патології [22].

Формалін-імунокомплексний коліт – експериментальна патологія, що відтворює гостре (до 5 днів) запалення слизової оболонки кишечника у кролів на тлі введення в дистальний відділ товстої кишки розведеного розчину формальдегіду. Передбачається, що хімічне пошкодження епітелію призводить до запальної відповіді (інфільтрації гранулоцитами і макрофагами, що характеризується криптидом, а саме: деформацією крипт і некрозом слизової оболонки). На ділянках запалення відмічається високий рівень біологічно активних речовин, зокрема простагландину E<sub>2</sub>, тромбоксану B<sub>2</sub>, лейкотрієну B<sub>4</sub> і C<sub>4</sub> та інтерлейкіну 1 (IL-1). Очевидно, що за умов моделювання цієї патології провідна роль належить саме прозапальному IL-1, оскільки застосування антагоніста рецепторів IL-1 приводить до пригнічення прогресування коліту. Водночас результати додаткових досліджень свідчать про те, що простагландин E<sub>2</sub> та деякі сенсорні нейропептиди є есенціальними для репаративних процесів та реконвалесценції [24]. Підсумовуючи, ми вважаємо, що дана модель експериментального коліту може бути обрана, якщо метою роботи є дослідження прозапального компонента патогенезу та уточнення механізмів формування патології, проте для вивчення особливостей перебігу хронічної форми вона не є оптимальною.

Досить широко застосовується в експериментальних дослідженнях моделювання коліту, індукованого інтратректальним введенням оцтової кислоти гризунам і кролям, що призводить до пошкодження та підвищення проникності епітелію, наслідком чого є

формування гострого слизового/трансмурального запалення дозозалежного характеру [25]. Перевагами даної моделі є відносно проста відтворюваність та можливість вивчення ранніх етапів запального процесу після пошкодження слизової.

Деградовані полімери карагенану в питній воді мурчаків, мишей та щурів провокують запалення слизової оболонки сліпої кишки через тиждень із подальшим поширенням по висхідному відділу товстої кишки через 3–6 тижнів. Після видалення карагенану з питної води захворювання продовжує маніфестацію протягом 1–2 тижнів, а у випадку продовження утримання тварин на питній воді із карагенаном через 7–8 тижнів у тварин розвивається сепсис із практично 100 % летальністю [26]. Зазначена модель є прийнятною для вивчення механізмів формування гострого запального процесу, проте для доклінічного вивчення потенційних фармакокоректорів хронічного перебігу не підходить через особливості тривалості патології.

Підшкірне або пероральне введення щурам нестероїдного протизапального засобу індометацину викликає хронічну ульceraцію та трансмуральне запалення тонкої кишки. Ушкодження епітелію, спричинене індометацином, розвивається через дисбаланс про- та протизапальних медіаторів, зокрема простагландину E<sub>2</sub>, який відіграє важливу роль у синтезі глікозаміногліканів, що входять до складу слизового шару кишечника. У стерильних щурів і щурів, які отримували антибактеріальні засоби, розвитку хронічного запалення не відбувається, що вказує також на роль нормальної мікробіоти у профілактиці формування захворювання [27].

Одним із найбільш часто застосовуваних методів моделювання хронічного виразкового коліту в щурів є вве-

дення компонентів клітинної стінки бактерій – пептидоглікан-полісахаридів (PG-PS) – у дистальний відділ товстої кишки щурів, що індукує розвиток трансмурального ентероколіту. У тварин хронічний гранулематозний коліт із витонченням кишкової стінки та інфільтрацією лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами розвивається через 3–4 тижні. PG-PS підвищує проникність слизової і активність мієлопероксидази та активує продукцію NO і синтез колагену. У результаті введення рекомбінантних антагоністів рецепторів IL-1 або IL-10 [28] пригнічується маніфестація патології, особливо на пізніх стадіях запалення та за хронізації процесу. За результатами досліджень із застосуванням цієї експериментальної моделі, компоненти клітинної стінки непатогенних інтестинальних бактерій можуть провокувати розвиток як гострого, так і хронічного коліту внаслідок penetрації у стінку товстої кишки [28; 29].

Додавання до раціону мишей або щурів декстран сульфату натрію (ДСН) у питній воді індукує розвиток гострого коліту з діареєю, ульceraцією та інфільтрацією нейтрофілами стінок ентероцитів. Дослідження на лініях тварин, які мають підвищену чутливість до ДСН, декількома циклами (7 днів ДСН, 7 днів вода) призводить до хронізації патологічного процесу з інфільтрацією макрофагами, CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитами і penetрацією виразок. Пізні фази захворювання супроводжуються підвищенням рівня прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6) і лейкотрієнів, що є ознаками залучення імунологічної ланки патогенезу. У дослідженнях із використанням цієї моделі показано, що попереднє введення щурам із ДСН-індукованим колітом азоксиметану призводило до розвитку колоректальних пухлин переважно

у зонах локалізації запального процесу в кишечнику [30; 31].

Патогенетичні зміни, що розвиваються на тлі двох останніх експериментальних моделей, дозволяють проводити комплексне дослідження молекулярних механізмів розвитку патологічного процесу, оскільки імітують практично всі стадії перебігу коліту в організмі людини. Крім того, модель експериментального ДСН-коліту може бути використана для вивчення механізмів колоректального канцерогенезу, що є надзвичайно актуальним, зважаючи на широку поширеність цього серйозного ускладнення. При цьому, слід зазначити, що дані моделі експериментального коліту є оптимальними з точки зору проведення доклінічних досліджень потенційних засобів медикаментозної корекції патології.

У чутливих ліній мишей, щурів та кролів можна застосовувати спосіб моделювання коліту, що базується на введенні у просвіт кишки розчину 2,3,6-тринітробензенсульфонової кислоти (ТНБС) або динітробензенсульфонової кислоти у 30–50 % етанолі. Розвиток гострої, хронічної або летальної форми коліту сильно корелює з лінією тварин, яка використовується, та потребує індивідуального підбору концентрації ТНБС. Гострий коліт у щурів супроводжується підвищенням проникності слизової оболонки внаслідок некрозу епітелію і підвищення активності мієлопероксидази в кишечнику. Велика кількість вогнищ ураження пов'язана зі збільшенням кількості макрофагів та гранулоцитів [30; 31].

ТНБС/етанол-індукований коліт у лінії мишей SJL/J характеризується трансмуральним гранулематозним запаленням із тяжкою діареєю, прогресуючою втратою маси тіла та витонченням стінки кишечника. Хронічна стадія супроводжується активацією компо-

нентів імунної системи слизової оболонки і збільшенням ступеня інфільтрації лімфоцитами, особливо CD4+. Використання моделі ТНБС-індукованого коліту є доцільним у випадку, якщо метою дослідження є вивчення компонентів запального процесу, зокрема секреції цитокінів, адгезії клітин та імунологічних механізмів патології [30; 31]. При ТНБС-індукованому коліті спостерігається збільшення рівня ІЛ-12 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , а гістопатологічні ознаки є порівнянними з аналогічними показниками в пацієнтів із хворобою Крона. Проте основним недоліком є необхідність використання чутливих ліній тварин, що може суттєво впливати на подальшу оцінку та інтерпретацію отриманих результатів. У літературі також наявні дані щодо використання цієї моделі для вивчення ролі факторів, що можуть провокувати загострення коліту, зокрема стресу [29–31].

Сенсибілізація щурів за допомогою ректального введення та трансдермальної аплікації оксазолону призводить до формування запалення з пошкодженням слизової оболонки, ульцерациєю та зростанням активності мієлопероксидази. Одноразове ректальне введення 50 % спиртового розчину оксазолону мишам лінії SJL/J призводить до формування тяжкого коліту із втратою маси тіла і діареєю [30; 31]. Запалення локалізується переважно в дистальному відділі кишечника, а гістологічна картина подібна до такої за виразкового коліту в людини. Відповідно, дана модель може бути використана для оцінювання прогресування патології за змінами гістоморфологічної картини, проте основна складність полягає в необхідності використання виключно чутливих ліній тварин.

#### **Висновки**

Аналіз даних літератури свідчить про значні темпи поширення запальних

захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема гострих і хронічних колітів різної етіології, які характеризуються суттєвим зниженням якості життя та працездатності, ризиком інвалідизації та розвитку серйозних ускладнень у пацієнтів усіх вікових груп. Ряд аспектів етіології і патогенезу захворювання є не до кінця з'ясованими, що зумовлює складнощі діагностики та раннього виявлення патології, а це значно впливає на прогноз. Крім того, тепер засоби, що застосовуються для терапії хронічних колітів, недостатньо ефективні, що підтверджується даними щодо поширення патології серед населення.

### Література

1. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1165–1179. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165. PMID: 24574793. PMCID: PMC3921501.
2. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut.* 2018;67(11):2056–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316948. PMID: 30131322.
3. Han SM, Hong CR, Knell J, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: a multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg.* 2020;55(6):998–1001. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.046. PMID: 32173122.
4. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2018;48(5):658–66. DOI: 10.1007/s00247-017-4056-x. PMID: 29260286. PMCID: PMC5895673.
5. Weinberger T, Feuille E, Thompson C, Nowak-Węgrzyn A. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome: characterization of clinical phenotype and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):227–33. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.004. PMID: 27613454.
6. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(3):382–87. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283600e91. PMID: 23657248.
7. McKenna P, Hoffmann C, Minkah N, Aye PP, Lackner A, Liu Z, et al. The macaque gut microbiome in health, lentiviral infection, and chronic enterocolitis. *PLoS Pathog.* 2008;4(2):e20. DOI: 10.1371/journal.ppat.0040020. PMID: 18248093. PMCID: PMC2222957.
8. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2017;2(5):17004. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.4. PMID: 28191884. PMCID: PMC5319707.

Зазначене зумовлює необхідність подальшого дослідження механізмів, що лежать в основі патогенезу патології, для пошуку та розробки ефективних терапевтичних стратегій із високим профілем безпеки. Очевидно, що дані завдання можна вирішити на етапі доклінічних досліджень, проте коректність даних сильно залежить від вибору моделі експериментальної патології. Ці патології мають суттєві відмінності щодо тривалості перебігу, морфологічних, клінічних, біохімічних та інших проявів, які необхідно обов'язково враховувати при виборі експериментальної методики.

9. Felismino TC, de Jesus VHF, de Mendonça Uchóa Junior BC, Moura FGR, Riechelmann RP, et al. Clinical factors related to severe enterocolitis after adjuvant CAPOX for colorectal cancer: a retrospective analysis. *Ecancermedicalsecience*, 2020;14:1014. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1014. PMID: 32256697. PMCID: PMC7105333.
10. Yang Y, Jobin C. Novel insights into microbiome in colitis and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):422–7. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000399. PMID: 28877044. PMCID: PMC5826583.
11. International statistical classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). WHO. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
12. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2020;6(1):22. DOI: 10.1038/s41572-020-0156-2. PMID: 32242028.
13. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA, Ahuja V, Allez M, Ungaro R. Management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis during the coronavirus disease-2019 pandemic: results of an international meeting. *Gastroenterology*. 2020;159(1):6–13.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.002. PMID: 32272113. PMCID: PMC7194599.
14. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661–669. PMID: 30485038.
15. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. PMID: 28826742. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
16. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. (2019). ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152. PMID: 30840605.
17. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004. PMID: 30837080.
18. Yangyang RY, Rodriguez, JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349–55. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003. PMID: 29126502.
19. Zhang CRC, Nix D, Gregory M, Ciorba MA, Ostrander EL, Newberry RD, et al. Inflammatory cytokines promote clonal hematopoiesis with specific mutations in ulcerative colitis patients. *Exp Hematol*. 2019;80:36–41.e3. DOI: 10.1016/j.exphem.2019.11.008. PMID: 31812712. PMCID: PMC7031927.
20. Salem HA, Wadie W. Effect of niacin on inflammation and angiogenesis in a murine model of ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2017;7:7139. DOI: 10.1038/s41598-017-07280-y.
21. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(4):279–88. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.279. PMID: 25177159. PMCID: PMC4146629.
22. Hardin JA, Wallace LE, Wong JFK, O'loughlin EV, Urbanski SJ, Gall DG, et al. Aquaporin expression is downregulated in a murine model of colitis and in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and infectious colitis. *Cell Tissue Res*. 2004;318(2):313–23. DOI: 10.1007/s00441-004-0932-4. PMID: 15338270.
23. Snider AJ, Bialkowska AB, Ghaleb AM, Yang VW, Obeid LM, Hannun YA. Murine model for colitis-associated cancer of the colon. *Methods Mol Biol*. 2016;1438:245–54. DOI: 10.1007/978-1-4939-3661-8\_14. PMID: 27150094. PMCID: PMC5657253.



24. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, Lee M. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology*. 1992;103(1):65–71. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91096-m. PMID: 1535326.
25. Hartmann RM, Morgan Martins MI, Tieppo J, Fillmann HS, Marroni NP. Effect of *Boswellia serrata* on antioxidant status in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2038–44. DOI: 10.1007/s10620-012-2134-3. PMID: 22451119.
26. Gubina-Vakyulyk GI, Gorbach TV, Tkachenko AS, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comp Clin Pathol*. 2015;24(6):1473–77. DOI: 10.1007/s00580-015-2102-3.
27. Abimosleh SM, Tran CD, Howarth GS. Emu oil reduces small intestinal inflammation in the absence of clinical improvement in a rat model of indomethacin-induced enteropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:429706. DOI: 10.1155/2013/429706.
28. Siregar RA, Widyawati T. Chemically-induced colitis models in animal. *Sumatera Medical Journal*. 2021;4(2):10–7.
29. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Moschetta A. Exploration of inflammatory bowel disease in mice: chemically induced murine models of inflammatory bowel disease (IBD). *Curr Protoc Mouse Biol*. 2017;7(1):13–28. DOI: 10.1002/cpmo.20. PMID: 28252200.
30. Hall LJ, Faivre E, Quinlan A, Shanahan F, Nally K, Melgar S. Induction and activation of adaptive immune populations during acute and chronic phases of a murine model of experimental colitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):79–89. DOI: 10.1007/s10620-010-1240-3. PMID: 20467900.
31. Coutinho de Sousa B, Reis Machado J, da Silva MV, da Costa TA, Lazo-Chica JE, Degasperi TD, et al. *Morinda citrifolia* (Noni) fruit juice reduces inflammatory cytokines expression and contributes to the maintenance of intestinal mucosal integrity in DSS experimental colitis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6567432. DOI: 10.1155/2017/6567432. PMID: 28194046. PMCID: PMC5282445.

*Бабенко О.В., Брюханова Т.А., Наконечная О.А., Васильева И.М., Стеценко С.А.*  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ  
МОДЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА, ВОСПРОИЗВОДИМОГО В УСЛОВИЯХ  
IN VIVO**

В обзоре литературы представлены современные представления о распространенности и этиопатогенезе воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, в частности колитов. Определены факторы, обуславливающие высокую медико-социальную значимость воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, и основные осложнения, которые могут развиваться на их фоне. Представлена сравнительная характеристика экспериментальных моделей колитов различной этиологии (спонтанных, индуцированных, с использованием генно-модифицированных животных и т. д.), особенности воспроизведения их на лабораторных животных. Сделаны выводы о целесообразности использования модельных патологий в зависимости от цели исследования.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель, колит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта.

*Babenko O., Briukhanova T., Nakonechna O., Vasylyeva I., Stetsenko S.*

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CHRONIC COLITIS

#### EXPERIMENTAL MODELS REPRODUCED IN VIVO

The review presents modern ideas about the prevalence and etiopathogenesis of the gastrointestinal tract inflammatory diseases, in particular, colitis. The factors that determine their high medical and social significance and the main complications that could develop under these conditions are identified. According to the literature, chronic colitis of various etiologies provoke significant pathological changes in the qualitative and quantitative of the small intestinal microflora composition, which leads to disturbances of a number of biologically active compounds synthesis and immune system pathological changes. Unfortunately, in a significant number of patients with chronic enterocolitis develop serious complications, and approximately in 10% of patients develop colorectal cancer, which has an unfavorable prognosis. The article presents a comparative analysis of colitis experimental models with different etiology (spontaneous, induced, colitis model with using genetically modified animals, etc.). Different courses (acute and chronic), different histological and biochemical changes are typical for colitis different models. Each experimental model has features of reproduction in laboratory animals. Therefore, it is necessary to take into account pathologies features and choose an experimental model depending on the purpose of the study. In particular, the model of formalin-induced colitis or acetic acid-induced colitis is optimal for the study of the pathogenesis proinflammatory component, the model of peptidoglycan-polysaccharide-induced colitis or dextran sodium sulfate-induced colitis is preferable model for chronic ulcerative colitis evaluation.

**Keywords:** *experimental model, colitis, gastrointestinal tract inflammatory diseases.*

*Надійшла до редакції 05.11.2021*

#### Відомості про авторів

*Бабенко Ольга В'ячеславівна* – аспірант кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

E-mail: [babenkolga@gmail.com](mailto:babenkolga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6964-1960.

*Брюханова Тетяна Олександрівна* – кандидат біологічних наук, асистент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

E-mail: [to.briukhanova@knmu.edu.ua](mailto:to.briukhanova@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-8042-9063.

*Наконеchna Оксана Анатоліївна* – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

E-mail: [oa.nakonechna@knmu.edu.ua](mailto:oa.nakonechna@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2614-1587.

*Васильєва Ірина Михайлівна* – кандидат біологічних наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

E-mail: [im.vasylieva@knmu.edu.ua](mailto:im.vasylieva@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4475-167X.

*Стеценко Світлана Олександрівна* – кандидат біологічних наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

E-mail: [so.stetsenko@knmu.edu.ua](mailto:so.stetsenko@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2783-2694.