

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Осиков М.В., Симнонян Е.В., Листик Е.В., Бакеева А.Е., Бивалькевич В.А.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Неуклонный рост частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), наиболее распространенными из которых являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), охватывает различные возрастные группы населения всех стран мира. Этиология и патогенез этих заболеваний до конца не изучены, поздняя диагностика приводит к развитию угрожающих жизни осложнений, а терапевтические подходы несовершенны и имеют побочные эффекты. Следствием этого является ранняя инвалидизация трудоспособного населения и рост летальности. Важным является понимание причин и механизмов развития БК и ЯК, а также создание и доклинические испытания новых методов лечения ВЗК, реализация чего возможна в условиях экспериментального моделирования БК и ЯК у животных. Цель работы – провести критический анализ отечественных и зарубежных источников литературы, индексированных в базах данных РИНЦ, Pubmed, Medline, посвященных методам экспериментального моделирования ВЗК, и определить оптимальные экспериментальные модели ЯК и БК, удовлетворяющие клинической, морфологической и лабораторной картине заболеваний, характеризующиеся доступностью, быстротой методов и экономическим преимуществом. Основные направления в экспериментальном моделировании ВЗК включают использование генетически модифицированных лабораторных животных и различные методы химической индукции ЯК и БК путем экзогенного введения в пищеварительный тракт веществ – гаптен иммунологических реакций: тринитробензолсульфоновой кислоты, динитробензолсульфоновой кислоты, декстран сульфата натрия, уксусной кислоты, оксазолон, каррагинана. Индукция ВЗК химическими веществами является приоритетной экспериментальной моделью в сравнении с генной инженерией лабораторных животных в связи с экономическим преимуществом, доступностью методов, простотой в исполнении и быстрой реализацией модели. Наиболее удобной и удовлетворяющей всем критериям экспериментальной модели ЯК является двухэтапная модель с использованием оксазолон. Оптимальной экспериментальной моделью БК является двухэтапная модель с использованием ТНБС.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, экспериментальная модель.

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CHOOSING OF THE OPTIMAL EXPERIMENTAL MODEL

Osikov M.V., Simonyan E.V., Listik E.V., Bakeeva E.A., Bivalkevich V.A.

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

The steady growth of the frequency of inflammatory bowel disease (IBD), among those are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), covers different age groups all over the world. The ethology and pathogenesis of these pathologies remain unknown, the late diagnostic leads to the dangerous complications, considering that the prominent therapeutic approaches are imperfect and have adverse events. The consequence of this is an early disability of the able-bodied population and an increase of the mortality. The important thing is to understand the reasons and mechanisms of the development of CD and UC and also the making of new methods of experimental modeling of IBD and clinical trials of new methods also, the realization of that is possible in conditions of experimental animal modeling of UC and CD. The purpose of the article is to make an analysis of the Russian and foreign literature, dedicated to the usage of antioxidants in UC and CDs' treatment in experimental researches and clinical trials, indexed in Pubmed, Medline, Russian Science Citation Index dedicated to the methods of experimental modeling of IBD and to spot the optimal experimental models of UC and CD, meeting the clinical, morphological and laboratory features of the pathologies, which are characterized by the bioavailability, quickness and economical advantages. The main ways of the experimental modeling of IBD consist of the usage of genetically modified laboratory animals and different methods of the induction of UC and CD by the exogenous injection of haptens of immunologic reactions (trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS), dinitrobenzenesulfonic acid, dextrane sulfate sodium, acetic acid, oxazolone, carrageenan) into the digestive tract. The induction of IBD by the chemical agents is a priority experimental model in comparison to the genetic

engineering of laboratory animals because of the economical advantages, availability of the methods, simplicity of making and quick realization of the model. The most useful model of UC is an experimental double-step model with the usage of oxazolone. The most optimal model of the CD is a double-step model with the usage of TNBS.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, experimental model.

Одной из самых значимых проблем в гастроэнтерологии были и остаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), занимающие одну из ведущих позиций по тяжести течения, частоте осложнений и летальности в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [2, 5, 6]. Актуальность проблемы ВЗК на современном этапе неоспорима, что обусловлено неизвестной этиологией, ростом заболеваемости лиц трудоспособного возраста, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом [1].

ВЗК характеризуются неспецифическим иммунным воспалением в стенке кишки: поверхностным при ЯК и трансмуральным при БК. ЯК – хроническое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением в пределах слизистой оболочки (СО), поражающим только толстую кишку на разном протяжении, в то время как при БК в патологический процесс вовлекаются любые органы пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала [6, 29].

Распространенность ВЗК в разных регионах мира имеет широкую вариабельность: частота ЯК составляет от 21 до 268 случаев, а БК – от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность ВЗК в России составляет 20,4 на 100 тысяч населения для ЯК и 3,7 на 100 тысяч населения для БК [7]. Прирост заболеваемости ЯК 5-20 случаев в год, БК – 5-15 случаев в год на 100 тыс. населения. Распространенность ЯК всегда превышает распространенность БК, однако, рост заболеваемости БК в последние 20 лет более значительный, что связано с улучшением диагностики данной группы заболеваний благодаря разработке четких диагностических критериев [6]. В 30–50 % случаев ВЗК манифестируют в детском возрасте [3]. В нашей стране в структуре заболеваемости ВЗК преобладают тяжелые формы с осложнениями и высокой летальностью, что является следствием поздней диагностики: диагноз ЯК в течение первого года болезни устанавливают только в 25 % случаев, в остальных случаях диагноз подтверждается на протяжении 3–12 лет от начала клинических проявлений [6]. При установлении диагноза БК в период до трех лет осложнения развиваются в 55 %, при более поздней диагностике – в 100 % случаев. При поздней диагностике ЯК развитие тяжелых осложнений происходит в 29 % случаев [4, 6].

Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей, поздняя диагностика, неадекватное лечение являются причиной тяжелого течения заболевания, инвалидизации лиц трудоспособного возраста и летальных исходов, что обуславливает не только медицинское, но и важное социальное значение БК и ЯК [2, 5, 6]. Учитывая вышесказанное, на данном этапе актуальным является разработка новых терапевтических подходов в лечении ВЗК и их доклинические испытания. Создание и исследование новых лекарственных препаратов ставит задачу экспериментального моделирования заболеваний человека.

Цель работы – провести критический анализ отечественных и зарубежных источников литературы, индексированных в базах данных РИНЦ, Pubmed, Medline, посвященных методам экспериментального моделирования ВЗК, и определить оптимальные экспериментальные модели ЯК и БК, удовлетворяющие клинической, морфологической и лабораторной картине заболеваний, характеризующиеся доступностью, быстротой методов и экономическим преимуществом.

Результаты. Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать вывод о существовании двух базовых направлений в моделировании ВЗК: генная инженерия лабораторных животных и индукция ЯК и БК путем экзогенного введения в пищеварительный тракт химических веществ, используемых в качестве гаптенов в иммунологических реакциях.

Генная инженерия является новым, активно развивающимся направлением в медицине. В рамках экспериментального моделирования ВЗК, модификация генотипа мышей приводит к созданию «нокаутных» и «трансгенных» линий, у которых заболевание развивается спонтанно и ассоциировано с утратой иммунной толерантности к аутологичной кишечной микрофлоре [4]. «Нокаутные» мыши в результате выключения у них определенного участка гена утрачивают компоненты эпителия кишечника (кератин 8-дефицитные мыши), слизь (муцин 2-дефицитные мыши), транспортный белок (мыши с дефицитом гена 1a множественной лекарственной резистентности). Выключение сигнальных молекул у таких мышей приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов (A20-дефицитные мыши, STAT73-/-дефицитные мыши, ИЛ-10-дефицитные мыши) с увеличением продукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-12), хемокинов и их рецепторов и развитием Th1-зависимого иммунного воспаления, характеризующегося инфильтрацией СО кишки иммунокомпетентными клетками (нейтрофилы, CD4+ Т-клетки, В-клетки и др.) и поражением стенки кишечника, напоминающим таковое при БК. У «трансгенных» мышей следствием изменения генотипа является перестройка адаптивного иммунного ответа с активацией эффекторной функции

CD4⁺ Т-лимфоцитов (STAT4 трансгенные мыши), высокой экспрессии ИЛ-7 (ИЛ-7-трансгенные мыши) или лиганда CD40 на лимфоцитах (CD40-лигандтрансгенные мыши) с преобладанием провоспалительных медиаторов, вследствие чего после дополнительной антигенной стимуляции развиваются явления энтероколита с глубоким трансмуральным воспалением и плотным инфильтратом CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-13, IFN- γ и ФНО- α , сходные с морфологическими характеристиками ЯК у человека [11, 31].

Использование генетически модифицированных лабораторных животных в экспериментальном моделировании ВЗК позволяет получить достоверные клинико-лабораторные и морфологические изменения, характерные для ЯК или БК, однако, сопряжено со значительными финансовыми затратами и длительным временным периодом реализации экспериментальной модели. Химически индуцированные модели экспериментальных ВЗК являются приоритетными в сравнении с генноинженерными в связи с экономическим преимуществом, доступностью методов, простотой в исполнении и более быстрой реализацией модели. Различаются эти модели по: месту введения вещества (peros, rectum), наличию/отсутствию предварительной сенсibilизации организма, веществу-индуктору (тринитробензолсульфоновая кислота (ТНБС), динитробензолсульфоновая кислота (ДНБС), декстран сульфат натрия (ДСН), уксусная кислота, оксазолон, каррагинан). Безусловно, каждая модель характеризуется рядом ограничений и недостатков наряду с достоинствами и преимуществами, исходя из чего возникает необходимость сравнения методик данных экспериментальных моделей.

По данным различных авторов, использование ТНБС достаточно распространено при экспериментальном моделировании как БК, так и ЯК у мышей, крыс и кроликов. Модель является двухэтапной: на 1 сутки эксперимента – предварительная сенсibilизация организма путем нанесения на кожу животного 150 мкл 1 % раствора ТНБС (5 % водного раствора ТНБС в растворе ацетона и оливкового масла в соотношении их 4:1), на 8 сутки эксперимента – ректальное введение 100 мкл 5 % водного раствора ТНБС и 50 % этилового спирта в соотношении 1:1 [28]. Клинические и морфологические изменения, развивающиеся в результате введения ТНБС, сходны с теми, что наблюдаются при ВЗК у человека: тяжелая диарея, потеря веса, выпадение прямой кишки, кровотечения, очаговые изъязвления, нейтрофильная инфильтрация и истончение стенки кишки, уменьшение количества крипт [23, 25]. Однако доказано, что данная кислота способствует процессу разрушения кишечной стенки с рядом существенных отличий, характерных для БК: некроз и более глубокое повреждение тканей, характерное для трансмурального воспаления при развитии БК [21]. Широко известно, что БК характеризуется иммунным ответом на основе Th-1 опосредованного механизма, а введение этанольных 45–50 % растворов ТНБС обеспечивает

лучшую деструкцию СО, чему предшествует активация иммунных клеток слизистой благодаря воздействию тринитрофенилэпитопа (ТНФЭ), который является антигенным стимулом для развития иммунного ответа. Данный ТНФЭ инициирует иммунный ответ и стимулирует выработку ИЛ-12, ИЛ-23 макрофагами и дендритными клетками в эпителиальном слое СО кишечника. Учитывая этот факт, можно сделать вывод об преимущественном применении ТНБС для моделирования БК, а не ЯК [21].

Для экспериментального моделирования ЯК и БК применяется также ДНБС, растворенная в 50 % этиловом спирте, введенная rectum на глубину 8 см с помощью катетера 3.5F в объеме 100 мг/кг. Клиническая и морфологическая картина патологии, развивающейся в результате введения ДНБС, проявляется: потерей веса и диареей с выпадением прямой кишки, кровотечениями, очаговыми изъязвлениями и нейтрофильной инфильтрацией СО кишечника, сглаживанием и уменьшением количества крипт, и во многом сходна с той, что наблюдается при введении ТНБС, что также позволяет сделать вывод о преимущественном использовании ДНБС в моделировании БК, а не ЯК [9, 23].

В литературе имеются данные о широком использовании ДСН, как вещества, способного индуцировать ЯК у мышей, крыс, хомячков и морских свинок [26]. Вещество вводится в рацион экспериментальных животных в виде 3–10 % водного раствора и через 7–10 дней приводит к структурно-функциональным изменениям кишечника, что сопровождается клиническими признаками ЯК: потеря веса, кровавая диарея; и морфологическими признаками ЯК: укорочение ободочной кишки, изъязвление СО, уменьшение числа бокаловидных клеток, крипт и их глубины, инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и гистоцитами [26]. Модель достаточно проста в исполнении, занимает небольшое количество времени и удобна для изучения вклада врожденных иммунных механизмов в развитие воспалительных изменений стенки кишечника, однако, имеются также недостатки. При пероральном введении ДСН отмечается значительная вариабельность количества вещества, поступившего в желудочно-кишечный тракт, в связи с невозможностью контроля поглощенного животными объема раствора. Вышесказанное обуславливает разнородность повреждений слизистой стенки кишечника по глубине и площади распространения, следствием чего является широкий разброс результатов эксперимента.

Ректальное введение уксусной кислоты (УК) – самый экономически выгодный и простой в исполнении метод экспериментального моделирования ЯК. В литературе описаны различные концентрации и объемы вводимого вещества: 1–2 мл 3–6 % раствора, 5 мл/кг 4 % раствора. Вещество вводится rectum с помощью полиуретановой трубки для энтерального питания на глубину 6–8 см. Через 24-48 ч от момента введения в стенке толстой кишки

наблюдаются следующие изменения: нейтрофильная инфильтрация стенки кишки, массивный некроз слизистого и подслизистого слоя, расширение сосудов, отек подслизистого слоя и изъязвления [14, 16, 17, 22, 33]. Данные изменения наблюдаются также при ЯК. Однако неспецифический характер пускового повреждения СО и невозможность хронизации процесса при использовании УК делают эту модель несовершенной в моделировании ЯК [13, 15, 20, 29, 34]. Также, недостатком применения УК является значительная частота летальных исходов экспериментальных животных в связи с перфорацией стенки кишечника, значительным кровотечением и развитием перитонита.

Каррагинан – высокомолекулярный сульфатированный полисахарид, получаемый из красных водорослей. В зависимости от степени сульфатирования и растворимости подразделяется на три подтипа – каппа, йота, лямбда. Для индукции ВЗК в эксперименте используется лямбда-каррагинан, который включается в рацион крыс в виде 2 % водного раствора в течение 42 дней без предварительной сенсibilизации или в течение 30 дней с предварительной сенсibilизацией путем парентерального введения 1,5 % раствора лямбда-каррагинана [24, 27]. Изменения стенки толстой кишки на момент окончания эксперимента аналогичны тем, что наблюдаются при течении ЯК у человека. Использование лямбда-каррагинана как индуктора экспериментального ЯК отличается простотой в исполнении и отсутствием дискомфорта у животных, постепенным развитием поражений стенки кишечника, что позволяет последовательно оценить динамику морфологических изменений [24]. Однако, как и в модели с использованием ДСН, невозможно создать однородную группу лабораторных животных в связи с различным количеством поступившего в организм вещества у каждого конкретного животного. Также, данная модель занимает продолжительное время.

Альтернативным методом моделирования ЯК является использование вещества 4-этоксиметилена-2-фенил-2-оксазолин-5-он (оксазолон). Модель двухэтапная: на 1 сутки эксперимента – предварительная сенсibilизация организма путем нанесения на кожу животного 150 мкл 3 % раствора оксазолон (оксазолон в растворе ацетона и оливкового масла в соотношении их 4:1), на 8 сутки эксперимента – ректальное введение 100 мкл 1 % раствора оксазолон в 50 % этиловом спирте [12, 19, 28]. При оценке морфологических изменений на 1–5 сутки после 2 этапа эксперимента в стенке кишечника экспериментальных животных обнаруживаются изменения, сходные с теми, что наблюдаются при ЯК у человека: уменьшение количества бокаловидных клеток и крипт, расширение сосудов, нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация стенки кишки, отек подслизистого слоя [10]. Преимуществом является доступность, простота в исполнении, быстрота реализации модели. Ежедневное введение малых доз оксазолон вызывает хронизацию ЯК у животных, что

более сопоставимо с течением ЯК у человека и позволяет проспективно оценить различные показатели в динамике течения процесса [18].

Выводы

1. Основные направления в экспериментальном моделировании ВЗК включают использование генетически модифицированных лабораторных животных и различные методы химической индукции ЯК и БК путем экзогенного введения в пищеварительный тракт веществ – гаптен-иммунологических реакций: тринитробензолсульфоновой кислоты, динитробензолсульфоновой кислоты, декстран сульфата натрия, уксусной кислоты, оксазолон, каррагинана.
2. Индукция ВЗК химическими веществами является приоритетной экспериментальной моделью в сравнении с генной инженерией лабораторных животных в связи с экономическим преимуществом, доступностью методов, простотой в исполнении и быстрой реализацией модели.
3. Наиболее удобной и удовлетворяющей всем критериям экспериментальной модели ЯК является двухэтапная модель с использованием оксазолон.
4. Оптимальной экспериментальной моделью БК является двухэтапная модель с использованием ТНБС.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона /Е.А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника /Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
4. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника /Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина // РЖГГК. – 2013. – Т.23. – № 4. – С.69-78.
5. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области /И.В. Никулина и [др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67-71.
6. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем /А.В. Ткачев и [др.] // Практическая

медицина. – 2012. – № 3 (85). – С. 17-22.

7. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение /И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
8. Barnett M. Animal Models of Colitis: Lessons Learned, and Their Relevance to the Clinic /M. Barnett, A. Fraser // *Ulcerative Colitis – Treatments, Special Populations and the Future*. 2011. Vol.2. P. 161–165.
9. Belousova E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia // *Falk Symposium*. 2006. P. 31.
10. Boirivant M., Fuss I.J., Chu A., Strober W. Oxazolonecolitis: a murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4 // *J Exp. Med.* 21988. Vol. 188. P. 1929–1939
11. Elson Ch.O., Casey T.W. In vivo models of inflammatory bowel diseases. In: *Inflammatory bowel disease* // Eds. Targan S.R. et al. 2010. P. 25–51.
12. Engel M.A., Khalil M., Siklosi N., Mueller-Tribbensee S.M., Neuhuber W.L., Neurath M.F., Becker C., Reeh P.W. Opposite effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in oxazolone colitis // *Dig Liver Dis*. 2012. Vol. 44. P. 24-29.
13. Grisham M.B., Granger D.N. Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites // *Dig Dis Sci*. 1998. Vol. 33. P. 6-15.
14. Hagar H.H., El-Medany A., El-Eter E., Arafa M. Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats // *Eur. J. Pharmacol*. 2007. Vol. 554. P. 69-77.
15. Hassan G.S., Soliman G.A. Design, synthesis and anti-ulcerogenic effect of some of furo-salicylic acid derivatives on acetic acid-induced ulcerative colitis // *Eur. J. Med. Chem*. 2010. Vol. 4. P. 4104-4112.
16. Iseri S.O., Ersoy Y., Ercan F., Yuksel M., Atukeren P., Gumustas K., Alican I. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. Vol. 24. P. 1142-1148.
17. Kannan N., Guruvayoorappan C. Protective effect of *Bauhinia tomentosa* on acetic acid induced ulcerative colitis by regulating antioxidant and inflammatory mediators // *Int Immunopharmacol*. 2013. Vol. 16. P. 57-66.
18. Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Disease // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 1. P. 154-170.
19. Kojima R., Kuroda S., Ohkishi T., Nakamaru K., Hatakeyama S. Oxazolone-induced colitis in BALB/C mice: a new method to evaluate the efficacy of therapeutic agents for ulcerative colitis

// J. Pharmacol. Sci. 2004. Vol. 96. P. 307-313.

20. Mascolo N., Izzo A.A., Autore G., Maiello F.M., Di Carlo G., Capasso F. Acetic acid-induced colitis in normal and essentialfatty acid deficient rats // J. Pharmacol Exp Ther. 1995. Vol. 272. P. 469-475.
21. Matthew Barnett and Alan Fraser. Animal Models of Colitis: Lessons Learned, and Their Relevance to the Clinic, Ulcerative Colitis – Treatments, Special Populations and the Future //InTech. 2011. Vol. 10. P. 743-772.
22. Millar A.D., Rampton D.S., Chander C.L, Claxson A.W., Blades S., Coumbe A., Panetta J., Morris C.J., Blake D.R. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis // Gut. 1996. Vol. 39. P. 407-415.
23. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L. Hapten-induced model of chronic inflammationand ulceration in the rat colon // Gastroenterology. 1989. Vol. 96. P. 795-803.
24. Moyana T.N., Lalonde J.M. Carrageenan-induced intestinal injury in the rats a model for inflammatory bowel disease // Ann Clin. Lab. Sci. 1990. Vol. 20. P. 420-426.
25. Neurath M.F., Fuss .I, Kelsall B.L., Stüber E., Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice // J. Exp. Med. 1995. Vol. 182. P. 1281-1290.
26. Okayasu, I. et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice // Gastroenterology. 1990. Vol. 98. P. 694–702.
27. Pricolo V.E., Madhere S.M., Finkelstein S.D., Reichner J.S. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production // J. Surg. Res. 1996. Vol. 66. P. 6-11.
28. Stefan Wirtz, Clemens Neufert, Benno Weigmann& Markus Neurath Chemically induced mouse models of intestinal inflammation // Nat Protoc. 2007. Vol. 2. P. 541–546.
29. Tannahill C.L., Stevenot S.A., Campbell-Thompson M., Nick H.S., Valentine J.F. Induction and immunolocalization of manganese superoxide dismutase in acute acetic acid-induced colitis in the rat // Gastroenterology. 1995. Vol. 109. P. 800-811.
30. Travis S., Gert Van Assche, Axel Dignass et al. On the second ECCO Consensus on Crohn`s disease // Journal of Crohn`s and Colitis. 2010. Vol. 4. P. 1-6.
31. Welte T., Zhang S.S., Wang T., et al. STAT3 deletion during hematopoiesis causes Crohn`s disease-like pathogenesis and lethality: a critical role of STAT3 in innate immunity // Proc Natl AcadSci USA. 2003. Vol. 100. P. 1879–1884.
32. Wirtz S., Neufert C., Weigmann B., Neurath M.F. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation // Nat Protoc. 2007. Vol. 2. P. 541–546.
33. Yalniz M., Demirel U., Orhan C., Bahcecioglu I.H., Ozercan I.H., Aygun C., Tuzcu M.,

Sahin K. Nadroparin sodium activates Nrf2/HO-1 pathway in acetic acid-induced colitis in rats // *Inflammation*. 2012. Vol. 35. P. 1213-1221.

34. Yamada Y., Marshall S., Specian R.D., Grisham M.B. A comparative analysis of two models of colitis in rats // *Gastroenterology*. 1992. Vol. 102. P. 1524-1534.