



Выбор оптимальной концентрации декстрана сульфата натрия для воспроизведения химически индуцированного колита у кроликов*

Решетников М. Н.^{1,2}, Виноградова Т. И.³, Зюзя Ю. Р.¹, Плоткин Д. В.^{1,4}, Волков А. А.¹,

Догонадзе М. З.³, Заболотных Н. В.³, Богородская Е. М.^{1,2}, Яблонский П. К.³

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», (ул. Стромынка, д. 10, г. Москва, 107014, Россия)

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, (Лиговский пр., 2–4, г. Санкт-Петербург, 191036, Россия)

⁴ ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Решетников М. Н., Виноградова Т. И., Зюзя Ю. Р., Плоткин Д. В., Волков А. А., Догонадзе М. З., Заболотных Н. В., Богородская Е. М., Яблонский П. К. Выбор оптимальной концентрации декстрана сульфата натрия для воспроизведения химически индуцированного колита у кроликов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 125–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-125-130

✉ Для переписки:

Решетников

Михаил

Николаевич

taxol@bk.ru

Решетников Михаил Николаевич, к.м.н., врач-хирург, ведущий научный сотрудник; доцент кафедры фтизиатрии

Виноградова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник

Зюзя Юлия Рашидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом

Плоткин Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент, врач-хирург; доцент кафедры общей хирургии

Волков Андрей Александрович, к.м.н., научный сотрудник

Догонадзе Марине Зауриевна, к.б.н., старший научный сотрудник

Заболотных Наталья Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник

Богородская Елена Михайловна, д.м.н., профессор, директор; заведующая кафедрой фтизиатрии

Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, директор

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. VI–VII).

Обоснование. Воспалительные заболевания (ВЗК) кишечника широко распространены в популяции, в этой связи, разработка новых лекарственных средств для лечения ВЗК является приоритетной задачей здравоохранения. Доклинические испытания лекарственных препаратов неразрывно связаны с моделированием ВЗК на лабораторных животных.

Целью настоящего исследования явилась разработка модели химически индуцированного колита у кроликов.

Методы. Исследование выполнено на кроликах-самцах породы «Советская шиншилла». Моделирование колита осуществлялось пероральным введением декстрана сульфата натрия (DSS) в концентрации от 0,1% до 2% раствора в течение пяти последовательных дней. Эвтаназия лабораторных животных проводилась на седьмой день, после окончания приема раствора DSS. Проводили гистологическое исследование кишечника.

Результаты. Обнаружено, что при использовании 0,1% раствора DSS удалось получить модель эрозивного колита легкой степени. Эрозивно-язвенный колит средне-тяжелой степени получен при использовании 0,5% раствора DSS. Использование концентрации DSS более 1% привело к развитию у кроликов язвенного колита тяжелой степени, что привело к гибели 71,4% животных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что применение 0,5% раствора DSS позволяет получить модель эрозивно-язвенного колита у кроликов, подходящую для изучения ВЗК человека.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, декстрана сульфата натрия, DSS колит, кроличья животная модель

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-125-130>

Choosing the optimal concentration of dextran sulfate sodium for reproducing chemically induced colitis in rabbits*

M. N. Reshetnikov^{1,2}, T. I. Vinogradova³, Yu. R. Zyuzya¹, D. V. Plotkin⁴, A. A. Volkov¹, N. V. Zabolotnykh³, E. M. Bogorodskaya^{1,2}, P. K. Yablonsky³

¹ Moscow Research and Clinical Center for TB Control Moscow Healthcare Department (10, Stromynka str., Moscow, 107014, Russia)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia)

³ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (2–4, Ligovsky ave., St. Petersburg, 191036, Russia)

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia)

For citation: Reshetnikov M. N., Vinogradova T. I., Zyuzya Yu. R., Plotkin D. V., Volkov A. A., Zabolotnykh N. V., Bogorodskaya E. M., Yablonsky P. K. Choosing the optimal concentration of dextran sulfate sodium for reproducing chemically induced colitis in rabbits. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 125–130. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-125-130

✉ **Corresponding author:**

Mikhail N. Reshetnikov
taxol@bk.ru

Mikhail N. Reshetnikov, Cand. Sc. (Med), Surgeon, Leading Researcher; Associate Professor of the Department of Phthysiology; ORCID: 0000–0002–4418–4601

Tatyana I. Vinogradova, Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Office; ORCID: 0000–0002–5234–349X

Yuliya R. Zyuzya, Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Pathologist; ORCID: 0000–0003–2814–4826

Dmitriy V. Plotkin, Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Surgeon; Assistant Professor at the Department of Surgery; ORCID: 0000–0002–6659–7888

Andrey A. Volkov, Cand. Sc. (Med), Research Officer; ORCID: 0000–0001–8374–191X

Marine Z. Dogonadze, Cand. Sc. (Biol.), Senior Research; ORCID: 0000–0002–9161–466X

Natalia V. Zabolotnykh, Dr. Sc. (Med.), Leading Research; ORCID: 0000–0002–2946–2415

Elena M. Bogorodskaya, Dr. Sc. (Med.), Professor, Director; Head of the Department of Phthysiology; ORCID: 0000–0003–4552–5022

Petr K. Yablonsky, Dr. Sc. (Med.), Professor, Director; ORCID: 0000–0003–4385–9643

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VI–VII).

Background. Due to the fact that inflammatory bowel diseases (IBD) are widespread among the population, the development of new drugs for the treatment of IBD is a public health priority. Preclinical drug testing is inextricably linked with the modeling of IBD in laboratory animals. This study purpose was to develop a model of chemically induced colitis in rabbits.

Methods. The study was performed on male rabbits of the “Soviet Chinchilla” breed. Colitis was simulated by oral administration of dextran sulfate sodium (DSS) in a concentration of 0.1% to 2% solution for five consecutive days. Euthanasia of laboratory animals was carried out on the seventh day, after the end of taking the DSS solution. A histological examination of the intestine was performed.

Results. It was found that using 0.1% DSS solution allows to obtain a model of mild erosive colitis. The use of 0.5% DSS solution gave the intermediate severity of erosive ulcerative colitis. DSS concentration of more than 1% led to the development of severe ulcerative colitis in rabbits and the death rate of 71.4% among them.

Conclusion. The obtained results indicate that the use of 0.5% DSS solution makes it possible to create a model of erosive ulcerative colitis in rabbits suitable for studying human IBD.

Keywords: Crohn’s disease, ulcerative colitis, dextran sulfate sodium, DSS colitis, rabbit animal model

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), такие как, болезнь Крона и язвенный колит являются хроническими аутоиммунными заболеваниями неизвестной этиологии, и характеризуются

такими симптомами, как абдоминальная боль, диарея, кровотечение и потеря веса [1]. Модели колита, воспроизводимые на животных, используются для определения эффективности и токсичности

лекарственных средств при доклинических испытаниях [2]. Выбор надежной модели ВЗК на животных является предпосылкой и основой для успеха различных фундаментальных исследований, изучающих патогенез и фармакодинамику лекарственных препаратов. В настоящее время существует множество методов моделирования ВЗК на животных, которые можно обобщить как химические, иммунологические и генетические модификации. Принципы для различных методов моделирования различаются и ни одна из предложенных моделей, не может полностью повторить основные звенья патогенеза и клинические проявления ВЗК человека [3]. Для химически индуцированного колита на лабораторных животных используют декстран сульфат натрия (DSS), 2,4,6-тринитробензолсульфоновую кислоту, оксазолон, уксусную кислоту, динитрохлорбензол [4–7]. Среди них модель DSS индуцированного колита стала предпочтительным методом моделирования для изучения ВЗК из-за патоморфологических

и клинических проявлений, которые очень похожи на ВЗК человека [8, 9]. Одна из наиболее популярных моделей ВЗК основана на воздействии декстран сульфат натрия на слизистую кишечника грызунов. Эта модель имеет большое сходство с характерной гистопатологической картиной воспаления кишечника у людей, и по праву считается, наиболее достоверной моделью [10]. Модель DSS-индуцированного колита была тщательно изучена как на крысах, так и на мышах [11–14]. Исследователи, изучающие DSS-индуцированный колит на грызунах, использовали различную концентрацию DSS от 0,5% до 4,0% [15, 16]. Однако, в литературе, встречаются единичные публикации про использование кроликов для моделирования ВЗК, а также не описана методология эксперимента с выбором концентрации DSS [4, 17].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности моделирования химически индуцированного колита с применением DSS на кроликах и определением его оптимальной концентрации.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 14 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» в возрасте 2,5 месяцев, массой от 2300 до 2700 грамм. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт». Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Кроликов содержали в одинаковых условиях, на стандартном водном и пищевом режиме. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также, руководствуясь ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [18]. На проведение исследование получено разрешение независимого этического комитета ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 80.3 от 23.06.2021 г).

В качестве средства вызывающего колит у животных мы использовали Dextran Sulfate Sodium (DSS) (производства TdB Labs, Uppsala, Sweden, CAS Number: 9011–18–1, Molecular Weight 40000 Mw).

Кроликам в поилке разводили DSS различной концентрации, животные находились на свободном

питьевом и пищевом режиме. Экспериментальные группы животных распределялись следующим образом:

1-я группа (n=3) – в течение пяти последовательных дней пили из поилки 0,1% раствора DSS (в среднем 1100 мл за 5 дней);

2-я группа (n=4) – в течение пяти последовательных дней пили из поилки 0,5% раствора DSS (в среднем 1000 мл за 5 дней);

3-я группа (n=4) – в течение пяти последовательных дней пили из поилки 1% раствор DSS (в среднем 900 мл за 5 дней);

4-я группа (n=3) – в течение пяти последовательных дней пили из поилки 2% раствора DSS (в среднем 800 мл за 5 дней).

Эвтаназию проводили на 7-е сутки от момента окончания приема DSS путем передозировки средств для наркоза: пропофол 70 мг и рокурония бромида 50 мг внутривенно. При аутопсии для морфологического исследования забирали образцы большого сальника, фрагменты желудка, тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие. Биологический материал маркировали и фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCi-S с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей его обработки. Дизайн экспериментального исследования представлен на рис. 1.

Полученные результаты

У кроликов более чувствительный пищеварительный тракт к химическому раздражению по сравнению с грызунами, поэтому наблюдалось снижение суточного потребления жидкости у кро-

ликов 2–4 гр., которое обусловлено неприятным вкусом DSS. Для «маскировки» неприятного вкуса мы добавляли в поилки детский фенхелевый чай, в результате восстановилось нормальное потре-

бление жидкости, по методике, предложенной Leonardi I. (2015) [4].

У кроликов 1 гр. не отмечалось снижение массы тела, никаких симптомов колита не наблюдалось. При гистологическом исследовании в желудочно-кишечном тракте обнаружены слабо выраженные изменения в виде мелкоочаговой десквамации эпителия слизистой оболочки, слабо выраженной мелкоочаговой гиперсекреции слизи, полнокровия капилляров апикальных отделов отдельных ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, свежие микрокровоизлияния в единичных ворсинах тонкой кишки, слабо выраженная мелкоочаговая лимфоидная реакция собственной пластинки поверхностных отделов слизистой оболочки. Кроме того, у одного кролика найдены острая эрозия и формирующаяся острая микроэрозия в слизистой оболочке тонкой кишки (рис. 2).

У кроликов 2 гр. симптомы колита появились на 4-й день потребления DSS – отмечалось снижение суточного потребления корма на 40 гр. и воды в среднем на 50 мл, также отмечалось снижение массы тела в среднем на 45 гр., зарегистрирован частый жидкий стул у двух кроликов. На 3-й день после окончания приема DSS симптомы колита были купированы. Восстановилось нормальное потребление корма и воды. Макроскопическое исследование слизистой оболочки кишки показало

циркуляторные расстройства в виде неравномерного кровенаполнения и мелких кровоизлияний, а также наличие участков, подозрительных в отношении формирующихся дефектов (рис. 3).

При гистологическом исследовании помимо вышеописанных изменений желудочно-кишечного тракта, у животных выявлены формирующиеся острые язвенные дефекты слизистой оболочки кишечника (рис. 4).

У кроликов 3 и 4 гр. симптомы колита возникли на 3-й день эксперимента – отмечалось снижение суточного потребления корма на 50 гр. и воды 110 мл, также отмечалось выраженное снижение массы тела на 80 и 160 гр. соответственно. У всех кроликов этих групп зафиксирован частый жидкий стул, а у всех кроликов 4 гр. обнаруживались прожилки крови в кале. У всех кроликов этих групп наблюдалась апатия и агрессивное поведение. Два кролика 3 группы погибли на третий день после окончания приема DSS, а все кролики 4 группы – на 3 сутки. При гистологическом исследовании выявлены дистрофические изменения эпителиоцитов ворсин слизистой оболочки кишки, десквамация эпителия и некроз апикальных отделов ворсин, а также острые эрозии и острые язвы, местами на всю толщу стенки кишки, до серозного слоя. Эрозивно-язвенные поражения отмечены в тонкой и толстой кишке (рис. 5, 6).

Обсуждение результатов

Модель DSS-колита имеет преимущества перед другими различными химически индуцированными экспериментальными моделями благодаря своей скорости, относительной простоте, воспроизводимости и управляемости, которые широко использовались в фундаментальных исследованиях модели индуцированного колита [19]. В модели колита, вызванного DSS, происходит гибель эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки и утрата слоя слизистой оболочки, что приводит к воспалительной реакции [20].

В литературе описано множество моделей DSS индуцированного колита на грызунах, при этом использовались различные концентрации DSS от 1 до 3%. По мнению одних авторов концентрации DSS 1 и 1,5% позволяет получить адекватную модель колита у мышей и крыс [21]. Недавнее проведенное экспериментальное исследование коллектива авторов из Китая (Gu W. et al., 2022) показало, что тяжесть колита у мышей, вызванная 2,5% и 3,0% концентрацией DSS, была различной. Клинические проявления DSS-индуцированного колита неразрывно связаны с концентрацией: более высокие концентрации DSS приводят к более тяжелым клиническим проявлениям заболевания и вызывают более высокую смертность. Авторами сделан вывод, что использовать 2,5% DSS для экспериментального моделирования колита на мышах более предпочтительно [16]. По всей видимости, различная концентрация DSS, использованная для воспроизведения колита, зависит и от породы мышей. В другом экспериментальном исследовании 2022 г., колит моделировали на крысах, при этом

авторами сделано заключение, что использование 5% DSS наиболее оптимально для конечного результата [22].

В литературе встречаются немногочисленные публикации при моделировании колита на кроликах. Выбор кролика в качестве модельного объекта объясняется тем, что его организм очень чувствителен к воздействию различных химических, биологических и физических факторов [23], кроме того, кролики достаточно крупные животные, которые в ходе всего эксперимента позволяют осуществлять забор крови для лабораторных исследований, парентерально вводить лекарственные препараты и осуществлять хирургические оперативные вмешательства.

Hodgson HJ с соавт. в 1978 году в эксперименте на Новозеландских белых кроликах добились воспроизведения локального колита на кроликах, локализованного в прямой и сигмовидной кишке, путем ректального введения 1 мл. 1% раствора формалина [24]. Еще более сложный способ получения колита на кроликах предложен Hotta T. с соавт. в 1986 г. Кроликов сенсibilizировали липополисахаридом *E. coli* (LPS) и подвергали внутриректальной инстилляции LPS (6 мг/20 мл) после клизмы с 1% формалином (20 мл) [25].

Пероральное применение 3–5% DSS на грызунах в течение 5–7 дней позволяет получить модель колита пригодную для изучения ВЗК человека. Однако, при повышении концентрации DSS до 7% приводит к развитию острого колита и грубым изменениям в стенке кишечника, что приводит к гибели лабораторных животных [26]. У крыс,

получавших DSS в концентрации более 5% наблюдается значительное снижение массы тела, что обусловлено прямым токсическим воздействием DSS на кишечник и, как следствие, увеличение частоты стула и появление ректальных кровотечений [27]. В проведенном нами эксперименте на кроликах повышение концентрации DSS более 1%, привело к аналогичным симптомам, описанным на крысах: частый стул и ректальные кровотечения.

Наиболее интересное и оптимальное по результату исследование по моделированию DSS колита проведено Leonardi I. (2015), на самках белых Гималайских кроликов и Новозеландских белых кроликах. Индуцирование колита осуществлялось 0,1% водным раствором DSS в течение 5 дней. Эвтаназия кроликов проводилась на 7-й день после окончания приема препарата. При гистологическом исследовании получена модель местно-распространенного колита, локализованного только в слепой кишке [4]. В проведенном

нами эксперименте на кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» результаты аутопсии в 1 гр. экспериментальных животных показали аналогичный результат – удалось получить модель эрозивного колита, локализованного в слепой кишке.

Анализ результатов аутопсии животных остальных экспериментальных групп показывает, что повышение концентрации токсичного препарата (DSS) утяжеляет степень деструкции в слизистой оболочке кишечника и увеличивает распространенность патологического процесса в различных отделах пищеварительного тракта. Так, при процентной концентрации водного раствора DSS формируется эрозивно-язвенный колит среднего течения, пригодный для изучения ВЗК человека. А применение концентрации DSS более 1% приводит к развитию острого колита, с выраженными гистологическими изменениями (образованием язв кишки вплоть до серозного слоя) и гибели 71,4% лабораторных животных.

Заключение

Наше исследование показало, что пероральное применение 0,5% раствора DSS является оптимальным для воспроизведения эрозивно-язвенного колита у кроликов, сходного по своему клиническому и морфологическому профилю с человеческим.

Увеличение концентрации DSS более 1% увеличивает протяженность и выраженность воспалительных изменений в кишечнике и усугубляет степень деструктивных изменений, неизменно приводящих к гибели лабораторных животных.

Финансирование

Статья не имела финансирования.

Литература | References

1. Pithadia A.B., Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep.* 2011; 63(3): 629–42. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70575-8.
2. Valatas V., Vakas M., Kolios G. The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 305(11): G763–85. doi: 10.1152/ajpgi.00004.2013.
3. Bilsborough J., Fiorino M.F., Henkle B.W. Select animal models of colitis and their value in predicting clinical efficacy of biological therapies in ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Discov.* 2021; 16(5): 567–577. doi: 10.1080/17460441.2021.1851185.
4. Leonardi I., Nicholls F., Atrott K., Cee A., Tewes B., Greinwald R., et al. Oral administration of dextran sodium sulphate induces a caecum-localized colitis in rabbits. *Int J Exp Pathol.* 2015; 96(3): 151–62. doi: 10.1111/iepp.12117.
5. Silva I., Pinto R., Mateus V. Preclinical Study in Vivo for New Pharmacological Approaches in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Chronic Model of TNBS-Induced Colitis. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1574. doi: 10.3390/jcm8101574.
6. Kozik A.J., Nakatsu C.H., Chun H., Jones-Hall Y.L. Comparison of the fecal, cecal, and mucus microbiome in male and female mice after TNBS-induced colitis. *PLoS One.* 2019; 14(11): e0225079. doi: 10.1371/journal.pone.0225079.
7. Maduzia D., Matuszyk A., Ceranowicz D., Warzecha Z., Ceranowicz P., Fyderek K., et al. The influence of pre-treatment with ghrelin on the development of acetic-acid-induced colitis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2015; 66(6): 875–85.
8. Wu B., Qiang L., Zhang Y., Fu Y., Zhao M., Lei Z., et al. The deubiquitinase OTUD1 inhibits colonic inflammation by suppressing RIPK1-mediated NF-κB signaling. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19(2): 276–289. doi: 10.1038/s41423-021-00810-9.
9. Li H., Zhang Y., Liu M., Fan C., Feng C., Lu Q., et al. Targeting PDE4 as a promising therapeutic strategy in chronic ulcerative colitis through modulating mucosal homeostasis. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12(1): 228–245. doi: 10.1016/j.apsb.2021.04.007.
10. López-Estévez S., López-Torrellardona J.M., Parera M., Martínez V. Long-lasting visceral hypersensitivity in a model of DSS-induced colitis in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2022; 34(11): e14441. doi: 10.1111/nmo.14441.
11. Hayashi Y., Aoyagi K., Morita I., Yamamoto C., Sakisaka S. Oral administration of mesalazine protects against mucosal injury and permeation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(11): 1323–31. doi: 10.3109/00365520903262414.
12. Boussenna A., Joubert-Zakey J., Fraisse D., Pereira B., Vasson M.P., Texier O., et al. Felgines C. Dietary Supplementation with a Low Dose of Polyphenol-Rich Grape Pomace Extract Prevents Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats. *J Med Food.* 2016; 19(8): 755–8. doi: 10.1089/jmf.2015.0124.
13. Melgar S., Engström K., Jägersvall A., Martinez V. Psychological stress reactivates dextran sulfate sodium-

- induced chronic colitis in mice. *Stress*. 2008; 11(5): 348–62. doi: 10.1080/10253890701820166.
14. Wirtz S., Popp V., Kindermann M., Gerlach K., Weigmann B., Fichtner-Feigl S., Neurath M. F. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation. *Nat Protoc*. 2017; 12(7): 1295–1309. doi: 10.1038/nprot.2017.044.
 15. Qu S., Fan L., Qi Y., Xu C., Hu Y., Chen S., et al. Akkermansia muciniphila Alleviates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Acute Colitis by NLRP3 Activation. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2): e0073021. doi: 10.1128/Spectrum.00730–21.
 16. Gu W., Zhang L., Han T., Huang H., Chen J. Dynamic Changes in Gut Microbiome of Ulcerative Colitis: Initial Study from Animal Model. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 2631–2647. doi: 10.2147/JIR.S358807.
 17. Rabin B.S., Rogers S. J. A cell-mediated immune model of inflammatory bowel disease in the rabbit. *Gastroenterology*. 1978; 75(1): 29–33.
 18. Rules of work with laboratory rodents and rabbits GOST 33216–2014. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)
ГОСТ 33216–2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016.
 19. Eichele D.D., Kharbanda K.K. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(33): 6016–6029. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6016.
 20. Iwamoto M., Koji T., Makiyama K., Kobayashi N., Nakane P. K. Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. *J Pathol*. 1996; 180(2): 152–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199610)180:2<152::AID-PATH649>3.0.CO;2-Y.
 21. Häger C., Keubler L. M., Biernot S., Dietrich J., Buchheister S., Buettner M., et al. Time to Integrate to Nest Test Evaluation in a Mouse DSS-Colitis Model. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143824. doi: 10.1371/journal.pone.0143824.
 22. Adamkova P., Hradicka P., Kupcova Skalníková H., Cizkova V., Vodicka P., Farkasova Iannaccone S., et al. Dextran Sulphate Sodium Acute Colitis Rat Model: A Suitable Tool for Advancing Our Understanding of Immune and Microbial Mechanisms in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Vet Sci*. 2022; 9(5): 238. doi: 10.3390/vetsci9050238.
 23. Plotkin D.V., Reshetnikov M. N., Vinogradova T. I., Zyuzya Yu. R., Gafarov U. O., Zhuravlev V. Yu., et al. Selection of a model object for reproduction of abdominal tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2021; 3: 18–25. (In Russ.)
Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Виноградова Т. И., Зюзя Ю. Р., Гафаров У. О., Журавлев В. Ю., и др. Выбор модельного объекта для воспроизведения абдоминального туберкулеза. Туберкулёз и социально значимые заболевания. 2021; (3): 18–25.
 24. Hodgson H. J., Potter B. J., Skinner J., Jewell D. P. Immune-complex mediated colitis in rabbits. An experimental model. *Gut*. 1978; 19(3): 225–32. doi: 10.1136/gut.19.3.225.
 25. Hotta T., Yoshida N., Yoshikawa T., Sugino S., Kondo M. Lipopolysaccharide-induced colitis in rabbits. *Res Exp Med (Berl)*. 1986; 186(1): 61–9. doi: 10.1007/BF01851834.
 26. Kawada M., Arihiro A., Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(42): 5581–93. doi: 10.3748/wjg.v13.i42.5581.
 27. Solomon L., Mansor S., Mallon P., Donnelly E., Hoper M., Loughrey M., et al. The dextran sulphate sodium (DSS) model of colitis: an overview. *Comp Clin Pathol*. 2010; 19: 235–239. doi: 10.1007/s00580–010–0979–4.

К статье

Выбор оптимальной концентрации декстрана сульфата натрия для воспроизведения химически индуцированного колита у кроликов (стр. 125–130)

To article

Choosing the optimal concentration of dextran sulfate sodium for reproducing chemically induced colitis in rabbits (p. 125–130)

Рисунок 1.
Figure 1.

Дизайн эксперимента.
Experiment design.

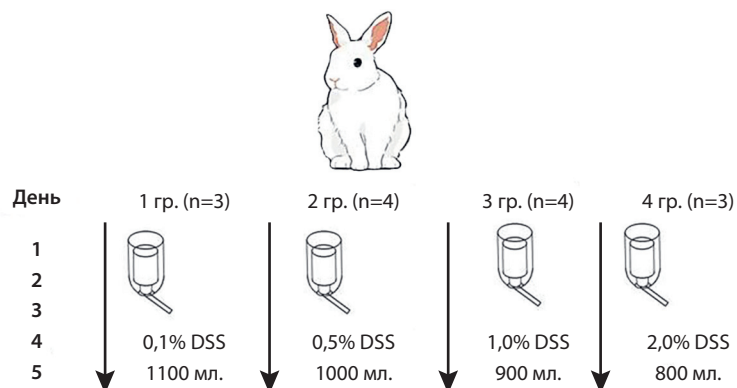
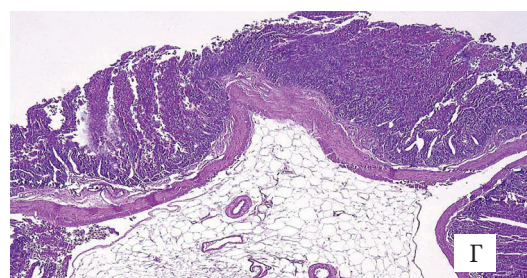
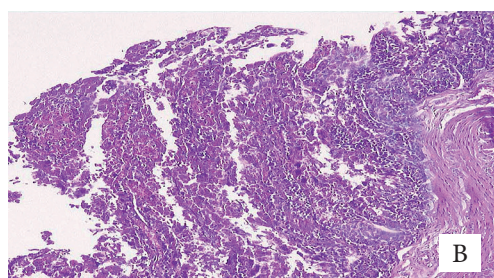
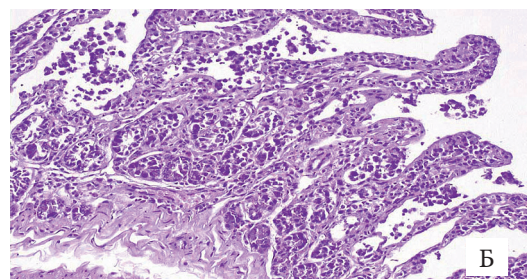
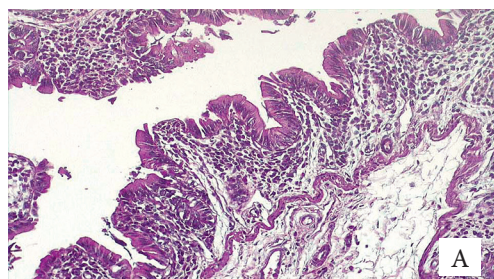


Рисунок 2.
Гистологическое исследование
Figure 2.
Histological examination



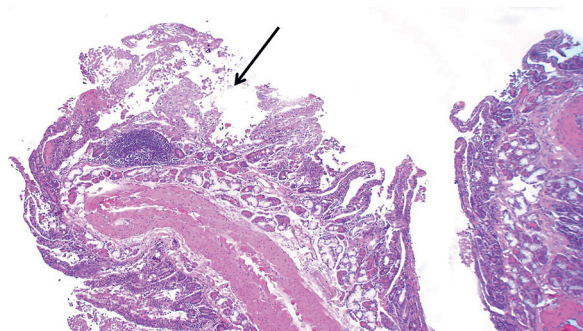
а – нормальное строение кишки;
б – десквамация эпителия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки;
в – формирующийся некроз части ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки; г – формирующийся дефект слизистой оболочки тонкой кишки (окраска гематоксилином и эозином; а, б, в – ув. $\times 100$, г – ув. $\times 40$).

а – normal structure of the intestine; б – the desquamation epithelium of the mucous membrane villi of the small intestine; в – forming necrosis of the mucous membrane villi of the small intestine; г – forming defect of the mucous membrane of the small intestine (hematoxylin and eosin staining; а, б, в – magnification $\times 100$, г – magnification $\times 40$).

Рисунок 3.
Нефиксированный макропрепарат.
Figure 3.
Unfixed macro-preparation.



Рисунок 4.
Гистологическое исследование.
Figure 4.
Histological examination.



Слизистая оболочка кишки с циркуляторными расстройствами и формирующимися дефектами.
Intestinal mucosa with circulatory disorders and emerging defects.

Формирующаяся острая язва кишки (указана стрелкой), (окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 100$).
Developing acute intestinal ulcer (indicated by an arrow), (hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$).

Рисунок 5.
Гистологическое исследование. Острые язвы тонкой кишки (указаны стрелкой), (окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 100$).
Figure 5.
Histological examination. Acute ulcers of the small intestine (indicated by an arrow), (hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$).

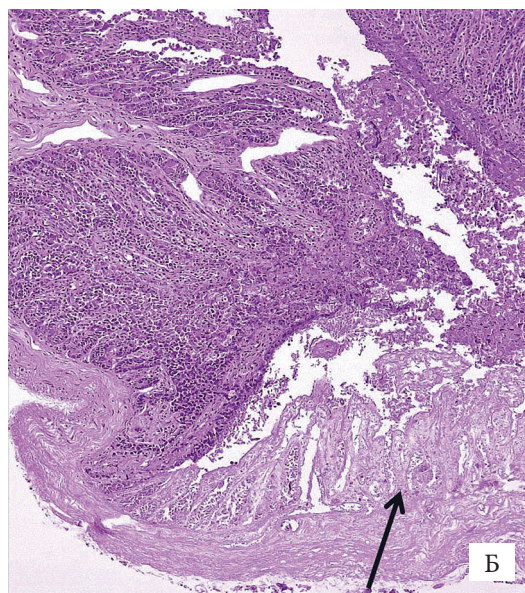
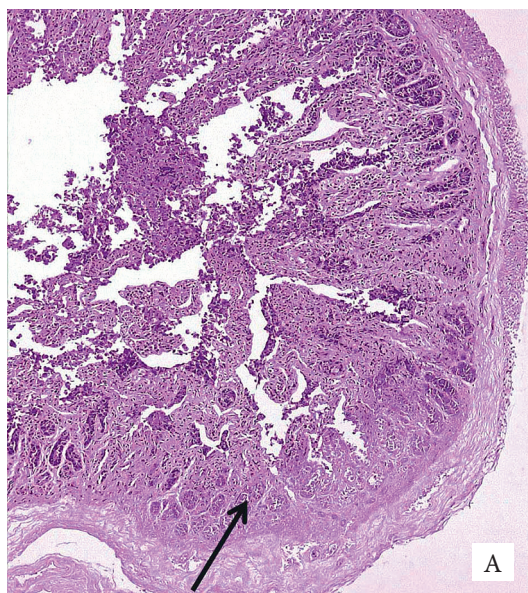


Рисунок 6.
Гистологическое исследование. Острые язвы тонкой кишки (указаны стрелкой), (окраска гематоксилином и эозином; а, б – ув. $\times 40$, в – ув. $\times 100$).
Figure 6.
Histological examination. Acute ulcers of the small intestine (indicated by an arrow), (hematoxylin and eosin staining; а, б – magnification $\times 40$, в – magnification $\times 100$).

