

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-146-153>

Экспериментальные модели воспалительных заболеваний кишечника: как сделать правильный выбор?

Каландин Д.А.¹, Фоминых Ю.А.^{1,2}, Сонин Д.Л.^{1,3}, Галагудза М.М.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ул. Ивана Черных, 31–33, лит. А, Санкт-Петербург, 198095, Россия)

Для цитирования: Каландин Д.А., Фоминых Ю.А., Сонин Д.Л., Галагудза М.М. Экспериментальные модели воспалительных заболеваний кишечника: как сделать правильный выбор? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2):146–153 doi:10.31146/1682-8658-ecg-234-2-146-153

✉ Для переписки:

**Каландин
Дмитрий
Андреевич**
dm.kalandin
@gmail.com

Каландин Дмитрий Андреевич, лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой; ординатор 1-го года обучения по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой
Юлия Александровна Фоминых, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана
Сонин Дмитрий Леонидович, к.м.н., заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, доцент кафедры патологической физиологии, с.н.с. Института медицинского образования; ведущий научный сотрудник
Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор и член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования; главный научный сотрудник

Резюме

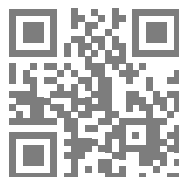
Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) входят в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), являясь хроническими рецидивирующими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день наблюдается постоянный рост заболеваемости и инвалидизации среди трудоспособного молодого населения в возрасте 20–40 лет. Наиболее эффективным методом для изучения патогенеза заболевания и разработки новых линий терапии остается экспериментальное моделирование ВЗК *in vivo*.

Существует более шестидесяти различных экспериментальных моделей ЯК и БК на животных, которые включают себя химически индуцированный колит (оксазолонвый, ТНБС, декстрансульфат натрия, уксусная кислота), модели с адоптивным переносом Т-клеток, генетические модели, модели со спонтанными мутациями и модели, индуцированные изменением состава кишечной микробиоты. Несмотря на результаты, полученные в исследованиях на животных и внесшие огромный вклад в изучение механизмов ВЗК, на сегодняшний день не существует идеальной модели, которая обеспечивала бы полное соответствие клинической ситуации. При выборе экспериментальной модели следует учитывать ряд факторов, а именно, локализацию воспаления, характер флогогенного стимула, динамику течения воспаления, особенности иммунного ответа и состав клеточного инфильтрата, а также наличие хронических осложнений, специфичных для двух важнейших форм ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, экспериментальные модели, химически индуцированный колит, биомодели

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AIMREN





Animal models of inflammatory bowel disease: how to make the right choice?

D.A. Kalandin¹, Yu.A. Fominykh^{1,2}, D.L. Sonin^{1,3}, M.M. Galagudza^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

³ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, (31–33, Lit. A, Ivana Chernykh str., St. Petersburg, 198095, Russia)

For citation: Kalandin D.A., Fominykh Yu.A., Sonin D.L., Galagudza M.M. Animal models of inflammatory bowel disease: how to make the right choice? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 146–153. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-146-153

✉ **Corresponding author:**

Dmitry A. Kalandin

dm.kalandin

@gmail.com

Dmitry A. Kalandin, laboratory assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic; a first-year resident in the specialty “Therapy” of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic; ORCID: 0000–0001–7733–9772

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman; ORCID: 0000–0002–2436–3813

Dmitry L. Sonin, Candidate of Medical Sciences, Head of the Research Institute of Microcirculation and Metabolism of the Myocardium, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology at the Institute of Medical Education; a leading researcher at the Institute; ORCID: 0000–0003–1705–7217

Michael M. Galagudza, Doctor of Medical Sciences, Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathological Physiology; Chief Researcher; ORCID: 0000–0001–5129–9944

Summary

Ulcerative colitis (UC) and Crohn’s disease (CD) belong to the group of inflammatory bowel diseases (IBD), being chronic relapsing inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. There is a continuous increase in morbidity and disability among the working-age young population aged 20–40 years. The most effective method for studying the pathogenesis of the disease and developing new lines of therapy remains experimental modelling of IBD *in vivo*.

There are more than sixty different experimental models of UC and BC in animals, which include chemically induced colitis (oxazolone, TNBS, sodium dextran sulfate, acetic acid), models with adaptive T-cell transfer, genetic models, models with spontaneous mutations, and models induced by changes in the composition of the intestinal microbiota. Despite the results obtained in animal studies and which have made a huge contribution to the study of the mechanisms of IBD, today there is no ideal model that would ensure full compliance with the clinical situation. When choosing an experimental model, a number of factors should be taken into account, namely, the localization of inflammation, the nature of the inflammatory stimulus, the dynamics of the course of inflammation, the features of the immune response and the composition of the cellular infiltrate, as well as the presence of chronic complications specific to the two most important forms of IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn’s disease, experimental models, chemically induced colitis, genetically engineered mouse models

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

1. Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – являются хроническими рецидивирующими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Постоянный рост заболеваемости, инвалидизация, а также большая распространенность среди трудоспособного и молодого населения (в возрасте 20–40 лет) делают данную группу заболеваний социально значимой.

Систематический обзор библиографических баз данных по состоянию на 31 декабря 2016 г. показал, что зарегистрированная распространенность ВЗК превысила 0,3% в США, Океании и многих странах

Европы [1]. Согласно исследованию глобального бремени болезней (ГББ) от 2017 г., стандартизованный по возрасту уровень распространенности ВЗК составил 464,5 случаев на 100 000 населения (0,46%) в США и 449,6 случаев на 100 000 населения (0,45%) в Великобритании в период с 1990 по 2017 г. [2]. Хотя в Восточной и Южной Азии, Океании и странах Африки к югу от Сахары этот показатель исторически ниже, стандартизованный по возрасту показатель распространенности ВЗК также значительно увеличился в новых индустриальных странах за последние 30 лет [2]. На сегодняшний день распространенность ЯК

в мире составляет 4–20 случаев на 100000 населения, в России – 4,1 случаев на 100000 населения. Распространенность БК в мире составляет 2–8 случаев на 100000 населения, в России – 0,8 случаев на 100000 населения [3].

В настоящее время диагностика ВЗК является сложной и инвазивной, а эффективное лечение требует персонализированного подхода. Более того, расходы на лечение, а также рост заболеваемости ВЗК обуславливают настоятельную необходимость в экономически эффективных стратегиях для решения этой проблемы [4, 5].

Использование исследователями методов экспериментального моделирования ВЗК на животных необходимо для лучшего понимания этиологии заболевания. Данные экспериментальные модели демонстрируют иммунопатологические процессы, напоминающие БК или ЯК у человека. Они включают химически индуцированные модели развития колита, использование клеток иммунной системы,

генноинженерные модели у мышей, получение животных со спонтанными мутациями, индукцию ВЗК с помощью изменения состава кишечного микробиома, а также различные комбинации указанных подходов.

Хотя большинство экспериментальных моделей не полностью воспроизводят сложность клинических форм ВЗК, использование этих моделей дополнило наши знания о причинах развития и патогенезе ВЗК. Кроме того, с применением экспериментальных моделей были обнаружены новые терапевтические мишени, которые послужили основой для разработки новых методов лечения ВЗК. Препринтские модели активно используются для исследований безопасности и эффективности инновационных методов лечения ВЗК. В этом обзоре будут описаны наиболее широко используемые экспериментальные модели ВЗК, которые оказались значимыми для понимания тонких молекулярных механизмов заболевания и возможности использования новых линий терапии.

2. Химически индуцированный колит

Благодаря своей технической простоте, высокой воспроизводимости и возможности контролировать прогрессирование заболевания наиболее распространенной является модель химически индуцированного воспаления кишечника [7]. Основным преимуществом химически индуцированного колита является возможность регулировать степень

тяжести заболевания, изменяя концентрацию и продолжительность воздействия химического агента. Однако главным недостатком этой модели является то, что воспалительный процесс не охватывает весь желудочно-кишечный тракт, а при введении химических агентов обычно развивается острое воспаление, которое не имеет тенденции к хронизации [37].

2.1. Колит, вызванный индукцией оксазолон

Оксазолоновый колит (ОК) вызывается интравектальным введением гаптена, известного как оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолин-5-он), в этаноле [7]. В настоящее время используются два метода индукции оксазолонового колита для получения либо саморазрешающегося острого, либо хронического ответа. Первый достигается однократным введением оксазолон ректально, тогда как последнему предшествует кожная сенсибилизация за пять дней до введения оксазолон, что приводит к хроническому течению ОК [13, 14].

Однако для моделирования воспаления кишечника при помощи оксазолон подходят не все линии мышей. Предпочтительным является использование мышей линии BALB и линий, предрасположенных к гуморальному иммунному ответу [9].

Как острый, так и хронический ОК у мышей характеризуется поверхностным воспалением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки, большим объемом воспалительного инфильтрата (нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов), уменьшением числа бокаловидных клеток, образованием отека, потерей эпителиальных клеток, кровоизлиянием и расширением сосудов [13, 15, 16]. Эти гистологические особенности напоминают ЯК у человека [7, 10]. Предполагается, что хроническая гиперпродукция цитокинов, секретируемых Т-хелперами 2 типа (интерлейкин-4, -5, -13) является основной причиной возникновения ЯК у человека [6, 17].

Воздействие оксазолон у мышей характеризуется активацией иммунного ответа с вовлечением Т-хелперов 2 типа и характеризуется выработкой

интерлейкина (ИЛ)-4 в острой фазе, которая затем сменяется выработкой ИЛ-13 в хронической фазе [13, 18, 19, 20]. Повышенная продукция ИЛ-13 также была обнаружена в Т-клетках собственной пластинки, выделенных у пациентов с ЯК [21]. Интересно, что использование мышей с дефицитом рецептора ИЛ-4α, являющегося общим рецептором как для ИЛ-4, так и для ИЛ-13, привело к обострению ЯК, которое можно было устранить только путем снижения экспрессии ИЛ-13 у этих мышей [22].

В клиническом исследовании фазы IIa у пациентов с ЯК с использованием моноклонального антитела к ИЛ-13 (анрукинумаб) не было обнаружено существенного терапевтического эффекта [23]. Аналогичным образом, клинические испытания IIa фазы у пациентов с ЯК с трафокинумабом, другим моноклональным антителом, нейтрализующим ИЛ-13, не привели к значительному улучшению клинического ответа, но показали более высокую частоту клинической ремиссии и скорости заживления слизистой оболочки у 43 пациентов с ЯК по сравнению с 37 пациентами с ЯК, получавшими плацебо-контроль [24].

Хотя основной клеточный источник ИЛ-13 при ЯК пока не определен, известно, что как натуральные Т-киллеры, так и Т-хелперы 2 типа секретируют большое количество ИЛ-13 во время ОК [13, 21]. Модель строго оксазолон-индуцированного воспаления кишки имеет ряд ограничений, включая быструю потерю массы тела и высокий уровень летальности после введения оксазолон [7]. Кроме того, введение более низких доз оксазолон

приводило к воспалительной реакции, характеризующейся быстрой смертью большинства мышей или выборочным выживанием меньшинства с легким, транзиторным заболеванием [13].

Для сравнения, у животных с хронической моделью ОК, которым вводили ту же интаректальную дозу оксазолона, наблюдалась устойчивая потеря массы тела и случаи гибели только к 9-му дню после введения [13]. Вариабельность ответа организма в этой модели требуют использования большого

количества животных в каждой экспериментальной группе, что может увеличивать стоимость исследования и вызывать этические проблемы.

Этиология ОК не полностью отражает таковую при ЯК у человека, что подтверждается разницей в соотношении субтипов Т-клеток. Хотя модель хронического ОК приводит к непрерывно прогрессирующему колиту [13], ЯК у человека характеризуется периодами ремиссии и повторными рецидивами.

2.2. Колит, вызванный 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС)

В этой экспериментальной модели также используется интаректальное введение гаптена (2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты) в этаноле. Введение 0,5 мг ТНБС в 50% этаноле мышам приводит к развитию хронического трансмурального колита, характеризующегося диареей, потерей массы тела и выпадением прямой кишки, т.е. патологией, которая имитирует некоторые симптомы БК у людей [11]. Однократное введение ТНБС приводит к острому химическому повреждению эпителия кишечника, причем возникающее воспаление является самокупирующимся, а не хроническим, как у человека [11]. В этой острой модели колита у мышей развиваются различные реакции, которые варьируют в зависимости от возраста, генетического фона и вводимой дозы ТНБС [24].

Для получения хронического колита была разработана модель, включающая предварительную сенсибилизацию кожи 1% р-ром ТНБС с последующими (до 6) повторными еженедельными интаректальными введениями возрастающих доз ТНБС [20]. Эта модель напоминает хроническую фазу БК и сопровождается продукцией ИЛ-23 и ИЛ-17 клетками собственной пластинки слизистой оболочки [26]. Позже было обнаружено, что субъединица р40 входит в состав не только ИЛ-23 (гетеродимер – субъединицы р40 и р19), но и ИЛ-12 (гетеродимер – субъединицы р40 и р35) [26].

2.3. Колит, вызванный индукцией декстрансульфата натрия

Данная экспериментальная модель язвенного колита на мышах является наиболее используемой. Она была создана в 1990 г. Окаясу путем введения декстран сульфата натрия (ДСН) с молекулярной массой 40–50 кДа в питьевую воду [12].

Предполагается, что ДСН образует наноллипидные везикулы со среднепечечными жирными кислотами в толстой кишке, которые сливаются с мембраной колоноцитов и повышают уровень воспалительных цитокинов [34]. Диета с высоким содержанием жиров усугубляет потерю массы тела, вызывает экспрессию воспалительных цитокинов и укорочение толстой кишки в этой модели. Через день после введения частицы ДСН определяются в клетках Купфера печени, в макрофагах брыжеечных лимфатических узлов и в собственной пластинке толстой кишки [35]. Введение ДСН также характеризовалось эрозией эпителия кишечника, воспалительной инфильтрацией толстой кишки и изменениями кишечной микробиоты [12]. Трансмуральное воспаление, наблюдаемое при ТНБС-колите, в этой модели отсутствует [36].

В ходе клинических испытаний с бриакинумабом, моноклональным антителом, распознающим субъединицу р40, было показано снижение секреции как ИЛ-12, так и ИЛ-23 [28], что, в свою очередь, приводило к клиническому улучшению у пациентов с БК в остром периоде [29]. Разработка препарата бриакинумаб была прекращена из-за наличия на рынке другого ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23, устекинумаба, который значительно способствует как индукции, так и поддержанию клинической ремиссии у пациентов с ЯК [30].

Несмотря на обострения ТНБС-колита у мышей, у которых отсутствует субъединица р19 ИЛ-23, были разработаны новые методы лечения, нацеленные на рецепторы ИЛ-23 и ИЛ-12, которые были признаны успешными при тестировании в клинических испытаниях у пациентов с ВЗК [31].

Как и в случае с моделью оксазолонового колита, вариации в ответах на введение ТНБС требуют использования большого количества экспериментальных животных [25, 32]. Различия в выраженности воспаления могут возникать из-за разной колитогенной активности партий ТНБС, дозы ТНБС, линии мышей и микробного статуса в виварии [20]. Кроме того, высокие показатели смертности, которые наблюдаются у восприимчивых колоний мышей [25] или после повторных введений ТНБС [33], поднимают этические вопросы использования этой доклинической экспериментальной модели.

Наилучшими модельными животными для таких экспериментов являются мыши линий СЗН/HeJ, NOD/Ltj и NOD-scid. Токсическое воздействие ДСН у этих животных проявляется в виде гиперемии, отеков и язв в среднем и дистальном отделах толстого кишечника, а также наличием кровавой диареи [37]. Модель ДСН-индуцированного колита используется не только на грызунах, но и на более крупных животных – кроликах [38].

Эффективность применения ДСН зависит от его концентрации, молекулярной массы и длительности воздействия. На основании экспериментальных данных были разработаны стандартизированные протоколы. Для моделирования острого колита, вызванного ДСН, рекомендуется использовать 3,5% раствор ДСН (М ~ 40 кДа) в течение 5 дней. Для хронического колита следует применять 0,5–1,0% раствор ДСН на протяжении длительного времени (4–5 циклов с чередованием с чистой питьевой водой) или использовать ДСН с молекулярной массой около 5 кДа [37].

2.4. Колит, вызванный введением уксусной кислоты

Следующая модель включает индукцию язвенного колита (ЯК) путём интаректального введения 1 мл 4% уксусной кислоты на глубину 8 см. Изолированное использование уксусной кислоты либо ее сочетания с этанолом для моделирования ЯК – один из самых распространённых методов [39]. В результате введения уксусной кислоты в кишечник наблюдаются такие клинические проявления, как кровавая диарея и потеря массы тела, а также морфологические изменения, включая значительный воспалительный ответ с обширными

кровотечениями, очаговыми язвами, истончением стенки кишечника, уменьшением числа крипт и нейтрофильной инфильтрацией [40].

Ректальное введение уксусной кислоты также возможно в 10% концентрации, но в меньшем объёме – 0,5 мл. В этом случае проявляются признаки интоксикации, диарея с примесью слизи и крови, а также снижение массы тела животных; морфологические изменения включают выраженную гиперемию и отёк слизистой оболочки, значительные кровоизлияния и множественные участки некроза.

3. Генетические модели ВЗК

Генетические модели ВЗК подразделяются на две подгруппы: 1) генноинженерные модели, в которых

индуцируется специфический генетический дефект; 2) модели со спонтанными мутациями.

3.1. Генноинженерные модели ВЗК (биомодели)

Распространённой линией для моделирования ВЗК являются мыши, нокаутные по гену ИЛ-10(–/–), у которых воспаление кишечника возникает из-за резкого снижения синтеза ИЛ-10 – важного противовоспалительного цитокина. У мышей с дефицитом ИЛ-10 развивается спонтанный энтероколит, характеризующийся прогрессирующей клеточной инфильтрацией слепой кишки, толстой кишки, прямой кишки и тонкой кишки с трансмуральными поражениями и высокой частотой возникновения колоректальных аденокарцином, наблюдаемых у 6-месячных мышей [8, 41]. У мышей, у которых отсутствует рецептор ИЛ-10 β , также развивается спонтанный энтероколит [42, 43]. Мыши линии ИЛ-10(–/–) часто используются для разработки лечебных схем ВЗК с применением различных иммунобиологических препаратов, антибиотиков и пробиотиков. Хотя лечение антибиотиками является более предпочтительным выбором для лечения колита у пациентов с дефицитом ИЛ-10, недавнее исследование на животных с дефицитом ИЛ-10 показало, что периодическое воздействие антибиотиков может ускорять развитие тяжелого колита у мышей-самцов [44].

Интерес также представляет модель воспаления, опосредованного фактором некроза

опухолей- α (ФНО- α). У мышей линий TNFARE/+ и VillinCreTnfAREneo/+ в результате хронической гиперпродукции ФНО- α спонтанно развивается CD8⁺ Т-лимфоцит-зависимый илеит, напоминающий таковой при БК [37].

Одной из линий, используемых в аналогичной модели, является линия T/I, в которой ингибирован синтез как ИЛ-10, так и ФНО- α . У этих генетических моделей уже к 4–5 нед. жизни спонтанно развивается тяжелая форма острого язвенного колита. При этом применение антибиотиков сразу после перехода мышей на самостоятельное питание предотвращает развитие ЯК, что косвенно указывает на значительную роль бактерий в патогенезе заболевания. Биомодели являются релевантной экспериментальной моделью ВЗК с учетом подтверждения роли причинных мутаций генов цитокинов в развитии семейных форм ВЗК и ассоциации частых генетических вариантов генов цитокинов с риском развития спорадических случаев ВЗК. В то же время, выраженность клинического фенотипа у животных-биомodelей существенным образом зависит от их микробиологического статуса и условий содержания, что затрудняет получение воспроизводимых данных.

3.2. Модели ВЗК на основе спонтанных мутаций

Спонтанные мутации могут способствовать развитию проявлений ВЗК и в дальнейшем поддерживать в колониях лабораторных животных. Одной из наиболее успешных моделей спонтанного генетически обусловленного колита является линия мышей SAMP1/YitFc, у которых наблюдается повышенная экспрессия цитокинов и хемокинов, а также их рецепторов (в частности, CCR2), что приводит к хроническому воспалению кишечника, гистологическая картина которого практически идентична таковой у пациентов с БК [37]. Показано,

что у мышей SAMP1/YitFc, как и у пациентов с БК, отмечается гиперпродукция интерферона- α Т-клетками, инфильтрирующими стенку кишки. Основным недостатком моделей спонтанного развития ВЗК является отсутствие контроля над сроками исследования, а также значительный разброс во времени и степени проявления симптомов. Однако, такие модели часто используются в ситуациях, когда работа с химическими веществами или патогенами невозможна, или когда исследование требует анализа генетических факторов ВЗК.

4. Модель ВЗК путем адоптивного переноса Т-клеток

В середине 90-х годов было показано, что введение Т-хелперов иммунодефицитным мышам способно индуцировать ВЗК с преимущественной

локализацией хронического воспаления в тонкой и толстой кишке [45]. Для этого на первом этапе производят выделение спленцитов из селезенки

мыши-донора линии BALB/c. Среди популяции спленоцитов методом магнитного сортирования выделяют популяцию CD4⁺, CD45RB (высокий). Выделенные клетки вводят сингенному иммунодефицитному реципиенту линии SCID или RAG^{-/-}. Воспаление развивается через 5–8 недель после введения клеток. Считается, что развитие колита при использовании этой модели связано преимущественно с гиперпродукцией интерферона-γ и ФНО-α, причем в роли источника ФНО-α

выступают нелимфоидные клетки реципиента. Модель с введением Т-клеток служит важным инструментом для понимания механизмов поддержания хронического воспаления при ВЗК. Так, например, с ее использованием было показано, что одним из механизмов нарушенного контроля воспаления со стороны Т-регуляторов является снижение экспрессии в них транскрипционного фактора Foxp3, для запуска которой требуется паракринный сигналинг со стороны ИЛ-10 [46].

5. Модели, индуцированные изменениями состава кишечной микробиоты

Хорошо известно, что хроническое воспаление при ВЗК сопровождается выраженными изменениями состава кишечной микрофлоры, включая экспансию протеобактерий и уменьшение фирмикутных бактерий (поздний дисбиоз). Это происходит в результате оксидативного повреждения в просвете кишки и увеличения доступности нитратов и железа [47]. Поздняя стадия дисбиоза также характеризуется общим уменьшением биоразнообразия кишечной флоры и потерей полезных симбионтов, что может приводить к усилению адгезии и транслокации симбиотических микроорганизмов, таким образом

вызывая хроническое воспаление. В связи с этим для изучения этиопатогенетической роли дисбиоза при ВЗК применяются модельные системы, основанные на введении в организм безмикробных мышей фекальной микробиоты пациентов с ЯК и БК. Колитогенная активность микробиоты оценивается как у животных с нормальным генотипом, так и при наличии ключевых генетических поломок, важных в контексте ВЗК, например, выключении гена ИЛ-10, что позволяет проводить более комплексный анализ роли внутренних и внешних факторов в возникновении ВЗК [48].

6. Заключение

Хотя результаты исследований на животных внесли огромный вклад в изучение этиологии и патогенеза ВЗК, существует ряд ограничений используемых экспериментальных моделей, которые требуют осторожности при экстраполяции получаемых результатов на клиническую практику. К таким ограничениям относят следующие факторы:

1. Лабораторные животные и человек различаются по своим иммунным реакциям на схожие антигены из-за видоспецифических особенностей функции иммунной системы [49];
2. Эксперименты на мышах, как правило, не воспроизводят генетическое и экологическое разнообразие, присущее человеческим популяциям, хотя их можно точно смоделировать с помощью диеты, модуляции состава кишечной микробиоты и внешних воздействий;
3. Чтобы установить роль определенных генетических вариантов в патологии, исследователи, как правило, используют биомодели с аблацией или трансгенезом одного гена, в то время как риск заболевания человека редко связан с полной потерей функции одного гена или белка;
4. В большинстве экспериментальных исследований на линейных мышах невозможно учитывать изменение реакции на терапию, которое может возникнуть в испытаниях на людях из-за широкой вариабельности генотипов. Эта

проблема может быть решена путем использования аутбредных или беспородных мышей, но это приводит к этическим и экономическим последствиям из-за необходимости использования большей выборки для достижения статистической значимости конечной точки между группами [50].

Среди всех моделей ВЗК в настоящее время наиболее часто используются химически индуцированные модели. Наиболее оптимальным и экономически обоснованным подходом для моделирования ЯК является ректальное введение 4% уксусной кислоты. В свою очередь, для моделирования БК лучше всего подходит ректальное введение ДНБС. Среди генетических моделей особое место занимают мыши линии SAMP1/YitFc, у которых с возрастом развиваются типичные для человека проявления БК.

Модели на животных в последнее время дополнены самыми современными молекулярно-клеточными технологиями, такими как РНК-секвенирование единичных клеток, генетический трейсинг, кишечные органоиды и др. Несмотря на имеющиеся ограничения, доклинические экспериментальные модели на животных по-прежнему служат незаменимым инструментом для обнаружения потенциальных механизмов развития ВЗК.

Финансирование

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России «Разработка нового устройства для интраоперационной флуоресцентной визуализации перфузии полых органов желудочно-кишечного тракта».

Funding

The work was carried out within the framework of the priority state task of the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of Russia "Development of a new device for intraoperative fluorescence visualization of perfusion of hollow organs of the gastrointestinal tract".

Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;
ЯК – язвенный колит;
БК – болезнь Крона;
ОК – оксазолонный колит;

ИЛ – интерлейкин;
ТНБС – 2,4,6-тринитробензолсульфоновая кислота;
ДСН – декстрансульфат натрия;
ФНО – фактор некроза опухоли.

Литература | References

- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):17–30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
- Kniazhev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902166.
Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):66–73. doi: 10.17116/dokgastro2020902166.
- Uspensky Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A. et al. [Difficulties in timely diagnosis of inflammatory bowel diseases]. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(S2):102. (in Russ.)
Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и др. Трудности своевременной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(S2):102.
- Uspensky Yu.P., Kizimova O.A., Fominykh Yu.A., Kolgina N. Yu. [Quality of life of patients with inflammatory bowel diseases]. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):100. (in Russ.)
Успенский Ю.П., Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Колгина Н.Ю. Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):100.
- Uspensky Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A. et al. [Features of complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases]. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83.
Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и др. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83.
- Boirivant M., Fuss I.J., Chu A., Strober W. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. *J Exp Med*. 1998 Nov 16;188(10):1929–39. doi: 10.1084/jem.188.10.1929.
- Kühn R., Löhler J., Rennick D., Rajewsky K., Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993 Oct 22;75(2):263–74. doi: 10.1016/0092-8674(93)80068-p.
- Kojima R., Kuroda S., Ohkishi T. et al. Oxazolone-induced colitis in BALB/C mice: a new method to evaluate the efficacy of therapeutic agents for ulcerative colitis. *J. Pharmacol Sci.* – 2004. – № 3 (96). – P. 307–313.
Ю. П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов [и др.]. Дифференциальная диагностика иммуновоспалительного поражения толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона в раннем периоде течения заболевания: клинические, эндоскопические и гистологические аспекты. *University Therapeutic Journal*. – 2024. – Т. 6, № 2. – С. 82–96.
- 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, 182, 1281–1290.
- Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M., Ohkusa T., Inagaki Y., Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 1990, 98, 694–702.
- Heller F., Fuss I.J., E Nieuwenhuis E., Blumberg R.S., Strober W. Oxazolone Colitis, a Th2 Colitis Model Resembling Ulcerative Colitis, Is Mediated by IL-13-Producing NK-T Cells. *Immunity* 2002, 17, 629–638. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 9344 14 of 19
- Yang J., Zhao J., Nakaguchi T., Gregersen H. Biomechanical changes in oxazolone-induced colitis in BALB/C mice. *J. Biomech*. 2009, 42, 811–817.
- Kasaian M.T., Page K.M., Fish S., Brennan A., Cook T.A., Moreira K., Zhang M., Jesson M., Marquette K., Agostinelli R. et al. Therapeutic activity of an interleukin-4/interleukin-13 dual antagonist on oxazolone-induced colitis in mice. *Immunology* 2014, 143, 416–427.
- Wang X., Ouyang Q., Luo W.J. Oxazolone-induced murine model of ulcerative colitis. *Chin. J. Dig. Dis*. 2004, 5, 165–168.
- Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011, 140, 1756–1767.e1.
- Fuss I.J., Strober W. The role of IL-13 and NK T cells in experimental and human ulcerative colitis. *Mucosal Immunol*. 2008, 1 (Suppl. 1), S31–S33.
- Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2015, 1, 154–170.
- 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, 1295–1309.
- Fuss I.J., Heller F., Boirivant M., Leon F., Yoshida M., Fichtner-Feigl S., Yang Z., Exley M., Kitani A., Blumberg R.S. et al. Non-classical CD1d-restricted NK T cells that produce

- IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Investig.* 2004, 113, 1490–1497.
21. Hoving J.C., Cutler A., Leeto M., Horsnell W.G.C., Dewals B.G., Nieuwenhuizen N., Brombacher F. Interleukin 13-mediated colitis in the absence of IL-4Ra signalling. *Gut* 2017, 66, 2037–2039.
 22. Reinisch W., Panes J., Khurana S., Toth G., Hua F., Comer G.M., Hinz M., Page K., O'Toole M., Moorehead T.M., et al. Anrakinumab, an anti-interleukin 13 monoclonal antibody, in active UC: Efficacy and safety from a phase IIa randomised multicentre study. *Gut* 2015, 64, 894–900.
 23. Danese S., Rudzinski J., Brandt W., Dupas J.L., Peyrin-Biroulet L., Bouhnik Y., Kleczkowski D., Uebel P., Lukas M., Knutsson M., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe UC: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. *Gut* 2015, 64, 243–249.
 24. Velde A.A.T., Verstege M.I., Hommes D.W. Critical appraisal of the current practice in murine TNBS-induced colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006, 12, 995–999.
 25. Fichtner-Feigl S., Fuss I.J., Preiß J., Strober W., Kitani A. Treatment of murine Th1- and Th2-mediated inflammatory bowel disease with NF- κ B decoy oligonucleotides. *J. Clin. Investig.* 2005, 115, 3057–3071.
 26. Langrish C.L., McKenzie B.S., Wilson N.J., Malefy R.D.W., Kastelein R.A., Cua D.J. IL-12 and IL-23: Master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.* 2004, 202, 96–105.
 27. Fuss I.J., Becker C., Yang Z., Groden C., Hornung R.L., Heller F., Neurath M.F., Strober W., Mannon P.J. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006, 12, 9–15.
 28. Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer L., Elson C.O., Sandborn W.J., Present D., Dolin B., Goodman N., Groden C., Hornung R.L., et al. Anti-Interleukin-12 Antibody for Active Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 2069–2079.
 29. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R., O'Brien C.D., Zhang H., Johans J., Adedokun O.J., Li K., Peyrin-Biroulet L., Van Assche G., et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1201–1214.
 30. Sewell G.W., Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J. Crohn's Colitis* 2022, 16, 3–19.
 31. Antoniou E., Margonis G.A., Angelou A., Pikoulis A., Argiri P., Karavokyros I., Papalois A., Pikoulis E. The TNBS-induced colitis animal model: An overview. *Ann. Med. Surg.* 2016, 11, 9–15.
 32. Abad C., Martinez C., Juarranz M.G., Arranz A., Leceta J., Delgado M., Gomariz R.P. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003, 124, 961–971.
 33. Laroui H., Ingersoll S.A., Liu H.C., Baker M.T., Ayyadurai S., Charania M.A., Laroui F., Yan Y., Sitaraman S.V., Merlin D. Dextran Sodium Sulfate (DSS) Induces Colitis in Mice by Forming Nano-Lipocomplexes with Medium-Chain-Length Fatty Acids in the Colon. *PLoS ONE* 2012, 7, e32084.
 34. Kitajima S., Takuma S., Morimoto M. Tissue Distribution of Dextran Sulfate Sodium (DSS) in the Acute Phase of Murine DSS-Induced Colitis. *J. Vet. Med. Sci.* 1999, 61, 67–70.
 35. Chassaing B., Aitken J.D., Malleshappa M., Vijay-Kumar M. Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Curr. Protoc. Immunol.* 2014, 104, 15.25.1–15.25.14.
 36. Байкова Ю.П., Ракитина Д.В., Щербакова П.Л., Говорун В.М. Различные экспериментальные модели болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 141 (5): 33–38.
 - 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;(9):125–130.
 - Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю., Борщева О.В., Половинкин В.В., Родионов Г.Г., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):87–98.
 37. Borshechev YY, Burovenko IY, Karaseva AB, Minasian SM, Protsak ES, Borshechev VY, Semenova NY, Borshecheva OV, Suvorov AN, Galagudza MM. Probiotic Therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. *Microorganisms.* 2022; 10(11):2293.
 38. Berg D., Davidson N., Kühn R., Muller W., Menon S., Holland G., Thompson-Snipes L., Leach M.W., Rennick D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J. Clin. Investig.* 1996, 98, 1010–1020.
 39. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A., McCann K., Conaway E., Redhu N.S., Mascanfroni I.D., Al Adham Z., Lavoie S., Ibourk M., et al. Interleukin-10 Receptor Signaling in Innate Immune Cells Regulates Mucosal Immune Tolerance and Anti-Inflammatory Macrophage Function. *Immunity* 2014, 40, 706–719.
 40. Spencer S.D., Di Marco F., Hooley J., Pitts-Meek S., Bauer M., Ryan A.M., Sordat B., Gibbs V.C., Aguet M. The Orphan Receptor CRF2–4 Is an Essential Subunit of the Interleukin 10 Receptor. *J. Exp. Med.* 1998, 187, 571–578.
 41. Li S., Jin Y., Fu W., Cox A.D., Lee D., Reddivari L. Intermittent antibiotic treatment accelerated the development of colitis in IL-10 knockout mice. *Biomed. Pharmacother.* 2022, 146, 112486.
 42. Leach MW, Bean AG, Mauze S, Coffman RL, Powrie F. Inflammatory bowel disease in C.B-17 scid mice reconstituted with the CD45RBhigh subset of CD4+ T cells. *Am J Pathol.* 1996 May;148(5):1503–15.
 43. Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroute H, Kronenberg M. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol.* 2009 Nov;10(11):1178–84.
 44. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):411–426.
 45. Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd, Kitamoto S, Ishii C, Hirayama A, Kuffa P, El-Zaatari M, Grasberger H, Seekatz AM, Higgins PD, Young VB, Fukuda S, Kao JY, Kamada N. Functional Characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated Gut Dysbiosis in Gnotobiotic Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar 3;2(4):468–481.
 46. Mestas J, Hughes C.C.W. Of mice and not men: Differences between mouse and human immunology. *J. Immunol.* 2004, 172, 2731–2738.
 47. Chia R., Achilli F., Festing M.F.W., Fisher E.M.C. The origins and uses of mouse outbred stocks. *Nat. Genet.* 2005, 37, 1181–1186.