

УДК 57.023:57.017.8:57.032

ХРОНИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ КРОНА У КРЫС: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Уматкулова Ш., Ахмедова Г., Зарипов Б.

*Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, Ташкент,
e-mail: gulsara.akhmedova@inbox.ru*

Цель исследования заключалась в анализе изменений при болезни Крона на экспериментальной модели крыс, включая воспалительный процесс и биохимические параметры. Исследования проводились согласно европейским и российским стандартам по обращению с животными. Эксперименты проводились согласно Директиве ЕС 2010/63/ЕС о защите животных для научных целей и Федеральному закону РФ 498-ФЗ о ответственном обращении с животными, с учетом рекомендаций этического комитета. Использовались белые крысы весом 165-200 г, возрастом 2-3 месяца. Крысы содержались при температуре 20-28°C и влажности 50%. В исследовании участвовало 30 крыс: одна группа контрольная, другая получала ректально 2 мл 4% раствора уксусной кислоты для индукции воспаления. Через 24-48 часов после инъекции проводился анализ уровня белков, жиров и углеводов в крови и кишечнике, а также гистологический анализ тканей. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью t-критерия Стьюдента и программ Excel и OriginPro 2017. Гистологическое исследование показало макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию подслизистого слоя кишечника у крыс с болезнью Крона. Биохимический анализ выявил изменения в уровнях белков, жиров и углеводов. Результаты подтвердили успешное воспроизведение модели болезни Крона и соответствие гистологическим критериям воспалительного процесса. Модель болезни Крона была успешно воспроизведена, что важно для дальнейших исследований и разработки терапевтических подходов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

CHRONIC EXPERIMENTAL MODEL OF CROHN'S DISEASE IN RATS: BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES

Ummatkulova Sh., Akhmedova G., Zaripov B.

*National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent,
e-mail: gulsara.akhmedova@inbox.ru*

The aim of the study was to analyze changes associated with Crohn's disease in an experimental rat model, including the inflammatory process and biochemical parameters. The experiments were conducted in accordance with EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes and Russian Federal Law 498-FZ on the responsible treatment of animals, with consideration of the ethical committee recommendations. White rats weighing 165-200 g and aged 2-3 months were used. The rats were kept at 20-28°C and 50% humidity. A total of 30 rats were used: one group served as a control, while the other received a rectal administration of 2 ml of 4% acetic acid solution to induce inflammation. Twenty-four to forty-eight hours after injection, blood and intestinal levels of proteins, fats, and carbohydrates were analyzed, and histological tissue analysis was performed. Statistical analysis was carried out using the Student's t-test and the Excel and OriginPro 2017 software. Histological examination revealed macrophage and lymphocytic infiltration in the submucosal layer of the intestine in rats with the Crohn's disease model. Biochemical analysis showed changes in protein, fat, and carbohydrate levels in the blood and intestines. These results confirmed the successful reproduction of the Crohn's disease model and its alignment with the histological criteria of the inflammatory process. The Crohn's disease model was successfully reproduced, providing valuable insights for further research and the development of therapeutic approaches.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), gastrointestinal tract (GIT)

Введение

Глобальная распространенность воспалительных заболеваний кишечника быстро растет, и в настоящее время этот показатель наблюдается примерно у одного из 200 человек в западных странах. В настоящее время патофизиология воспалительных заболеваний кишечника включает два отдельных заболевания: болезнь Крона и язвенный колит, которые различаются пораженными частями желудочно-кишечного тракта, симптомами, осложнениями, течением заболевания и лечением [1]. Болезнь Крона – это хроническое воспалительное заболевание

желудочно-кишечного тракта, которое чаще встречается среди населения. Болезнь Крона может быть результатом сложного взаимодействия между наследственностью, факторами окружающей среды и измененной микробиотой кишечника. Пациенты с болезнью Крона будут испытывать симптомы боли в животе, хронической диареи, потери веса и усталости [2]. Болезнь Крона может возникать во всех частях желудочно-кишечного тракта, в основном в терминальной подвздошной и толстой кишках.

БК характеризуется поражениями кишечника (т.е. воспалительными участками,

расположенными между нормальной видимой слизистой оболочкой) в любом месте желудочно-кишечного тракта и включает хроническое рецидивирующее трансмуральное воспаление, которое приводит к хронической боли в животе, диарее, непроходимости или перианальным поражениям. БК является прогрессирующей и разрушительной: 21-47% пациентов также испытывают системные экстракорпоральные проявления, которые сильно влияют на качество жизни пациентов и долгосрочные результаты, включая госпитализацию, осложнения и хирургическое вмешательство различными опасными способами. Кроме того, у половины всех пациентов с БК развиваются кишечные осложнения, такие как стриктуры или свищи, в течение 10 лет после постановки диагноза. Было обнаружено, что до 30% пациентов с КК имели повреждение кишечника на момент постановки диагноза, и половине этих пациентов требовалось хирургическое вмешательство в течение 20 лет после постановки диагноза. Хотя БК чаще всего встречается у пациентов моложе 30 лет, заболеваемость среди пожилых людей растет. Многие исследования не обнаружили половых различий в заболеваемости в западных странах, тогда как заболеваемость БК выше у мужчин, чем у женщин в азиатских популяциях [3].

Болезнь Крона возникает в результате взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника, что нарушает иммунный ответ слизистой оболочки и нарушает барьерную функцию эпителия [4].

В западных странах курение было определено как единственный модифицируемый фактор риска БК. Курение более чем удваивает риск развития БК среди женщин (хотя и с возрастом). Курение также связано с ранним началом заболевания, необходимостью иммуносупрессии, повышенной потребностью в хирургическом вмешательстве и более высокой частотой рецидивов послеоперационного заболевания. Дисбактериоз кишечника является отличительной чертой БК, поскольку диета является фактором окружающей среды (которая изменилась за последнее десятилетие), способным повлиять на микробиоту кишечника. В частности, отношения организма-хозяина и микробиоты кишечника изменились с изменениями в составе пищи и переходом от продуктов с высоким содержанием клетчатки и низким содержанием жира к обработанным пищевым продуктам, содержащим пищевые добавки. Снижение потребления пищевых волокон, а также частые колебания между продуктами с высоким и низким

содержанием клетчатки приводят к снижению разнообразия кишечной микробиоты и развитию БК. Два проспективных исследования, проведенных в Швеции, показали, что более строгое соблюдение средиземноморской диеты может значительно снизить риск более позднего развития БК [4; 5]. Заболеваемость болезнью Крона резко возросла, поскольку страны с низким уровнем риска, такие как Япония, Китай и Индия, приняли западный образ жизни. Несмотря на высокий уровень курения, в Азии и Африке болезнь Крона встречается очень редко. И наоборот, несмотря на низкий уровень курения в странах Северной Европы, заболеваемость болезнью Крона очень высока [5].

Несколько исследований показали, что состав микробиоты кишечника может изменяться в ответ на диету. Кроме того, компоненты диеты могут влиять на эпигенетические модификации и, таким образом, вызывать длительные фенотипические изменения. Выявление сложных взаимодействий между диетой и дисбактериозом кишечника при БК может улучшить наше понимание роли диеты в патогенезе БК. Частый прием антибиотиков в детстве увеличивает риск развития БК [6]. Кроме того, есть сообщения о том, что оральные контрацептивы, аспирин и НПВП увеличивают риск БК. Факторы окружающей среды, связанные со снижением риска БК, включают то, что грудное вскармливание снижает риск БК, а статины способствуют снижению риска [7]. Поскольку потенциально связанные факторы окружающей среды различаются в разных популяциях, выборочное вмешательство по профилактике заболеваний может быть нацелено на определенные группы населения. Изменение курения, разумное использование антибиотиков, поощрение грудного вскармливания и советы по правильному питанию могут служить надежными подходами к снижению прогрессирования БК и улучшению долгосрочных результатов. Ожидаются более качественные клинические испытания, диетические вмешательства, и новые элиминационные диеты могут лучше контролировать заболевание или предотвращать осложнения [8].

По сравнению с факторами окружающей среды, был достигнут большой успех в определении геномной изменчивости, определяющей риск заболевания. Выявлена наследственность БК от поколения к поколению. У близнецов, развившихся из одной яйцеклетки, развитие БК на 50% выше, чем у ЯК. Около 12% пациентов имеют семейный анамнез болезни Крона [9]. Исследования геномных ассоциаций выявили более

200 аллелей, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника, 37 из которых специфичны для болезни Крона. Только 13,1% наследования болезни объясняется наследственной изменчивостью, что подчеркивает важность эпигенетических и других негенетических факторов окружающей среды. Несмотря на все достижения, одна только генетика не может объяснить вариации и фенотипы заболевания, и поэтому генетическая оценка не используется в клинической практике [10]. После основополагающего открытия в 2001 году изменения кодирования гена рецептора внутриклеточного распознавания образов *nod2* (также известного как *CARD15*), избирательно связанного с риском БК, более 200 локусов, связанных с БК, были идентифицированы у более чем 70 000 человек. Большинство небольших очагов риска КК имеют общие черты с широким спектром иммуномедиационных заболеваний. Важно отметить, что большая часть общего наследственного риска объясняется изменениями в нескольких локусах, включая ген аутофагии *nod2* и *atg16l1* (оба специфичны для CD) и ген рецептора *IL-23 il23r* (который увеличивает риск КК и ЯК) [11].

Метагеномные исследования показывают, что четыре основных типа бактерий (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*), состоящие в основном из тысяч анаэробных видов, колонизируют кишечник человека с вертикальным проксимально-дистальным градиентом, контролируемым желудочной кислотой. Разнообразие типов в кишечнике также обычно зависит от временных, индивидуальных, диетических и лекарственных факторов. Однако изменчивость здоровой микробиоты кишечника в целом стратифицирована и не является непрерывной. Сравнительные исследования показали снижение кластеризации и разнообразия у пациентов с болезнью Крона, особенно у *Firmicutes* и *Bacteroides filia*. Это было связано с повышенным риском послеоперационного рецидива болезни Крона подвздошной кишки, и ее экспериментальное выздоровление имело противовоспалительный эффект. Болезнь Крона не только связана с уменьшением комменсального разнообразия, но и требует чувствительного генотипа – соответствующие мутации восприимчивости были подтверждены исследованиями на мышах с людьми [12].

Примерно одна треть пациентов с БК страдала заболеванием толстой кишки, одна треть – илеоколоническим заболеванием, а одна треть – заболеванием тонкой кишки. Распространенность поражения верх-

них отделов желудочно-кишечного тракта при БК значительно варьируется в зависимости от исследования. Первоначально считалось, что поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта имеет низкую распространенность (0,3-5%), но за последние два десятилетия была зарегистрирована более высокая распространенность (30-75%) [13]. «Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта» относится к поражению пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки по отдельности или в сочетании с другими участками. До трети пациентов имеют стриктурные или проникающие кишечные осложнения на момент постановки диагноза, а половина всех пациентов испытывают кишечные осложнения в течение 20 лет после постановки диагноза. Подавляющее большинство пациентов (40%) имеют повреждение кишечника в течение 1 года после постановки диагноза. Лечение иммуномодуляторами или антагонистами TNF в течение первых 2 лет после постановки диагноза снижает риск развития стриктуры кишечника по сравнению с началом лечения этими препаратами более 2 лет после постановки диагноза. Кроме того, раннее лечение иммуномодуляторами снижает риск хирургического вмешательства на кишечнике, перианальной хирургии и любых осложнений [14].

Симптомы могут быть скрытыми, неспецифическими и зависеть от локализации и тяжести заболевания. У некоторых пациентов симптомы могут проявляться годами до постановки диагноза БК. Диарея и боль в животе являются основными симптомами, о которых сообщают пациенты с БК [15]. Другие симптомы включают усталость, потерю веса, лихорадку, анемию и повторяющиеся свищи или другие перианальные образования (язвы или трещины). Непроходимость кишечника у пациентов с ригидностью приводит к отсутствию дефекации, что может привести к гиперактивным звукам кишечника, тошноте и рвоте. Свищи или абсцессы могут быть проявлением проникающего заболевания. При наличии абсцесса у пациентов могут наблюдаться системные симптомы, такие как лихорадка и озноб. Симптомы, вызванные свищами, зависят от местоположения свища: в случае энтероэнтеритных свищей может возникать такой симптом, как диарея, в случае энтеровезикулярных (между кишечником и мочевым пузырем) или энтероуретеральных свищей – инфекции мочевыводящих путей. Симптомы похожи у пациентов с ранним началом БК и у пациентов с поздним началом БК, но есть некоторые различия [16].

Основная цель исследования – создание экспериментальной модели болезни Крона в лабораторных условиях и анализ изменений в ней морфофункциональных показателей.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследований использовались беспородные белые крысы обоих полов весом 165-200 граммов в возрасте 2-3 месяцев. Их кормили нормальной пищей. Каждую группу держали отдельно. Помещение, в котором содержались животные, содержали при температуре 20-28°C и влажности 50%. Всего было использовано 30 беспородных белых крыс. Одну группу крыс содержали в отдельной комнате для контроля, оставшейся группе крыс вводили ректально по 2 мл 4%-ного раствора уксусной кислоты. Через 24-48 часов животных забивали, определяли и сравнивали количество белков, жиров, углеводов в крови и кишечнике.

Через 24-48 часов с момента введения в стенке толстой кишки наблюдаются следующие изменения: нейтрофильная инфильтрация кишечной стенки, некроз слизистой и подслизистой оболочек, расширение сосудов, слой опухоли подслизистой оболочки и язвы. Также недостатком применения уксусной кислоты является то, что у подопытных животных наблюдается значительная частота летального исхода из-за перфорации стенки кишечника, значительное кровотечение и развитие перитонита.

Анализ крови у крыс с экспериментальной болезнью Крона. Белок был идентифицирован в крови после того, как была получена экспериментальная модель болезни

Крона: крысы, инфицированные болезнью Крона, были признаны первой группой, а белок в крови крыс, дважды инфицированных болезнью Крона, – второй группой.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 13,044 г/л, в первой группе – 3,798 г/л, во второй – 20,524 г/л. Отмечено, что в группе с болезнью Крона было обнаружено снижение уровня белка на 70%. Предполагалось, что это результат полного нарушения всасывания в кишечнике. Однако в группе с двойной болезнью Крона наблюдалось увеличение общего белка в крови на 36,44% по сравнению с контрольной группой. Сделан вывод, что при обострении заболевания в 2 раза происходит апоптоз в клетках, повышение уровня белка в крови за счет усиления иммунологических реакций (рис. 1).

Углеводы были идентифицированы в крови после того, как была создана экспериментальная модель Крона: крысы, инфицированные болезнью Крона, были классифицированы как первая группа, а углеводы в крови крыс, дважды инфицированных болезнью Крона, были классифицированы как вторая группа.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 1,492 ммоль/л, в первой группе – 1,408 ммоль/л, во второй – 0,874 ммоль/л. Однократное снижение потребления углеводов на 5,63% было обнаружено в группе с болезнью Крона. Однако в группе с двойной болезнью Крона наблюдалось снижение потребления углеводов на 41,4% (рис. 2).

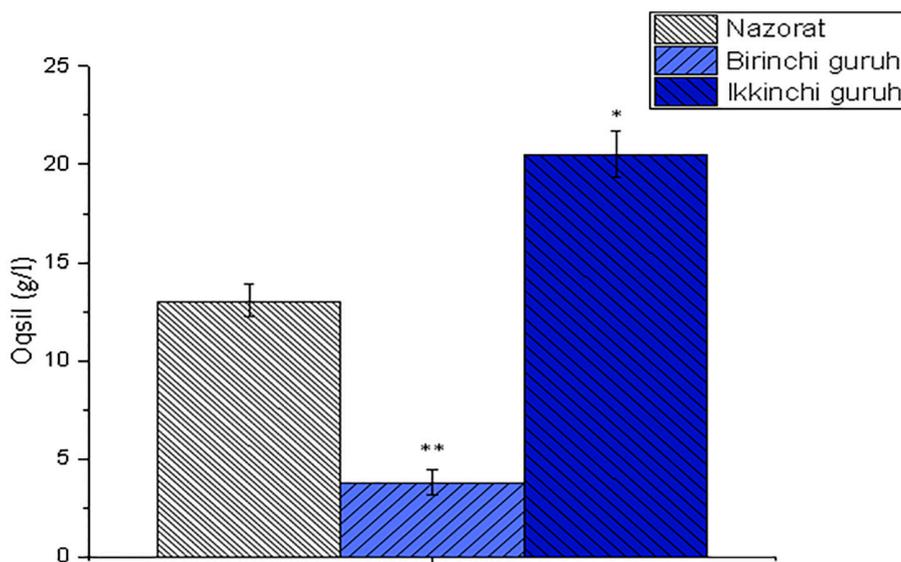


Рис. 1. Количество белка, определенное в крови крысы в экспериментальной модели
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

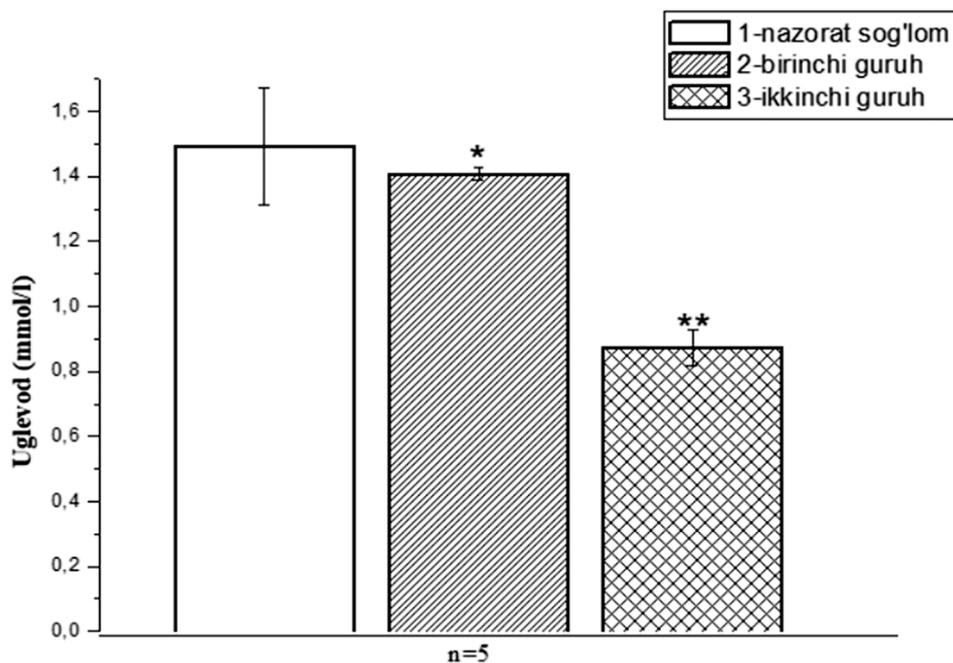


Рис. 2. Количество углеводов, определенное в крови крысы в экспериментальной модели
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

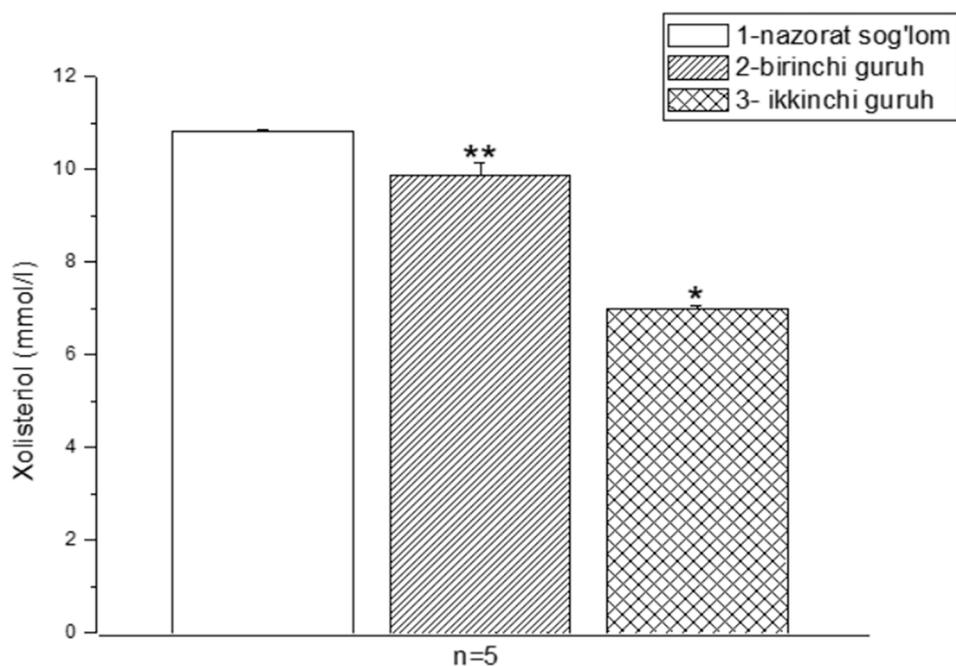


Рис. 3. Количество холестерина, определенное в крови крысы в экспериментальной модели
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Когда была создана экспериментальная модель Крона, в крови был обнаружен холестерол: крысы, инфицированные болезнью Крона, были признаны первой группой, а кровь крыс, дважды инфицированных болезнью Крона, содержала холестерин – вторая группа.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 10,83 ммоль/л, в первой группе – 9,872 ммоль/л, во второй – 7,002 ммоль/л. Однажды было обнаружено, что в группе с болезнью Крона уровень холестерина снизился на 8,84%. Однако

в группе, у которой было два случая болезни Крона, уровень холестерина снизился на 35,3% (рис. 3).

После создания экспериментальной модели Крона белок был идентифицирован в крови путем коррекции биологически

активными веществами: первой группой были признаны крысы, инфицированные Кронем, с коррекцией тканевыми пептидами, а второй группой – крысы с белком в крови, с коррекцией тканевыми пептидами и дигидрокверцетином.

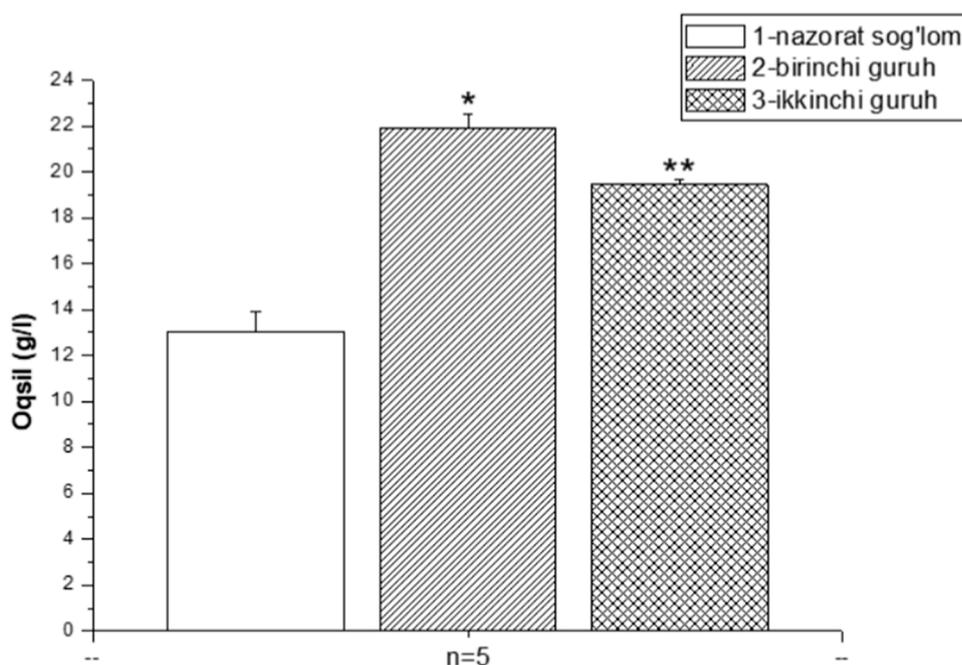


Рис. 4. Количество белка, обнаруженного в крови крыс в экспериментальной модели, было скорректировано тканевыми пептидами и дигидрокверцетином
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

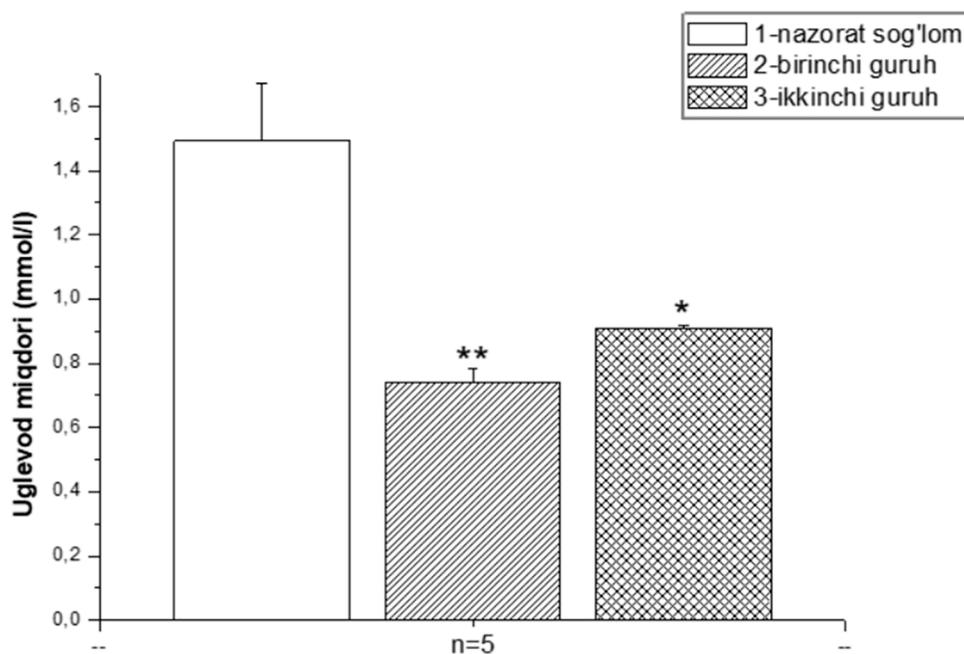


Рис. 5. Количество углеводов, обнаруженных в крови крыс в экспериментальной модели, было скорректировано тканевыми пептидами и дигидрокверцетином
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 13,044 г/л, в первой группе – 21,908 г/л, во второй – 19,44 г/л. В группе, инфицированной болезнью Крона и получавшей коррекцию тканевыми пептидами, было обнаружено увеличение уровня белка на 40,5%. Однако в группе с болезнью Крона, получавшей тканевые пептиды и коррекцию дигидрокверцитином, наблюдалось увеличение уровня белка на 32,9% (рис. 4).

Как только экспериментальная модель Крона была получена, углеводы были идентифицированы в крови путем коррекции биологически активными веществами: первой группой были признаны крысы, инфицированные болезнью Крона, с коррекцией тканевыми пептидами, а второй группой – углеводы в крови крыс, с коррекцией тканевыми пептидами и дигидрокверцитином.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 1,492 ммоль/л, в первой группе – 0,74 ммоль/л, во второй – 0,91 ммоль/л. В группе с болезнью Крона и коррекцией тканевых пептидов было обнаружено снижение уровня углеводов на 50,4%. Однако в группе с болезнью Крона, получавшей тканевые пептиды и дигидрокверцитин, наблюдалось снижение потребления углеводов на 39% (рис. 5).

После создания экспериментальной модели Крона холестерин был определен в крови путем коррекции биологически активными веществами: первой группой были признаны крысы, инфицированные Кроном, с коррекцией тканевыми пептидами, а второй группой – холестерин в крови крыс, с коррекцией тканевыми пептидами и дигидрокверцитином.

При анализе результатов выяснилось, что в контрольной группе средний показатель составил 10,83 ммоль/л, в первой группе – 9,472 ммоль/л, во второй – 8,984 ммоль/л.

В группе с болезнью Крона и коррекцией тканевыми пептидами было обнаружено снижение уровня холестерина на 12,54%. Однако в группе с болезнью Крона, получавшей тканевые пептиды и коррекцию дигидрокверцитином, уровень холестерина снизился на 17% (рис. 6).

Результаты гистологического исследования

Для гистологического подтверждения изменений в тканях и происхождения модели при индуцировании хронических воспалительных заболеваний кишечника у крыс в условиях эксперимента брали образцы тканей и сравнивали их морфофункциональное состояние.

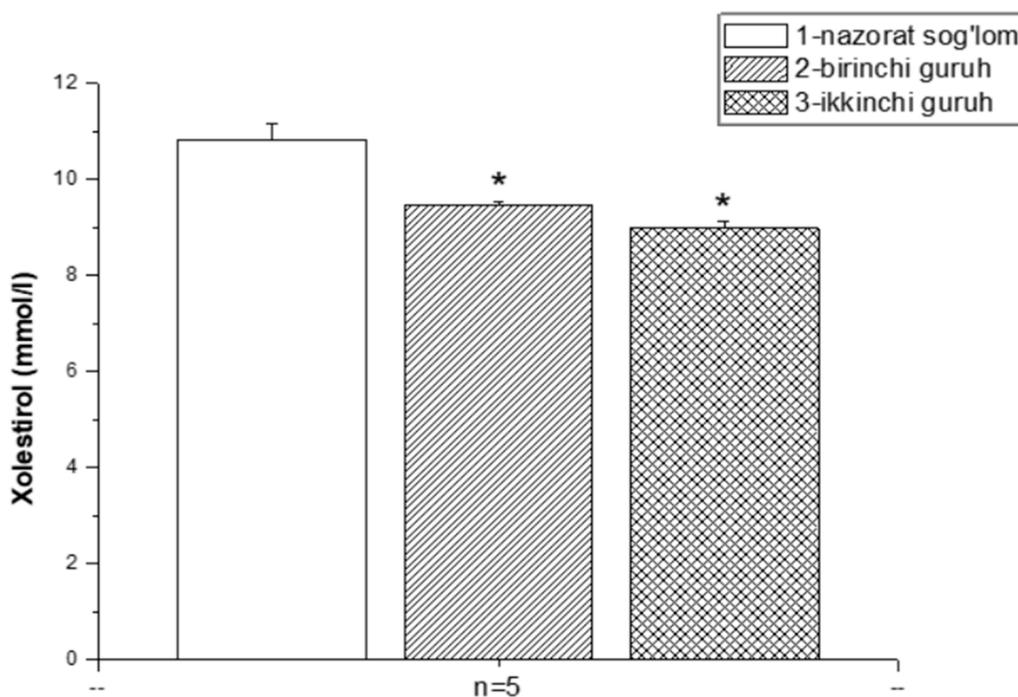


Рис. 6. Уровни холестерина, обнаруженные в крови крыс в экспериментальной модели, были скорректированы тканевыми пептидами и дигидрокверцитином
Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

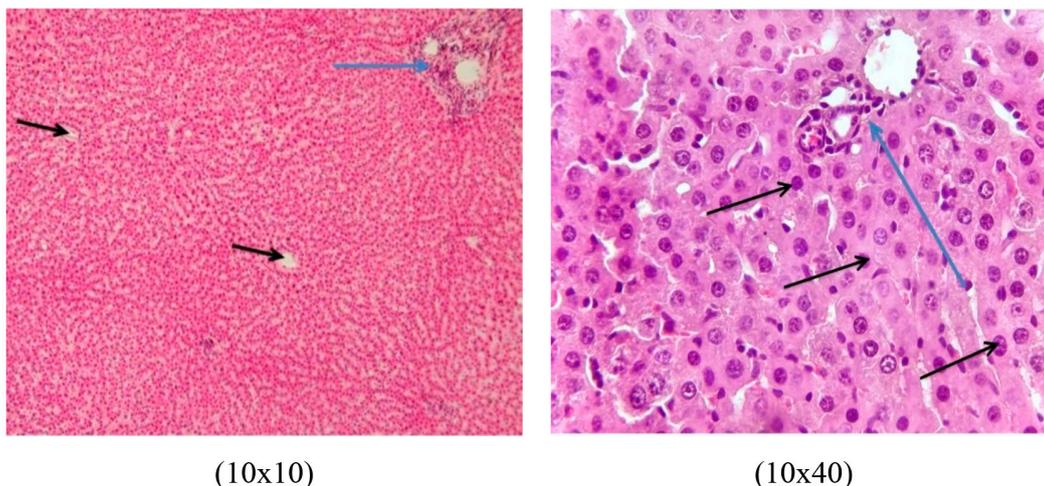


Рис. 7. Гистология ткани печени здоровой крысы (контрольная группа): а – венозное полнокровие в кровеносных сосудах отсутствует (показано черной стрелкой); б – ситоархитектоника печеночной триады (показано синей стрелкой); с – отсутствие очагов некробиоза в гепатоцитах; д – отсутствие структурных нарушений в ситоархитектонике печеночной триады. Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x10

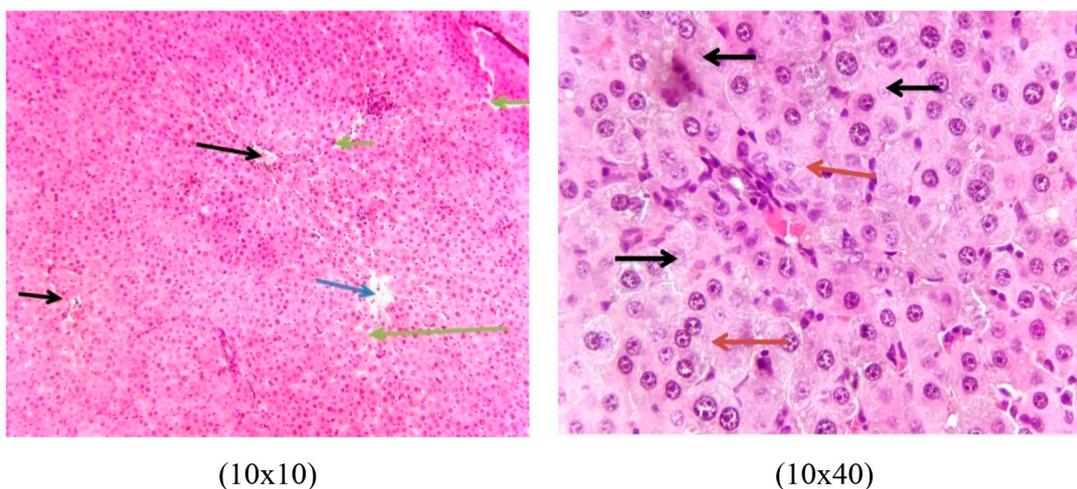


Рис. 8. Гистология ткани печени больной крысы: а – венозное полнокровие в венозных кровеносных сосудах (показано синей стрелкой); б – спазм и внутрисосудистый гемостаз в артериальных кровеносных сосудах (показано черной стрелкой); с – расширение синусоидальных пространств и области вокруг печеночной триады, что обычно наблюдается при острых или хронических интоксикациях (показано зеленой стрелкой); д – многочисленные очаги некробиоза в гепатоцитах: кариопикноз, кариорексис, кариолизис ядер клеток (показано черной стрелкой); е – общие дистрофические (метаболические) изменения (показано красной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x10

Гистология ткани печени здоровой крысы показывает сохранность структуры кровеносных сосудов и функциональное состояние печени без признаков венозного полнокровия. Печеночная триада имеет нормальную ситоархитектонику. Гепатоциты имеют овальную форму, ядро круглой формы расположено в центре клетки. Синусоидальные капилляры слегка расширены, пространства Диссе не видны. Количество

гепатоцитов велико, очаги некробиоза отсутствуют (рис. 7).

Гистология ткани печени крысы с хронической экспериментальной моделью болезни Крона показывает венозное полнокровие в венозных сосудах, спазм и внутрисосудистый гемостаз в артериальных сосудах. Гистологические препараты показывают дезорганизацию печеночных балок. Наблюдается расширение синусоидальных

пространств, что характерно для острых или хронических воспалений. В гепатоцитах присутствуют многочисленные очаги некробиоза. В ядрах клеток наблюдаются процессы kariопикноза, kariорексиса и kariолиза (рис. 8).

В легких здоровой крысы капилляры содержат нормальные клетки крови (эритроциты и лейкоциты). Альвеолы симметричные, в их стенке макрофаги или эпителии не обнаружены (рис. 9).

При исследовании ткани легкого крысы с хронической экспериментальной болез-

нью Крона был выявлен лизис множества эритроцитов и процессы лейкоцитоза. Альвеолы располагались асимметрично, эпителий на внутренней стенке был передвинут, выявлены эритроциты. Обнаружены признаки отека легкого (рис. 10).

У здоровой крысы кишечник в нормальном состоянии состоит из слизистой и мышечной оболочек. Кишечные ворсинки в норме, гранулемы не видны. Макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация не наблюдается. Состояние распада (эрозии) кишечника не установлено (рис. 11).

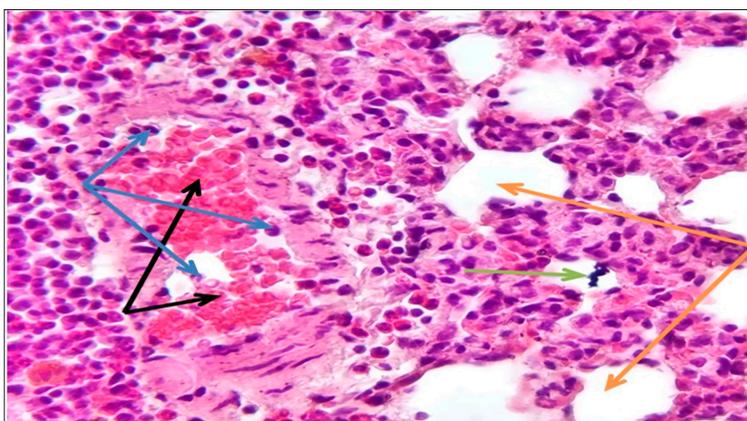


Рис. 9. Гистология ткани легкого здоровой крысы: а – нормальные клетки крови в капиллярах легкого: эритроциты (обозначены черной стрелкой) и лейкоциты (обозначены синей стрелкой); б – альвеолы симметричные, макрофаги или эпителии в стенке не обнаружены; в – артефакт (частицы пыли, попавшие на препарат при подготовке или фотографировании под микроскопом, обозначены зеленой стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x40

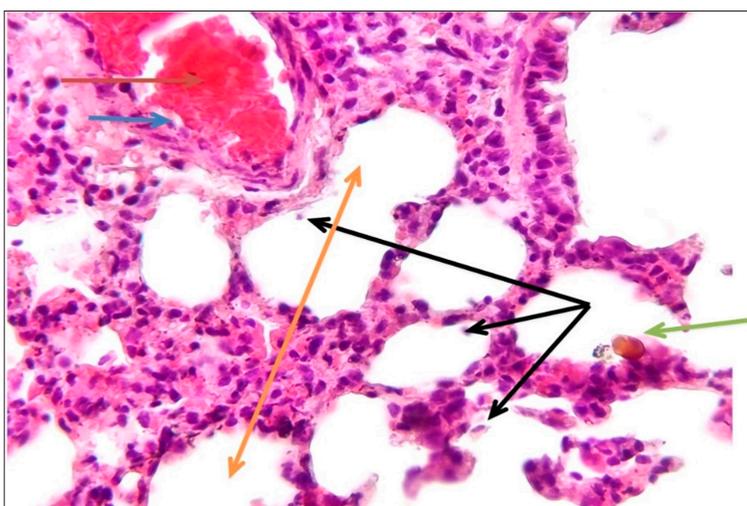


Рис. 10. Гистология ткани легкого больной крысы: а – нормальные клетки крови в капиллярах легкого: лизис множества эритроцитов (обозначено красной стрелкой) и снижение количества лейкоцитов (обозначено синей стрелкой); б – альвеолы асимметричны, десквамация (слущивание) эпителия на внутренней стенке (обозначено черной стрелкой) и обнаружение эритроцитов (обозначено зеленой стрелкой); в – признаки отека легкого (обозначено коричневой стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x40

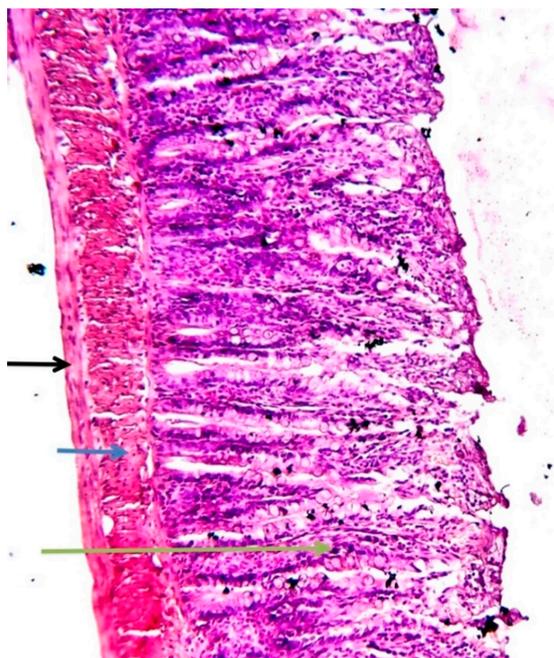


Рис. 11. Гистология кишечника здоровой крысы. Кишечник в нормальном виде: а – слизистая оболочка (черная стрелка); б – мышечный слой (синяя стрелка); в – ворсинки (зеленая стрелка). Красители гематоксилин и эозин. X: 10x10



Рис. 12. Гистология кишечника больной крысы: а – макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя (обозначено черной стрелкой); б – разрушение ворсинок и образование гранулем (обозначено синей стрелкой); в – эрозия слизистой оболочки кишечника (обозначено зеленой стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x10

При исследовании гистологических препаратов кишечника крысы с хронической экспериментальной болезнью Крона была выявлена макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя. Ворсинки стенки кишечника разрушены, образованы гранулемы. Обнаружена эрозия слизистой оболочки кишечника (рис. 12).

Заключение

В экспериментальной модели болезни Крона из-за изменений во всасывании пищеварительной системы масса тела уменьшилась в среднем в 2,3 раза. У крыс первой группы, которым была вызвана болезнь Крона, содержание белка в крови по сравнению с показателями у здоровых крыс уменьшилось в 3,4 раза, уровень глюкозы снизился на 44%, а при корректирующем воздействии дигидрокверцетина и тканевых пептидов уровень холестерина увеличился на 13,5%, углеводов на 26,7%, белка на 42,8%.

Модель считалась успешно воспроизведенной, так как у крыс с экспериментальной моделью болезни Крона были обнаружены все гистологические признаки, отсутствующие у здоровых крыс.

Список литературы

1. Roda G. Crohn's disease // Nature Reviews Disease Primers. 2020. Vol. 6, № 1. P. 22-30.
2. Torres J. Crohn's disease // The Lancet. 2017. Vol. 389, № 10080. P. 1741-1755.
3. Fiorino G. Preventing collateral damage in Crohn's disease: the Lémann index // Journal of Crohn's and Colitis. 2016. Vol. 10, № 4. P. 495-500.
4. Ananthakrishnan A.N, Charles N.B., Dimitrios I., Andrew M., Markus F.N., Raja A.R., Stephan R.V., Claudio F. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence // Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018. Vol. 15, № 1. P. 39-49.
5. Levine A., Boneh R. S., Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases // Gut. 2018. Vol. 67, № 9. P. 1726-1738.
6. Khalili H., Niclas H., Simon S.Ch., Ye Ch., Paul L., Jonas F.L., Andrew T.Ch., Andrew R.H., Ola O., Alicja W. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies // Gut. 2020. Vol. 69, № 9. P. 1637-1644.
7. Ananthakrishnan A.N. Epidemiology and risk factors for IBD // Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015. Vol. 12, № 4. P. 205-217.
8. Ng S.C. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific // Gut. 2015. Vol. 64, № 7. P. 1063-1071.
9. Kaplan G. G., Nug S. C. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China // The lancet Gastroenterology & hepatology. 2016. Vol. 1, № 4. P. 307-316.
10. Daniele P., Silvio D., Laurent P.B., Georgios K.N., Theodore L., Stefanos B. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses // Gastroenterology. 2019. Vol. 157, № 3. P. 647-659.

11. Ortizo R.L., Stephanie Y.N., Emily T.J., Mohammad M., Bechtold M., Nguyen M., Douglas L. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies // *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017. Vol. 29, № 9. P. 1064-1070.
12. Levine A., Boneh R.S., Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases // *Gut*. 2018. Vol. 67, № 9. P. 1726-1738.
13. Khalili H., Niclas H., Simon S.Ch., Ye Ch., Paul L., Jonas F.L., Andrew T., Chan Andrew R.H., Ola O., Alicja W. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies // *Gut*. 2020. Vol. 69, № 9. P. 1637-1644.
14. Nicole G., Talya M., David S., Dale L. A review of dietary therapy for IBD and a vision for the future // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 5. P. 947.
15. Moninuola O.O., Milligan W., Lochhead P., Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018. Vol. 47, № 11. P. 1428-1439.
16. Moller M., Frederik T., Andersen M., Vibeke M., Wohlfahrt J., Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011 // *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2015. Vol. 110, № 4. P. 564-571.