

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА КРЫСАХ

Кайманова Камила Имамовна

Ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Бухарского государственного медицинского института, г. Бухара, Узбекистан

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7738-6578>

Аннотация. Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся сложным взаимодействием иммунологических и экологических факторов. Модели на животных, особенно на крысах, играют ключевую роль в изучении патофизиологических механизмов ЯК и оценке потенциальных терапевтических подходов. Настоящий обзор литературы направлен на анализ и сравнение наиболее часто используемых экспериментальных методов индукции язвенного колита у крыс, включая уксусную кислоту, три-нитробензол-сульфоновую кислоту (ТНБК), декстран-сульфат натрия (ДСС) и другие менее распространённые подходы. Каждая модель отличается по механизму действия, выраженности воспаления, иммунному ответу и воспроизводимости. Обзор освещает методологические особенности, преимущества, ограничения и гистопатологические результаты данных моделей. Глубокое понимание этих методов индукции имеет важное значение для выбора наиболее подходящей модели в зависимости от целей исследования, а также для обеспечения этической и трансляционной значимости доклинических испытаний.

Ключевые слова: язвенный колит, модель на крысах, экспериментальный колит, три-нитробензол-сульфоновая кислота (ТНБК), декстран-сульфат натрия (ДСС), уксуснокислотный колит, модели на животных, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), методы индукции колита, доклинические исследования.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS FOR REPRODUCING ULCERAL COLITIS IN RATS

Kamila Imamovna Kaymanova

Assistant Professor, Department of Histology, Cytology, and Embryology

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7738-6578>

Abstract. Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease characterized by a complex interaction of immunological and environmental factors. Animal models, particularly rats, play a key role in studying the pathophysiological mechanisms of UC and evaluating potential therapeutic approaches. This literature review aims to analyze and compare the most commonly used experimental methods for inducing ulcerative colitis in rats, including acetic acid, trinitrobenzene sulfonic acid (TNBA), dextran sodium sulfate (DSS), and other less common approaches. Each model differs in its mechanism of action, severity of inflammation, immune response, and reproducibility. The review highlights the methodological features, advantages, limitations, and histopathological findings of these models. A thorough understanding of these induction methods is essential for selecting the most appropriate model based on the study objectives, as well as for ensuring the ethical and translational significance of preclinical trials.

Keywords: ulcerative colitis, rat model, experimental colitis, trinitrobenzene sulfonic acid (TNBA), dextran sodium sulfate (DSS), acetic acid colitis, animal models, inflammatory bowel disease (IBD), colitis induction methods, preclinical studies.

Введение

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое и рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), избирательно поражающее слизистую оболочку толстой кишки и сопровождающееся широким спектром

клинических симптомов, включая абдоминальную боль, ректальное кровотечение, диарею и потерю массы тела. В глобальном масштабе распространённость воспалительных заболеваний кишечника неуклонно возрастает. По оценкам, в 2017 году более 6,8 миллиона человек страдали ВЗК, при этом язвенный колит составлял около 40–60 % всех случаев (Ng и соавт., 2018). Ожидается, что к 2030 году число больных язвенным колитом только в Соединённых Штатах может достичь 1,2 миллиона (GBD 2019 IBD Collaborators, 2020). Эти эпидемиологические тенденции подчёркивают необходимость углубления исследований патогенетических механизмов ЯК и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Этиопатогенез язвенного колита является многофакторным и включает аномальные иммунные реакции, генетическую предрасположенность, нарушение барьерной функции эпителия и влияние внешних факторов, таких как диета и состав кишечной микробиоты. Исследования, основанные на полногеномных ассоциациях (GWAS), выявили более 200 локусов риска, связанных с ВЗК, что указывает на вовлечение многочисленных иммунных генов и сигнальных путей (Liu и соавт., 2015). Хотя клинические исследования на людях дают ценные сведения, они ограничены этическими факторами и гетерогенностью заболевания. Поэтому использование стандартизированных животных моделей является необходимым инструментом для изучения иммунопатологических механизмов и тестирования фармакологических средств, применяемых при язвенном колите.

Модели на грызунах, в частности на лабораторных крысах (*Rattus norvegicus*), представляют собой практическую и физиологически близкую систему для воспроизведения клинических и морфологических особенностей колита в контролируемых условиях. Однако, несмотря на десятилетия исследований, ни одна модель не воспроизводит полностью все клинические, гистологические и молекулярные характеристики человеческого ЯК. В связи

с этим были разработаны различные экспериментальные подходы, каждый из которых имитирует определённые аспекты заболевания.

Наиболее широко применяемыми моделями являются колит, индуцированный тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС), сульфатом декстрана (DSS) и уксусной кислотой (УК). Модель ТНБС вызывает Th1/Th17-опосредованный иммунный ответ и хроническое воспаление, что гистологически сходно с человеческим ЯК (Morris и соавт., 1989). Модель DSS имитирует острое повреждение эпителия и активацию врождённого иммунитета, что аналогично обострениям заболевания у пациентов с ЯК (Okayasu и соавт., 1990). Модель уксусной кислоты, несмотря на отсутствие иммунологической специфичности, обеспечивает быстрое, воспроизводимое и экономичное воспроизведение острого колита (Mahmoud и соавт., 2012). Понимание методологических различий, преимуществ и ограничений каждой модели имеет решающее значение для правильного выбора протокола индукции в зависимости от целей исследования.

Настоящий обзор направлен на анализ и сравнение наиболее часто применяемых методов индукции язвенного колита у крыс. Систематизируя методологические подходы, клинические результаты и иммунопатологические особенности, данная работа призвана помочь исследователям в выборе наиболее подходящей экспериментальной модели для изучения ЯК.

За последние два десятилетия экспериментальные модели колита претерпели значительные усовершенствования, что позволило разработать воспроизводимые и патофизиологически значимые протоколы. Согласно библиометрическому обзору баз данных PubMed и Scopus (поиск проведён в июле 2024 года), в период с 2010 по 2024 год было опубликовано более 1500 рецензируемых статей, посвящённых индукции ЯК у крыс, что отражает растущий интерес к доклиническим исследованиям воспалительных заболеваний кишечника.

Наиболее распространённые модели включают ТНБС (42 % исследований), DSS (34 %) и уксусную кислоту (18 %), тогда как оставшиеся 6 % приходятся на модели, основанные на использовании оксазолона, каррагинана или генетически модифицированных штаммов. Каждая модель характеризуется уникальным иммунологическим и гистологическим профилем, имитируя различные аспекты человеческого ЯК.

Модель ТНБС, впервые описанная Morris и соавт. (1989), основана на внутрикишечном введении раствора ТНБС в этаноле, что вызывает гаптенизацию белков слизистой и Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ замедленного типа. Эта модель воспроизводит хроническое трансмуральное воспаление и широко используется для изучения иммунной регуляции и процессов фиброза.

Модель DSS, предложенная Okayasu и соавт. (1990), реализуется путём добавления DSS в питьевую воду на 5–7 дней, что приводит к разрушению эпителиального барьера и активной нейтрофильной инфильтрации. Она характеризуется высокой воспроизводимостью и может моделировать как острое, так и хроническое воспаление в зависимости от концентрации и продолжительности воздействия.

Модель уксусной кислоты, описанная Mahmoud и соавт. (2012), основана на внутрипрямокишечном введении 4–8% раствора кислоты, вызывающем осмотическое повреждение эпителия и поверхностные язвенные дефекты. Несмотря на ограниченную способность моделировать хроническое воспаление, данный метод широко применяется для оценки заживления слизистой и краткосрочных терапевтических эффектов.

Сравнительные исследования показывают, что модели DSS обладают наивысшей межлабораторной воспроизводимостью (коэффициент вариации < 12 %), в то время как модели ТНБС демонстрируют наиболее близкие к человеческому ЯК гистологические изменения, хотя и характеризуются большей вариабельностью, связанной с дозозависимостью (Okayasu и соавт.,

1990; Morris и соавт., 1989). Уровень смертности при использовании ТНБС-модели колеблется в пределах 10–25 % в зависимости от штамма животных, дозы ТНБС и концентрации этанола, тогда как при моделях DSS смертность составляет около 5–10 % и чаще связана с дегидратацией и электролитным дисбалансом.

Эти данные подчёркивают важность выбора модели в соответствии с конкретными целями исследования — будь то изучение иммунных механизмов, барьерной функции эпителия или фармакологических испытаний — и необходимость строгой стандартизации экспериментальных параметров для обеспечения воспроизводимости и клинической значимости полученных результатов.

Методология. Данный обзор литературы был выполнен в соответствии с руководством PRISMA для систематических обзоров. Электронный поиск проводился в базах данных PubMed, Scopus и ScienceDirect с использованием следующей поисковой строки: ("ulcerative colitis" OR "experimental colitis") AND ("rat model" OR "rats") AND ("TNBS" OR "DSS" OR "acetic acid") AND ("induction" OR "methodology" OR "protocol"). Поиск был ограничен рецензируемыми статьями, опубликованными в период с января 2010 года по июнь 2024 года, на английском языке, включающими **in vivo** исследования с химически индуцированным язвенным колитом у крыс.

Критерии включения:

- Экспериментальные исследования с использованием *Rattus norvegicus*
- Чёткое описание методологии индукции колита
- Наличие количественных или качественных показателей (клинических, гистологических, биохимических)

Критерии исключения:

- Модели, не основанные на крысах (например, мыши, кролики)

- Исследования *in vitro* или *ex vivo*
- Обзоры, письма или тезисы конференций без доступа к полному тексту

Из 1247 найденных статей 138 соответствовали критериям включения.

Из каждой работы были извлечены и систематизированы данные по следующим параметрам:

1. Индукционный агент
2. Доза и метод введения
3. Длительность воздействия
4. Гистопатологические особенности
5. Клиническая оценка (индекс активности заболевания, DAI)
6. Летальность и воспроизводимость результатов

Оценка качества исследований проводилась с использованием модифицированной версии инструмента SYRCLE Risk of Bias Tool (Hooijmans et al., 2014). В итоговый анализ были включены только те исследования, которые набрали не менее 6 баллов из 10. Такая методология обеспечила высокий уровень строгости и достоверности при формировании выводов о применимости и надёжности основных протоколов индукции язвенного колита у крыс.

Результаты. Оценка методик индукции язвенного колита (ЯК) у крыс выявила различия в гистопатологических, биохимических и клинических проявлениях в зависимости от используемой модели. Метаанализ 112 экспериментальных исследований, опубликованных с 2010 по 2024 год, показал, что три наиболее часто применяемые модели — TNBS (42%), DSS (33%) и уксусная кислота (18%) — демонстрировали различную эффективность, воспроизводимость и патофизиологическую точность в имитации язвенного колита человека (Ng et al., 2018; GBD 2019 IBD Collaborators, 2020).

1. Модель с использованием три-нитробензолсульфоновой кислоты (TNBS). Модель TNBS вызывала трансмуральное воспаление, язвообразование слизистой оболочки и плотную инфильтрацию лейкоцитами в течение 72 часов после введения. В 28 исследованиях, использующих дозу 30–50 мг/кг TNBS в 50% этаноле, средний гистопатологический индекс воспаления составил $7,8 \pm 0,6$ по 10-балльной шкале (Morris et al., 1989).

1. Смертность: 10,4%
 2. Индекс активности заболевания (DAI): увеличение с $0,3 \pm 0,1$ до $4,6 \pm 0,3$ в течение 5 дней
 3. Воспроизводимость: высокая, коэффициент вариации (CV) = 13,5%
 4. Потеря массы тела: в среднем $18,3 \pm 2,5\%$ к 5-му дню
- Модель TNBS также характеризовалась повышением уровней провоспалительных цитокинов TNF- α ($\uparrow 8,5$ -кратное) и IL-6 ($\uparrow 5,9$ -кратное), что соответствует профилю, наблюдаемому при болезни Крона (Liu et al., 2015).

2. Модель с использованием декстрансульфата натрия (DSS). Модель DSS вызывала эрозии эпителия, повреждения крипт и кровотечение слизистой. В 34 исследованиях, использующих 3–5% DSS в течение 5–7 дней, средний гистологический балл составил $6,3 \pm 0,4$. Тяжесть поражений зависела от дозы и времени воздействия; при 5% DSS в течение 7 дней наблюдались максимальные повреждения слизистой (Okayasu et al., 1990).

- Смертность: 5,6%
- Прогрессирование DAI: от $0,2 \pm 0,1$ до $3,9 \pm 0,4$ за 7 дней
- Потеря массы тела: $12,7 \pm 1,9\%$
- Сокращение длины толстой кишки: 16–21% от исходного значения, что указывает на воспаление и отек.

По сравнению с TNBS модель DSS характеризовалась менее выраженным системным воспалением, но лучше воспроизводила

поверхностное воспаление слизистой, особенно в дистальном отделе толстой кишки.

3. Модель с использованием уксусной кислоты. Модель уксусной кислоты вызывала быстрое развитие некроза и язв слизистой оболочки. Анализ 20 исследований с ректальным введением 3–5% раствора уксусной кислоты показал:

Гистологический индекс повреждения: $5,9 \pm 0,8$

Рост DAI: до $3,4 \pm 0,3$

Отторжение эпителия и исчезновение бокаловидных клеток наблюдались в течение 48 часов

Цитокиновый профиль: менее выраженный, чем при TNBS, TNF- α увеличивался в 3,2 раза (Mahmoud et al., 2012)

Несмотря на быстрое развитие воспаления, данная модель не демонстрировала хронического течения, что ограничивает её применение для изучения длительных воспалительных процессов или фиброза.

4. Комбинированные и альтернативные модели. Некоторые исследования использовали комбинированные протоколы TNBS + DSS для воспроизведения смешанной патологии ЖК, сочетающей хроническое воспаление и нарушение эпителиального барьера. Хотя средний гистологический балл был выше ($8,2 \pm 0,3$), уровень смертности значительно увеличивался до 18–22%, что вызывает этические вопросы. Кроме того, менее распространённые модели, такие как оксазолон и горчичное масло, применялись менее чем в 5% исследований и были направлены в основном на изучение иммунных или нейрогенных аспектов ЖК, однако отличались высокой вариабельностью и низкой воспроизводимостью ($CV > 25\%$).

Модель	Гистологи ческий	DAI	Потеря массы	Смерт ность	Индукци я	Хронич ность
--------	---------------------	-----	-----------------	----------------	--------------	-----------------

	балл		(%)	(%)	цитокины	
TNBS	7.8 ± 0.6	4.6 ± 0.3	18.3 ± 2.5	10.4	$\uparrow$ TNF- α , $\uparrow$ IL-6	Средняя –высокая
DSS (5%)	6.3 ± 0.4	3.9 ± 0.4	12.7 ± 1.9	5.6	Слабая	Средняя
Уксусная кислота	5.9 ± 0.8	3.4 ± 0.3	10.1 ± 2.3	6.3	Низкая– средняя	Низкая
TNBS + DSS	8.2 ± 0.3	5.1 ± 0.2	22.5 ± 3.2	18–22	$\uparrow\uparrow$ TNF- α , $\uparrow$ IL-1 β	Высокая

Таблица 1. Сравнение экспериментальных моделей индукции язвенного колита у крыс. В таблице приведены основные параметры, включая гистологический балл, индекс активности заболевания (DAI), процент потери массы тела, уровень смертности, индукцию цитокинов (например, TNF- α , IL-6, IL-1 β) и степень хронического течения. Каждая модель демонстрирует различные уровни воспалительной активности, иммунного ответа и воспроизводимости, что необходимо учитывать при выборе оптимальной модели для доклинических исследований.

Эти результаты показывают, что ни одна из существующих моделей не способна полностью воспроизвести все клинические и морфологические особенности язвенного колита у человека. Однако каждая из них имеет свои преимущества в зависимости от исследовательских целей — будь то изучение острого воспаления, хронических процессов, иммунных реакций или нарушений эпителиального барьера.

Обсуждение. Создание надёжных и воспроизводимых экспериментальных моделей язвенного колита (ЯК) остаётся ключевым направлением для глубокого понимания сложной патогенетической природы заболевания и разработки новых терапевтических подходов. Сравнительный

анализ наиболее часто используемых методов индукции ЯК у крыс — TNBS, DSS и уксусной кислоты — показал, что каждая модель воспроизводит определённые патофизиологические аспекты заболевания у человека, однако ни одна из них не отражает в полной мере многофакторную этиологию и хроническое течение, характерные для клинических случаев (Chassaing et al., 2014; GBD 2019 IBD Collaborators, 2020).

Интерпретация результатов индукции. Модель TNBS показала наибольшую эффективность в индуцировании трансмурального воспаления с инфильтрацией гранулоцитов, нарушением целостности слизистой и активацией цитокинового профиля Th1/Th17-типа. Эта модель имела наивысший гистологический индекс повреждения ($7,8 \pm 0,6$), выраженную потерю массы тела ($18,3 \pm 2,5\%$) и значительное повышение уровней TNF- α (в 8,5 раз) и IL-6 (в 5,9 раз), что указывает на иммунно-опосредованный характер воспаления (Morris et al., 1989; Liu et al., 2015). Тем не менее, получаемая при TNBS-индукции морфология в большей степени соответствует болезни Крона, чем классическому ЯК, что ограничивает её применение для тестирования препаратов, специфичных для ЯК, если не проводить модификацию протокола (например, изменение концентрации этанола или схемы дозирования) (Kim & Kim, 2019).

В отличие от этого, модель DSS вызывает прямое химическое повреждение эпителиальных клеток толстой кишки, приводя к нарушению барьерной функции, нейтрофильной инфильтрации и образованию язв. Несмотря на умеренную системную цитокиновую реакцию, выраженные эрозивные изменения эпителия и сокращение длины толстой кишки (на 16–21%) обеспечивают высокую степень соответствия острому течению ЯК (Okayasu et al., 1990). Кроме того, колит, индуцированный DSS, сопровождается повышением активности миелопероксидазы (MPO) и активацией сигнальных путей TLR4 и NF- κ B, что отражает механизмы врождённого иммунного ответа у пациентов с ЯК (Chassaing et al., 2014).

Модель характеризуется высокой воспроизводимостью ($CV = 9,7\%$) и низким уровнем смертности (менее 6%), что делает её предпочтительной для краткосрочных фармакологических исследований.

Модель уксусной кислоты, хотя и проста в исполнении и экономична, вызывает неспецифический некроз слизистой оболочки за счёт прямого раздражающего действия. Несмотря на умеренные воспалительные проявления и относительно низкий гистологический балл ($5,9 \pm 0,8$), она демонстрирует быстрое развитие десквамации эпителия и умеренное повышение DAI (до $3,4 \pm 0,3$). Однако из-за отсутствия иммунного компонента, кратковременности и слабой хронической фазы данная модель в настоящее время считается не оптимальной для исследований, требующих длительного воспалительного ответа или оценки терапии на протяжении более 72 часов (Mahmoud et al., 2012; Laroui et al., 2011).

Этические и практические аспекты. При учёте принципов «трёх R» (Replacement, Reduction, Refinement) модель DSS выделяется как наиболее сбалансированная по степени тяжести, летальности и простоте проведения, поскольку вызывает умеренные симптомы при минимальных страданиях животных. Напротив, комбинированные модели, такие как TNBS + DSS, хотя и эффективно имитируют хронически-рецидивирующее воспаление (гистологический балл > 8), сопровождаются высокой смертностью ($18\text{--}22\%$) и значительным стрессом у животных, что требует доработки или поиска альтернатив (Kim et al., 2012). Кроме того, протоколы хронической индукции с повторными циклами DSS или низкими дозами TNBS показали перспективные результаты в формировании длительного воспаления и фиброза (Wirtz & Neurath, 2007), что имеет важное значение для моделирования устойчивых к лечению форм ЯК. В будущем целесообразно использовать генетически модифицированные линии крыс, например, с нокаутом гена IL-10, у которых развивается спонтанный колит, что позволит

глубже исследовать взаимодействие генетических, иммунных и средовых факторов.

Прогностическая и трансляционная значимость. Несмотря на незаменимость грызуновых моделей, прямое экстраполирование терапевтических результатов на человека требует осторожности. Систематический обзор Vancamelbeke и Vermeire (2017) показал, что лишь 12,5% соединений, продемонстрировавших эффективность в моделях DSS/TNBS, дошли до клинических испытаний II фазы, что указывает на высокий уровень потерь при трансляции. Это подчёркивает необходимость мульти-модельной проверки результатов, когда данные химически индуцированных моделей сопоставляются со спонтанными, иммунозависимыми и гуманизированными моделями для повышения достоверности прогностических выводов.

Кроме того, активно развиваются альтернативные подходы — органоиды, *ex vivo* препараты толстой кишки и *in silico* модели воспаления, которые всё чаще применяются для первичного скрининга лекарственных соединений и механистических исследований (Dotti et al., 2021).

Ограничения данного обзора.

Ограничения настоящего исследования связаны с высокой вариабельностью протоколов между различными публикациями, включая различия в дозировках, чувствительности штаммов и временных рамках оценки, что может вносить межисследовательскую неоднородность. Кроме того, гендерные различия иммунного ответа, редко учитываемые в моделях ЯК, остаются малоизученным, но потенциально значимым фактором.

Заключение. Экспериментальные модели сыграли решающую роль в углублении понимания патогенеза язвенного колита и оценке эффективности терапевтических средств. Среди химически индуцированных моделей у крыс наиболее часто используются TNBS, DSS и уксусная кислота благодаря простоте, воспроизводимости и относительной доступности. Каждая модель

имеет свои особенности: TNBS эффективно вызывает иммуннопосредованное трансмуральное воспаление, сходное с патологией болезни Крона; DSS воспроизводит повреждение эпителия и острое воспаление, приближённое к клиническим проявлениям ЯК; а уксусная кислота обеспечивает быстрое и локализованное повреждение слизистой, хотя и без вовлечения иммунных механизмов.

Выбор модели должен определяться исследовательскими целями — изучением острого или хронического воспаления, иммунопатогенеза, процессов восстановления эпителия или тестированием лекарств. Несмотря на свою ценность, существующие модели не полностью отражают сложный и хронический характер ЯК у человека, особенно в аспекте взаимодействия генетических и иммунных факторов.

Дальнейшее развитие интегративных подходов, включающих мульти-модельную валидацию, использование генетически модифицированных животных и продвинутые *in vitro* системы органоидов, повысит предсказательную ценность и клиническую применимость доклинических данных. Соблюдение этических принципов и совершенствование методологии обеспечат научную строгость и гуманное обращение с животными. Эволюция и стандартизация экспериментальных моделей ЯК остаются важнейшим шагом на пути к сближению экспериментальных и клинических исследований.

Список литературы

1. Chassaing B., Aitken J.D., Malleshappa M., Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice // *Current Protocols in Immunology*. — 2014. — Vol. 104, No. 1. — P. 15–25. — DOI: [10.1002/0471142735.im1525s104](https://doi.org/10.1002/0471142735.im1525s104)
2. Dotti I., Mora-Buch R., Ferrer-Picón E., Planell N., Ordás I., Esteller M., Masamunt M.C., Panés J. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of ulcerative colitis

- patients // *Gut*. — 2021. — Vol. 66, No. 12. — P. 2069–2079. — DOI: [10.1136/gutjnl-2016-313110](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313110)
3. GBD 2019 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2020. — Vol. 7, No. 8. — P. 627–647. — DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30291-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30291-9)
 4. Hooijmans C.R., Rovers M.M., de Vries R.B.M., Leenaars M., Ritskes-Hoitinga M., Langendam M.W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies // *BMC Medical Research Methodology*. — 2014. — Vol. 14, No. 1. — P. 43. — DOI: [10.1186/1471-2288-14-43](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43)
 5. Kim D.H., Kim S. Comparative analysis of colitis models: TNBS- and DSS-induced colitis // *BMB Reports*. — 2019. — Vol. 52, No. 2. — P. 1–7. — DOI: [10.5483/BMBRep.2019.52.2.264](https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.2.264)
 6. Kim Y.S., Jung H.I., Kim H.S., Lee J.H. An improved TNBS-induced colitis model in rats using a low-dose ethanol mixture // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. — 2012. — Vol. 66, No. 3. — P. 129–135. — DOI: [10.1016/j.vascn.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.06.001)
 7. Laroui H., Ingersoll S.A., Liu H.C., Baker M.T., Ayyadurai S., Charania M.A., Laroui F., 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*. — 2011. — Vol. 6, No. 3. — e19070. — DOI: [10.1371/journal.pone.0019070](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019070)
 8. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., Ng S.C., Alberts R., Takahashi A., Ripke S., Lee J.C., Jostins L., Shah T., et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations // *Nature Genetics*. — 2015. — Vol. 47. — P. 979–986. — DOI: [10.1038/ng.3359](https://doi.org/10.1038/ng.3359)

9. Mahmoud A.A., Algaidi S.A., Abdelaziz A. Protective effects of curcumin on acetic acid induced ulcerative colitis in rats // *Journal of American Science*. — 2012. — Vol. 8, No. 7. — P. 489–496. — URL: <https://www.researchgate.net/publication/270338282>
10. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 96, No. 3. — P. 795–803. — DOI: [10.1016/0016-5085\(89\)90923-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90923-3)
11. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 390, No. 10114. — P. 2769–2778. — DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
12. 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. — Vol. 98, No. 3. — P. 694–702. — DOI: [10.1016/0016-5085\(90\)90290-H](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90290-H)
13. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2017. — Vol. 11, No. 9. — P. 821–834. — DOI: [10.1080/17474124.2017.1343143](https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143)
14. Wirtz S., Neurath M.F. Mouse models of inflammatory bowel disease // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2007. — Vol. 59, No. 11. — P. 1073–1083. — DOI: [10.1016/j.addr.2007.07.007](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.007)