

УДК 616.344-002-031.84:612.08

Д.С. Солейко¹, В.П. Притула^{2,3}

Експериментальні моделі *in vivo* в наукових дослідженнях актуальних питань хвороби Крона та інших запальних захворювань кишечника

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 3(88): 135-148. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).135148

For citation: Soleiko DS, Prytula VP. (2025). In vivo experimental models in scientific research on current issues of Crohn's disease and other inflammatory bowel diseases. Paediatric Surgery (Ukraine). 3(88): 135-148. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).135148.

Актуальність наукових досліджень патофізіології, діагностування, лікування хвороби Крона (ХК) та інших запальних захворювань кишечника (ЗЗК) обумовлена підвищенням рівня захворюваності в усіх вікових групах і географічних регіонах. Експериментальні дослідження *in vivo* є невід'ємною частиною багатовекторного наукового пошуку.

Мета – визначення ролі видових особливостей біологічних об'єктів, характеристика методів індукції патологічного процесу в експериментальному відтворенні та дослідженні актуальних питань ХК, інших форм ЗЗК.

На підставі аналізу фахових літературних джерел проаналізовано і наведено переваги, які обумовлюють, а також недоліки, що обмежують використання біологічних видів в експериментальних дослідженнях. Розглянуто способи моделювання захворювань, індукційні субстрати і патофізіологічні зміни експериментального запального процесу кишечника. Висвітлено етичні норми, які обмежують і регламентують використання представників біологічних видів в експериментальних дослідженнях *in vivo*. Визначені особливості експериментальних біологічних об'єктів, які сприяють спонтанному початку захворювання, індукції та розвитку морфологічних змін, порушенню цілісності та вогнищевій деструкції епітеліального кишкового бар'єру, локальним патологічним імунним змінам, експресії прозапальних цитокінів, кількісно-якісним змінам мікробіома. Наведено практичні результати наукових досліджень із використанням кожного біологічного виду. Аргументована актуальність використання біологічних об'єктів в експериментальних дослідженнях актуальних питань ХК, інших форм ЗЗК на підставі відповідності етичним нормам, можливості одночасного дослідження декількох проблем в умовах однієї моделі, доведеної економічної ефективності та відповідності принципам доказової медицини. Визначена необхідність подальшого пошуку оптимального біологічного виду та методу індукції експериментального кишкового запалення у відповідності до форми захворювання та визначених завдань дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, експериментальні моделі *in vivo*, експериментальні тварини.

Reviews

***In vivo* experimental models in scientific research on current issues of Crohn's disease and other inflammatory bowel diseases**

D.S. Soleiko¹, V.P. Prytula^{2,3}

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Children's Specialized Hospital «OHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The relevance of scientific research into the pathophysiology, diagnostics, and treatment of Crohn's disease (CD) and other inflammatory bowel diseases (IBD) is due to the increase in morbidity in all age groups and geographical regions. *In vivo* experimental studies are an integral part of multi-vector scientific research.

Aim – determination the role of species characteristics of biological objects, characterisation of the methods of induction of the pathological process in experimental reproduction and research of topical issues of CD and other IBD.

Based on the analysis of professional literature sources, the advantages that determine and disadvantages that limit the use of biological species in experimental studies are analyzed and presented. Methods of modeling diseases, induction substrates and pathophysiological changes in the experimental inflammatory process of the intestine are considered. Ethical norms that limit and regulate the use of representatives of biological species in experimental studies *in vivo* are highlighted. The features of experimental biological objects that contribute to the spontaneous onset of the disease, induction and development of morphological changes, disruption of the integrity and focal destruction of the epithelial intestinal barrier, local pathological immune changes, expression of pro-inflammatory cytokines, quantitative and qualitative changes in the microbiome are determined. Practical results of scientific research using each biological species are presented. The relevance of using biological objects in experimental studies of current issues of CD, other IBD forms is argued based on compliance with ethical standards, the possibility of simultaneous research of several problems in the conditions of one model, proven economic efficiency and compliance with the principles of evidence-based medicine. The need for further search for the optimal biological species and method of induction of experimental intestinal inflammation in accordance with the form of the disease and the defined research tasks is determined. The authors declare that there is no conflict of interest.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, *in vivo* experimental models, experimental animals

Проблема діагностування й лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК), до складу яких входить хвороба Крона (ХК), із кожним роком набуває все більшої актуальності. Це обумовлено збільшенням кількості хворих серед дітей і дорослих в усіх географічних регіонах світу. Патогенез ХК полягає в індукції хронічного неказеозного гранулематозного трансмурального рецидивного запального процесу різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на тлі сукупності змін характеру харчування, кишкової мікробіоти, дисрегуляції сигнальних клітинних систем і передавання клітинних сигналів, а також у порушенні адаптивних процесів вродженого і набутого (адаптивного) імунітету. Когортні дослідження генетичної асоціації в пацієнтів із ЗЗК визначають понад 100 локусів і понад 160 генів, які обумовлюють підвищений ризик індукції ХК і/або неспецифічного виразкового коліту (НВК) [59,65]. Мікробіом підтримує фізіологічний стан кишечника і механізми імунної регуляції. Порушення балансу між штамами кишкової мікробіоти є однією з причин індукції онкологічних захворювань товстої кишки і ЗЗК [87]. Зазначене висвітлює багатогранність проблеми ЗЗК і аргументує потребу в проведенні різновекторних наукових досліджень.

Мета – визначення ролі видових особливостей біологічних об'єктів, характеристика методів індук-

ції патологічного процесу в експериментальному відтворенні та дослідженні актуальних питань ХК, інших форм ЗЗК.

Експериментальна частина дослідження етіології, патогенезу, діагностування й лікування ХК з використанням біологічних видів є вкрай важливою. Це дає змогу моделювати форму захворювання, максимально наближену до людської, і проводити експериментальний науковий пошук, втілення якого неможливе поза біологічною системою. Біологічні види, використовувані для створення експериментальної моделі захворювання, і механізми індукції патологічного процесу є досить різноманітним. Вони суттєво різняться за досліджуваними об'єктами, середовищем відтворення і потребують поглиблених сучасних теоретичних знань, значного фінансування, матеріально-технічного забезпечення, професійної команди, кваліфікованого допоміжного персоналу. Такі дослідження чітко орієнтуються на вирішення практичних питань діагностування і лікування ХК й інших форм ЗЗК. Експериментальні дослідження з використанням біологічних видів і/або біологічного матеріалу розподілені на три категорії. *in vivo* – дослідження на живих організмах; *ex vivo* – дослідження морфологічно-структурного контенту тканин і органів поза межами біологічного власника; *in vitro* – дослідження біологічних об'єктів

(наприклад клітин) у штучному контрольованому середовищі з визначеними параметрами.

Незважаючи на те, що біологічні моделі *in vivo* є одним з основних методів досліджень захворювань ШКТ, їм притаманні певні серйозні недоліки, такі як видова, фізіологічна і певна морфофункціональна невідповідність людському організму. Це певною мірою обмежує пряме ототожнення й віддзеркалення отриманих результатів досліджень на організм людини [26].

Природно, що дотримання етичних принципів у біології та медицині значною мірою обмежує залучення тварин та інших істот у науковому пошуку. Проте, незважаючи на тенденцію якнайменшого використання тварин у дослідженнях, їх залучення до експериментальної частини залишається актуальним і необхідним [21,54].

Моделі *in vivo*

Дотепер не створені експериментальні моделі ХК, як і інших ЗЗК, які б повністю відтворювали патогенетичні зміни й клінічні прояви захворювання. Але експериментальні моделі ЗЗК надають можливість відтворити в піддослідних тварин певні патофізіологічні ланки захворювання [15]. Предметними завданнями експериментальних досліджень ЗЗК є кореляція симптомів і патологічних змін уражених органів, хірургічні ускладнення, зміни мікробіому кишечника, процеси індукції прозапальних і проти-запальних цитокінів, імунних ланок, проникність епітеліального кишкового бар'єру, вплив дієти на перебіг захворювання, розроблення нових і дослідження терапевтичного ефекту існуючих лікувальних засобів, хірургічних методів лікування тощо [54].

Проведений нами аналіз літературних джерел свідчить, що в експериментальних дослідженнях ЗЗК використовують гризунів (щурів, мишей, морських свинок), свійських свиней різних порід, кролів, собак, приматів, вирощених у неволі, представників прісноводних риб *Danio rerio*, комах (плодових мух, бджіл, жуків). Це обумовлено гарною відтворюваністю системи «мікроорганізм–хазяїн», спорідненістю певних фізіологічних і патофізіологічних процесів у людей і зазначених біологічних представників залежно від обраного виду [42]. Змодельовані патологічні стани у тварин не є повністю тотожними із тим чи іншим видом ЗЗК у людей. Слід зазначити, що в природному середовищі на спонтанні форми ЗЗК хворіють собаки, коти, коні, примати і гризуни [66].

За механізмом відтворення патологічного процесу моделі поділяються на індуковані шляхом спон-

таної індукції, спонтанної хімічної індукції, хімічної індукції та трансплантації Т-клітин для відтворення важкого комбінованого імунodefіциту [83].

Для визначення параметрів біологічної моделі ХК та інших ЗЗК використовують: клінічне спостереження; індекс активності патологічного процесу; певні макроскопічні параметри патологічних змін уражених органів – слизового шару кишки, зміни довжини кишки, розмірів селезінки; мікроскопічні патологічні зміни, встановлені шляхом світлової оптичної, прижиттєвої диференційної інтерференційної контрастної мікроскопії та електронної мікроскопії. Визначають наявність фіброзу, запальних маркерів, порушення цілісності кишкового епітеліального бар'єру, кишкового мікробіому, інших маркерних біохімічних показників. Також фіксують клінічні прояви відтворюваного захворювання – втрату маси тіла й апетиту, наявність блювання, діареїного синдрому, ознак гемоколіту, хірургічних ускладнень, поведінкові зміни та зменшення рухової активності, дегенеративні зміни покриву тіла [83].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в гризунів

Експериментальні дослідження із використанням гризунів є одними із найпоширеніших у різних біологічних і медичних галузях, проводяться з 1650-х років [18]. Гризуни є доступними, їхні популяції здатні до легкого і швидкого відтворення, генетичні модифікації з метою виведення ліній із необхідними ознаками не потребують багато часу, що обумовлено нетривалим терміном життя. Тварини не вибагливі до раціону харчування та умов перебування порівняно з іншими видами більших ссавців, яких використовують в експериментальній біології та медицині. Експериментальні моделі ЗЗК у гризунів використовують у дослідженнях фізіології ШКТ та патофізіології його відділів, мікробіому ШКТ, участі окремих видів мікроорганізмів у патогенезі ХК, виразкового коліту (ВК) та інших форм ЗЗК, ролі прозапальних і протизапальних цитокінів, дієтичного харчування, ліків на доклінічному етапі досліджень, терапевтичних і хірургічних методів лікування, розробленні нових методів діагностики і хірургічних інструментів [14]. Однією з методик моделювання виразкового процесу тонкої і товстої кишки в гризунів є підшкірне введення гризунам індометацину. Поширеність запального процесу, вираженість морфологічних змін, наявність хронічного характеру запалення, гранулематозних морфологічних змін і позакишкових проявів залежать від дози і кратності введення речовини [66].

Reviews

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в щурів

З метою створення експериментальних моделей ХК та інших ЗЗК використовують породи щурів Sprague–Dawley (SD), Wistar та ін. Відтворення коліту, подібного до досліджуваного типу ЗЗК, здійснюють шляхом перорального або ректального введення хімічних сполук, таких як тринітробензолсульфонова, динітробензолсульфонова, оцтова кислоти, оксазолон, декстрансульфат натрію, динітрохлорбензол, натрійкарбоксиметилцелюлоза, карагенан (полігенан). У певних моделях проводять попередню сенсibiliзацію шкіри, електрошок, у комбінації із зазначеними хімічними речовинами використовують кортикостероїди (для індукції імуносупресії), дієту з високим вмістом цукрів і жирів, до харчування додають відвар листя сени. З метою індукції кишкового запалення також використовують підшкірне введення або ін'єкції безпосередньо в стінку кишки щурів полімерів пептидоглікан-полісахаридного комплексу (структурного компонента бактеріальної клітинної стінки) певних бактеріальних кишкових штамів [83].

Завдяки експериментальним моделям із використанням піддослідних щурів досліджують питання фізіології, патофізіології кишечника при ХК, ЗЗК й інших хворобах, терапевтичні ефекти традиційних і новітніх методів лікування. Встановлено лікувальний ефект ацетилсаліцилової кислоти, нестероїдних протизапальних засобів, представників флавоноїдів, таких як кверцетин, роль антибактеріальної терапії в умовах експериментального коліту, вплив на гемодинаміку тканин і проникність слизового шару ураженої кишки, продукування прозапальних цитокінів, транслокацію штамів *E.coli* у паренхіматозні органи [19,98]. Визначено незворотність фіброзних змін стінки кишки, встановлено роль магнітно-резонансної томографії (МРТ) у диференціюванні запальних і фіброзних змін, діагностуванні стриктур, проведено порівняльну характеристику діагностичної цінності та недоліків використання МРТ й ультразвукового дослідження (УЗД) при ХК [16,17].

Місцеве застосування мезенхімальних стовбурових клітин із жирової клітковини поліпшує загоєння індукованих в експерименті перианальних норниць у піддослідних щурів. Це вказує на перспективність подальших досліджень терапії стовбуровими клітинами при перианальній ХК у людей [10].

Шляхом введення в пряму кишку піддослідних щурів тринітробензолсульфонової кислоти моделюється проктит, а подальша хірургічна перфорація

зовнішнього сфінктера призводить до формування перианальної фістули. Отже, дослідники розробили просту у відтворенні та ефективну модель, придатну для експериментальних доклінічних досліджень перианальної ХК [72].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в мишей

З метою спонтанної індукції запального процесу в кишечнику виведено 74 лінії генетично модифікованих експериментальних мишей. На підставі таргетування певних генів та експериментального відтворення захворювання з певними фенотипічними ознаками їх поділено на дев'ять груп. Залежно від органу-мішені з відтвореним запальним процесом виділено чотири групи мишиних моделей ЗЗК: ілеїт, ентероколіт, коліт, системні моделі з кишковими і позакишковими ураженнями [59].

З метою відтворення біологічної моделі ХК і НВК використовують представників інбредних ліній мишей типу C57BL/6J та BALB/c. Зазначені захворювання моделюють шляхом хімічної індукції (деградовані полімери – карагенан, інші хімічні сполуки). Шляхом введення піддослідним тваринам декстрансульфату натрію та антибіотиків їх переводять у псевдобезбактеріальний стан для дослідження патогенної мікрофлори при ЗЗК [25].

Шляхом інбридингу мишей штаму AKR/J створено лінію піддослідних тварин SAMP1/Yit. Представники зазначеного штаму схильні до прискореного старіння та спонтанного ентериту з ураженням термінальної частини здухвинної кишки, перші гістологічні ознаки якого (деформація крипт, атрофія ворсинок, гіпертрофія м'язового шару кишки) визначаються у віці 5 місяців життя. Підштам SAMP1/YitFc характеризується більш типовими для ХК ознаками, надмірною кількістю колагену в м'язовому кишковому шарі, перианальними ураженнями і норицями, розвитком пародонтиту як однієї з позакишкових змін при ХК [35].

Надмірна експресія тумор-некротичного фактора (ТНФ) у виведеній лінії експериментальних мишей *TnfΔARE* дала змогу відтворити майже ідентичну модель ілеїту при ХК. ТНФ є прозапальним цитокіном, який синтезують макрофаги і моноцити. Одним із практичних результатів застосування експериментальної моделі є доведення провідної ролі фіброblastів в індукції та патогенезі ілеїту при ХК [35].

Кишково-епітеліально-клітиннозалежні мишині моделі ЗЗК *Casp8IECKO*, *FaddIECKO*, *Setdb1IECKO*, пов'язані зі специфічними шляхами загибелі кишкових епітеліальних клітин, довели різноманітність рольової участі кишкових мікробних штамів у про-

цесах індукування запалення при ЗЗК. А застосування моделей Setdb1IECKO та NCADΔ дало змогу провести експериментальні дослідження пухлин індукованих запальним процесом кишки, які виникають у пацієнтів із ХК, завдяки розвитку аденоми в термінальному відділі здухвинної кишки [7,38].

У пацієнтів з ілеїтом при ХК знижується активність інозитол-5-фосфатази та зменшується кількість білка в тканинах ураженої кишки і периферійній крові [56]. У мишей лінії ShipKO із дефіцитом інозитол-5-фосфатази у віці 28 днів розвивається сегментарний гранулоцитарний ілеїт із гіперплазією кишкового м'язового шару, фіброзом, подовженням крипт та атрофією ворсинок. Створення зазначеної експериментальної моделі дало змогу дослідити патофізіологію гранулоцитарного ілеїту і межувальних захворювань.

Експериментальні дослідження на мишах дають змогу не тільки досліджувати фізіологію кишечника і патофізіологічні механізми ЗЗК, але й розробляти нові лікувальні підходи для зазначеної групи захворювань. Розроблено і досліджено подвійний препарат, який складається зі штаму *Escherichia coli* Nissle 1917 і протизапального цитокіна IL-10, що секретується лімфоцитами, моноцитами, тучними та іншими клітинами й активується представниками сапрофітної або патогенної мікрофлори кишечника [45]. Генетично модифікована *Escherichia coli* Nissle 1917 виробляє та експресує анти-TNF- α наноструктуру. Комбінований терапевтичний ефект перорального застосування препарату в експерименті полягає в зменшенні кількості прозапальних цитокінів та інвазії запальними клітинами тканин товстої кишки. Така стратегія є новаторською в терапії ЗЗК [86].

Застосування мишиних моделей ХК дало змогу визначити індукування дріжджовими грибами роду *Malassezia restricta* вроджених запальних реакцій через генетичний сигнальний адаптер проти-грибкового захисту CARD9, збільшення вироблення прозапальних цитокінів і збільшення тяжкості коліту. Це аргументує необхідність адресної атимікотичної терапії у хворих із ЗЗК [57].

Дослідження з гаптен-індукованою моделлю коліту в мишей (моделювальним чинником є гаптени – тринітробензолсульфонова кислота, оксазолон) визначили, що спінальна анестезія полегшує клінічні симптоми, зменшує проникність епітеліального кишкового шару, запальних процесів, сприяє поліпшенню кишкової морфології та опосередковано впливає на збільшення популяції *Bacteroidetes* у кишковому мікробіомі [33].

Експериментальні моделі ХК та інших ЗЗК у мишей використовуються в дослідженнях найчастіше. Але розміри тіла тварин, нетривалий термін життя, відносна анатомічна, фізіологічна й генетична віддаленість від людського організму обмежують таке використання в дослідженнях. Складно переоцінити значення експериментальних моделей із використанням мишей у дослідженнях на молекулярному рівні, взаємодії та патофізіологічних змін кишкового епітеліального шару індукованих запальним процесом кишечника з кишковою мікробіомом [85]. Ці моделі є безперечним лідером за частотою використання в доклінічних дослідженнях медичних препаратів, а їхня різноманітність дає змогу обрати оптимальну для кожного дослідження [58].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в морських свинок

Спорідненість фізіології нервової системи кишечника в людей і морських свинок обумовлює їхнє використання в експериментальних дослідженнях патофізіологічних змін нервового апарату кишки при ЗЗК. Окрім того, найбільша в цьому ряді ссавців чутливість до сенсibiliзуючих сполук аргументує використання цих тварин у дослідженнях змін імунної системи при ХК і ВК. Запальний процес індукують шляхом введення тринітробензолсульфонової кислоти. Зазначену модель коліту в морських свинок використовують для визначення терапевтичного ефекту медичних препаратів у відношенні кишкового епітеліального шару [70,93]. Іншим методом індукування кишкового запалення в цього виду гризунів є додавання в питну воду протягом 5–7 або більше днів деградованих полімерів, таких як карагенан. Локальна і позакишкова поширеність процесу, його генералізація, наявність септичних і хірургічних ускладнень (кишкова перфорація) залежать від тривалості потрапляння в організм тварини карагенану. Карагенан-індукований коліт є зворотним процесом за умови вилучення причинної речовини з харчування до виникнення септичних і хірургічних ускладнень [62].

На експериментальних моделях за участі морських свинок визначено позитивний регуляторний вплив n-3 поліненасичених жирних кислот на прискорену перистальтику шлунка і товстої кишки при ЗЗК [62,89,90]. Доведено опосередкований вплив стовбурових клітин на зменшення вираженості клінічних симптомів, таких як втрата маси тіла, ступінь ураження слизового шару кишки та її нервового апарату при ЗЗК шляхом секреції протизапальних цитокінів [73,76]. Визначено, що стовбурові клітини сприяють репаративним процесам уражених тканин

Reviews

кишки, відновленню гомеостазу кишечника, порушення яких були наслідками ЗЗК [54].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в інших ссавців

Ссавці інших видів і більшого розміру, такі як кролі, мавпи, свині, собаки також відіграють важливу роль у дослідженнях і є незамінними в експериментах, які потребують ендоскопічних досліджень, ендоскопічної біопсії, застосування мініінвазивних хірургічних методів діагностування й лікування.

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в кролів

Одним із засновників концепції моделювання в кролів експериментального коліту був гастроентеролог з університету Чикаго (США) Джозеф Барнет Кіршнер (Joseph Barnett Kirsner). У науковій публікації від 1960 року на підставі попередніх досліджень він разом зі співавторами висловив припущення, а згодом довів, що ШКТ може бути індуктором імунологічних реакцій і брати в них безпосередню участь. В умовах експерименту дослідив, надав клінічну і морфологічну характеристики реакціям Артюса, Ауера і Шварцмана. Розробив та описав моделювання коліту в кролів шляхом безпосереднього введення в пряму кишку водного розчину формаліну та імунних комплексів до кристалічного яєчного альбуміну. Запропонована модель надала поштовх для створення експериментальних моделей запалення кишечника в сенсibilізованих кролів. Модифікації зазначеної методики індукції коліту в кролів використовують у сучасних експериментальних дослідженнях [40]. Експериментальну модель ХК у новозеландських кролів індукують ректальним введенням суміші тринітробензолсульфонові кислоти і розчину 50-відсоткового етилового спирту. Наявність модельованого захворювання і динаміку місцевих патологічних змін визначають за допомогою морфологічних та ендоскопічних досліджень. За допомогою гумових стрічок, просякнутих тринітробензолсульфонові кислотою, моделюють перианальні фістули (нориці). Модель використовують у дослідженнях терапевтичних і хірургічних методів лікування ХК [50,67].

Використання експериментальної моделі коліту в новозеландських кролів довело, що *Bacillus subtilis* HN2, також відома як сінна паличка, сприяє зменшенню симптоматики коліту, втрати маси тіла, індексу активності ЗЗК, продукуванню протизапальних цитокінів, кількості представників роду *Proteobacteria*, збільшенню кількості бактероїдів і біфідобактерій [53]. Визначено позитивний імуномодулювальний ефект пробіотиків у товстій кишці

при запальних процесах в імуноскомпрометованих тварин [74].

Однією з новаторських розробок, ефективність яких доведена на моделі коліту в новозеландських кролів, є капсулоподібні та інші ендоскопічні зонди для якісно-кількісного визначення ліпідних сполук у тканинах ураженої кишки шляхом фотоакустичної візуалізації (лазерозгенерованого УЗД), фотоакустичної спектроскопії і фотографічної фіксації фібростенотичних змін ураженої кишки в умовах запального процесу. Запропонований діагностичний підхід дає змогу визначити наявність запалення не лише в слизовому, але й в усіх інших тканинних шарах кишкової стінки, диференціювати запальні зміни в стенозованій ділянці кишки від фіброзних, визначити наявність ділянок стенозу, уникнути хибно обґрунтованої очікувальної тактики і неаргументованої надмірної кортикостероїдної терапії при ХК [6,43,96].

Експериментальні моделі ХК та інших форм ЗЗК у кролів використовують у дослідженнях ролі протизапальних цитокінів [14]. Визначено в експерименті діагностичну інформативність радіоактивного зонду із використанням ізотопу Технецію-99m та рекомбінантних антитіл одноланцюгового варіабельного фрагмента молекули адгезії судинних клітин 1 (99mTc-scFv-VCAM-1) для діагностування коліту. Зазначений діагностичний метод характеризується чутливістю до уражених тканин кишки, є діагностично-інформативним у використанні невеликих доз радіоактивного ізотопу, а діюча речовина швидко виводиться нирками. Використання ізотопу Технецію-99m для діагностування коліту є доступним та економічно обґрунтованими [5].

Розроблена модель коліту в гімалайських кролів шляхом перорального введення декстрану сульфату натрію має локалізацію запального процесу в сліпій кишці. Її використовують для дослідження проблемних питань діагностування і лікування ілеїту, а також гелмінтотерапії при ЗЗК [48]. Доведено, що застосування в зазначеній моделі ЗЗК ембріонованих яєць із личинками *Trichuris suis* (власоголовця) із лікувальною метою має терапевтичний ефект в імунокомпетентних тварин і спричиняє загострення запального процесу кишки в імуноскомпрометованих [44].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в собак

Проведений аналіз літературних джерел показує порівняно незначну кількість експериментальних моделей ЗЗК у собак. Здебільшого це обумовлено су-

часними етичними нормами експериментальних досліджень, вибагливістю зазначених тварин до їхнього утримання й догляду в умовах проведення експерименту, певну технічну обмеженість досліджень порівняно із іншими піддослідними ссавцями.

Але дуже велика анатомо-фізіологічна подібність прямої кишки, апарату секреторних залоз, перианальної ділянки в людей і собак аргументує використання останніх в експериментальних дослідженнях патології відповідних ділянок. З метою дотримання етичних норм і фахового підходу до експериментальних досліджень із використанням собак за допомогою сучасних методів досліджують та описують їхню анатомію, порівняльну анатомію, гістологію [32].

Важливим чинником використання цих тварин в експериментальних дослідженнях є подібність розмірів анатомічних структур у людей і собак великих розмірів. Окрім того, мікробіом кишечника в собак найбільше схожий до людського порівняно з іншими ссавцями. Зміни кишкової мікрофлори в собак з анальним фурункульозом подібні до таких змін у пацієнтів із перианальною ХК [71]. Клінічні й морфологічні зміни дають змогу аргументовано порівнювати це захворювання в собак із перианальною ХК у людей і використовувати як експериментальну модель [52]. Але остаточне визначення ідентичності патогенезу перианальної ХК у людей та анального фурункульозу в собак потребує подальших досліджень й аналізу [22].

Дослідники надають перевагу експериментальним моделям ЗЗК та їхніх хірургічних ускладнень і певних інших захворювань у дослідженнях терапевтичного впливу стовбурових клітин [41]. Дослідження з використанням експериментальної моделі циклоспорин-резистентної перианальної ХК у собак визначила ефективність терапії ембріональними людськими мезенхімальними стовбуровими клітинами. Позитивний лікувальний ефект полягав у статистично значущому зменшенні рівня прозапальних цитокінів і спонтанному загоєнні нориць протягом 3 місяців після ін'єкції культури стовбурових клітин. У дослідженні взяли участь тварини з імунозалежним анальним фурункульозом (в якості моделі перианальної ХК) [52]. Дослідження на собаках зі спонтанним анальним фурункульозом в якості моделі перианальної ХК визначили, що при цій формі захворювання мікробіом може бути подібним до мікробіому здорової людини або суттєво різнитися за характеристиками. У зміненому мікробіомі збільшується кількість м/о *E. coli* та *Bacteroides Vulgatus*, зменшується кількість *Prevotella copri* та

Megamonas. Це доводить придатність висвітленої моделі для експериментальних досліджень змін мікробіоти кишечника при ХК та її перианальних ускладненнях [49].

На експериментальних моделях ЗЗК у собак досліджуються зміни регуляторних процесів відповіді імунної системи без білкових втрат [47].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника у свиней

Анатомо-фізіологічна спорідненість свиней з організмом людини обґрунтовує їхнє використання для дослідження фізіології і захворювань кишечника, кишкової мікробіоти та харчування як трансляційної моделі.

Для експериментальних досліджень ЗЗК також використовують свійських свиней різних селекційних порід, таких як Дюрок, Ландрас та Йоркширська. Дослідження на таких тваринах довели негативний вплив вживання червоного м'яса на розвиток коліту (посилення ступеня тяжкості), відсутність такого впливу на проникність епітеліального кишкового бар'єру та позакишкові патологічні зміни. Висновки підтверджені клінічними проявами захворюванням у піддослідних тварин і морфологічними змінами ураженого відділу кишечника [60].

Пересадка донорського людського фекального мікробіому свиням експериментальної лінії TNFΔARE призводить до утворення майже подібного за кількісно-видовим співвідношенням. Моделі ЗЗК у свиней експериментальної лінії TNFΔARE характеризуються втратою апетиту, загальною гіпотрофією, хронічним діарейним синдромом, симптомами ілеоколіту, шлунково-кишковою кровотечею, кількісним збільшенням прозапальних цитокінів, адресною міграцією імунних клітин, характерними морфологічними змінами ураженого відділу кишечника, порушенням цілісності кишкового епітеліального бар'єру та захисних властивостей слизового шару, бактеріальною інвазією тканин стінки кишки. Маркерні кількісно-якісні зміни складу фекальної мікробіоти виникають ще на дозапальному етапі. Трансмуральне запалення поширюється на термінальний відділ здухвинної та проксимальну частину товстої кишки. Зазначені зміни в експериментальних тварин корелюють із такими у хворих на ЗЗК. Модель придатна для тривалих трансляційних досліджень [85].

Саме застосування в експерименті у свійських свиней дієтичного харчування з абсолютним дефіцитом вітаміну B5 (пантотенової кислоти) дало змогу створити «ідеальну» модель НБК, повністю тождою до захворювання в людей. Визначено, що

Reviews

повна відсутність пантотенової кислоти в харчуванні протягом 5 тижнів і більше є фатальною для організму [71].

На експериментальних моделях у свиней доведено, що рівень фекального кальпротектину має діагностично вагоме підвищення при коліті та не має діагностичної цінності при ентериті [3].

Модель хламідійного ентериту свиней використано для дослідження питань лімфангіту, обструкції компонентів лімфатичної системи та некрозу кишкового епітелію голодної і здухвинної кишки. Зазначені зміни трактовані як тотожні елементи патогенезу ХК. Висловлено припущення про можливе етіологічне значення *Chlamydia trachomatis* в індуцції ХК [34].

Актуальне питання стентування стенозованого відділу кишки при ХК і пухлиноподібних захворюваннях кишечника досліджено на експериментальній моделі із використанням свійських свиней. Досліджуваний відділ товстої кишки обгортали силіконовою плівкою. Після утворення морфологічно підтвердженого стенозу здійснювали стентування ураженого відділу кишки [79].

Застосування експериментальної моделі перианальної ХК у свиней шляхом повношарової травматичної транскутанної пенетрації перианальних тканин і прямої кишки дало змогу визначити терпевтичний ефект комбінованого застосування ствольних клітин і технології стентування кишки при перианальній ХК. Механічно-травматичний характер моделювання норичі обумовлює певну обмеженість трансляції моделі на людський організм. Але враховуючи анатомо-фізіологічну подібність організму свиней до людського, підтвердження відтвореної патології радіологічними і морфологічними дослідженнями, модель можна використовувати в дослідженнях питань діагностування і лікування перианальних фістул і перианальної ХК [23].

Модель у свиней стриктури анастомозу при ХК використовують для досліджень і тренінгу ендоскопічного хірургічного лікування стриктури – стриктуротомії та стриктуропластики [31,51].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника у приматів

Нелюдиноподібні примати використовуються переважно в доклінічних дослідженнях медичних препаратів. Але такі види, як едипів тамарин (*Saguinus oedipus*) та макака-резус (*Macaca mulatta*), у неволі хворіють на ентерит, подібний до ЗЗК у людей. Завдяки цьому їх використовують для дослідження лікувального ефекту терапевтичних засобів, таких як преднізолон і ведолізумаб [29].

Хронічний діарейний синдром поширений у представників макака-резус, що утримуються в неволі. Це призводить до погіршення апетиту, індуції ентероколіту, порушення імунітету та зменшення маси тіла. Хронічна діарея є причиною високого рівня захворюваності, $1/3$ евтаназії тварин незадіяних в експериментальних дослідженнях, проблеми підтримання сталої чисельності популяції макака-резус [75,80]. Дослідження свідчать, що в таких тварин до 40% диференційно експресованих генів (ДЕГ) є ідентичними із ДЕГ хворих людей на ЗЗК. Зазначене свідчить про можливість залучення макака-резус із хронічними діарейним синдромом в експериментальних дослідженнях проблемних питань ЗЗК [77]. Розвиток мікробіому в дітей віком до 8 місяців життя є подібним такому в дитинчат макака-резус. У них існує значна імунологічна й фізіологічна подібність кишечника до людського, а склад кишкової мікрофлори може визначати схильність до захворювань із діарейним синдромом [91]. Експериментальні дослідження на цих тваринах дієтичного харчування спростували припущення про позитивний вплив вживання кокосової клітковини на діарейний синдром при ЗЗК [37]. Доведено кореляційний зв'язок між кількісно-якісним складом мікрофлори кишечника і хронічним ентероколітом, що проявляється діарейним синдромом [84]. Визначено, що прозапальні цитокіни TNF-альфа та IL-1-альфа виробляються моноцитами і макрофагами в кишечнику лише в умовах ентероколіту [2]. На експериментальних моделях хронічного ентероколіту з макака-резус досліджуються питання впливу зміненого мікробіому кишечника на життєдіяльність кишкового епітелію, метаболічні процеси, такі як біосинтез аеробактину, коротколанцюгових жирних кислот, антибіотикорезистентність кишкової мікрофлори [68]. З'ясовано, що кількість представників *Anaerovibrio*, *Bacteroidota*, *Helicobacteraceae*, *Lactobacillaceae* та *Spirochaetota* в умовах запальних процесів кишечника суттєво зменшується [92].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в інших біологічних видів

Експериментальні моделі ЗЗК у риб

Danio rerio є представником прісноводних риб родини *Danio nidae*, який живе у водоймах у дикій природі, чудово адаптується до створених умов у неволі. Широко використовується в експериментальних біологічних і медичних дослідженнях завдяки невеличким розмірам (у неволі довжина досягає до 4–5 см), гарній плодючості, швидкому росту (статевої зрілості набувають на 6–8-му місяці життя залежно від виду), ефекту оптичної прозорості тіла на

ранніх стадіях розвитку (можливість проведення прижиттєвої мікроскопії клітин тіла шляхом диференційної інтерференційної контрастної мікроскопії) на ранніх етапах розвитку, невибагливості в догляді і харчуванні [69,83]. *Danio rerio* мають велику генетичну спорідненість із людським організмом – до 70% генів цієї риби гомологічні з генами людини. Фізіологія кишечника *Danio rerio* має велику спорідненість із фізіологією кишечника ссавців. Багато спільного виявлено і в імунних системах цієї прісноводної риби і ссавців [36]. Однією з відмінностей є відсутність у *Danio rerio* підслизового шару кишкової трубки, клітин Панета та Пейєрових бляшок [95]. З метою моделювання ЗЗК у цього виду риб використовують гаптеніві сполуки, такі як тринітробензолсульфонова кислота, оксазолон; декстран сульфату натрію, нестероїдні протизапальні засоби (глафенін), ліпополісахарид певних видів бактерій (структурна одиниця зовнішньої мембрани бактеріальної стінки, яка є токсином та індуктором запального процесу шляхом стимуляції Toll-подібних імунних рецепторів), збіднений уран (ізоотоп ^{238}U), дієтичне харчування з високим вмістом холестерину, дієту на основі соєвого шроту, Також здійснюють індукцію ЗЗК шляхом епігенетичної індукції та регуляцію запалення селекціонуванням чутливих до запального процесу трансгенних ліній *Danio rerio* [55,95]. Для дослідження впливу на патогенез ЗЗК специфічних кишкових патогенів і бактеріальних штамів використовують штучно виведену гнотобіологічну популяцію *Danio rerio*. Її розміщують у насиченому досліджуваними м/о, патогенами або зазначеними хімічними сполуками водному середовищі. Інші техніки полягають в ін'єкціях культури патогенів, м/о або хімічних сполук у вену хвоста, введенні в ШКТ через мікрозонд найпростіших, яких контамінують досліджуваними м/о, з метою їхнього транзитного транспортування в кишечник риб [24,82].

Експериментальні моделі ЗЗК у *Danio rerio*, створені шляхом введення в пряму кишку оксазолону і занурення личинок або дорослих риб у тринітробензолсульфову кислоту, характеризуються кишковим запаленням, порушенням перистальтики, відшаруванням кишкового епітелію, бактеріальною інфільтрацією слизового шару, індукцією прозапальних цитокінів [1].

Представники *Danio rerio* з дефіцитом фосфатидилінозитол-3-фосфату (ФІЗФ), як критичної структури мембрани везикули, характеризуються ідіопатичним запаленням кишечника. Завдяки цьому їх використовують як модель ЗЗК [62]. *Danio*

rerio використовують як сурогатного господаря для досліджень мікробіому шляхом колонізації кишечника личинок облігатними анаеробними видами м/о людини [13]. Найпопулярніші моделі ЗЗК із використанням мишей мають певні обмеження порівняно з моделями на *Danio rerio*. Це неможливість візуалізації, відстеження в експерименті патологічних змін статичним і динамічними методами дослідження. Певні дослідники висловлюють припущення, що завдяки зазначеним перевагам цього виду в експериментальних дослідженнях моделі ЗЗК із використанням мишей можуть бути повністю замінені моделями із використанням *Danio rerio* [81].

Використання експериментальних моделей ЗЗК у *Danio rerio* довели значний протизапальний та імуномодулювальний терапевтичний ефект мікрободорості *Lobosphaera incisa* P127 [27]. Зазначені моделі використовують для дослідження чинників навколишнього середовища на індукцію ЗЗК, певних ланок патогенезу (лімфангіогенез кишки запального типу), терапевтичний ефект антибактеріальних препаратів, глюкокортикостероїдів, сполук аміносаліцилової кислоти (АСК-5) [4,95]. Визначено, що ангіотензинперетворювальний фермент, який синтезується в кишечнику, активує експресію генів запальних маркерів. Це свідчить про необхідність розроблення медичних препаратів, які будуть адресно пригнічувати синтез зазначеного ферменту [63]. Розроблений і досліджений механізм адресного транспортування ліків (зокрема антибіотиків) формою-привидом бактерії *Escherichia coli* Nissle 1917 у *Danio rerio* [9].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в комах (Insecta)

Drosophila melanogaster, або звичайна плодова муха, широко використовується в експериментальних дослідженнях проблемних питань ЗЗК. Це обумовлено структурною і функціональною подібністю кишкової трубки із ссавцями, кишкового епітеліального шару та механізмів його захисту від бактеріальної інвазії, наявності в складі мікробіоти таких представників, як *Acetobacter*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, 75-відсотковою гомологічністю детермінуючих захворювання генів, високою репродуктивністю зазначеного виду, невибагливістю до умов утримання й харчування, невеликою тривалістю життя. Етичні обмеження під час експериментів із *Drosophila melanogaster* значно менші порівняно з іншими експериментальними видами [11]. Недоліками моделей ЗЗК із використанням плодової мухи та інших комах є видова віддаленість і відсутність певних елементів імунної системи, таких як

Reviews

лімфоцити. Це обмежує дослідження імунітету кишечника та патофізіології ЗЗК [94]. Для моделювання кишкового запалення в комах використовують гаптени, які додають в їжу протягом певного часу [28].

Модель гаптен-індукованого коліту в медоносних бджіл (*Apis mellifera*) дала змогу дослідити терапевтичний ефект препаратів АСК-5 [78]. Запропонована модель ЗЗК-подібного коліту в жука булавоносого хрущака (*Tribolium castaneum*) шляхом додавання декстрансульфату натрію та урацилу в харчування [46].

Моделі ЗЗК у комах дають змогу дослідити вплив характеру харчування на розвиток запального процесу, визначити роль різноманітних чинників у порушенні проникності епітеліального кишкового бар'єру, у набряку слизової, у терапевтичного ефекті медичних препаратів і харчових добавок [8].

Експериментальні моделі запальних захворювань кишечника в нематод (первинноротих безхребетних тварин – Protostomia)

Нематоди *Caenorhabditis elegans* вільно живуть у ґрунті, довжина тіла досягає 1 мм, вони є оптично прозорими на всіх стадіях життєвого циклу, геном цього біологічного виду є гомологічним із геномом ссавців. Будова тіла характеризується відсутністю імунної та кровоносної системи. Цикл розвитку становить 3 доби, а тривалість життя – 3 тижні. Будова кишкової трубки полягає в наявності моношару із 20 клітин кишкового епітелію. Продукти харчування цієї нематоди ідентичні з раціоном бактерій. Це надає можливість вивчати взаємодію кишкового епітелію та бактерій шляхом заміни природного харчування безпосередньо на бактерій як харчового продукту [83]. Культуру *Caenorhabditis elegans* культивують у контамінованому *E.coli* поживному середовищі в чашках Петрі. Зберігають живу культуру нематод шляхом заморожування в гліцерині. Моделі запалення кишечника в *Caenorhabditis elegans* використовують для досліджень патогенезу кишкового апоптозу та некрозу, порушення цілісності епітеліального шару і негативного впливу певних представників кишкового мікробіому, альтернативних методів лікування ЗЗК, таргетного терапевтичного впливу лікувальних засобів, дослідження генів різноманітних захворювань людини [39,88]. Одним зі шляхів індукції кишкового запалення в нематод є одночасне оброблення тіла *Caenorhabditis elegans* прозапальним цитокином IL-1 β і заміна природного раціону на харчування синьо-гнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*) [97].

Висновки

Навряд чи тваринні моделі людських захворювань колись втратять свою актуальність. Це стосується як штучно модельованих процесів, так і природних захворювань тварин, які є схожими або тотожними з такими в людей [30]. Тваринні моделі захворювань є одним із перших етапів практично будь-якого наукового дослідження в біології та медицині. Їхня спорідненість із людським організмом за певними чинниками дає змогу проектувати результати наукового пошуку на людський організм.

Ідеальна експериментальна модель ЗЗК має характеризуватися спонтанним початком, зміною морфології кишечника із порушенням цілісності й вогнищевою деструкцією епітеліального шару, надмірним утворенням і міграцією до ураженої кишки імунних клітин, надмірною експресією прозапальних цитокинів, маркерними змінами мікробіому [95]. Тому пошук найкращого біологічного виду та методу спонтанної індукції ХК, як і інших форм ЗЗК, залишається актуальним. Експериментальні дослідження ЗЗК із використанням біологічних видів є необхідними, перспективними, результативними, економічно та етично обґрунтованими.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arias-Jayo N, Alonso-Saez L, Ramirez-Garcia A, Pardo MA. (2018). Zebrafish Axenic Larvae Colonization with Human Intestinal Microbiota. *Zebrafish*. 15(2): 96-106. Epub 2017 Dec 20. doi: 10.1089/zeb.2017.1460. PMID: 29261035.
2. Bacon RL, Hodo CL, Wu J, Welch S, Nickodem C, Vinasco J et al. (2024, Nov 21). Diversity of *Campylobacter* spp. circulating in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) breeding colony using culture and molecular methods. *mSphere*. 9(11): e0056024. Epub 2024 Oct 23. doi: 10.1128/msphere.00560-24. PMID: 39440965; PMCID: PMC11580467.
3. Barbosa JA, Rodrigues LA, Columbus DA, Aguirre JCP, Harding JCS et al. (2021, Aug 24). Experimental infectious challenge in pigs leads to elevated fecal calprotectin levels following colitis, but not enteritis. *Porcine Health Manag*. 7(1): 48. doi: 10.1186/s40813-021-00228-9. PMID: 34429170; PMCID: PMC8383374.
4. Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. (2007, Dec 13). Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2(6): 371-382. doi: 10.1016/j.chom.2007.10.010. PMID: 18078689; PMCID: PMC2730374.
5. Baydi Z, Limami Y, Khalki L, Zaid N, Naya A, Mtairag EM et al. (2021, Dec 13). An Update of Research Animal Models of Inflammatory Bowel Disease. *ScientificWorldJournal*. 2021: 7479540. doi: 10.1155/2021/7479540. PMID: 34938152; PMCID: PMC8687830.
6. Beard P. (2011). Biomedical photoacoustic imaging. *Interface Focus*. 1(4): 602-631. Epub 2011 Jun 22. doi: 10.1098/rsfs.2011.0028. PMID: 22866233; PMCID: PMC3262268.
7. Bilash SM, Pronina OM, Ksyonz IV, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Kononov BS (2024). Analysis of early morphological and

- functional perivulnar changes in the mucosa of the cecum after suturing with different surgical threads. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 1(82): 43-49. <https://doi.org/10.15574/PS.2024.82.43>.
8. Böhlinger AC, Deters L, Windfelder AG, Merzendorfer H. (2023). Dextran sulfate sodium and uracil induce inflammatory effects and disrupt the chitinous peritrophic matrix in the midgut of *Tribolium castaneum*. *Insect Biochem Mol Biol*. 163: 104029. Epub 2023 Oct 29. doi: 10.1016/j.ibmb.2023.104029. PMID: 37907139.
9. Brugman S, Nieuwenhuis EES. (2017). Oxazolone-Induced Intestinal Inflammation in Adult Zebrafish. *Methods Mol Biol*. 1559: 311-318. doi: 10.1007/978-1-4939-6786-5_21. PMID: 28063053.
10. Burdzinska A, Galanty M, Więcek S, Dabrowski FA, Lotfy A, Sadkowski T. (2022). The Intersection of Human and Veterinary Medicine-A Possible Direction towards the Improvement of Cell Therapy Protocols in the Treatment of Perianal Fistulas. *Int J Mol Sci*. 23(22): 13917. doi: 10.3390/ijms232213917. PMID: 36430390; PMCID: PMC9696944.
11. Chen H, Lei P, Ji H, Ma J, Fang Y, Yu H et al. (2023, Sep 15). *Escherichia coli* Nissle 1917 ghosts alleviate inflammatory bowel disease in zebrafish. *Life Sci*. 329: 121956. Epub 2023 Jul 19. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121956. PMID: 37473802.
12. Clua-Ferré L, Suau R, Vañó-Segarra I, Ginés I, Serena C, Manyé J. (2024). Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A focus on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Med*. 14(11): e70075. doi: 10.1002/ctm2.70075. PMID: 39488745; PMCID: PMC11531661.
13. Cocchiari JL, Rawls JF. (2013). Microgavage of zebrafish larvae. *J Vis Exp*. (72): e4434. doi: 10.3791/4434. PMID: 23463135; PMCID: PMC3605733.
14. Depoortere I, Thijs T, Assche GV, Keith JC, Peeters TL. (2000). Dose-Dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-11 on Contractile Properties in Rabbit 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 294(3): 983-990. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)39162-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)39162-1).
15. Diaz OEM, Morales RA, Das S et al. (2019). Experimental models of intestinal inflammation: lessons from mouse and zebrafish. In: Hedin CR, John D, D'Amato M, eds. *Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Diseases*. Switzerland: Springer International Publishing: 47-78.
16. Dillman JR et al. (2024). MRI and Blood-based Biomarkers Are Associated With Surgery in Children and Adults With Ileal Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Diseases. 30(11): 2181-2190. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae101>.
17. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Rubin JM. (2013). US elastography-derived shear wave velocity helps distinguish acutely inflamed from fibrotic bowel in a Crohn disease animal model. *Radiology*. 267(3): 757-766. Epub 2013 Feb 11. doi: 10.1148/radiol.13121775. PMID: 23401585; PMCID: PMC10341577.
18. D'Isa R. (2025). The first rodent behavioral study (1822) and the diffusion of human-bred albino rats and mice in the 19th century. *Front Psychol*. 15: 1532975. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1532975. PMID: 39963185; PMCID: PMC11831927.
19. Dönder Y, Arıkan TB, Baykan M, Akyüz M, Öz AB. (2018). Effects of quercitrin on bacterial translocation in a rat model of experimental colitis. *Asian J Surg*. 41(6): 543-550. Epub 2018 Jan 20. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.12.002. PMID: 29371051.
20. Dryden GW, Boland E, Yajnik V, Williams S. (2017). Comparison of stromal vascular fraction with or without a novel bioscaffold to fibrin glue in a porcine model of mechanically induced anorectal fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 23: 1962-1971. doi: 10.1097/MIB.0000000000001254.
21. Dubinina VO, Ksonz IV, Bilash SM, Abyzova LV, Bilanov OS, Ksonz VI. (2023). Axiological dimensions of medical deontology in pediatric surgery. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 4(81): 108-113. <https://doi.org/doi.10.15574/PS.2023.81.108>.
22. Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, Falk EB, Zewe C, Juopperi T et al. (2016). Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med*. 11(1): 33-43. Epub 2015 Sep 21. doi: 10.2217/rme.15.69. PMID: 26387424.
23. Flacs M, Collard M, Doblas S, Zappa M, Cazals-Hatem D, Maggiori L et al. (2020). Preclinical model of perianal fistulizing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 26: 687-696. doi: 10.1093/ibd/izz288.
24. Flores EM, Nguyen AT, Odem MA, Eisenhoffer GT, Krachler AM. (2020). The zebrafish as a model for gastrointestinal tract-microbe interactions. *Cell Microbiol*. 22(3): e13152. Epub 2020 Jan 7. doi: 10.1111/cmi.13152. PMID: 31872937; PMCID: PMC7015812.
25. Gancarcikova S, Lauko S, Hrcakova G, Andrejckakova Z, Hajduckova V, Madar M et al. (2020). Innovative Animal Model of DSS-Induced Ulcerative Colitis in Pseudo Germ-Free Mice. *Cells*. 9(12): 2571. doi: 10.3390/cells9122571. PMID: 33271873; PMCID: PMC7761014.
26. Guo Y, Chen X, Gong P, Li G, Yao W, Yang W. (2023). The Gut-Organ-Axis Concept: Advances the Application of Gut-on-Chip Technology. *Int J Mol Sci*. 24(4): 4089. doi: 10.3390/ijms24044089. PMID: 36835499; PMCID: PMC9962350.
27. Hanyang L, Xuanzhe L, Xuyang C, Yujia Q, Jiarong F et al. (2017). Application of Zebrafish Models in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 8: 501. doi: 10.3389/fimmu.2017.00501. PMID: 28515725; PMCID: PMC5413514.
28. Harnish JM, Link N, Yamamoto S. (2021). *Drosophila* as a Model for Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 22(5): 2724. doi: 10.3390/ijms22052724. PMID: 33800390; PMCID: PMC7962867.
29. Hermanson JW, De Lahunta A. (2020). Miller and Evans' Anatomy of the Dog. American Veterinary Medical Association; Schaumburg, IL, USA. URL: https://books.google.com.ua/books/about/Miller_and_Evans_Anatomy_of_the_Dog_E_Bo.html?id=WQ6BDwAAQBAJ&redir_esc=y.
30. Hernandez J, Rouillé E, Chocteau F, Allard M, Haurogné K, Lezin F et al. (2021). Nonhypalbuminemic Inflammatory Bowel Disease in Dogs as Disease Model. *Inflamm Bowel Dis*. 27(12): 1975-1985. doi: 10.1093/ibd/izab064. PMID: 33783501.
31. Hiratsuka T, Inomata M. (2022). A novel animal model of colonic stenosis to aid the development of new stents for colon strictures. *Surg Endosc*. 36(5): 3152-3159. Epub 2021 Jun 22. doi: 10.1007/s00464-021-08618-4. PMID: 34159466.
32. Hoffman AM, Dow SW. (2016). Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells*. 34(7): 1709-1729. Epub 2016 May 3. doi: 10.1002/stem.2377. PMID: 27066769.
33. Hong Y, Zhao J, Chen YR, Huang ZH, Hou LD et al. (2022). Spinal anesthesia alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by modulating the gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 28(12): 1239-1256. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1239. PMID: 35431512; PMCID: PMC8968491.
34. Huang X, Zeng LR, Chen FS, Zhu JP, Zhu MH. (2018). Trichuris suis ova therapy in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97(34): e12087. doi: 10.1097/MD.00000000000012087. PMID: 30142867; PMCID: PMC6113037.
35. Iliopoulou L, Kollias G. (2022). Harnessing murine models of Crohn's disease ileitis to advance concepts of pathophysiology and treatment. *Mucosal Immunol*. 15(1): 10-26. Epub 2021 Jul 27. doi: 10.1038/s41385-021-00433-3. PMID: 34316007.
36. Kachanov D, Elistratov L, Guseinov H, Balaeva K, Popova N. (2023). A comparative review of the use of danio rerio (zebrafish) as a model object in preclinical studies. *Georgian Med News*. (337): 21-24. PMID: 37354667.

Reviews

37. Kanthaswamy S, Elfenbein HA, Ardeshtir A, Ng J, Hyde D et al. (2014). Familial aggregation of chronic diarrhea disease (CDD) in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Am J Primatol.* 76(3): 262-270. Epub 2013 Nov 1. doi: 10.1002/ajp.22230. PMID: 24532180.
38. Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H et al. (2008). XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell.* 134(5): 743-56. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.021. PMID: 18775308; PMCID: PMC2586148.
39. Kim JY, Le TAN, Lee SY, Song DG, Hong SC, Cha KH et al. (2019, Aug 21). 3,3'-Diindolylmethane Improves Intestinal Permeability Dysfunction in Cultured Human Intestinal Cells and the Model Animal *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem.* 67(33): 9277-9285. Epub 2019 Aug 6. doi: 10.1021/acs.jafc.9b03039. PMID: 31353906.
40. Kirsner JB. (2001, Apr). Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 7(2): 175-184. doi: 10.3748/wjg.v7.i2.175. PMID: 11819757; PMCID: PMC4723519.
41. Kol A, Arzi B, Athanasiou KA, Farmer DL, Nolte JA, Rebhun RB et al. (2015). Companion animals: Translational scientist's new best friends. *Sci Transl Med.* 7(308): 308ps21. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9116. PMID: 26446953; PMCID: PMC4806851.
42. Kriaa A, Mariaule V, De Rudder C, Jablaoui A, Sokol H, Wilmes P et al. (2024). From animal models to gut-on-chip: the challenging journey to capture inter-individual variability in chronic digestive disorders. *Gut Microbes.* 16(1): 2333434. Epub 2024 Mar 27. doi: 10.1080/19490976.2024.2333434. PMID: 38536705; PMCID: PMC10978023.
43. Lei H, Johnson LA, Eaton KA, Liu S, Ni J, Wang X et al. (2019). Characterizing intestinal strictures of Crohn's disease in vivo by endoscopic photoacoustic imaging. *Biomed Opt Express.* 10(5): 2542-2555. doi: 10.1364/BOE.10.002542. PMID: 31143502; PMCID: PMC6524586.
44. Leonardi I, Nicholls F, Attrott K, Cee A, Tewes B, Greinwald R et al. (2015). Oral administration of dextran sodium sulphate induces a caecum-localized colitis in rabbits. *Int J Exp Pathol.* 96(3): 151-162. Epub 2015 Feb 26. doi: 10.1111/iep.12117. PMID: 25716348; PMCID: PMC4545426.
45. Li X, Mai J, Virtue A, Yin Y, Gong R, Sha X et al. (2012). IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine – a new system of categorizing anti-inflammatory cytokines. *PLoS One.* 7(3): e33628. Epub 2012 Mar 16. doi: 10.1371/journal.pone.0033628. PMID: 22438968; PMCID: PMC3306427.
46. Li Y, Chen J, Mu X, Wang X, Liu Y, Chen H et al. (2025). Dextran sodium sulfate-induced colitis-like gut permeability and dysbiosis in honeybees. *Insect Sci.* Epub ahead of print. doi: 10.1111/1744-7917.13508. PMID: 39963925.
47. Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelsen KS, Funari V et al. (2019). Malassezia Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models. *Cell Host Microbe.* 25(3): 377-388.e6. Epub 2019 Mar 5. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.007. PMID: 30850233; PMCID: PMC6417942.
48. Liu C, Zhou J, Cheng X, Xia L, Zhou J, Xu S et al. (2019, Jan 20). Single-Chain Variable Fragment Antibody of Vascular Cell Adhesion Molecule 1 as a Molecular Imaging Probe for Colitis Model Rabbit Investigation. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019: 2783519. doi: 10.1155/2019/2783519. PMID: 30804723; PMCID: PMC6360587.
49. Lu S, Zhu K, Guo Y, Wang E, Huang J. (2021). Evaluation of animal models of Crohn's disease with anal fistula (Review). *Exp Ther Med.* 22(3): 974. Epub 2021 Jul 8. doi: 10.3892/etm.2021.10406. PMID: 34335916; PMCID: PMC8290422.
50. Lu SS, Liu WJ, Niu QY, Huo CY, Cheng YQ, Wang EJ et al. (2022). Establishing a rabbit model of perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 28(15): 1536-1547. doi: 10.3748/wjg.v28.i15.1536. PMID: 35582134; PMCID: PMC9048459.
51. Lukas M, Kolar M, Ryska O, Juhas S, Juhasova J, Kalvach J et al. (2021). A novel postgraduate endoscopic course using a large animal model of secondary Crohn's disease stricture. *Surg Endosc.* 35(6): 3199-3204. Epub 2021 Mar 4. doi: 10.1007/s00464-021-08360-x. PMID: 33661380.
52. Lukas M. (2022). Porcine Model of Anastomotic Stricture in Crohn's Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 32(4): 719-731. doi: 10.1016/j.giec.2022.05.003. PMID: 36202512.
53. Luo R, Zhang J, Zhang X et al. (2020). *Bacillus subtilis* HH2 ameliorates TNBS-induced colitis by modulating gut microbiota composition and improving intestinal barrier function in rabbit model. *J Funct Foods.* 74: 104167.
54. Maldonado-Contreras A, Ferrer L, Cawley C, Crain S, Bhattarai S, Toscano J et al. (2020). Dysbiosis in a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Gut Microbes.* 12(1): 1785246. Epub 2020 Jul 30. doi: 10.1080/19490976.2020.1785246. PMID: 32730134; PMCID: PMC7524328.
55. Marjoram L, Bagnat M. (2015). Infection, Inflammation and Healing in Zebrafish: Intestinal Inflammation. *Curr Pathobiol Rep.* 3(2): 147-153. doi: 10.1007/s40139-015-0079-x. PMID: 26236567; PMCID: PMC4520400.
56. McLaren KW, Cole AE, Weisser SB, Voglmaier NS, Conlin VS, Jacobson K et al. (2011). SHIP-deficient mice develop spontaneous intestinal inflammation and arginase-dependent fibrosis. *Am J Pathol.* 179(1): 180-188. Epub 2011 May 7. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.018. PMID: 21640975; PMCID: PMC3123870.
57. Metwaly A, Haller D. (2024). The TNFΔARE Model of Crohn's Disease-like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis.* 30(1): 132-145. doi: 10.1093/ibd/izad205. PMID: 37756666.
58. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vallance BA, Krogfelt KA, Petersen AM. (2019). *Escherichia coli* Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev.* 32(2): e00060-18. doi: 10.1128/CMR.00060-18. PMID: 30700431; PMCID: PMC6431131.
59. Mizoguchi A, Takeuchi T, Himuro H, Okada T, Mizoguchi E. (2016). Genetically engineered mouse models for studying inflammatory bowel disease. *J Pathol.* 238(2): 205-219. Epub 2015 Nov 14. doi: 10.1002/path.4640. PMID: 26387641; PMCID: PMC4689626.
60. Nielsen TS, Fredborg M, Theil PK, Yue Y, Bruhn LV et al. (2020). Dietary Red Meat Adversely Affects Disease Severity in a Pig Model of DSS-Induced Colitis Despite Reduction in Colonic Pro-Inflammatory Gene Expression. *Nutrients.* 12(6): 1728. doi: 10.3390/nu12061728. PMID: 32526985; PMCID: PMC7353045.
61. Novichkova E, Nayak S, Boussiba S, Gopas J, Zilberg D, Khozin-Goldberg I. (2023). Dietary Application of the Microalga *Lobosphaera incisa* P127 Reduces Severity of Intestinal Inflammation, Modulates Gut-Associated Gene Expression, and Microbiome in the Zebrafish Model of IBD. *Mol Nutr Food Res.* 67(6): e2200253. Epub 2023 Feb 7. doi: 10.1002/mnfr.202200253. PMID: 36683256.
62. Obara K, Kawaguchi A, Inaba R, Kawakita M, Yamaguchi R, Yamashita H et al. (2021). Docosahexaenoic Acid and Eicosapentaenoic Acid Inhibit the Contractile Responses of the Guinea Pig Lower Gastrointestinal Tract. *Biol Pharm Bull.* 44(8): 1129-1139. doi: 10.1248/bpb.b21-00362. PMID: 34334498.
63. Okuda KS, Misa JP, Oehlers SH, Hall CJ, Ellett F, Alasmari S et al. (2015). A zebrafish model of inflammatory lymphangiogenesis. *Biol Open.* 4(10): 1270-80. doi: 10.1242/bio.013540. PMID: 26369931; PMCID: PMC4610225.
64. Peng N, Wang J, Zhu H, Liu Z, Ren J, Li W, Wang Y. (2024). Protective effect of carbon dots as antioxidants on intestinal inflammation by regulating oxidative stress and gut microbiota in nematodes and mouse models. *Int Immunopharmacol.* 131: 111871. Epub 2024 Mar 16. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111871. PMID: 38492339.

65. Polak EJ, O'Callaghan F, Oaten M. (2020). Perceptions of IBD within patient and community samples: a systematic review. *Psychol Health*. 35(4): 425-448. Epub 2019 Sep 20. doi: 10.1080/08870446.2019.1662014. PMID: 31538517.
66. Prattis S, Jurjus A. (2015). Spontaneous and transgenic rodent models of inflammatory bowel disease. *Lab Anim Res*. 31(2): 47-68. Epub 2015 Jun 26. doi: 10.5625/lar.2015.31.2.47. PMID: 26155200; PMCID: PMC4490147.
67. Pronina OM, Bilash SM, Ksyonz IV, Kobeniak MM, Pirog-Zakaznikova AV, Oliinichenko YaO et al. (2024). Morphological features of compensatory and reparative processes of the cecum in the long term of the experiment using polycaprolactone thread modified with L-arginine. *Paediatric Surgery(Ukraine)*. 3(84): 58-63. doi: 10.15574/PS.2024.3(84).5863.
68. Ramesh G, Alvarez X, Borda JT, Aye PP, Lackner AA, Sestak K. (2005). Visualizing cytokine-secreting cells in situ in the rhesus macaque model of chronic gut inflammation. *Clin Diagn Lab Immunol*. 12(1): 192-197. doi: 10.1128/CDLI.12.1.192-197.2005. PMID: 15643006; PMCID: PMC540205.
69. Rhoades N, Barr T, Hendrickson S, Prongay K, Haertel A, Gill L et al. (2019). Maturation of the infant rhesus macaque gut microbiome and its role in the development of diarrheal disease. *Genome Biol*. 20(1): 173. doi: 10.1186/s13059-019-1789-x. PMID: 31451108; PMCID: PMC6709555.
70. Robinson AM, Miller S, Payne N, Boyd R, Sakkal S, Nurgali K. (2015). Neuroprotective Potential of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy in Acute Stages of TNBS-Induced Colitis in Guinea-Pigs. *PLoS One*. 10(9): e0139023. doi: 10.1371/journal.pone.0139023. PMID: 26397368; PMCID: PMC4580595.
71. Roediger WEW. (2019). Causation of human ulcerative colitis: A lead from an animal model that mirrors human disease. *JGH Open*. 3(4): 277-280. doi: 10.1002/jgh3.12212. PMID: 31406919; PMCID: PMC6684511.
72. Ryska O, Serclova Z, Mestak O, Matouskova E, Vesely P, Mrázova I. (2017). Local application of adipose-derived mesenchymal stem cells supports the healing of fistula: prospective randomised study on rat model of fistulising Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 52(5): 543-550. Epub 2017 Jan 24. doi: 10.1080/00365521.2017.1281434. PMID: 28116942.
73. Saadh MJ, Mikhailova MV, Rasoolzadegan S, Falaki M, Akhavanfar R, Gonzáles JLA et al. (2023). Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs)-based cell therapy for inflammatory bowel diseases (IBD) therapy. *Eur J Med Res*. 28(1): 47. doi: 10.1186/s40001-023-01008-7. PMID: 36707899; PMCID: PMC9881387.
74. Saleh I, Zain H, Ibrahim H et al. (2021). The impacts of treatment with newly developed probiotic versus phaleria macrocarpa leaves extract on the histological features in immunocompromised New Zealand white rabbits. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. 761: 012096.
75. Sestak K, Merritt CK, Borda J, Saylor E, Schwamberger SR, Cogswell F et al. (2003). Infectious agent and immune response characteristics of chronic enterocolitis in captive rhesus macaques. *Infect Immun*. 71(7): 4079-86. doi: 10.1128/IAI.71.7.4079-4086.2003. PMID: 12819098; PMCID: PMC162015.
76. Staveland R, Robinson AM, Miller S, Boyd R, Sakkal S, Nurgali K. (2015). Allogeneic guinea pig mesenchymal stem cells ameliorate neurological changes in experimental colitis. *Stem Cell Res Ther*. 6: 263. doi: 10.1186/s13287-015-0254-3. PMID: 26718461; PMCID: PMC4697327.
77. Takahashi N, Kitazawa C, Itani Y, Awaga Y, Hama A et al. (2020). Exploratory clinical characterization of experimentally-induced ulcerative colitis nonhuman primates. *Heliyon*. 6(1): e03178. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03178. PMID: 31938753; PMCID: PMC6953712.
78. Usman D, Abubakar MB, Ibrahim KG, Imam MU. (2024). Iron chelation and supplementation: A comparison in the management of inflammatory bowel disease using drosophila. *Life Sci*. 336: 122328. Epub 2023 Dec 5. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122328. PMID: 38061132.
79. Van Kruiningen HJ (2016). An Infectious Pig Model of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 22(9): 2106-2111. doi: 10.1097/MIB.0000000000000831. PMID: 27542129.
80. Wang J, Lv M, He L, Wang X, Lan Y, Chen J et al. (2021). Transcriptomic landscape of persistent diarrhoea in rhesus macaques and comparison with humans and mouse models with inflammatory bowel disease. *Gene*. 800: 145837. Epub 2021 Jul 16. doi: 10.1016/j.gene.2021.145837. PMID: 34274469.
81. Wang XX, Zou HY, Cao YN, Zhang XM, Sun M, Tu PF et al. (2023). Radix Panacis quinquefolii Extract Ameliorates Inflammatory Bowel Disease through Inhibiting Inflammation. *Chin J Integr Med*. 29(9): 825-831. Epub 2022 Dec 17. doi: 10.1007/s11655-022-3543-6. PMID: 36527537.
82. Wei M, Yu Q, Li E, Zhao Y, Sun C, Li H et al. (2024). Ace Deficiency Induces Intestinal Inflammation in Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 25(11): 5598. doi: 10.3390/ijms25115598. PMID: 38891786; PMCID: PMC11172040.
83. Wen C, Chen D, Zhong R, Peng X. (2024). Animal models of inflammatory bowel disease: category and evaluation indexes. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 12: goae021. doi: 10.1093/gastro/goae021. PMID: 38634007; PMCID: PMC11021814.
84. Wilk JL, Maginnis GM, Coleman K, Lewis A, Ogden B. (2008). Evaluation of the use of coconut to treat chronic diarrhea in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*. 37(6): 271-276. doi: 10.1111/j.1600-0684.2008.00313.x. PMID: 19017194.
85. Winogrodzki T, Metwaly A, Grodzicki A, Liang W, Klinger B, Flisikowska T et al. (2023). TNF ΔARE Pigs: A Translational Crohn's Disease Model. *J Crohns Colitis*. 17(7): 1128-1138. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijad034. PMID: 36821422; PMCID: PMC10320488.
86. Wu YQ, Zou ZP, Zhou Y, Ye BC. (2024). Dual engineered bacteria improve inflammatory bowel disease in mice. *Appl Microbiol Biotechnol*. 108(1): 333. doi: 10.1007/s00253-024-13163-w. PMID: 38739270; PMCID: PMC11090975.
87. Xiang Y, Wen H, Yu Y, Li M, Fu X, Huang S. (2020). Gut-on-chip: Recreating human intestine in vitro. *J Tissue Eng*. 11: 2041731420965318. doi: 10.1177/2041731420965318. PMID: 33282173; PMCID: PMC7682210.
88. Xiu M, Wang Y, Yang D, Zhang X, Dai Y, Liu Y et al. (2022). Using *Drosophila melanogaster* as a suitable platform for drug discovery from natural products in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol*. 13: 1072715. doi: 10.3389/fphar.2022.1072715. PMID: 36545307; PMCID: PMC9760693.
89. Xu K, Shimizu M, Murai C, Fujisawa M, Ito D, Saitoh N et al. (2022). Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid strongly inhibit prostanoid TP receptor-dependent contractions of guinea pig gastric fundus smooth muscle. *Pharmacol Res Perspect*. 10(3): e00952. doi: 10.1002/prp2.952. PMID: 35466586; PMCID: PMC9035583.
90. Xu K, Shimizu M, Yamashita T, Fujiwara M, Oikawa S, Ou G et al. (2024). Inhibitory mechanisms of docosahexaenoic acid on carbachol-, angiotensin II-, and bradykinin-induced contractions in guinea pig gastric fundus smooth muscle. *Sci Rep*. 14(1): 11720. doi: 10.1038/s41598-024-62578-y. PMID: 38778154; PMCID: PMC11111694.
91. Yang S, Fan Z, Li J, Wang X, Lan Y, Yue B et al. (2023). Assembly of novel microbial genomes from gut metagenomes of rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Gut Microbes*. 15(1): 2188848. doi: 10.1080/19490976.2023.2188848. PMID: 36922385; PMCID: PMC10026933.
92. Yang S, Liu Y, Yang N, Lan Y, Lan W, Feng J et al. (2022). The gut microbiome and antibiotic resistome of chronic diarrhea rhesus macaques (*Macaca mulatta*) and its similarity to the human gut microbiome. *Microbiome*. 10(1): 29. doi: 10.1186/s40168-021-01218-3. PMID: 35139923; PMCID: PMC8827259.

Reviews

93. Ying MA, Sun R, Zhang J. (2018). Effect of vitamin D3 combined with vitamin C on intestinal permeability in Guinea pigs with colitis. *Chin J Public Health*. 34: 823-826.
94. Zeng C, Liu F, Huang Y, Liang Q, He X, Li L, Xie Y. (2024). *Drosophila*: An Important Model for Exploring the Pathways of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in the Intestinal Tract. *Int J Mol Sci*. 25(23): 12742. doi: 10.3390/ijms252312742. PMID: 39684456; PMCID: PMC11641265.
95. Zhao S, Xia J, Wu X, Zhang L, Wang P, Wang H et al. (2018). Deficiency in class III PI3-kinase confers postnatal lethality with IBD-like features in zebrafish. *Nat Commun*. 9(1): 2639. doi: 10.1038/s41467-018-05105-8. PMID: 29980668; PMCID: PMC6035235.
96. Zhu Y, Johnson LA, Huang Z, Rubin JM, Yuan J, Lei H et al. (2018). Identifying intestinal fibrosis and inflammation by spectroscopic photoacoustic imaging: an animal study in vivo. *Biomed Opt Express*. 9(4): 1590-1600. doi: 10.1364/BOE.9.001590. PMID: 29675304; PMCID: PMC5905908.
97. Zou D, Pei J, Lan J, Sang H, Chen H, Yuan H et al. (2020). A SNP of bacterial *blc* disturbs gut lysophospholipid homeostasis and induces inflammation through epithelial barrier disruption. *EBioMedicine*. 52: 102652. Epub 2020 Feb 12. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102652. PMID: 32058942; PMCID: PMC7026729.
98. Zwolinska-Wcislo M, Krzysiek-Maczka G, Ptak-Belowska A, Karczevska E, Pajdo R, Sliwowski Z et al. (2011). Antibiotic treatment with ampicillin accelerates the healing of colonic damage impaired by aspirin and coxib in the experimental colitis. Importance of intestinal bacteria, colonic microcirculation and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol*. 62(3): 357-368. PMID: 21893697.

Відомості про авторів:

Солейко Дмитро Сергійович – к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. М. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-8663-990X>.

Притула Василь Петрович – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-9023-5898>.

Стаття надійшла до редакції 05.07.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.