

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-65-81>



СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ БИМОДЕЛИРОВАНИЕ НПВС-ИНДУЦИРОВАННОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Р.А. Клёсов^{1*}, В.Н. Каркищенко¹, О.И. Степанова¹, О.В. Баранова²

¹ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

² ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России
125367, Российская Федерация, Москва, Ивановское ш., д. 3

Одним из факторов развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), описанных в литературе, является приём нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Энтероколит является частым осложнением приема НПВС. Экспериментальное моделирование заболеваний ЖКТ, максимально приближенных по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, является актуальной проблемой современной медицины. В работе представлены результаты сравнительного экспериментального биомоделирования НПВС-индуцированного энтероколита у лабораторных крыс. Установлено, что при внутрижелудочном введении ацетилсалициловой кислоты у животных выявлены лишь повреждения желудка. Введение декскетопрофена как пероральным способом, так и внутримышечным вызывает эрозивно-язвенные повреждения желудка и кишечника. Развитие повреждений не зависит от способа введения препарата. Впервые представлены результаты биомоделирования энтероколита при помощи декскетопрофена.

Ключевые слова: биомодель, энтероколит, НПВС, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Клёсов Р.А., Каркищенко В.Н., Степанова О.И., Баранова О.В. Сравнительное экспериментальное биомоделирование НПВС-индуцированного энтероколита. *Биомедицина*. 2020;16(1):65–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-65-81>

Поступила 05.09.2019

Принята после доработки 20.01.2020

Опубликована 10.03.2020

COMPARATIVE EXPERIMENTAL BIOMODELLING OF NSAID-INDUCED ENTEROCOLITIS

Roman A. Klesov^{1*}, Vladislav N. Karkischenko¹, Olga I. Stepanova¹, Oxana V. Baranova²

¹ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

² Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe highway, 3

Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is considered to be a factor in the development of gastrointestinal tract (GIT) diseases. Thus, enterocolitis is a frequent complication of NSAIDs. Experimental modelling of GIT diseases in laboratory animals, which describes the origin and mechanism of the corresponding disease in humans with maximal precision, is an urgent problem of modern medicine. This paper presents the results of comparative experimental biomodelling of NSAID-induced enterocolitis in

laboratory rats. It was found that the intragastric administration of acetylsalicylic acid resulted mainly in stomach damage. The introduction of dexketoprofen — both orally and intramuscularly — causes erosive and ulcerative lesions of the stomach and intestines. The type of damage showed no correlation with the type of administration. For the first time, the results of enterocolitis biomodelling using dexketoprofen are presented.

Keywords: biomodel, enterocolitis, NSAID, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Klesov R.A., Karkischenko V.N., Stepanova O.I., Baranova O.V. Comparative Experimental Biomodelling of NSAID-induced Enterocolitis. *Journal Biomed.* 2020;16(1):65–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-65-81>

Submitted 05.09.2019

Revised 20.01.2020

Published 10.03.2020

Введение

Социально значимая проблема современного общества, с точки зрения гастроэнтерологов, — воспалительные заболевания кишечника, такие как гастроэнтерит, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, энтероколит и др. [8].

С регулярной частотой данные патологии принимают хроническое течение и поражают любую часть желудочно-кишечного тракта в сопровождении многочисленных нарушений физиологической функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Установлено, что в запущенных случаях воспаление отделов кишечника приводит к тяжелым осложнениям, наблюдается развитие резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника [12].

Данная ситуация усугубляется постоянным ростом заболеваемости среди населения, нередко приводящим к инвалидизации. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в середине XXI века болезни органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест.

Весомым фактором развития заболеваний ЖКТ, описанных в общедоступных литературных источниках, является приём нестероидных противовоспалительных средств

(НПВС). Одним из частых осложнений потребления НПВС является энтероколит [10]. Энтероколит — воспалительное или воспалительно-дистрофическое поражение тонкого (энтерит) и толстого (колит) кишечника [2].

В связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы патологии ЖКТ и частотой распространения данной проблемы встает вопрос о поиске новых средств профилактики и лечения НПВС-индуцированной патологии ЖКТ. Экспериментальное моделирование заболеваний ЖКТ, максимально приближенных по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, является актуальной проблемой современной медицины [11].

Исходя из вышесказанного **целью** работы являлось получение адекватной биомодели энтероколита на белых лабораторных крысах.

Материалы и методы

К современным методам моделирования болезней органов пищеварения относят такие способы, как воздействие на геном животных антигеном гемоцианином с целью утраты иммунной толерантности к аутологичной (собственной) кишечной микрофлоре, в результате чего через 7–14 дней развивается энтероколит [1]. Большую актуальность имеет способ химического

индуцирования энтероколита с использованием декстрана сульфата натрия ректально, растворенного в 50% спирта этилового, или введение 1 мл 4% или 10% уксусной кислоты ректально [4–6, 13–15]. Многие авторы предпочитают применять химически индуцированные модели с учетом их низкой стоимости и быстрых результатов в экспериментальном моделировании болезней ЖКТ. Популярны «индометациновая» и «аспириновая» модели. Во всех случаях отмечается потеря веса, кровавая диарея, в морфологии тканей — укорочение ободочной кишки, изъязвление слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, крипт и их глубины, инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и гистócитами [14]. Однако при использовании этих моделей отмечается широкий разброс результатов эксперимента и высокая летальность [11].

Исходя из литературных данных о взаимосвязи употребления НПВС и развития энтероколита, нами было предложено использовать ацетилсалициловую кислоту и декскетопрофен. Ацетилсалициловая кислота — представитель анальгетиков-антипиретиков (салицилатов). Из механизмов влияния ацетилсалициловой кислоты на гемостаз основное значение придается ее способности селективно и необратимо модифицировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты (ацетилирование участка ЦОГ приводит к изменению конформации активной области фермента и потере способности связывать арахидоновую кислоту). Ингибирование синтеза простагландинов в ЦНС обеспечивает быстро наступающий умеренный обезболивающий и жаропонижающий эффект. Декскетопрофен — лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, чистый правовращающий стереоизомер кето-

профена. Механизм действия связан с необратимым ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ1 и ЦОГ2 и блокированием синтеза простагландинов [2]. Также стоит отметить, что ранее декскетопрофен не использовался в моделировании энтероколита у животных.

Исследования проводили на крысах-самках популяции линий Wistar ($n=32$ особи) начальной средней массой $220\pm 3,8$ г. Животные были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Эксперименты на крысах проводили в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

Кормление осуществлялось стандартным полнорацонным гранулированным комбикормом для лабораторных животных (экструдированным) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5, водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. В качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки. Животные содержались в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 4 особи, в контролируемых условиях окружающей среды (температура воздуха 18–22 °С, относительная влажность 60–70%, освещение в помещениях — естественно-искусственное) и соответствовали категории конвенциональных.

В течение 5-ти дней животным групп 1 и 2 внутрижелудочно, атравматичным зондом вводили ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/кг и декскетопрофен в дозе 25 мг/кг. Животным группы 3 в течение 3-х дней внутримышечно (i/m) вводили декскетопрофен в дозе 25 мг/кг. Животным группы 4 в течение 1-го дня внутримышечно вводили декскетопрофен в дозе 50 мг/кг. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Таблица 1. Схема эксперимента

Table 1. Scheme of the experiment

Период эксперимента (дни)	Ацетилсалициловая кислота <i>per os</i> 100 мг/кг (группа 1)	Декскетопрофен <i>per os</i> 25 мг/кг (группа 2)	Декскетопрофен <i>i/m</i> 25 мг/кг (группа 3)	Декскетопрофен <i>i/m</i> 50 мг/кг (группа 4)
1	+	+	+	+
2	+	+	+	* (1)
3	+	+	+/* (1)	Забой 3 особи
4	+	+/* (1)	Забой 3 особи	
5	+	+		Забой 3 особи/* (1)
6	Забой 4 особи	Забой 3 особи	* (2)	
7		* (1)	Забой 2 особи	
10	Забой 4 особи	Забой 3 особи		

Примечание: + — введение препаратов, * — павшие животные (количество).

Note: + — administration of drugs, * — died animals (number).

В каждой группе брали по 8 животных, на забой — по 4 особи. В соответствии с графиком животные подвергались эвтаназии, после чего проводилось гистологическое исследование отделов ЖКТ (желудок, тонкий и толстый кишечник). Внутренние органы фиксировались в 10% р-ре нейтрального формалина. Затем, после обезживания и заливки в парафин, готовились гистологические срезы при помощи микротомы с последующим окрашиванием гематоксилин-эозином. Гистологические исследования проводились с помощью цифровой микроскопии.

Результаты и их обсуждение

Введение препаратов во всех группах сопровождалось снижением потребления корма, визуальным угнетением животных, уменьшением их двигательной активности. Через 3–5 дней отмечено изменение консистенции и цвета кала.

Далее представлены результаты гистологического исследования.

Группа 1. Пероральное введение ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/кг

Забой на 6-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием с признаками незначительной митотической активности клеток базального слоя, с незначительной

диффузной воспалительной инфильтрацией в подлежащей строме, отграничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). Стенка желудка без достоверных гистологических изменений. Желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косоуго. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 1).

Тонкая кишка: часть слизистой оболочки тонкой кишки покрыта слизью, содержит фрагменты десквамированного эпителия поверхностных отделов ворсинок. Ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечается выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также однорядным цилиндрическим каемчатым эпителием,

как и в ворсинах. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани, внутренним циркулярным и наружным продольным. Прослеживаются многочисленные интрамуральные нервные ганглии (компоненты межмышечного нервного сплетения). Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 2).

Толстая кишка: на всем протяжении — незначительная рыхлая круглоклеточная инфильтрация слизистой и подслизистого слоя, единичные круглые клетки в мышечном слое. В одном поле зрения — дефект слизистой оболочки, дном которого является подслизистый слой, плотно инфильтрированный клетками белой крови с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов; дефект заполнен плотно лежащими нейтрофилами. Гиперфункция бокаловидных клеток. В просвете кишки фрагменты растительных волокон и мелкие фрагменты некротизированной слизистой оболочки (рис. 3).

Забой на 10-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием с незначительной диффузной воспалительной инфильтрацией в подлежащей строме, отграничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). Стенка желудка без достоверных гистологических изменений. Желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата, с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. Подслизистая основа представлена отеочной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного,

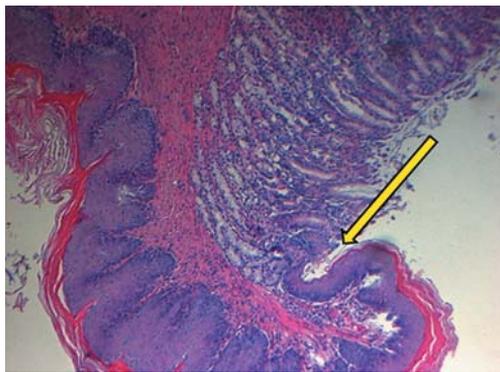


Рис. 1. Гистологическое исследование желудка (группа 1, забой на 6-е сут): выраженный складчатый край стенки желудка (*margoplicatus*). Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 1. Histological examination of the stomach (group 1, slaughter on the 6th day): pronounced folded edge of the wall of the stomach (*margoplicatus*). Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

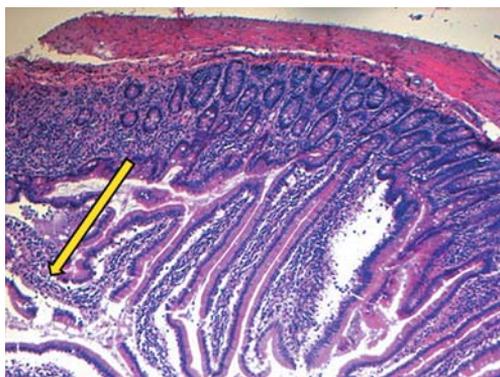


Рис. 2. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 1, забой на 6-е сут): десквамация поверхностных отделов эпителия ворсинок, выраженная инфильтрация стромы ворсинок. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 2. Histological examination of the small intestine (group 1, slaughter on the 6th day): desquamation of the superficial parts of the villus epithelium, severe infiltration of the stroma of the villi. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

продольного и косоого. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 4).

Тонкая кишка: часть слизистой оболочки тонкой кишки покрыта слизью, содержащей фрагменты десквамированного

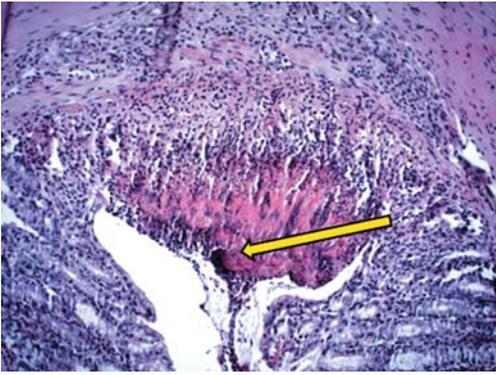


Рис. 3. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 1, забой на 6-е сут): дефект слизистой оболочки, дном которого является подслизистый слой. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 3. Histological examination of the large intestine (group 1, slaughter on the 6th day): mucosal defect, the bottom of which is the submucosa. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

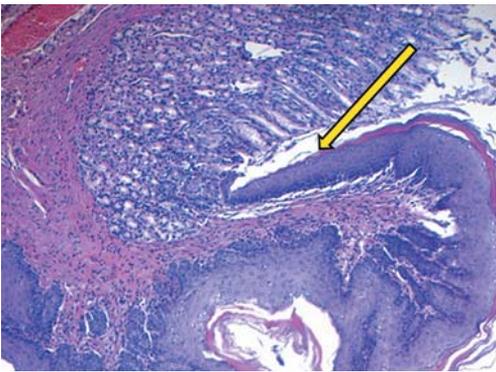


Рис. 4. Гистологическое исследование желудка (группа 1, забой на 10-е сут): выраженный складчатый край стенки желудка (margoplicatus). Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 4. Histological examination of the stomach (group 1, slaughter on the 10th day): pronounced folded edge of the wall of the stomach (margoplicatus). Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

эпителия поверхностных отделов ворсинок. Ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечается выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также

однорядным цилиндрическим каемчатым эпителием, как и в ворсинках. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани, внутренним циркулярным и наружным продольным. Прослеживаются многочисленные мелкие интрамуральные нервные ганглии (компоненты межмышечного нервного сплетения). Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 5).

Толстая кишка: в просвете толстой кишки — аморфные массы, содержащие растительные волокна. Отмечается десквамация и слущивание клеток поверхностных отделов крипт. Крипты глубокие, выстланы однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием с преобладанием бокаловидных клеток. Собственная пластинка слизистой оболочки отечная, с диффузной воспалительной инфильтрацией, мышечная пластинка плохо выражена. Подслизистая основа истончена, с небольшим количеством сосудов. Мышечная оболочка выражена, представлена двумя слоями гладкомышечных клеток — внутренним циркулярным и наружным продольным. Прослеживаются мелкие многочисленные интрамуральные нервные ганглии, расположенные между мышечными волокнами. Серозная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, покрытой слоем клеток мезотелия. К стенке кишки прилежит участок жировой ткани с диффузно-очаговой воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоцитами с примесью единичных полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 6).

Группа 2. Пероральное введение декскетопрофена в дозе 25 мг/кг

Забой на 6-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием с признаками незначительной митотической активности

клеток базального слоя, с незначительной диффузной воспалительной инфильтрацией в подлежащей строме, ограничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). На незначительном расстоянии от складчатого края на всем протяжении желудка прослеживаются линейные, сливающиеся местами участки неглубоких некрозов, инфильтрированных полиморфноядерными лейкоцитами их осколками, — эрозии. Отмечается распространение полиморфноядерных лейкоцитов на подлежащие участки мышечной пластинки слизистой оболочки и подслизистую основу. Стенка желудка в сохранных участках без достоверных гистологических изменений: желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косого. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 7).

Тонкая кишка: с участком неглубокого некроза слизистой оболочки, пронизанным полиморфноядерными лейкоцитами и их осколками, — эрозия, с распространением единичных лейкоцитов на подлежащие участки собственной пластинки слизистой оболочки. В относительно сохранных участках тонкой кишки ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каёмчатым эпителием, отмечается выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также однорядным цилиндрическим

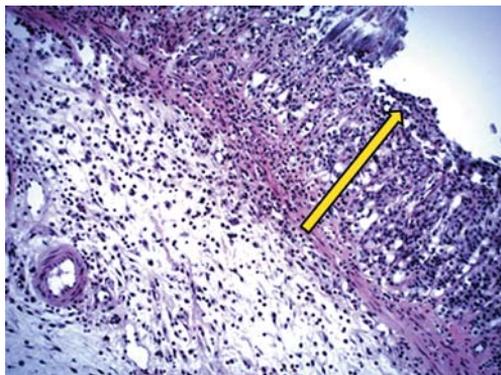


Рис. 5. Гистологическое исследование тонкого кишечника (группа 1, забой на 10-е сут): десквамация поверхностных отделов слизистой оболочки в просвет. Оживление стромы ворсин. Гиперфункция бокаловидных клеток. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 5. Histological examination of the small intestine (group 1, slaughter on the 10th day): desquamation of the superficial parts of the mucous membrane into the lumen. Revitalization of the stroma of the villi. Goblet cell hyperfunction. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

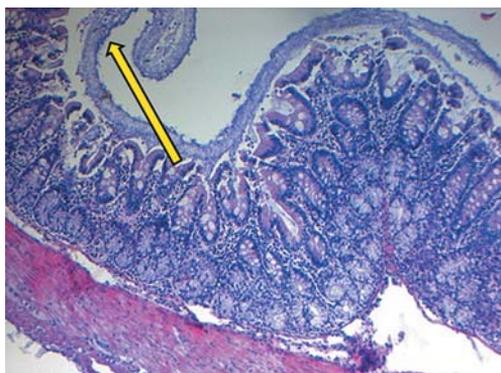


Рис. 6. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 1, забой на 10-е сут): с участком десквамации эпителия поверхностных отделов слизистой оболочки. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 6. Histological examination of the large intestine (group 1, slaughter on the 10th day): with a desquamation site of the epithelium of the superficial parts of the mucous membrane. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

каёмчатым эпителием, как и в ворсинах. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной

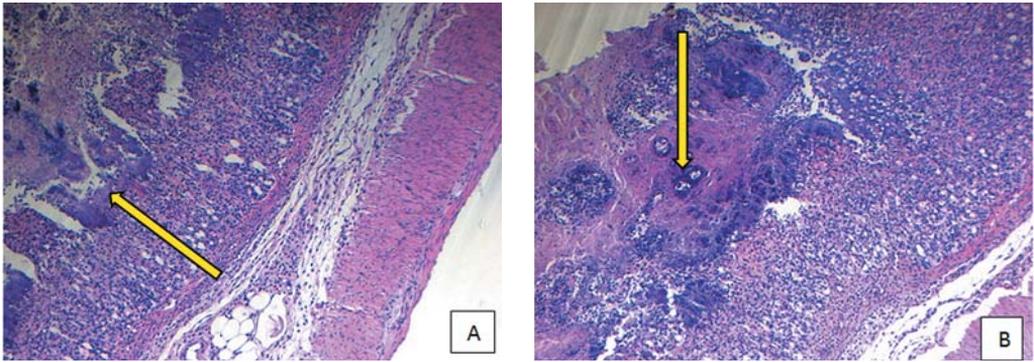


Рис. 7. Гистологическое исследование желудка (группа 2, забой на 6-е сут): эрозии слизистой оболочки желудка, пронизанные полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$ (A), ув. $\times 200$ (B). Окраска гематоксилином-эозином.
Fig. 7. Histological examination of the stomach (group 2, slaughter on the 6th day): erosion of the gastric mucosa penetrated by polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$ (A), $\times 200$ (B). Hematoxylin and eosin staining.

ткани, внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 8).

Толстая кишка: в просвете толстой кишки — аморфные бесструктурные массы с элементами гемолизированных эритроцитов и незначительной лейкоцитарной инфильтрацией. Стенка толстой кишки с тотальным некрозом всех

слоев, пронизана полиморфноядерными лейкоцитами, распространяющимися на прилежащие участки жировой ткани (перитонит). Среди некротических масс определяются полнокровные сосуды, тени сосудов (рис. 9).

Забой на 10-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием с незначительной диффузной воспалительной инфильтрацией в подлежащей строме, отграничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). В слизистой части желудка отмечается поверхностный участок асептического некроза, в дне которого прослеживаются элементы слизистых желез. Стенка желудка на остальном протяжении без достоверных гистологических изменений. Желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями глад-

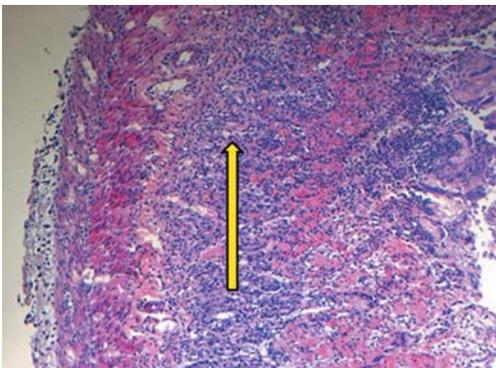


Рис. 8. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 2, забой на 6-е сут): эрозия слизистой оболочки, инфильтрированная полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 8. Histological examination of the small intestine (group 2, slaughter on the 6th day): erosion of the mucous membrane infiltrated by polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

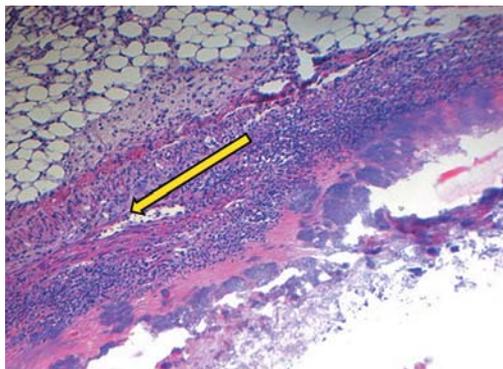


Рис. 9. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 2, забой на 6-е сут): тотальный некроз стенки кишки, распространяющийся на прилежащие участки жировой ткани, с выраженной диффузной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 9. Histological examination of the large intestine (group 2, slaughter on the 6th day): total necrosis of the intestinal wall, spreading to adjacent areas of adipose tissue, with marked diffuse infiltration of polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

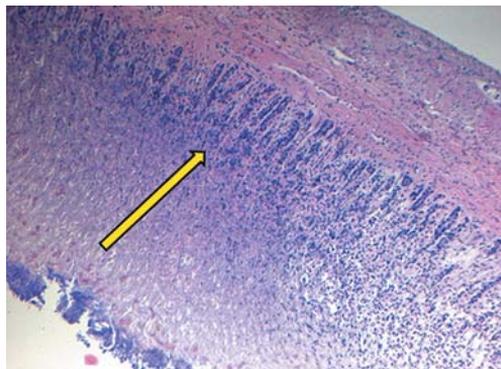


Рис. 10. Гистологическое исследование желудка (группа 2, забой на 10-е сут): с участком асептического некроза в области слизистой оболочки, в дне которого прослеживаются элементы слизистых желез. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 10. Histological examination of the stomach (group 2, slaughter on the 10th day): with a site of aseptic necrosis in the mucous membrane, at the bottom of which elements of the mucous glands are observed. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

комышечных волокон — циркулярного, продольного и косо́го. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 10).

Тонкая кишка: стенка тонкой кишки (рис. 11) с тотальным некрозом всех слоев и прилежащих участков жировой ткани, пронизана полиморфноядерными лейкоцитами и их осколками, распространяющимися на прилежащую жировую ткань брыжейки (перитонит).

Толстая кишка: в просвете толстой кишки — аморфные бесструктурные массы с элементами гемолизированных эритроцитов и незначительной лейкоцитарной инфильтрацией. Стенка толстой кишки с тотальным некрозом всех слоев, с незначительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, распространяющимися на прилежащие участки жировой ткани (перитонит). Среди масс некроза прослеживаются тени паретически расширенных сосудов, выраженная лейкоцитарная инфильтрация (рис. 12).

Группа 3. Внутримышечное введение декскетопрофена в дозе 25 мг/кг

Забой на 4-е сут

Желудок: частично покрыт многослойным плоским ороговевающим эпителием. Прослеживаются участки десквамации эпителия поверхностных отделов, прикрытых слизью, содержащей слущенные клетки эпителия. В сохранных участках желудочные ямки узкие, местами сглажены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки местами плохо видна, подслизистая основа представлена отеочной рыхлой соединительной тканью. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косо́го. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 13).

Тонкая кишка: часть слизистой оболочки тонкой кишки покрыта слизью, содержащей фрагменты десквамированного эпителия поверхностных отделов ворсинок.

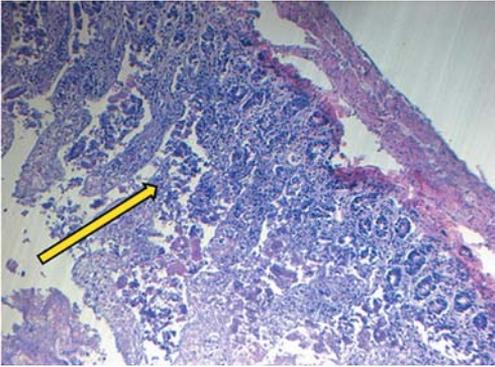


Рис. 11. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 2, забой на 10-е сут): с тотальным некрозом всех слоев и прилежащих участков жировой ткани, инфильтрированных полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 11. Histological examination of the small intestine (group 2, slaughter on the 10th day): with the total necrosis of all layers and adjacent areas of adipose tissue, infiltrated by polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

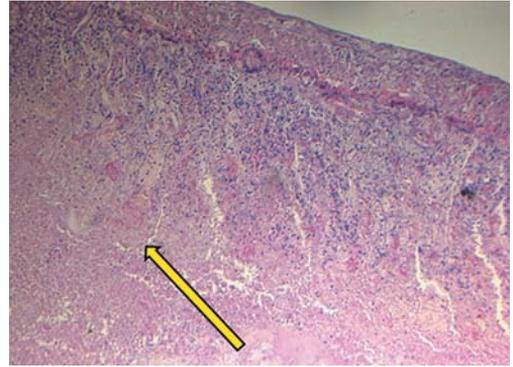


Рис. 12. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 2, забой на 10-е сут): с тотальным некрозом всех слоев и прилежащих участков жировой ткани, с незначительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 12. Histological examination of the large intestine (group 2, slaughter on the 10th day): with the total necrosis of all layers and adjacent areas of adipose tissue, with slight infiltration by polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

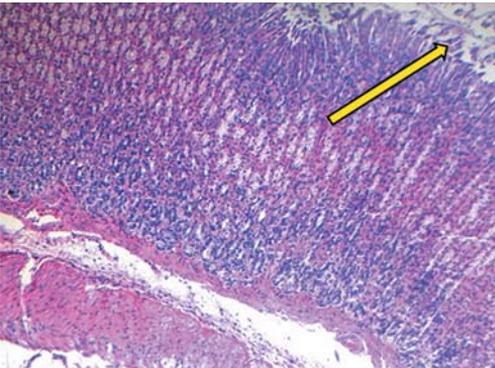


Рис. 13. Гистологическое исследование желудка (группа 3, забой на 4-е сут): стенка желудка с участком десквамации слизистой оболочки в поверхностных отделах. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 13. Histological examination of the stomach (group 3, slaughter on the 4th day): the wall of the stomach with a site of desquamation of the mucous membrane in the superficial parts. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

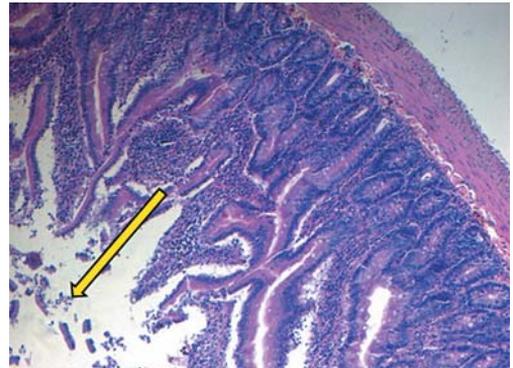


Рис. 14. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 3, забой на 4-е сут): стенка тонкой кишки с участком десквамации слизистой оболочки в поверхностных отделах, с выраженной воспалительной инфильтрацией в строме ворсинок. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 14. Histological examination of the small intestine (group 3, slaughter on the 4th day): the wall of the small intestine with a desquamation site of the mucous membrane in the superficial parts, with severe inflammatory infiltration in the stroma of the villi. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

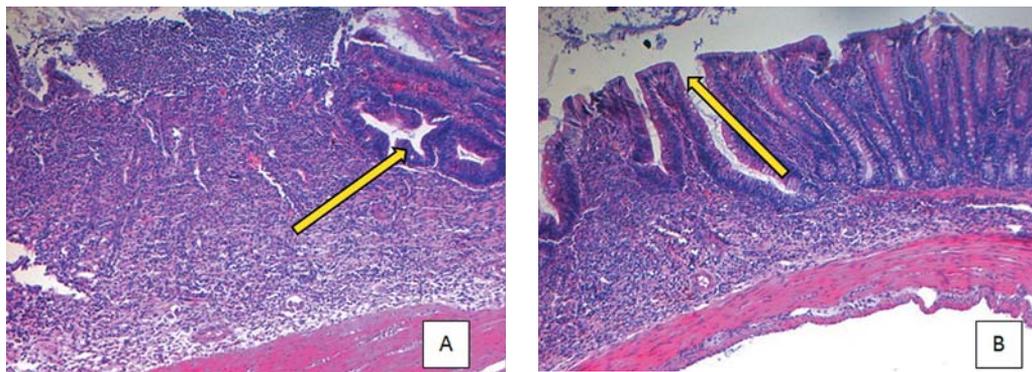


Рис. 15. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 3, забой на 4-е сут): стенка толстой кишки с поверхностной эрозией, густо инфильтрированной полиморфноядерными лейкоцитами, подлежащим участком полнокровных сосудов (А). Тубулярно-ворсинчатая аденома толстой кишки в крае эрозии (В). Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 15. Histological examination of the large intestine (group 3, slaughter on the 4th day): the wall of the colon with superficial erosion, densely infiltrated by polymorphonuclear leukocytes, the site of the full-blood vessels (A). Tubular-perineal colon adenoma at the edge of erosion (B). Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

Ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечается выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также однорядным цилиндрическим каемчатым эпителием, как и в ворсинах. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани, внутренним циркулярным и наружным продольным. Прослеживаются многочисленные мелкие интрамуральные нервные ганглии (компоненты межмышечного нервного сплетения). Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 14).

Толстая кишка: стенка толстой кишки с поверхностным эрозированием, представленным участком некроза, распространяющимся на собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую основу, до мышечной оболочки, пронизанной полиморфноядерными лейкоцитами. В крае эрозии отмечается рост тубу-

лярно-ворсинчатой аденомы с Low-grade дисплазией эпителия желез. В сохранных участках крипты глубокие, выстланы однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием с преобладанием бокаловидных клеток. Собственная пластинка слизистой оболочки отечная, с диффузной воспалительной инфильтрацией, мышечная пластинка плохо выражена. Подслизистая основа представлена гипervasкуляризированной рыхлой соединительной тканью. Мышечная оболочка выражена, представлена двумя слоями гладкомышечных клеток — внутренним циркулярным и наружным продольным. Прослеживаются мелкие многочисленные интрамуральные нервные ганглии, расположенные между мышечными волокнами. Серозная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, покрытой слоем клеток мезотелия (рис. 15).

Забой на 7-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, отграничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). Стенка

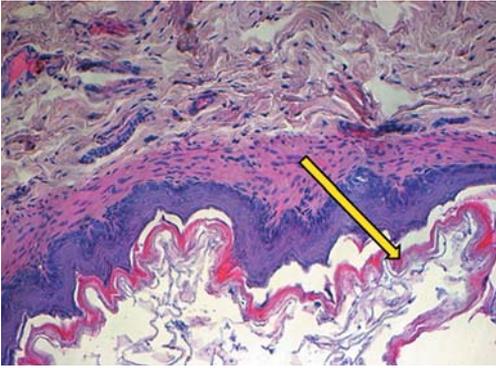


Рис. 16. Гистологическое исследование желудка (группа 3, забой на 7-е сут): передняя часть желудка, покрытая многослойным плоским ороговевающим эпителием. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 16. Histological examination of the stomach (group 3, slaughter on the 7th day): the front of the stomach covered with stratified squamous epithelium. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

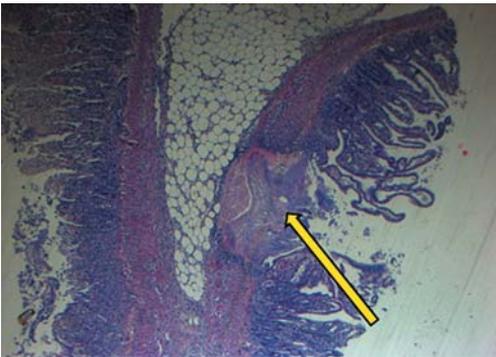


Рис. 17. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 3, забой на 7-е сут): язва стенки тонкой кишки, с распространением некроза на прилежащие участки жировой ткани брыжейки, с выраженной воспалительной инфильтрацией в краях язвы. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 17. Histological examination of the small intestine (group 3, slaughter on the 7th day): an ulcer of the wall of the small intestine, with the spread of necrosis to adjacent areas of the adipose tissue of the mesentery, with severe inflammatory infiltration at the edges of the ulcer. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

желудка без достоверных гистологических изменений. Желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо

видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косоуго. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 16).

Тонкая кишка: с обширными участками десквамации и слущивания эпителия поверхностных отделов в просвет кишки. Прослеживаются участки поверхностного эрозирования, представленные участками некроза, затрагивающего слизистую оболочку, подслизистую основу (до мышечного слоя) и единичными, более глубокими некротическими дефектами, с выраженной воспалительной инфильтрацией, распространяющейся на всю стенку кишки и прилежащие участки жировой ткани брыжейки (язва). Сохранные участки тонкой кишки обычного гистологического строения: ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечается выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок очагово-диффузного характера, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также однорядным цилиндрическим каемчатым эпителием, как и в ворсинах. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Подслизистый слой отечный, разрыхлен, с полнокровными сосудами. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани — внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 17).

Толстая кишка: в просвете толстой кишки (рис. 18) — аморфные бесструктурные массы, без воспалительной инфильтрации.

Стенка толстой кишки с тотальным, умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией, некрозом всех слоёв, распространяющимся на жировую ткань брыжейки с формированием асептических жировых некрозов (перитонит).

Группа 4. Внутримышечное введение декскетопрофена в дозе 50 мг/кг

Забой на 3-и сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием с признаками незначительной митотической активности клеток базального слоя, с незначительной диффузной воспалительной инфильтрацией в подлежащей строме, отграничена от железистой части хорошо выраженным складчатым краем (*margoplicatus*). На незначительном расстоянии от складчатого края прослеживаются многочисленные участки некроза стенки, затрагивающие слизистую оболочку, собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистый слой (до мышечной оболочки), по типу поверхностного эрозирования, представленные аморфными массами некроза, инфильтрированного полиморфноядерными лейкоцитами и их осколками. Отмечается распространение полиморфноядерных лейкоцитов на подлежащие участки мышечной оболочки. Стенка желудка в сохранных участках без достоверных гистологических изменений: желудочные ямки узкие, выражены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо видна, с диффузно расположенными элементами воспалительного инфильтрата с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косого. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 19).

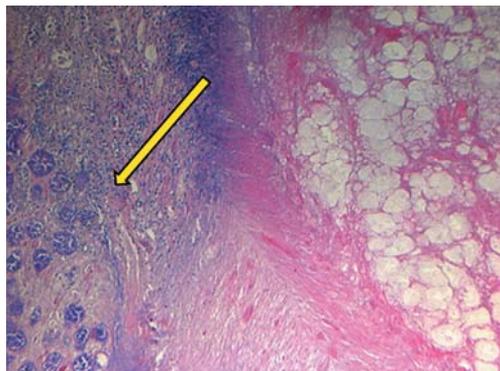


Рис. 18. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 3, забой на 7-е сут): стенка толстой кишки с тотальным некрозом всех слоёв стенки, распространяющимся на прилежащие участки жировой ткани брыжейки, с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 18. Histological examination of the large intestine (group 3, slaughter on the 7th day): the wall of the large intestine with total necrosis of all layers of the wall extending to the adjacent areas of the mesenteric adipose tissue, with moderate inflammatory infiltration. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

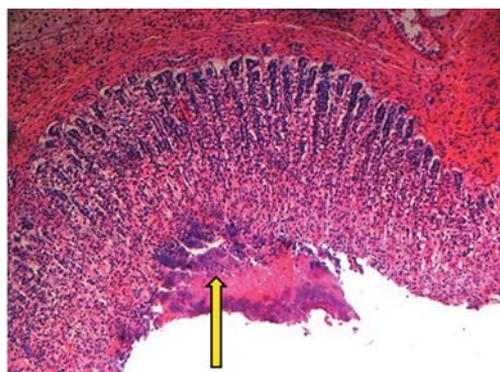


Рис. 19. Гистологическое исследование желудка (группа 4, забой на 3-и сут): участки поверхностного эрозирования слизистой оболочки желудка, пронизанные полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 19. Histological examination of the stomach (group 4, slaughter on the 3th day): areas of superficial erosion of the gastric mucosa penetrated by polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

Тонкая кишка: просвет тонкой кишки (рис. 20) заполнен аморфными бесструктурными массами некротического детрита.

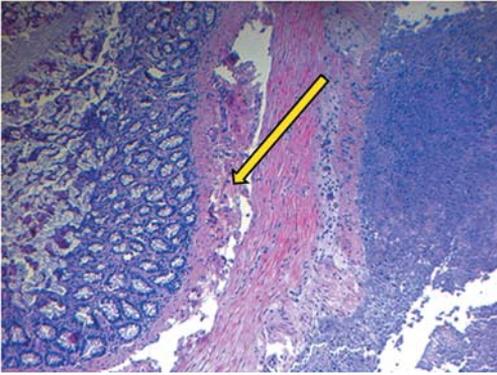


Рис. 20. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 4, забой на 3-и сут): тотальный некроз всех слоев стенки с незначительной воспалительной инфильтрацией, распространением клеток воспалительного инфильтрата на прилежащие участки жировой ткани брыжейки. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 20. Histological examination of the small intestine (group 4, slaughter on the 3th day): the total necrosis of all layers of the wall with slight inflammatory infiltration, the spread of inflammatory infiltrate cells to adjacent areas of the mesenteric adipose tissue. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

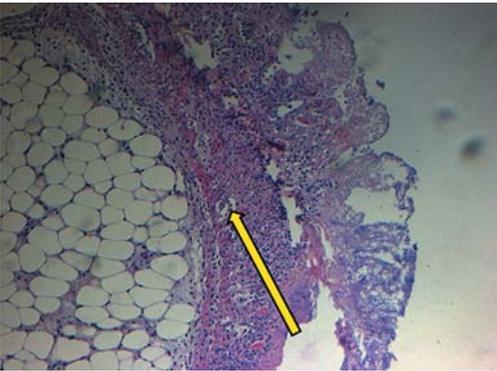


Рис. 21. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 4, забой на 3-и сут): стенка толстой кишки с тотальным некрозом всех слоев стенки и прилежащих участков жировой ткани, с выраженной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 21. Histological examination of the large intestine (group 4, slaughter on the 3th day): the wall of the colon with the total necrosis of all layers of the wall and adjacent areas of adipose tissue, with severe infiltration of polymorphonuclear leukocytes. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

Стенка кишки с тотальным некрозом всех слоев, с минимально выраженной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и их осколками, распространяющимися на прилежащие участки жировой ткани (перитонит).

Толстая кишка: в просвете толстой кишки (рис. 21) — аморфные бесструктурные массы, пронизанные незначительным количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Стенка толстой кишки с тотальным некрозом всех слоев, с выраженной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и их осколками, распространяющимися на прилежащие участки жировой ткани брыжейки (перитонит).

Забой на 5-е сут

Желудок: передняя часть желудка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, отграничена от железистой части хорошо выраженным краем (*margoplicatus*). Прослеживается участок некроза слизистой оболочки с незначительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, — эрозия. В сохранных участках желудочные ямки узкие, места сглажены, трубчатые железы узкие, длинные, с узкими просветами. Мышечная пластинка слизистой оболочки местами плохо видна, подслизистая основа представлена отечной рыхлой соединительной тканью. Мышечная оболочка представлена тремя слоями гладкомышечных волокон — циркулярного, продольного и косоого. Серозная оболочка выражена, без гистологических особенностей (рис. 22).

Тонкая кишка: с обширными участками десквамации и слущивания эпителия поверхностных отделов в просвет кишки. Прослеживаются участки поверхностного эрозирования, представленные некрозом, затрагивающим слизистую оболочку, подслизистую основу (до мышечного слоя), и единичными, более глубокими некротическими дефектами, с выраженной воспалительной инфильтрацией, распространяющейся на всю стенку кишки и прилежащие

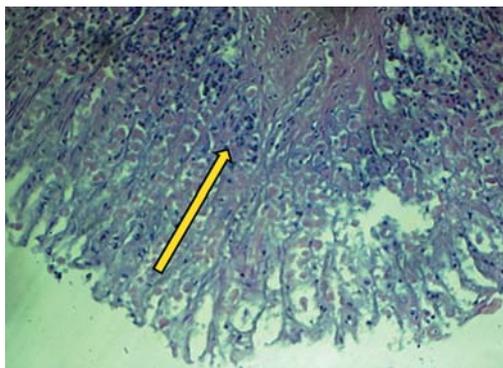


Рис. 22. Гистологическое исследование желудка (группа 4, забой на 5-е сут): участок стенки желудка с некрозом слизистой оболочки с незначительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, — эрозия. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 22. Histological examination of the stomach (group 4, slaughter on the 5th day): a section of the wall of the stomach with necrosis of the mucous membrane with slight infiltration by polymorphonuclear leukocytes, — erosion. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

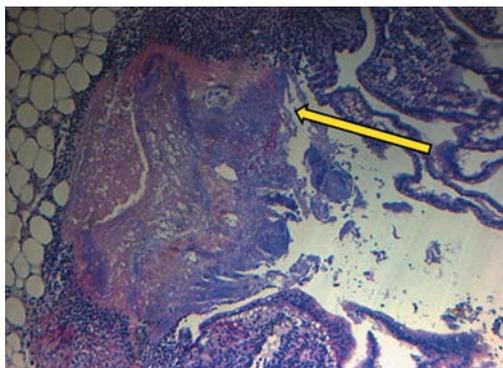


Рис. 23. Гистологическое исследование тонкой кишки (группа 4, забой на 5-е сут): язва стенки тонкой кишки, с распространением некроза на прилежащие участки жировой ткани брыжейки, с выраженной воспалительной инфильтрацией в краях язвы. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 23. Histological examination of the small intestine (group 4, slaughter on the 5th day): an ulcer of the wall of the small intestine, with the spread of necrosis to adjacent areas of the adipose tissue of the mesentery, with severe inflammatory infiltration at the edges of the ulcer. Magn. $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining.

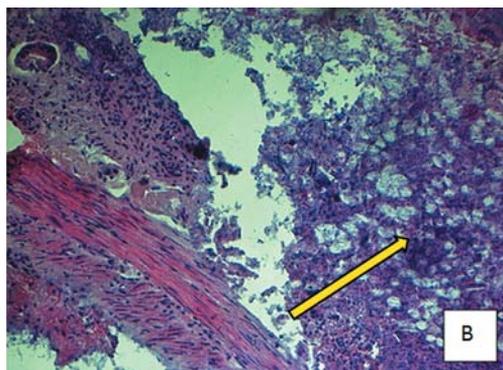
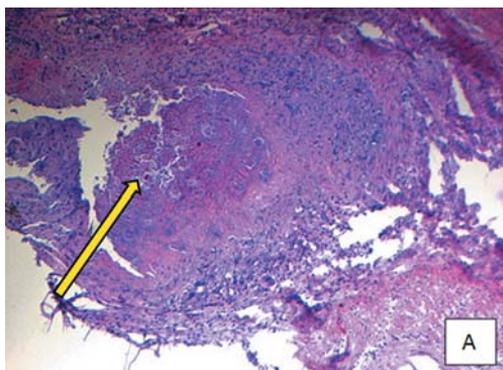


Рис. 24. Гистологическое исследование толстой кишки (группа 4, забой на 5-е сут): участки тотального некроза всех слоев стенки кишки с диффузной незначительной воспалительной инфильтрацией, фибринозно-гнойными наложениями на серозной оболочке и прилежащих участках жировой ткани брыжейки. Ув. $\times 100$ (A), $\times 200$ (B). Окраска гематоксилином-эозином.

Fig. 24. Histological examination of the large intestine (group 4, slaughter on the 5th day): areas of total necrosis of all layers of the intestinal wall with diffuse minor inflammatory infiltration, purulent fibrinous deposits on the serous membrane and adjacent areas of the mesenteric adipose tissue. Magn. $\times 100$ (A), $\times 200$ (B). Hematoxylin and eosin staining.

участки жировой ткани брыжейки (язва). Сохранные участки тонкой кишки обычного гистологического строения: ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечается

выраженная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок очагово-диффузного характера, представленная преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Крипты выстланы также

однорядным цилиндрическим каёмчатым эпителием, как и в ворсинах. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Подслизистый слой отёчный, разрыхлён, с полнокровными сосудами. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани — внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 23).

Толстая кишка: стенка толстой кишки (рис. 24) с участками тотального некроза всех слоев, представленными аморфными бесструктурными массами, с разрозненными элементами воспалительного инфильтрата (лейкоциты). Отмечены обширные наложения некротических масс, содержащих нити фибрина и полиморфноядерные лейкоциты на серозной оболочке и в прилежащих отделах жировой ткани брыжейки (перитонит).

Резюме

Декскетопрофен во всех изучаемых дозах и при всех способах введения вызывал язвенный энтероколит. Модель, созданная с использованием декскетопрофена, отличается как повреждениями желудка, так и эрозивно-язвенным поражением кишечника, в отличие от «ацетилсалициловой» модели. Ранее, исходя из общедоступных литературных источников, декскетопрофен не использовался с целью моделирования патологий ЖКТ. Скорость формирования язвенного энтероколита, ее выраженность и возникновение осложнений находились в прямо пропорциональной зависимости от дозы декскетопрофена. Стоит отметить, что повреждения чаще развивались при пероральном способе введения препарата, наиболее приближенном к медицинскому применению у человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. *Болезнь Крона*. М.: Медицина, 2007. 184 с. [Grigor'eva G.A., Meshalkina N.Yu. *Bolezn' Krona [Crohn's disease]*. Moscow: Meditsina Publ., 2007. 184 p. (In Russian)].
2. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. *Фармакологические основы терапии. Тезаурус: Рук-во для врачей и студентов*. 3-е изд. — новая ред. М., СПб.: Айсинг, 2018. 288 с. [Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Shustov E.B. *Farmakologicheskie osnovy terapii. Tezaurus: Ruk-vo dlya vrachej i studentov [Pharmacological basis of therapy. Thesaurus: Manual for doctors and students]*. 3rd ed. — new ed. Moscow, Saint Petersburg: Ajsing Publ., 2018. 288 p. (In Russian)].
3. Кнышова В.В., Иванов Е.М. *Способ моделирования гастроудоденита, ассоциированного с гиперлипидемией*. Патент РФ № 99108752/14. 2002. [Knyshova V.V., Ivanov E.M. *Sposob modelirovaniya gastroduodenita, associirovannogo s giperlipidemiej [A method for modeling gastroduodenitis associated with hyperlipidemia]*. Patent of RF No. 99108752/14. 2002. (In Russian)].
4. Макаренко Т.Н., Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Разработка модели острого тетрациклинового гепатоза у крыс и получение его динамических предикторов. *Бюлл. экп. биол. и мед.* 1994;12:603–606. [Makarenko T.N., Dudchenko A.M., Luk'yanova L.D. *Razrabotka modeli ostrogo tetraciklinovogo gepatoza u krys i poluchenie ego dinamicheskikh prediktorov*. *Bull. eksp. biol. i med.* 1994;12:603–606. [Development of a model of acute tetracycline hepatitis in rats and obtaining its dynamic predictors]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1994;12:603–606. (In Russian)].
5. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Костина А.А. Экспериментальное моделирование болезни Крона и язвенного колита. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Kostina A.A. *Ekspierimental'noe modelirovanie bolezni Krona i yazvennogo kolita [Experimental modeling of Crohn's disease and ulcerative colitis]*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2016;4. (In Russian)].
6. Пикенин А.М., Пархоменко Л.К., Панков Е.Я. *Способ моделирования язвенной болезни пищеварительной системы*. Патент № 174967А, Бюллетень № 31 (72). Харьков, 1985. [Pikenin A.M., Parhomenko L.K., Pankov E.Ya. *Sposob modelirovaniya yazvennoj bolezni pishchevaritel'noj sistemy [A method for modeling a peptic ulcer of the digestive system]*. Patent No. 174967A, Bulletin No. 31 (72). Kharkov, 1985. (In Russian)].
7. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. *Воспалительные заболевания кишечника. Рук-во по гастроэнтерологии*. М., 2010. С. 379–408. [Rahimova O.Yu., Yurkov M. Yu., Mitrofanova I.P., Pajzullaeva Z.K. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishchennika. Ruk-vo po gastroenterologii*. М., 2010. С. 379–408. (In Russian)].

- zabolevaniya kishhechnika [Inflammatory bowel disease]. Guide to gastroenterology. Moscow, 2010. P. 379–408. (In Russian)].*
8. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Полторака С.В., Сушкова Е.В., Власенко А.А. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;3:83–87. [Sovalkin V.I., Bikhavova G.R., Tretyakova T.V., Poltoraka S.V., Sushkova E.V., Vlasenko A.A. Biologicheskaya terapiya vospalitel'nykh zabolevanij kishhechnika [Biological therapy of inflammatory bowel diseases]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010;3:83–87. (In Russian)].
 9. Суслина З.А., Прохоров Д.И., Шилова А.Г. и др. Влияние ацетилсалициловой кислоты в комплексе с липидными наноструктурами различного состава на агрегацию тромбоцитов человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(5):31–34. [Suslina Z.A., Prohorov D.I., Shilova A.G., et al. Vliyanie acetylsalicylovoj kisloty v komplekse s lipidnymi nanostrukturami razlichnogo sostava na agregaciju trombocitov cheloveka [The effect of acetylsalicylic acid in combination with lipid nanostructures of various compositions on the aggregation of human platelets]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;74(5):31–34. (In Russian)].
 10. Тюренков И.Н. Лекарственные поражения кишечника. *Лекарственный вестник*. 2002;2(1):21–26. [Tyurenkov I.N. Lekarstvennyye porazheniya kishhechnika [Medicinal lesions of the intestine]. *Lekarstvennyy vestnik [Medicinal Bulletin]*. 2002;2(1):21–26. (In Russian)].
 11. Федулова Э.Н. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению. *Медицинский альманах*. 2008;5:160–169. [Fedulova E.N. Yazvennyy kolit i bolezny' Krona u detej: novyye podhody k lecheniyu [Ulcerative colitis and Crohn's disease in children: new approaches to treatment]. *Medicinskij al'manah [Medical almanac]*. 2008;5:160–169. (In Russian)].
 12. Циммерман Я.С. *Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов*. 3-е изд. Пермь: ПГМА, 2012. 57 с. [Timmerman Ya.S. *Klassifikaciya osnovnykh gastroenterologicheskikh zabolevanij i sindromov [Classification of major gastroenterological diseases and syndromes]*. 3rd ed. Perm: PGMA Publ., 2012. 57 p. (In Russian)].
 13. Marinov V., et al. Investigation of two models of trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Trakia J. of Sciences*. 2015;13(2):49–54.
 14. Morampudi V. DNBS/TNBS Colitis Models: Providing Insights into Inflammatory Bowel Disease and Effects of Dietary Fat. *J. Vis. Exp.* 2014;84.
 15. Szalai Z. Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced acute colitis. *Acta Biologica Szegediensis*. 2014;58(2):127–132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Клёсов Роман Алексеевич*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: klesrom@mail.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Степанова Ольга Ивановна, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Баранова Оксана Владимировна, к.м.н., ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;
e-mail: oksanagosha@mail.ru

Roman A. Klesov*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: klesrom@mail.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Olga I. Stepanova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Oxana V. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;
e-mail: oksanagosha@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author