



UDK: 57.087:616.34-092-056-053 :612.017 -612.3

ORCID: 0000-0002-1826-7630

KRON KASALLIGINING KELIB CHIQISHI VA PATOGENEZI, ILMIY TADQIQ QILISH ISTIQBOLLARI.

*Rimbayeva Oygul Davron qizi¹, Usmonova Maftuna Olimjon qizi²,
Axmedova Gulsara Bahodir qizi³, Ummatqulova Shahodat Umid qizi⁴,
Zubtiyev Sardor Uktamovich⁵*

¹ Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti 1-kurs magistranti,

² Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti 4-bosqich talabasi,

³ Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti dotsent v.b.si, PhD

⁴ Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti mustaqil izlanuvchisi

⁵ Toshkent tibbiyot akademiyasi assistenti

E-mail: gulsara.akhmedova@inbox.ru Tel: +998977670824

Annotatsiya. Kron kasalligi – surunkali yallig‘lanishli ichak kasalligi bo‘lib, etiologiyasi to‘liq aniqlanmagan. Kasallikning rivojlanishida genetik moyillik, immun tizimining noto‘g‘ri javobi va atrof-muhit omillari muhim rol o‘ynaydi. Patogenezi murakkab bo‘lib, ichak shilliq qavatining disbiozi, epiteliyal baryerning buzilishi va autoimmun jarayonlar bilan bog‘liq. Ilmiy tadqiqotlar kelajakda kasallikning aniq sabablari va yangi terapevtik yondashuvlarni aniqlashga qaratilgan. Ushbu maqolada Kron kasalligi, uning kelib chiqishi, simptomlari haqida keng qamrovli, turli ilmiy maqolalar va tadqiqotlarning tahlili keltirilgan. Hozirgi vaqtda samarali olib borilgan ko‘plab tadqiqotlarga qaramasdan, Kron kasalligining kelib chiqishining asosiy sababi aniqlanmaganligi tufayli o‘z tadqiqotlarimizda laboratoriya sharoitida eksperimental Kron kasalligi modelini chaqirib uni davolash ustida ish olib bormoqdamiz.

Kalit so‘zi. Kron kasalligi, genetik omillar, immun tizimi, transmural yallig‘lanish, yarali kolit, oshqozon-ichak trakti.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ КРОНА, ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Аннотация. Болезнь Крона – это хроническое воспалительное заболевание кишечника с неустановленной этиологией. В развитии заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность, неправильный иммунный ответ и факторы окружающей среды. Патогенез сложен и связан с дисбиозом слизистой оболочки кишечника, нарушением эпителиального барьера и аутоиммунными процессами. Научные исследования направлены на выявление точных причин заболевания и

разработку новых терапевтических подходов. В данной статье представлен всесторонний анализ болезни Крона, ее происхождения и симптомов на основе различных научных публикаций и исследований. Несмотря на многочисленные эффективные исследования, проведенные в настоящее время, основная причина возникновения болезни Крона остается неустановленной. В рамках наших исследований мы моделируем экспериментальную болезнь Крона в лабораторных условиях и работаем над ее лечением.

Ключевые слова. болезнь Крона, генетические факторы, иммунная система, трансмуральное воспаление, язвенный колит, желудочно-кишечный тракт.

ORIGIN AND PATHOGENESIS OF CROHN'S DISEASE, PROSPECTS FOR SCIENTIFIC RESEARCH

Annotation. Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease with an unclear etiology. Genetic predisposition, an improper immune response, and environmental factors play a crucial role in its development. The pathogenesis is complex, involving dysbiosis of the intestinal mucosa, epithelial barrier dysfunction, and autoimmune processes. Scientific research focuses on identifying the precise causes of the disease and developing new therapeutic approaches. This article provides a comprehensive analysis of Crohn's disease, its origin, and symptoms based on various scientific publications and studies. Despite numerous effective studies conducted to date, the primary cause of Crohn's disease remains unidentified. As part of our research, we are developing an experimental model of Crohn's disease under laboratory conditions and working on its treatment.

Key words: Crohn's disease, genetic factors, immune system, transmural inflammation, ulcerative colitis, gastrointestinal tract.

KIRISH. Kron - kasalligi surunkali yallig'lanishli ichak kasalligi bo'lib, ovqat hazm qilish tizimining har qanday qismini zararlashi mumkin. Ko'pincha ingichka ichakning oxirgi qismi (ileum) va yo'g'on ichak zararlanadi. Kasallikning sabablari aniq aniqlanmagan, ammo immun tizimi, genetik omillar va tashqi muhit ta'siri muhim rol o'ynaydi. Kron kasalligi multifaktorialdir. Kasallikning rivojlanishiga genetik, yuqumli, immunologik, atrof-muhit va ovqatlanish omillari hissa qo'shadi. Haddan tashqari immun javob ichak makrofaglari, neytrofillar va yordamchi T-hujayralari (Th) ishtirokida tug'ma va orttirilgan mexanizmlardan kelib chiqadi Kron yallig'lanishli ichak kasalligining surunkali qaytalanuvchi shakli bo'lib, odatda transmural yallig'lanish, limfangiektaziya va limfatik va tolali to'qimalarning giperplaziyasi bilan tavsiflanadi. Kasallik bemorlarda qorin og'rig'i va spazmlar ich ketishi (ko'pincha qon aralash), ishtaha yo'qolishi va vazn yo'qotish charchoq va umumiy zaiflik, ichak tutilishi va qorinda shish, anemiya (kamqonlik) kabi asosiy simptomlar bilan xarakterlanadi.

Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotiga ko'ra, Shimoliy Amerika va Yevropada kasallikning tarqalishi yuqori bo'lib, har 100 000 kishiga 100 dan ortiq holat to'g'ri keladi. Osiyo

va Afrika mintaqalarida esa bu ko'rsatkich birmuncha pastroq, har 100 000 kishiga 70-80 dan ortiq holat to'g'ri keladi [1]. Ammo so'nggi yillarda bu hududlarda ham kasallanish holatlari ortib borayotgani kuzatilmoqda. Umuman olganda, hozirgi kunda olib borilayotgan tadqiqotlarga ko'ra kron kasalligining ko'rsatkichlari butun dunyoda oshib bormoqda. Yuqoridagi ma'lumotlardan kelib chiqqan holda, aytishimiz mumkinki kasallikning zamonaviy davolash usullarini topish, ularni tatbiq etish fan oldida turgan dolzarb muammolardan biri hisoblanadi.

MAVZUGA OID ADABIYOTLARNING TAHLILI. Zamonaviy maqola va adabiyotlarni tahlil qiladigan bo'lsak, Kron kasalligi - ichakning surunkali yallig'lanishiga olib keluvchi autoimmun kasallik bo'lib, bu holat bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi [2,3]. Kron kasalligi va yarali kolit yallig'lanishli ichak kasalligining ikkita asosiy komponentidir. Kron kasalligi qaytalanuvchi yallig'lanish kasalligi bo'lib, asosan oshqozon-ichak traktiga ta'sir qiladi va ko'pincha qorin og'rig'i, isitma va ichak tutilishi yoki diareyaning klinik belgilari bilan namoyon bo'ladi [3].

Kron kasalligi oshqozon-ichak traktining surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, butun dunyo bo'ylab tez-tez uchraydi. Kron kasalligi genetik sezuvchanlik, atrof-muhit omillari va ichak mikrobiotasining o'zgarishi o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sir natijasida yuzaga kelishi mumkin, bu esa tartibga solinmagan tug'ma va adaptiv immunitet reaksiyalariga olib keladi. Odatda klinik qorin og'rig'i, surunkali diareya, vazn yo'qotish va charchoq kabi belgilar kasallik bilan og'rigan 15-35 yoshli bemorlarda ko'proq uchraydi [4]. Kasallik darajasini va asoratlarni progностik omillarini baholash terapevtik qarorlarni qabul qilishda muhim ahamiyatga ega. Kron kasalligi uchun terapevtik dori vositalari immunopreparatlar kengaymoqda va shuning uchun terapiyaga kasallikni samarali davolay oladigan biomarkerlarni ishlab chiqish zarurati yaqin kelajakda shaxsiylashtirilgan tibbiyot qarorlari uchun tobora muhim ahamiyat kasb etadi [5].

Kron kasalligi bilan kasallanish darajasi va tarqalishi uchun butun dunyo bo'ylab, shimoliy-janubiy, sharqiy-g'arbiy, shahar-qishloq hududlarida ham aniqlangan. Biroq, tizimli geografik tahlil, janubiy yarimshardagi mamlakatlardan 15 dan ortiq yangi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, shimoliy yarim sharda va qishloqlarda, shahar atroflarida kasallanishning ko'payishi haqida ma'lumotlar mintaqalar mustaqil geografik komponentga qaraganda kamroq ekanligi ma'lum. Kasallikning tarqalishi mintaqalar va populyatsiyalar bo'yicha farqlanadi. Afsuski, mavjud manbalarda Kron kasalligining global statistikasi haqida aniq ma'lumotlar keltirilmagan. Biroq, kuzatuvlarga ko'ra, so'nggi o'n yilliklarda kasallanish holatlari ortib bormoqda. Kasallik erkaklar va ayollarda bir xil darajada uchraydi, lekin oq tanli odamlarda qora tanlilarga nisbatan 5 baravar ko'proq kuzatiladi. Turli millatlar orasida yahudiy millatiga mansub shaxslarda kasallik ko'proq uchrashi aniqlangan. Epidemiologik tadqiqotlar davom etmoqda va kelajakda Kron kasalligining tarqalishi va sabablari haqida batafsil ma'lumot olishga yordam beradi [6].

Kron kasalligi odatda inson immun tizimi va ichak mikrobiotasi o‘rtasidagi simbiotik munosabatlarning buzilishi natijasida rivojlanadi. Ushbu kasallik bo‘yicha ko‘plab tadqiqotlar olib borilgan bo‘lsa-da, birlamchi qo‘zg‘atuvchi mexanizmlar va ikkilamchi patologik jarayonlar o‘rtasidagi farqni aniq ajratish hali ham murakkab bo‘lib qolmoqda.

Metagenomik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, ichak mikrobiotasi asosan to‘rtta bakterial turkum – *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* va *Proteobacteria* – tomonidan shakllantiriladi. Ushbu mikroorganizmlar oshqozon kislotasi bilan boshqariladigan proksimal-distal gradient bo‘ylab ichak tizimlarini kolonizatsiya qiladi. Biroq, sog‘lom ichak mikrobiotasining tarkibi vaqt o‘tishi bilan tabiiy ravishda o‘zgarib boradi [1,2,4].

1-Jadval. Kron kasalligi bilan bog‘liq mikrobiom o‘zgarishlari [7]

Mikroorganizmlar guruhi	Sog‘lom ichakdagi ulushi (%)	Kron kasalligida kuzatilgan o‘zgarishlar
<i>Firmicutes</i>	40-60%<	40-60%>*
<i>Bacteroidetes</i>	20-30%<	20-30%>*
<i>Proteobacteria</i>	5-15%<	5-15%>**
<i>Actinobacteria</i>	1-10%<	1-10%>*

Izoh: *-ishonchli darajada kamaygan, **-ko‘paygan

Tadqiqotlar Kron kasalligi bilan og‘rigan bemorlarning ichak mikrobiotasida bakterial xilma-xillikning kamayishi kuzatilganligini ko‘rsatdi (1-jadval). Ayniqsa, *Firmicutes* va *Bacteroidetes* turkumlarining miqdor jihatdan kamayishi kuzatiladi. Shu bilan birga, *Proteobacteria*lardan, jumladan *Escherichia coli* kabi potentsial patogenlar ko‘payishi kuzatildi.

Genetik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, NOD2/CARD15 genidagi mutatsiyalar Kron kasalligiga moyillikni oshiradi. Ushbu mutatsiyalar ichak epiteliyasining himoya funksiyalarini buzib, patogen mikroorganizmlarga sezuvchanlikni oshiradi [8]. Shu sababli, ichakda doimiy yallig‘lanish jarayoni rivojlanib, immun tizimi doimiy ravishda faollashgan holda qoladi.

Yevropadan olingan so‘nggi hisobotlar so‘nggi 20-30 yil ichida bolalarda Kron kasalligi bilan kasallanishning ortib borayotganini ko‘rsatdi, holbuki, yarali kolit bilan kasallanish barqarorligicha qolmoqda yoki biroz pasaygan. Bolalarda Kron kasalligining tarixi yomon tavsiflangan va cheklangan miqdordagi populyatsiyaga asoslangan tadqiqotlar mavjud bo‘lib, ularning aksariyati immunomodulyatorlar va biologik vositalar davridan oldin amalga oshirilgan. Bolalarda immunomodulyatorlardan foydalanish hozir keng tarqalgan bo‘lsa-da, ushbu agentlarning klinik natijalarga ta‘siri haqida cheklangan ma‘lumotlar mavjud. Pediatrik maqolalarda o‘tkazilgan tadqiqot jarrohlikning umumiy soni ilgari xabar qilinganidan kamroq ekanligini ko‘rsatdi, bu ehtimol davolash usullarining o‘zgarishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin[9,10].

MATERIALLAR VA METODLAR. Hayvonlarda surunkali eksperimental Kron kasalligi modelini yaratish uchun sirka kislotasining 4% li eritmasidan foydalanildi. Eksperiment uchun dastlab kalamushlar 1 hafta davomida maxsus sharoitlarda parvarish qilinib,

adaptatsiya jarayoni amalga oshirildi. So'ngra hayvonlarning orqa ichagiga 2 ml 4% li sirka kislotasi poliuretan trubka yordamida rektal yuborildi.

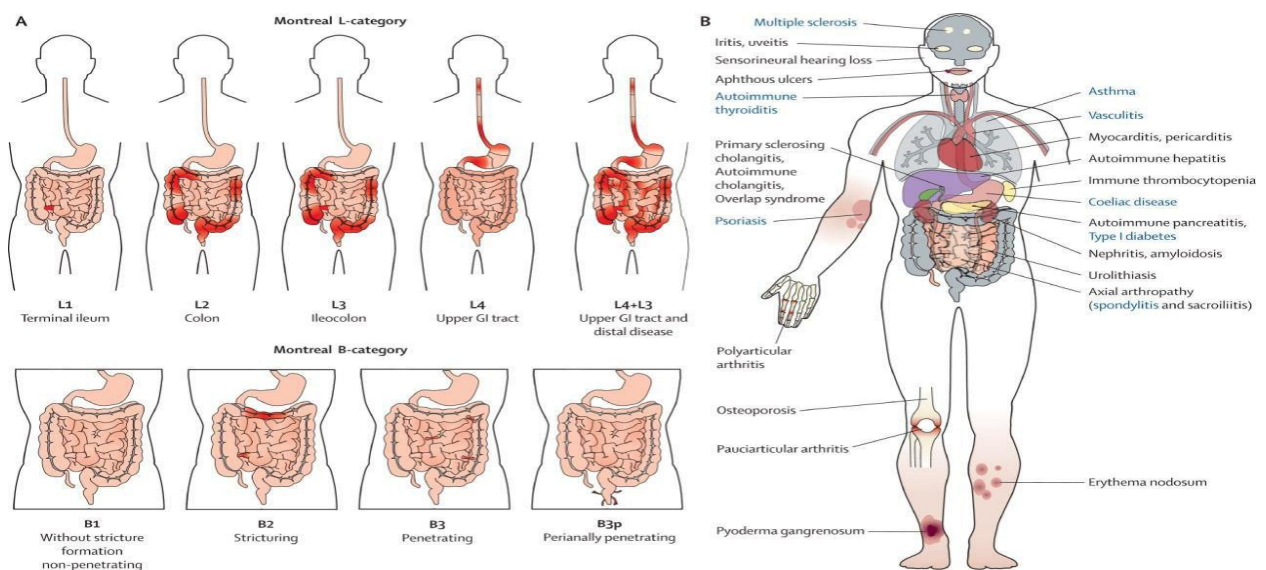
Sirka kislotasi yuborilgandan 24-48 soat o'tib, yo'g'on ichak devorida quyidagi patologik o'zgarishlar kuzatildi: ichak devorining neytrofil infiltratsiyasi, shilliq va shilliq osti qavatlarining nekrozi, qon tomirlarning kengayishi, shilliq osti shish qatlami va eroziyalari yaralar. Ushbu model yallig'lanishli ichak kasalliklarini eksperimental o'rganishda keng qo'llaniladi.

Sirka kislotasi yordamida hayvonlarda eksperimental Kron kasalligi modelini yaratish metodikasi ilmiy adabiyotlarda keng qo'llaniladi. Ushbu metodika birinchi marta Okayasu I. va boshqalar (1990) tomonidan taqdim etilgan bo'lib, sichqonlarda kolit modelini ishlab chiqishda foydalanilgan[11,18].

Keyinchalik bu usul Morris G.P. va boshqalar (1989) tomonidan takomillashtirilib, sirka kislotasi bilan hayvonlarda yallig'lanishli ichak kasalliklari modelini yaratish uchun qo'llanilgan[11,17].

OLINGAN NATIJALAR VA MUHOKAMA. Kron kasalligi tashxisi aniqlangandan so'ng, bemorlarni Monreal tasnifi bo'yicha fenotiplash kerak [12] bunda ichakning vizual ko'rinishlari [13] hamda ular bilan bog'liq bo'lgan autoimmun kasalliklar uchun skrining o'tkazish tavsiya etiladi [14]. Fenotip bilan birgalikda kasallik faolligini baholash va endoskopik xususiyatlarni aniqlash bemorlarni tabaqalashtirishga yordam beradi va shifokorlarga mumkin bo'lgan eng yaxshi terapevtik rejimni tanlash imkonini beradi. Ushbu omillar kasallikning borishi va asoratlarning muhim prognozi hisoblanadi.

Monreal tasnifiga ko'ra, Kron kasalligining anatomik joylashuvi asosan barqaror bo'lsa-da, kasallik davrida uning etiologiyasi sezilarli darajada farq qilishi mumkin. Monreal kategoriyasiga L va B guruhlariga bo'linadi (1-rasm).



1-rasm. Kron kasalligining Monreal tasnifi bo'yicha fenotiplari [15].

Kron kasalligini eksperimental modellarda morfometrik baholash gistologik o‘zgarishlar, yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasi, shilliq qavat atrofiyasi va fibroblastik proliferatsiyaga asoslaniladi. Morfometrik o‘lchovlar orqali yallig‘lanish darajasi va kasallik fenotipi o‘rtasidagi bog‘liqlik aniqlanadi[16].

Bizning tadqiqot ishimizda sirka kislotada chaqirilgan eksperimental Kron modeli Kron kasalligini laboratoriya sharoitida modellashtirish uchun ishlatiladi. Bu model odatda sirka kislotasi yordamida kalamushlarda yallig‘lanishli jarayonlarni chaqirish orqali amalga oshirildi.

Sirka kislotasi ichak shilliq qavatiga ta’sir qilib, epitelial shikastlanish, yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasi va shilliq qavatning atrofiyasini chaqiradi. Bu model Kron kasalligining yallig‘lanish fazasini o‘rganish uchun muhimdir.

2-jadval. Morfometrik yallig‘lanish foizlari bo‘yicha tahlil

Lokalizatsiya	Yallig‘lanish darajasi (%)	Model xususiyatlari
Terminal ingichka ichak (L1)	50–55%	Granulomatoz yallig‘lanish, nekroz
Yo‘g‘on ichak (L2)	35–40%	Mukozal infiltratsiya, striktura (anatomik qisilishlar)lar
Ileokolon (L3)	20–25%	Aralash enterit va kolit
Yuqori gastro intestinal trakt (L4)	5–7%	Kam uchraydi, ammo immun tizimda rol o‘ynashi mumkin

Morfometrik yallig‘lanish foizlari bo‘yicha tahlilga ko‘ra, terminal ingichka ichak hududida yallig‘lanish darajasi 50–55% ni tashkil etib, ushbu jarayonda granulomatoz yallig‘lanish va nekroz kuzatiladi. Yo‘g‘on ichakda yallig‘lanish 35–40% oralig‘ida bo‘lib, bunda mukozal infiltratsiya va strikturalar (anatomik qisilishlar) shakllanishi kuzatiladi. Ileokolon hududida esa yallig‘lanish 20–25% ni tashkil etib, bu joyda enterit va kolit aralash shaklda uchraydi. Yuqori me‘da-ichak traktida yallig‘lanish kam uchraydi (5–7%), biroq u immun tizimga ta’sir qilishi mumkin (2-jadvalga qarang).

Fenotip bo‘yicha tahlilga ko‘ra, B1 (strikturaga ega bo‘lmagan) fenotip eng keng tarqalgan bo‘lib, yallig‘lanish darajasi 70–75% ni tashkil etadi va diffuz yallig‘lanish hamda infiltratsiya bilan tavsiflanadi. B2 (strikturalar) fenotipida yallig‘lanish 10–15% ni tashkil etib, fibroz va fibroblastik proliferatsiya kuzatiladi. B3 (penetratsion) fenotipi esa 12–15% holatlarda uchrab, ichak devorining nekrotik shikastlanishi bilan xarakterlanadi (3-jadvalga qarang).

3-jadval. Fenotip bo‘yicha taqsimot

Fenotip (B)	Yallig‘lanish darajasi (%)	Xususiyatlari
B1 (strikturaga ega bo‘lmagan)	70–75%	Diffuz yallig‘lanish, infiltratsiya
B2 (strikturalar)	10–15%	Fibroz va fibroblastik proliferatsiya
B3 (penetratsion)	12–15%	Ichak devorining nekrotik shikastlanishi

XULOSA. Sirka kislotali modelning ahamiyati shundan iboratki, kuchli yallig‘lanish chaqiradi: sirka kislotasi ichak devorida epitelial shikastlanish va immun hujayralarning infiltratsiyasiga sabab bo‘ladi. Bizning ishimizda **gistologik o‘zgarishlar kasallik bilan aynan o‘xshashligi aniqlanligi natijasida xulosa qilishimiz mumkinki**, Kron kasalligidagi granulomatoz va nekrotik jarayonlarni laboratoriya sharoitida modellashtirishga imkon mavjud. **Klinik tahlillar bilan solishtirish** Monreal tasnifi bo‘yicha fenotip va anatomik joylashuvni baholash uchun mos keladi. Sirka kislotali model Kron kasalligini o‘rganishda muhim eksperimental tizim hisoblanadi va bemorlarni tabaqalashtirish hamda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda ishlatilishi mumkin.

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Butun Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti hisobotlari.
<https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/inflammatory-bowel-disease>
2. Baumgart D. C., Sandborn W. J. Crohn's disease // The Lancet. – 2012. – T. 380. – №. 9853. – C. 1590-1603
3. Torres J. et al. Crohn's disease //The Lancet. – 2017. – T. 389. – №. – C. 1741-1755.
4. Hou J. K., El-Serag H., Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review //Official journal of the American College of Gastroenterology ACG. – 2009. – T. 104. – №. 8. – C. 2100-2109.
5. Loftus Jr E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences //Gastroenterology. – 2004. – T. 126. – №. 6. – C. 1504-1517.
6. Aamodt G. et al. Geographic distribution and ecological studies of inflammatory bowel disease in southeastern Norway in 1990–1993 //Inflammatory bowel diseases. – 2008. – T. 14. – №. 7. – C. 984-911
7. Declercq C. et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence //Inflammatory bowel diseases. – 2010. – T. 16. – №. 5. – C. 807-812.
8. Joossens M. et al. Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases //Inflammatory bowel diseases. – 2007. – T. 13. – №. 5. – C. 580-584.
9. Costello E. K. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time //science. – 2009. – T. 326. – №. 5960. – C. 1694-1697.
10. Turnbaugh P. J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – T. 107. – №. 16. – C. 7503-7508.

11. Zaripov B. et al. Kalamushlarda Eksperimental Kron Kasalligining Gistologik Xususiyatlari. – 2024.
12. Bernstein C. N., Wajda A., Blanchard J. F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study //Gastroenterology. – 2005. – T. 129. – №. 3. – C. 827-836.
13. Peyrin-Biroulet L. et al. The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2010. – T. 105. – №. 2. – C. 289-297.
14. Thia K. T. et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn’s disease in a population-based cohort //Gastroenterology. – 2010. – T. 139. – №. 4. – C. 1147-1155.
15. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. // Nature. – 2010. – Vol. 464, No. 7285. – P. 59–65.
16. Lesage S., Zouali H., Cézard J.P., Colombel J.F., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O’Morain C., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Chamaillard M., Thomas G., Hugot J.P., Frebourg T., Laurent-Puig P. CARD15/NOD2 mutatsiyalari Kron kasalligida. // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, No. 6. – P. 1523–1533.
17. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L. Reproducibility of experimental colitis in rats induced by intrarectal administration of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) and acetic acid. // Journal of Pharmacological Methods. – 1989. – Vol. 21(4). – P. 275–283.
18. Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M., Ohkusa T., Inagaki Y., Nakaya R. A novel method of inducing experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98(3). – P. 694–702.