

УДК 616.5-002

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-150-158

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА ПУТЕМ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛИГИРОВАНИЯ И ПУНКЦИИ СЛЕПОЙ КИШКИ (CLP-ПРОЦЕДУРА)

Е.Ю. Шаповалова<sup>1</sup>, Г.А. Демяшкин<sup>2</sup>, М.Ю. Маланичев<sup>1, 3</sup>,  
Д.А. Погосян<sup>1, 3</sup>, И.А. Зорин<sup>2</sup>, В.И. Щекин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,  
г. Симферополь, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup> Клиника пластической хирургии и косметологии «Фрау Клиник»,  
г. Москва, Россия

*В настоящий момент остро стоит проблема лечения сепсиса. Для изучения данных морфофункциональных изменений используют модели на животных, например модель экспериментального перитонита – лигирование и пункцию слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP). Однако исследований, касающихся описания перестроек внутренних органов, в частности морфологической картины кожного покрова, проведено явно недостаточно.*

*Цель исследования. Морфологическая оценка изменений внутренних органов мышей в условиях моделирования сепсиса.*

*Материалы и методы. У мышей (n=40) проводили лигирование и пункцию слепой кишки для формирования экспериментального перитонита (CLP) и тяжелого сепсиса. В контрольной группе (n=10) осуществляли «фиктивную» операцию – срединную лапаротомию с последующим послойным глухим ушиванием операционной раны.*

*Результаты. Во всех жизненно важных органах наблюдали нарушения, индуцированные CLP, особенно в печени (нарушение балочного строения печеночных долек с признаками баллонной дистрофии и зонами некроза, лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие синусоидов), почках (истончение висцерального листка капсулы Боумена–Шумлянского, сужение просвета приносящих артериол, баллонная дистрофия проксимальных и дистальных канальцев, повсеместное исчезновение щеточной каемки в нефроцитах) и селезенке (гиперплазия белой пульпы с наличием большого количества апоптотических лимфоцитов), а также отмечали признаки слабой воспалительной инфильтрации в коже.*

*Заключение. Обнаруженные в ходе исследования морфологические изменения соответствуют реакции исследуемых органов при сепсисе. Предложенный метод CLP для создания экспериментального перитонита можно использовать в качестве модели сепсиса.*

**Ключевые слова:** сепсис, cecal ligation and puncture (CLP), кожа, воспаление.

**Введение.** В настоящий момент остро стоит проблема лечения сепсиса. По современным представлениям сепсис является острой полиорганной недостаточностью, вызванной неадекватным ответом иммунной системы. Пусковым механизмом развития генерализованного воспаления является продолжение продукции медиаторов воспаления после элиминации первичного антигена, инициировавшего воспаление [1]. Несмотря на это, золотым стандартом в диагностике остается посев крови, который оказывается положительным лишь у 20 % пациентов, у которых выявлен сепсис.

Для более точного понимания патогенеза и патофизиологии процесса используются модели сепсиса на животных. В настоящее время применяется несколько основных методов моделирования тяжелой воспалительной реакции у животных: введение в организм эндотоксина, внедрение патогена в виде бактерии или вируса, намеренное повреждение одного из естественных защитных барьеров животных. Наиболее распространенной моделью экспериментального перитонита является лигирование и пункция слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP), однако эта модель не

лишена определенных недостатков. Во-первых, проблему может представлять формирование абсцессов, которые значительно уменьшают выживаемость. Во-вторых, существует большая вариативность выполнения модели, так как в каждом эксперименте может различаться место и диаметр прокола. В-третьих, CLP-модель не учитывает состояние пациента, в частности его возраст, иммунологический статус, особенности метаболизма, а также проводимую ему поддерживающую терапию [2, 10].

Таким образом, профилактика и лечение сепсиса требуют разработки и усовершенствования экспериментальной модели для понимания патоморфологических и молекулярно-биологических процессов, происходящих во внутренних органах.

**Цель исследования.** Морфологическая оценка изменений внутренних органов мышей в условиях моделирования сепсиса.

**Материалы и методы.** Экспериментальное морфологическое исследование проводили на базах Медицинской академии им. С.И. Георгиевского и Сеченовского университета.

*Модель животных для исследования in vivo.* В качестве моделей использовали самцов половозрелых черных мышей популяции C57BL/6 (30–35 г; 12 нед.). Животные содержались в виварии при 12-часовом световом дне, кондиционировании при температуре 23 °C и влажности 40–60 % на стандартном рационе питания с водой ad libitum. Мыши находились в пластиковых клетках с абсорбирующим слоем (рисовой шелухой), обеспечивающим гнездовой материал. На время эксперимента животные были размещены в клетках по две особи, чтобы исключить возможное влияние длительного одиночного содержания на поведение. Все манипуляции осуществляли согласно международным рекомендациям и руководствам по проведению медико-биологических исследований, уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS), Правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики».

*Протокол выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP):*

1. Мыши были поделены на две группы: животных 1-й группы (n=40) использовали для моделирования сепсиса; животным 2-й группы (контрольная; n=10) проводили «фиктивную» операцию – срединную лапаротомию с последующим послойным глухим ушиванием операционной раны.

2. Наркотизацию мышей выполняли изофлураном с использованием наркозного испарителя.

3. После бритья брюшка проводили антисептическую обработку операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина 0,5 %.

4. В асептических условиях выполняли срединную лапаротомию и проводили ревизию брюшной полости с мобилизацией слепой кишки.

5. Слепую кишку плотно перевязывали шовным материалом (6-0 PROLENE, 8680G; Ethicon) у ее основания, ниже илеоцекального угла. После этого делали прокол стенки дистального конца слепой кишки иглой 19-го калибра.

6. Производили отдавливание содержимого кишечника в брюшную полость через перфорацию. Далее слепую кишку возвращали на свое место в брюшную полость.

7. Рану послойно ушивали с использованием 6-0 шелковых нитей.

8. Мышей выводили из наркоза путем подкожного введения 1 мл подогретого 0,9 % раствора NaCl, используя иглу 25-го калибра.

9. Животных временно помещали под инфракрасную нагревательную лампу 150 W до полного восстановления от анестезии (от 30 мин до 1 ч).

10. Мышей продолжали кормить и поить в клетке.

11. Каждые 12 ч оценивали общее состояние и поведенческую реакцию животных.

Уже через 12 ч после операции у некоторых мышей (n=28) появлялись летаргичность, повышение температуры тела, диарея, недомогание, анурия, т.е. симптомы, соответствующие развитию сепсиса [3]. При развитии сепсиса, характеризующегося продолжительным болевым синдромом и долгой смертью, стоит

проводить эвтаназию, чтобы не подвергать экспериментальных животных страданиям.

*Выведение мышей из эксперимента.* Все животные 1-й группы скончались от развившегося сепсиса в течение 3–5 сут. Мышам контрольной группы проводили плановую эвтаназию путем усыпления эфиром на 5-е сут. Мышам обеих групп выполняли срединную лапаротомию для забора органов из брюшной полости. При этом оценивали массу органов-мишеней: абсолютную (в граммах) и относительную (в % по отношению к массе тела), а также их внешний вид, размеры, состояние паренхимы на разрезе.

*Морфологическое исследование.* Учитывая данные специализированной литературы [4], для подтверждения сепсиса на исследование были взяты следующие органы: печень, почки, селезенка, легкие, сердце, головной мозг и фрагмент кожи.

Фрагменты внутренних органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, забуференном по Лилли (при pH 7,2–7,4), заливали в парафин по стандартной методике. После депарафинизации и регидратации парафиновых срезов их окрашивали гематоксилином и эозином.

### Результаты

*Морфологическое исследование внутренних органов.* У животных при CLP-моделировании при вскрытии брюшной полости обнаружили большое скопление сливкообразного слизисто-гнойного экссудата – признак разлитого перитонита. При гистологическом исследовании толстой и тонкой кишок выявлены некрозы крипт и ворсинок, выраженная полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация и отек подслизистой, мышечной и серозной оболочек.

*Печень.* В печени мышей экспериментальной группы (масса  $\approx 1,5$  г; 4,29 % от массы животного) отмечали выраженные изменения гистоархитектоники: нарушение балочного строения печеночных долек с зонами некроза (кариолизис и цитолиз), наличие гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии, мононуклеарную лейкоцитарную инфильтрацию. Синусоиды и сосуды системы портальной вены были полнокровны (рис. 1). У мышей контрольной группы патологических измене-

ний не было (масса  $\approx 1,47$  г; 4,38 % от массы животного).

*Почки.* В паренхиме почек у животных 1-й группы (масса  $\approx 0,23$  г; 0,61 % от массы животного) были выявлены следующие изменения: истончение висцерального листка капсулы Боумена–Шумлянского, сужение просвета приносящих артериол, баллонная дистрофия проксимальных и дистальных канальцев, повсеместное исчезновение щеточной каемки в нефроцитах (рис. 1). В почках мышей 2-й группы патологических изменений выявлено не было (масса  $\approx 0,22$  г; 0,91 % от массы животного).

*Селезенка.* У животных в условиях CLP-модели обнаружена гиперплазия белой пульпы с наличием большого количества апоптотических лимфоцитов с уплотненными или фрагментированными ядрами (масса  $\approx 0,28$  г; 0,29 % от массы животного) (рис. 1). В контрольной группе изменения не выявлены (масса  $\approx 0,24$  г; 0,25 % от массы животного).

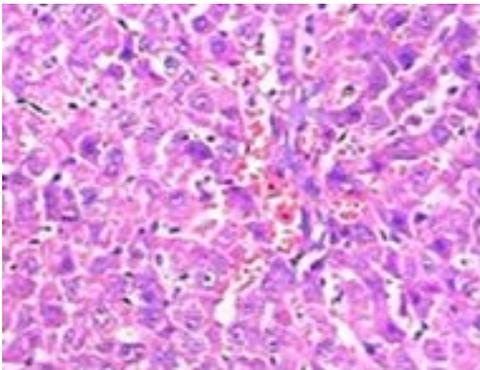
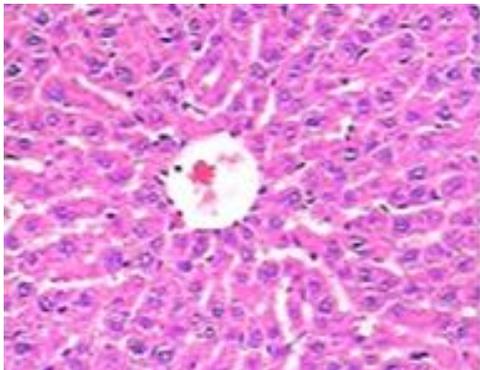
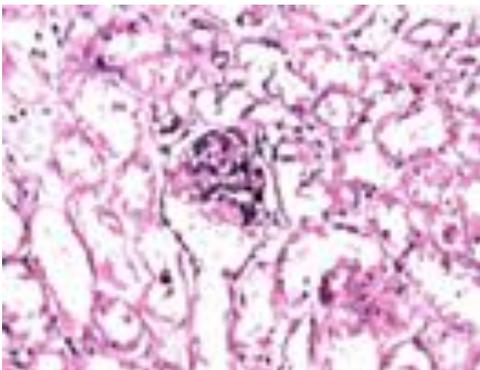
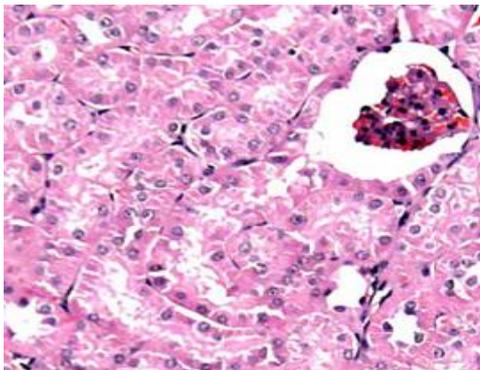
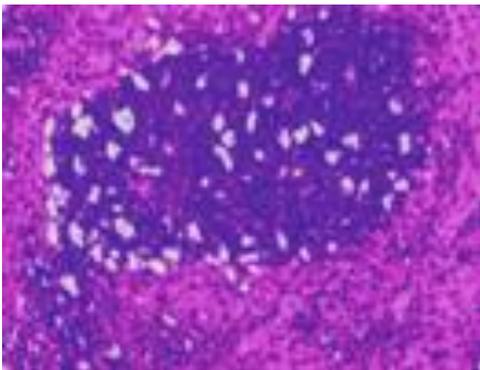
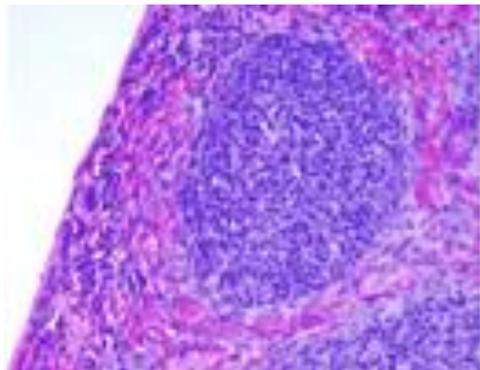
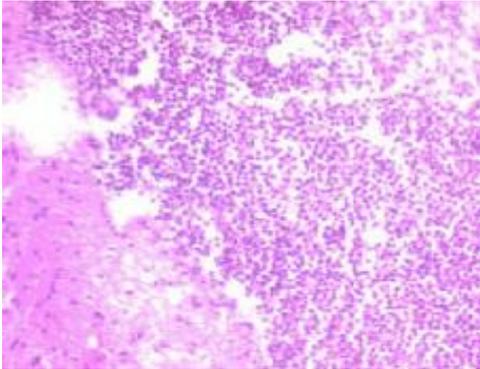
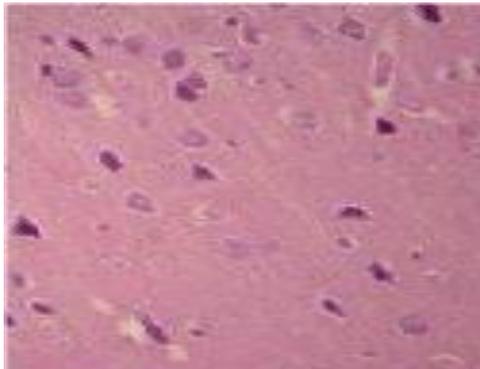
*Головной мозг.* В некоторых образцах экспериментальной группы (масса  $\approx 0,55$  г; 1,63 % от массы животного) ( $n=16$ ) визуализировали тромботические массы, частично обтурирующие просветы кровеносных сосудов (рис. 1). Головной мозг мышей контрольной группы не имел патологических изменений (масса  $\approx 0,45$  г; 1,33 % от массы животного).

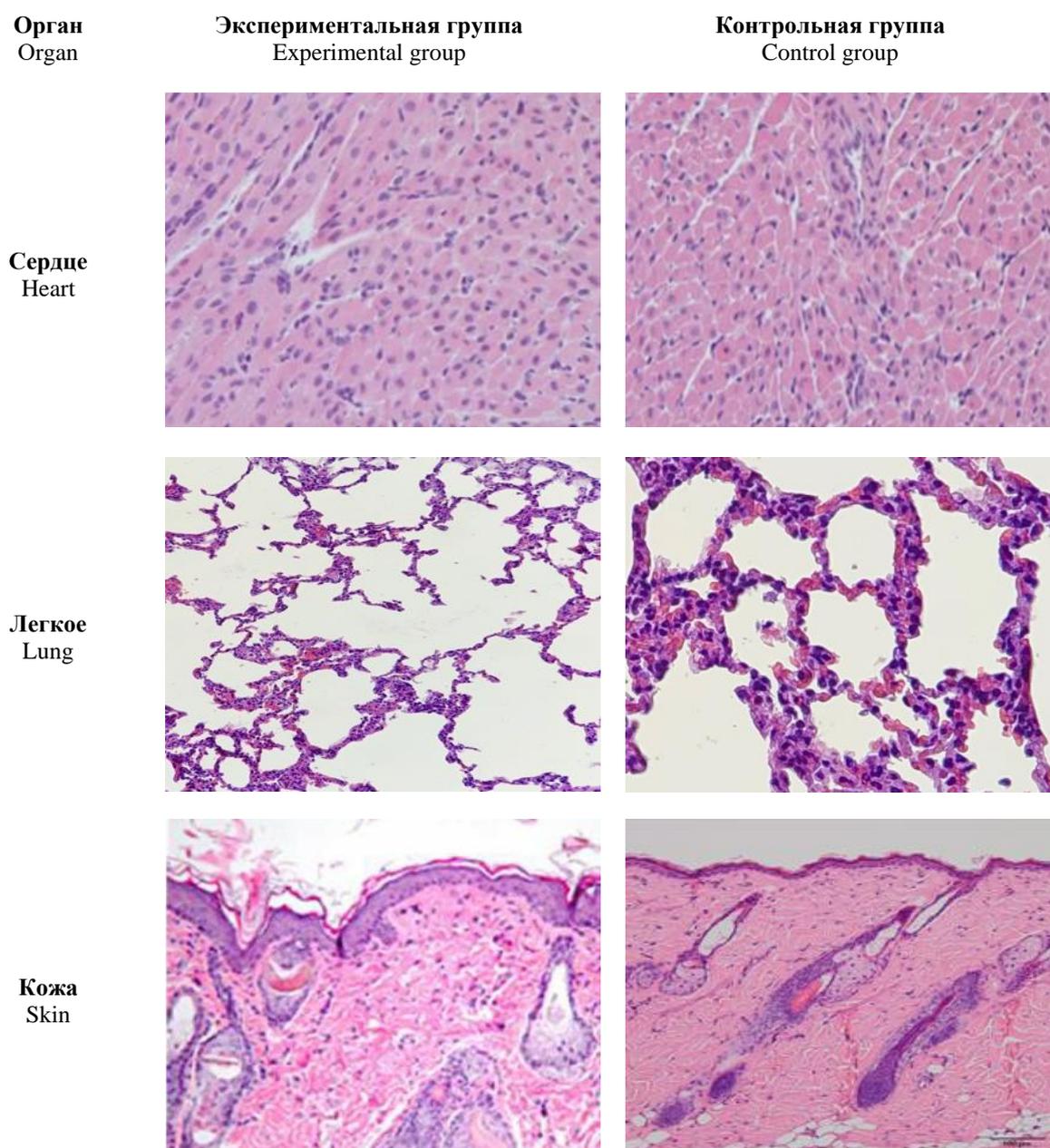
*Сердце.* У мышей экспериментальной группы (масса  $\approx 0,18$  г; 0,51 % от массы животного) вокруг единичных кардиомиоцитов обнаружили воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию (миокардит). Кроме того, отмечали признаки дистрофии клеток: вакуолизацию и дезорганизацию миофибрилл (рис. 1). У животных контрольной группы морфофункциональных нарушений не обнаружили (масса  $\approx 0,16$  г; 0,5 % от массы животного).

*Легкие.* Во всех исследуемых образцах мышей 1-й группы (масса  $\approx 0,21$  г; 0,6 % от массы животного) наблюдали эмфизематозную перестройку легочной паренхимы с дистрофическими изменениями альвеоцитов 1-го типа, деструкцией альвеол и бронхов мелкого калибра (рис. 1). У мышей контрольной группы признаков поражения легочной паренхимы вы выявили (масса  $\approx 0,20$  г; 0,6 % от массы животного).

*Кожа.* Во фрагментах кожи животных экспериментальной группы выявили слабую воспалительную инфильтрацию, преимуще-

ственно мононуклеарных лейкоцитов (рис. 1). В коже животных контрольной группы патологических изменений не обнаружили.

Орган Organ	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Печень Liver		
Почка Kidney		
Селезенка Spleen		
Головной мозг Brain		



**Рис. 1.** Морфологические изменения внутренних органов. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

**Fig. 1.** Morphological changes of internal organs (hematoxylin and eosin; magn.  $\times 200$ )

**Обсуждение.** Несмотря на имеющиеся данные специализированной научной литературы об использовании CLP-модели, изменения, происходящие во внутренних органах, описаны недостаточно, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Выявленный в ходе эксперимента гнойный перитонит, подтвержденный микроскопически, доказывает, что технически манипу-

ляция была выполнена правильно. Гнойный перитонит возник на фоне полимикробного воспаления, которое запустило каскад системных изменений во внутренних органах, в первую очередь – в жизненно важных.

Изменения в печени (нарушение гистоархитектоники), приводящие к застою крови и впоследствии к печеночной недостаточности, характерны для реакции при тяжелом сепсисе [5].

Особое внимание заслуживают изменения, происходящие в почках, которые наиболее быстро реагируют на септическое состояние. Нарушения фильтрации и реабсорбции в паренхиме почки препятствуют нормальной утилизации аммиака и токсичных метаболитов, а также приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Именно быстрое развитие почечной недостаточности влечет за собой скорое прогрессирование полиорганной недостаточности и гемодинамических нарушений [6].

Гиперплазия белой пульпы селезенки и образование апоптотических телец являются классическими признаками сепсиса [7].

Изменения, произошедшие в паренхиме легкого, не являются принципиальными для сепсиса. Выявленные эмфизематозные изменения в легких приводят к дыхательной недостаточности и нарушению поведенческих реакций мышей [8].

Изменения, наблюдаемые в других органах: миокардит, ДВС-синдром, активация пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, некрозы слизистой оболочки в толстой и тонкой кишке, – подтверждают экспериментальный генез данных патологических процессов.

Особым объектом нашего изучения явилась кожа, так как сведения о процессах, происходящих в этом органе при сепсисе, в существующей литературе единичны. Вовлечение кожи в патологический процесс в виде слабой воспалительной инфильтрации требует дальнейшего изучения.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что воспалительная реакция и после-

дующие изменения в органах отличаются в зависимости от локализации. Так, наиболее тяжелые изменения происходили в печени и почках. Данные органы наиболее активно снабжаются кровью. Согласно литературным данным индуктором воспаления в различных тканях является цитокиновый шторм [9]. В связи с тем что мыши не получали поддерживающую терапию и были выведены из эксперимента на раннем этапе, тяжелой полиорганной дисфункции не отмечалось.

Преимуществами модели экспериментального перитонита являются простота выполнения, наличие полиэтиологического полимикробного инфекционного очага, вовлечение в процесс собственных бактерий организма. Развитие генерализованного воспаления протекает по тем же стадиям, с формированием тех же метаболических и гемодинамических нарушений, что и при тяжелом сепсисе у человека. Скорость развития сепсиса может варьировать в зависимости от количества проколов, диаметра перфорации, удаленности от места лигирования. Наша вариация предлагает быстрое развитие воспаления – в течение 3–5 сут. Однако некоторые авторы отмечают, что при использовании поддерживающей терапии выживаемость может увеличиться до 1–2 нед. [10].

**Заключение.** Обнаруженные в ходе исследования морфологические изменения соответствуют реакции исследуемых органов при сепсисе.

Предложенный метод лигирования и пункции слепой кишки (CLP) для создания экспериментального перитонита можно использовать в качестве модели сепсиса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Nguyen H.B., Smith D.* Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 564–571.
2. *Dejager L., Pinheiro I., Dejonckheere E., Libert C.* Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology.* 2011; 19 (4): 198–208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
3. *Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T.* The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 67. DOI: 10.1186/1757-7241-17-67.

4. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
5. Zhu W., Bao R., Fan X. PD-L1 blockade attenuated sepsis-induced liver injury in a mouse cecal ligation and puncture model. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 361501. DOI: 10.1155/2013/361501.
6. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol*. 2012; 2 (2): 1303–1353. DOI: 10.1002/cphy.c110041.
7. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of Characteristics Associated With Acute Splenitis (Septic Spleen) as Markers of Systemic Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2001; 125 (7). DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0888:EOCAWA>2.0.CO;2.
8. Li J.L., Li G., Jing X.Z. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. *J. Int. Med. Res*. 2018; 46 (6): 2410–2422. DOI: 10.1177/0300060518764717.
9. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39: 517–528. URL: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> (дата обращения: 21.05.2020).
10. Gernot Schabbauer. Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2012; 9; Iss. 1: e17–e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

Поступила в редакцию 10.06.2020; принята 30.07.2020.

#### Авторский коллектив

**Шапалова Елена Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: shapovalova\_1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

**Демяшкин Григорий Александрович** – врач-патологоанатом, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Маланичев Михаил Юрьевич** – врач-хирург, соискатель кафедры гистологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: malani4ev@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-2739>.

**Погосян Давид Ашотович** – врач-хирург, соискатель кафедры гистологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: doctorpogosyan@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-0968>.

**Зорин Илья Алексеевич** – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: ilyazorin99@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>.

**Щекин Владимир Иванович** – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: dr.shchekin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

#### Образец цитирования

Шапалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Маланичев М.Ю., Погосян Д.А., Зорин И.А., Щекин В.И. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 3: 150–158. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-150-158.

## SIMULATION OF EXPERIMENTAL SEPSIS BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE (CLP)

E.Yu. Shapovalova<sup>1</sup>, G.A. Demyashkin<sup>2</sup>, M.Yu. Malanichev<sup>1,3</sup>,  
D.A. Pogosyan<sup>1,3</sup>, I.A. Zorin<sup>2</sup>, V.I. Shchekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Frau Klinik, Clinic for Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Currently, the problem of treating sepsis is acute. To study these morphological and functional changes, animal models are used, for example, a model of experimental peritonitis, cecal ligation and puncture (CLP). However, there is only insufficient research on the description of internal organ rearrangements, in particular, skin morphological picture.

The aim of the study was to assess of changes in mice internal organs in case of sepsis modeling.

**Materials and Methods.** The authors performed cecal ligation and puncture in mice (n=40) to form experimental peritonitis and severe sepsis. In the control group (n=10), a sham surgery was conducted: a midline laparotomy was followed by layer-by-layer deaf suturing of the surgical wound.

**Results.** The authors observed CLP-induced disorders in all vital organs, especially in the liver (violation of the beam structure of the hepatic lobules with signs of balloon dystrophy and necrosis areas, leukocyte infiltration, plethora of sinusoids), kidneys (thinning of the visceral layer of the Bowman's capsule, narrowing of the afferent arteriole lumen, balloon dystrophy of proximal and distal tubules, widespread disappearance of the brush border in nephrocytes) and the spleen (hyperplasia of the white pulp with a large number of apoptotic lymphocytes). Moreover, signs of mild inflammatory infiltration were observed in the skin.

**Conclusion.** The morphological changes found during the study corresponded to the reaction of the test organs in sepsis. The proposed CLP method for experimental peritonitis can be used as a sepsis model.

**Keywords:** sepsis, cecal ligation and puncture (CLP), skin, inflammation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

### References

1. Nguyen H.B., Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 564–571.
2. DeJager L., Pinheiro I., Dejonckheere E., Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology.* 2011; 19 (4): 198–208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
3. Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 67. DOI: 10.1186/1757-7241-17-67.
4. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
5. Zhu W., Bao R., Fan X. PD-L1 blockade attenuated sepsis-induced liver injury in a mouse cecal ligation and puncture model. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 361501. DOI: 10.1155/2013/361501.
6. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol.* 2012; 2 (2): 1303–1353. DOI: 10.1002/cphy.c110041.
7. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of Characteristics Associated With Acute Splenitis (Septic Spleen) as Markers of Systemic Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2001; 125 (7). DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0888:EOCAWA>2.0.CO;2.
8. Li J.L., Li G., Jing X.Z. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (6): 2410–2422. DOI: 10.1177/0300060518764717.

9. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 517–528. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> (accessed: 21/05/2020).
10. Gernot Schabbauer. Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2012; 9; Iss. 1: e17–e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

Received 10 June 2020; accepted 30 July 2020.

### Information about the authors

**Shapovalova Elena Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: [shapovalova\\_1@mail.ru](mailto:shapovalova_1@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

**Demyashkin Grigoriy Aleksandrovich**, Pathologist, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: [dr.dga@mail.ru](mailto:dr.dga@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

**Malanichev Mikhail Yur'evich**, Surgeon, Post-Graduate Student, Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: [malani4ev@icloud.com](mailto:malani4ev@icloud.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-2739>.

**Pogosyan David Ashotovich**, Surgeon, Post-Graduate Student, Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: [doctorpogosyan@gmail.com](mailto:doctorpogosyan@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-0968>.

**Zorin Il'ya Alekseevich**, Student, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: [ilyazorin99@yandex.ru](mailto:ilyazorin99@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>.

**Shchekin Vladimir Ivanovich**, Student, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: [dr.shchekin@mail.ru](mailto:dr.shchekin@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

### For citation

Shapovalova E.Yu., Demyashkin G.A., Malanichev M.Yu., Pogosyan D.A., Zorin I.A., Shchekin V.I. Modelirovanie eksperimental'nogo sepsisa putem vypolneniya ligirovaniya i punktsii slepoy kishki (CLP-protsedura) [Simulation of experimental sepsis by cecal ligation and puncture (CLP)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 3: 150–158. DOI: [10.34014/2227-1848-2020-3-150-158](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-3-150-158) (in Russian).