

СОВРЕМЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СЕПСИСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЫШЕЙ: ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ

© 2019 г. О. В. Старкина, Н. А. Илюкина, Ч. Л. Василев*

*E-mail: tchavdarv@gmail.com

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 12.03.2019

Сепсис изучается *in vivo* с использованием моделей на мышах. Золотым стандартом является модель, основанная на индукции перитонита с перевязкой слепой кишки и проколом. Также часто используется модель, основанная на введении липополисахарида. В настоящее время активно ведется обсуждение недостатков этих моделей и невозможность применения результатов, полученных на данных моделях, к септическим состояниям человека. О несостоятельности существующих моделей сепсиса было заявлено в публикации Ж.-М. Кавайона «New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» [1]. В своем обзоре автор поставил под сомнение актуальность используемых экспериментальных моделей, однако не упомянул модель, предложенную Фальком Гоннертом и соавторами в статье «Characteristics of Clinical Sepsis Reflected in a Reliable and Reproducible Rodent Sepsis Model». В данном обзоре пойдет речь о преимуществах данной модели сепсиса перед моделями, использованными ранее.

Ключевые слова: иммунология, сепсис, экспериментальная модель сепсиса

DOI: 10.31857/S102872210006976-8

Адрес: 603950, Н. Новгород, проспект Гагарина, 23, ИББМ ФГАОУ ВО ННГУ им. Н. И. Лобачевского, кафедра нейротехнологий, Старкина О. В.

E-mail: tchavdarv@gmail.com

Авторы:

Старкина О. В., м.н.с. кафедры нейротехнологий ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия;

Илюкина Н. А., студент ИББМ ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия;

Василев Ч. Л., с.н.с. кафедры нейротехнологий ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия.

Сепсис вызывает больше смертей, чем рак предстательной железы, рак молочной железы и ВИЧ/СПИД вместе взятые. В глобальном масштабе ежегодно регистрируется 20–30 миллионов случаев сепсиса. Эксперты в этой области считают, что сепсис фактически отвечает за большую часть смертности, связанной с ВИЧ/СПИДом, малярией, пневмонией и другими инфекциями [2]. В связи с этим особую важность в изучении заболевания и поиске путей лечения играет моделирование процесса с использованием лабораторных животных. На сегодняшний

день по ряду причин (низкая стоимость, малые размеры, высокая скорость размножения) мыши наиболее часто используются в лабораториях в качестве экспериментальных животных. В рамках модели сепсиса следует учитывать устойчивость мышей к возбудителям инфекции. В связи с этим важно правильно рассчитывать бактериальную нагрузку для эксперимента. Немаловажно знать, что не все линии мышей одинаково восприимчивы к возбудителям болезни. Кроме того, самцы и самки мышей имеют разную чувствительность к инфекциям. Также на устойчивость к инфекциям влияет возраст особи: молодые мыши более устойчивы к летальным дозам заражения [3].

Перейдем к основным лабораторным моделям для изучения сепсиса.

1. *Модель сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP)*. Модель предложена в 1979 году Иршадом Чаудри. Данная модель имитирует перитонит с ишемией тканей. Ограничения: – плохая воспроизводимость эксперимента (масштаб зара-

жения трудно контролировать); – бактериальный состав кишечника грызуна и технические особенности проведения методики влияют на прогрессирование сепсиса и смертность [4]; – CLP больше напоминает внутрибрюшное образование ограниченного абсцесса, чем диффузный перитонит.

2. *Модель in vivo с введением липополисахарида (LPS)*. Широко используется для изучения патофизиологии сепсиса, проста в исполнении, хорошо воспроизводима. Ограничения: – не отражает сложности процесса сепсиса у человека; – невозможность переноса результатов на человека (чувствительность мыши и человека к липополисахариду отличаются).

3. *Модель сепсиса, основанная на внутрибрюшинном введении фекальной суспензии*. Данная модель предложена Фальком Гоннертоном и соавторами и подробно изложена в их статье [5]. Фекальная суспензия (смесь образцов от трех здоровых доноров), используемая в этой модели, содержит большое разнообразие различных микроорганизмов. Инъекция фекальной суспензией ведет к диффузному перитониту, сопровождающемуся системным воспалением. Измерение биохимических маркеров позволило подтвердить, что реакция сопровождается нарушениями в функционировании органов. Дисфункция печени считается критическим событием в ходе сепсиса человека [6]. Преимущество данной модели – возможность вызвать сепсис различной степени тяжести, путем изменения количества вводимой фекальной суспензии или изменения схемы лечения. Еще одним важным преимуществом данной модели является простота метода. Процедура приготовления фекальной суспензии, а также самой инъекции может быть выполнена стандартизированным способом, с минимальным количеством переменных, влияющих на результат. Показатели выживаемости могут быть изменены при помощи лечения антибиотиками. Физиологические и воспалительные изменения при этих условиях в вышеуказанной статье исследованы не были. Воспроизводимость является обязательным требованием для любой

экспериментальной модели. Авторы данной модели проверяли ее воспроизводимость в рамках лаборатории в течение 16 месяцев с использованием аликвот, взятых из одной порции замороженного фекального биоматериала. Бактерии могут сохраняться в течение нескольких лет при хранении при -80°C [7]. Однако микробиологический анализ, проведенный через 3 года после первоначального анализа, показал, что количество КОЕ бактерий существенно снизилось, хотя смертность в результате инъекций оставалась на том же уровне. В заключении хочется еще раз отметить, что описанная модель индукции сепсиса при помощи внутрибрюшинного введения фекальной суспензии имеет ряд ключевых преимуществ, что делает ее альтернативой другим существующим моделям сепсиса на мышах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Jean-Marc Cavaillon*. New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» (Review), *General Reanimatology*, 2018, 14; 3.
2. *Jean-Louis Vincent*. Increasing awareness of sepsis: World Sepsis Day, *Critical Care*. 2012, 16:152.
3. *Gingles N. A., Alexander J. E., Kadioglu A., Andrew P. W., Kerr A., Mitchell T. J., Hopes E., Denny P., Brown S., Jones H. B., Little S., Booth G. C., McPheat W. L.* Role of genetic resistance in invasive pneumococcal infection: identification and study of susceptibility and resistance in inbred mouse strains. *Infect. Immun.* 2001, 69 (1): 426–34.
4. *Angele M. K., Pratschke S., Hubbard W. J., Chaudry I. H.* Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014, 1; 5(1):12–9.
5. *Falk A. Gonnert M. D., Peter Recknagel, Madlen Seidel, Nayla Jbeily, M. S., Katja Dahlke, Clemens L. Bockmeyer, M. D., Johannes Winning, M. D., Wolfgang Losche, M. D., Ralf A. Claus and Michael Bauer, M. D.* Characteristics of Clinical Sepsis Reflected in a Reliable and Reproducible Rodent Sepsis Model, *Journal of Surgical Research*. 2011, 170, 123.
6. *Dyson A., Singer M.* Animal models of sepsis: Why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? *Crit Care Med*. 2009, 37(1 Suppl):30–7.
7. *Dan M., Richardson J., Miliotis M. D., Koornhof H. J.* Comparison of preservation media and freezing conditions for storage of specimens of feces, *J Med Microbiol*. 1989, 28(2):151–4.

EXPERIMENTAL MICE SEPSIS MODELS: ADVANTAGES AND PITFALLS

© 2019 O. V. Starkina, N. A. Ilyukina, T. L. Vassilev*

*E-mail: tchavdarv@gmail.com

Lobachevsky State University of Nizhniy Novgorod, Nizhniy Novgorod, Russia

Received: 28.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

Sepsis is studied *in vivo* by using experimental mice models. The golden standard is the model which utilizes peritonitis induction by cecal ligation and puncture. Lipopolysaccharide injection is often used for induction of septic process as well. Currently, the researches discuss disadvantages of these models and poor modeling capability of mice sepsis compared to septic processes which take place in humans. The throughout discussion is present in the article by Cavaillon J. M. “New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models Do Not Work” [1]. In this review the author questioned the sepsis animal models used nowadays, but he didn’t mentioned the experimental model described by Gonnert F. A. et al. in their work «Characteristics of Clinical Sepsis Reflected in a Reliable and Reproducible Rodent Sepsis Model». Our review briefly discusses the advantages of this model compared to the other animal sepsis models.

Key words: sepsis, sepsis experimental models

Авторы:

Starkina O. V., junior scientist, Neurotechnologies Department Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhniy Novgorod, Russia; Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhniy Novgorod, Russia;

Ilyukina N. A., student, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhniy Novgorod, Russia;

Vassilev T. L., ✉ senior scientist, Neurotechnologies Department Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhniy Novgorod, Russia. **E-mail:** tchavdarv@gmail.com