

DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.44.7>

АПРОБАЦИЯ МОДЕЛИ ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗВАННЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРНЫМИ  
ИНФЕКЦИЯМИ У МОНОГАСТРИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Научная статья

Попова О.С.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (alef\_z[at]mail.ru)

**Аннотация**

Различные *Helicobacter* spp могут колонизировать различные области пищеварительного тракта, включая холедох, желчный пузырь, внутривенные желчные протоки и печень. Несмотря на большое количество рекомендаций по ведению пациентов с заболеванием хеликобактериоз, охватить все виды рода *Helicobacter* для разных видов животных представляется крайне затруднительным. Также необходимо учитывать, что некоторые виды хеликобактерий не чувствительны к желчи, существует вероятность включения в патологический процесс и гепатобилиарную систему. Согласно проведенному анализу фармацевтического рынка, на данное время нет противоязвенных лекарственных средств для ветеринарного назначения. При этом для фармскрининга этой группы отсутствуют и модели экспериментов по созданию аналогичных интоксикаций, вызванных хеликобактериальной инфекцией.

Целью нашего исследования была разработка токсикантов и сравнение двух патологических состояний инфекционного и неинфекционного характера, для оценки их релевантности. Для индуцирования гепатотоксичных состояний у лабораторных крыс использовались промышленные вещества разных химических групп: фталевый ангидрид, этилендиамин и хлороформ. На основании проведенного эксперимента, согласно гистологическим исследованиям, выбранные нами токсиканты можно рекомендовать для создания эндогенной интоксикации, сходной с хеликобактериозной.

**Ключевые слова:** хеликобактериоз, гепатоз, токсины, коррекция гепатопатий.

APPROBATION OF A MODEL OF HEPATOTOXIC EFFECTS INDUCED BY HELICOBACTER INFECTIONS IN  
MONOGASTRIC ANIMALS

Research article

Popova O.S.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

\* Corresponding author (alef\_z[at]mail.ru)

**Abstract**

Different *Helicobacter* spp can colonize different areas of the digestive tract, including the choledochium, gallbladder, intrahepatic bile ducts and liver. Despite the large number of recommendations for the management of patients with Helicobacteriosis, it is extremely difficult to cover all species of the genus *Helicobacter* for different animal species. It is also necessary to take into account that some *Helicobacter* species are not sensitive to bile, there is a possibility of including the hepatobiliary system in the pathological process. According to the analysis of the pharmaceutical market, there are currently no anti-ulcer drugs for veterinary use. At the same time, for pharoscreening of this group, there are also no models of experiments to create similar intoxications caused by *Helicobacter* infection.

The aim of our study was to develop toxicants and compare two pathological conditions of infectious and non-infectious character, in order to evaluate their relevance. Industrial substances of different chemical groups were used to induce hepatotoxic conditions in laboratory rats: phthalic anhydride, ethylenediamine and chloroform. On the basis of the conducted experiment, according to histological studies, the toxicants chosen by us can be recommended for creating endogenous intoxication similar to Helicobacteriosis.

**Keywords:** Helicobacteriosis, hepatitis, toxins, correction of hepatopathies.

**Введение**

Общезвестно, что хеликобактериоз – это инфекционное заболевание, при котором поражается желудок или двенадцатиперстная кишка в виде воспаления и язвенного дефекта в слизистой оболочке. Однако очень часто у инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболевания [1]. Данное заболевание встречается во всех регионах Российской Федерации, актуальной оно остается и в г. Санкт-Петербург. При этом отмечается тенденция к увеличению резистентности к специфическим препаратам для эрадикации *H. pylori* [2].

Клинический риск инфекции *H. pylori* тесно связан с вирулентностью штаммов, генетическими полиморфизмами хозяина и факторами окружающей среды, например, кормлением. Существует множество обзоров и клинических рекомендаций по *H. pylori* у человека и животных [3], [4], [5]. Поскольку эта область знания быстро меняется, существует необходимость в периодическом обновлении и пересмотре этих нормативно-правовых документов. Кроме того, в практических рекомендациях очень сложно обеспечить актуальность для широкого круга популяций бактерии,

с различными спектрами заболевания и зачастую с совершенно разными лекарственными средствами для борьбы с ним.

Так, согласно литературным источникам, желудок собак и кошек может быть колонизирован несколькими видами хеликобактерий, но их патогенная значимость для этих животных, вероятно, невелика. *Helicobacter suis*, а также несколько видов хеликобактерий желудка собак и кошек также могут быть источниками заражения человека, приводя к таким заболеваниям как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и низкодифференцированной лимфоме лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой. Эти возбудители могут передаваться людям, скорее всего, при прямом или косвенном контакте с собаками, кошками и свиньями [6]. При этом у части инфицированных животных отсутствуют признаки язвенной болезни или рака желудка. В последние годы в ряде исследований была выявлена значимая связь между инфекцией *H. pylori* и экстрагастроуденальными заболеваниями, а именно воспалительными заболеваниями кишечника, а также метаболическими, сердечно-сосудистыми, нейродегенеративными [8], гепатобилиарными [9], [10], [11], [12], [13] и аутоиммунными нарушениями [14]. Это объясняется многообразием видов (25 видов бактерий рода *Helicobacter*), где по крайней мере 4 вида могут колонизировать не только желудок, но и гепатобилиарный тракт [15], [16], [17].

Несмотря на вышеперечисленное, и большую изученность в литературе данной темы, на фармацевтическом рынке отсутствуют потивоязвенные ветеринарные лекарственные средства. На практике ветеринарные врачи могут использовать препарат висмута трикалия дицитрат, который зарегистрирован для медицинских целей. Таким образом, принимая во внимание отсутствие специфических ветеринарных лекарственных средств и методов их оценки для эрадикации хеликобактера, нами была разработана модель по созданию сходной эндогенной интоксикации с хеликобактериозным токсикозом.

Целью исследования была разработка токсикантов и сравнение двух патологических состояний инфекционного и неинфекционного характера, для оценки их релевантности.

### Методы и принципы исследования

Исследования проводили в виварии кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ. Для эксперимента были использованы лабораторные крысы питомника «Рапполово», крысы породы *Wistar*, вес 200-210г. Количество животных обоего пола в одной группе составило 10 шт. По данным анализа токсикологических баз были выбраны наиболее оптимальные токсиканты для лабораторных животных. Для индуцирования гепатотоксичных состояний использовались промышленные вещества разных химических групп: фталевый ангидрид, этилендиамин и хлороформ. Фталевый ангидрид – бесцветное твердое вещество является важным промышленным химическим веществом, который является мощным сенсибилизатором кожи и дыхательных путей. Все вышеперечисленные токсиканты задавались в дозировках для одновременной индукции гепатотоксичных состояний [19], [20], [21]. Все животные перед началом исследования были карантинированы, проведен клинический осмотр, с использованием системы «Физиобелт».

Исследования были проведены в соответствии принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, правилами надлежащей лабораторной и клинической (GLP и GCP) практики, а также требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях [18]. Дизайн исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

### Основные результаты

Лабораторные животные были разделены на 3 группы согласно выбранными токсикантами. В каждой группе по 10 животных. Выбор одновременной дозы для перорального введения, через желудочный зонд брали согласно технической документации каждого промышленного токсиканта. Первой группе вводили фталевый ангидрид, второй группе этилендиамин и третьей группе хлороформ.

Через сутки животных подвергали эвтаназии и отбирали материал для гистологического исследования.

Все вышеперечисленные токсиканты задавались в дозировках для одномоментной (в течение суток) индукции гепатотоксичных состояний.

Основным критерием успешности проведенной индукции являлись следующие гистологические признаки: балочно-радиарное строение печени нарушено, наблюдается перивенулярный склероз (от слабо выраженного до выраженного циркулярного разрастания фиброзной ткани вокруг центральной вены). Большая часть гепатоцитов подверглась мелко-, средне- и крупнокапельной жировой дистрофии. В строме долек присутствуют очаги полиморфноклеточной инфильтрации (лимфогистиоцитарная инфильтрация + сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты). Выраженное венозно-капиллярное полнокровие сосудов печени, неравномерное расширение (отёк) перисинусоидальных пространств Диссе, варьирующее от слабого до выраженного. В цитоплазме гепатоцитов присутствуют гиалиноподобные включения (тельца Мэллори). Портальные тракты с фиброзом, расширены, с лимфоидной инфильтрацией. Междольковые желчные протоки печени имеют различный диаметр. В желчных протоках наблюдается холестаз. Гистологическая картина строения печени характерна для выраженного токсического гепатита.

### Обсуждение

Воздействие хеликобактеров на организм человека и животных многогранен. Так, встречаются в литературных источниках данные, что *Helicobacter pylori* может быть вовлечен в стойкие неврологические нарушения, способствуя высвобождению вовлеченных провоспалительных и вазоактивных веществ, а также может проникать в мозг через орально-назально-обонятельный путь или через инфицированные циркулирующие моноциты из-за дефектной

аутофагии путем нарушения гематоэнцефалического барьера; продуцируют активные метаболиты кислорода и даже влияют на процесс апоптоза, приводящий к нейродегенерации.

Также выделены 4 вида бактерий, которые устойчивы к желчи, и это значит, что они могут свободно циркулировать и в гепатобилиарной системе. Таким образом, создание оптимальной коррекции, которая захватывала бы широкий спектр воздействия бактерии на макроорганизм, необходим. Для апробации всех корректирующих средств существует необходимость создания биомодели, на которой можно было бы проверить не только схему, но и эффективность препаратов.

### Заключение

На основании проведенного эксперимента, по разработке и оценке релевантности разных дизайнов, на основании гистологических исследований, наиболее оптимальными являются фталевый ангидрид, этилендиамин и хлороформ, в дозировках для единовременной индукции гепатотоксичных состояний. Поданы заявки на патент на способы индуцирования с использованием вышеуказанных токсикантов (2024104544, 2024104541, 2024104543).

Выбранные нами токсиканты можно рекомендовать для создания эндогенной интоксикации, сходной с хеликобактериозной.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала  
DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.44.7.1>

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community  
DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.44.7.1>

### Список литературы / References

1. Литусов Н.В. Хеликобактерии / Н.В. Литусов. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. — 17 с.
2. Неумоина М.В. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции / М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2020. — №2. — URL: <https://clck.ru/39jkd> (дата обращения: 12.03.2024).
3. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2022. — № 32(6). — P. 72-93. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
4. Hooi J.K.Y. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng et al. // *Gastroenterology*. — 2017. — № 153(2). — P. 420-429
5. Katelaris P. Global practical recommendations for the development of *Helicobacter pylori* / P. Katelaris, R. Hunt, F. Bazzoli et al. — 2021. — P. 40.
6. Тайе Э. Виды желудочных хеликобактер, ассоциированные с собаками, кошками и свиньями: значение для здоровья населения и животных / Э. Тайе, К. Кьерс, И. Аморм [и др.] // Ветеринарные рекомендации. — 2022. — № 53. — С. 42. — DOI: 10.1186/s13567-022-01059-4
7. Ali I. Association between ulcerative colitis and *Helicobacter pylori* infection: A case-control study / I. Ali et al. // *Heliyon*. — 2022. — Vol. 8. — № 2.
8. Лунегов А.М. Лекарственные средства, с преимущественным действием на центральную нервную систему / А.М. Лунегов, Н.Л. Андреева, В.А. Барышев [и др.] — Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2020. — 55 с.
9. Андреева Н.Л. Влияние Гепатона на ректальную температуру и длительность гексеналового сна / Н.Л. Андреева, В.С. Понамарев, М.С. Голодяева // Международный вестник ветеринарии. — 2019. — № 3. — С. 44-47
10. Понамарев В.С. Биохимические показатели крови экспериментальных животных при лечении препаратом "Гепатон" и препаратами сравнения токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном / В.С. Понамарев, Н.Л. Андреева, Е.С. Королева [и др.] // Биотехнология: взгляд в будущее, Ставрополь, 16 апреля 2020 года. — Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. — С. 19-21.
11. Понамарев В.С. Влияние препарата с гепатопротекторной активностью "Гепатон" на показатели периферической крови лабораторных животных / В.С. Понамарев // Международный вестник ветеринарии. — 2020. — № 2. — С. 116-121. — DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.116.
12. Понамарев В.С. Исследование острой токсичности гепатопротектора "ГЕПАТОН" на грызунах / В.С. Понамарев, Н.Л. Андреева, М.С. Голодяева // Международный вестник ветеринарии. — 2019. — № 4. — С. 81-85
13. Кострова А.В. Некоторые аспекты проверки безопасности гепатопротектора на растительной основе / А.В. Кострова, В.С. Понамарев // XXII Всероссийская научно-практическая конференция Нижневартковского государственного университета: Материалы конференции, Нижневартовск, 06—07 апреля 2020 года / Науч. ред. Д.А. Погонишев. — Нижневартовск: Нижневартковский государственный университет, 2020. — С. 25-28.
14. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen et al. // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 755-763

15. Lin T.T. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples / T.T. Lin, C.T. Yeh, C.S. Wu et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2214-2219
16. Nilsson H.O. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma / H.O. Nilsson, R. Mulchandani, K.G. Tranberg et al. // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 323-324
17. Nilsson I. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease / I. Nilsson, S. Lindgren, S. Eriksson et al. // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 410-414
18. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). — URL: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (дата обращения: 27.10.2023).
19. Паспорт безопасности №7905: трихлорметан / Хлороформ D1 with TMS (0,03 vol.%) 99,8 Atom%D: дата пересмотра 22.04.2022. В соответствии с ГОСТ 30333-2007. — 17 с. — URL: <https://goo.su/U1Y8RY> (дата обращения: 29.11.2023)
20. Паспорт безопасности №4218: Этилендиамин ≥99,5 %, для синтеза: дата пересмотра 04.01.2022. В соответствии с ГОСТ 30333-2007. — 18 с. — URL: <https://goo.su/WJgZ> (дата обращения: 29.11.2023)
21. Паспорт безопасности №3544: Фталевый ангидрид ≥98 %, для синтеза: дата пересмотра 01.08.2022. В соответствии с ГОСТ 30333-2007. — 16 с. — URL: <https://goo.su/9lkT9h> (дата обращения: 29.11.2023)
22. Поздеева А.О. Хеликобактеры в заболеваниях гепатобилиарной системы человека / А.О. Поздеева, О.К. Поздеев, Ю.В. Валева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* — 2016. — № 6. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25802> (дата обращения: 12.03.2024)
23. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. — URL: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (дата обращения: 27.10.2023).

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Litusov N.V. *Helikobakterii [Helicobacteria]* / N.V. Litusov. — Yekaterinburg: Publishing House USMU, 2017. — 17 p. [in Russian]
2. Neumoina M.V. Problema rezistentnosti *Helicobacter pylori* k antibakterial'nym preparatam kak faktor riska progressirovaniya infekcii [The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial drugs as a risk factor for the progression of infection] / M.V. Neumoina, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina [et al.] // *Analiz riska zdorov'ju [Health risk analysis]*. — 2020. — №2. — URL: <https://clck.ru/39jkdi> (accessed: 12.03.2024). [in Russian]
3. Ivashkin V.T. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoy asociacii, Nauchnogo soobshhestva po sodejstviju klinicheskomu izucheniju mikrobioma cheloveka, Rossijskogo obshhestva profilaktiki neinfekcionnyh zabolevanij, Mezhdunarodnoj asociacii po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii po diagnostike i lecheniju *H. pylori* u vzroslyh [Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, Scientific Community for Promotion of Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for Prevention of Non-Infectious Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy on Diagnosis and Treatment of *H. pylori* in Adults] / V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, I.V. Maev [et al.] // *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. — 2022. — № 32(6). — P. 72-93. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93. [in Russian]
4. Hooi J.K.Y. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng et al. // *Gastroenterology.* — 2017. — № 153(2). — P. 420-429
5. Katelaris P. Global practical recommendations for the development of *Helicobacter pylori* / P. Katelaris, R. Hunt, F. Bazzoli et al. — 2021. — P. 40.
6. Taje Je. Vidy zheludochnyh helikobakter, associirovannye s sobakami, koskami i svin'jami: znachenie dlja zdorov'ja naselenija i zhivotnyh [*Helicobacter gastricum* species associated with dogs, cats and pigs: significance for public and animal health] / Je. Taje, K. K'ers, I. Amorim [et al.] // *Veterinarnye rekomendacii [Veterinary guidelines]*. — 2022. — № 53. — P. 42. — DOI: 10.1186/s13567-022-01059-4 [in Russian]
7. Ali I. Association between ulcerative colitis and *Helicobacter pylori* infection: A case-control study / I. Ali et al. // *Heliyon.* — 2022. — Vol. 8. — № 2.
8. Lunegov A.M. Lekarstvennye sredstva, s preimushhestvennym dejstviem na central'nuju nervnuju sistemu [Drugs with a preferential effect on the central nervous system] / A.M. Lunegov, N.L. Andreeva, V.A. Baryshev [et al.] — St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2020. — 55 p. [in Russian]
9. Andreeva N.L. Vlijanie Gepatona na rektal'nuju temperaturu i dlitel'nost' geksenalovogo sna [The effect of Hepaton on rectal temperature and duration of hexenal sleep] / N.L. Andreeva, V.S. Ponamarev, M.S. Golodjaeva // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii [International Veterinary Bulletin]*. — 2019. — № 3. — P. 44-47 [in Russian]
10. Ponamarev V.S. Biohimicheskie pokazateli krovi jeksperimental'nyh zhivotnyh pri lechenii preparatom "Gepaton" i preparatami sravnjenija toksicheskogo porazhenija pečeni, vyzvannogo dihlorjetanom [Biochemical parameters of blood of experimental animals during treatment with the drug "Hepaton" and comparison drugs of toxic liver injury caused by dichloroethane] / V.S. Ponamarev, N.L. Andreeva, E.S. Koroleva [et al.] // *Biotehnologija: vzgljad v budushhee, Stavropol', 16 aprlja 2020 goda [Biotechnology: a look into the future, Stavropol', 16 April 2020.]*. — Stavropol: Stavropol State Medical University, 2020. — P. 19-21. [in Russian]
11. Ponamarev V.S. Vlijanie preparata s gepatoprotektojnoj aktivnost'ju "Gepaton" na pokazateli perifericheskoj krovi laboratornyh zhivotnyh [Effect of the drug with hepatoprotective activity "Hepaton" on the peripheral blood parameters of laboratory animals] / V.S. Ponamarev // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii [International Veterinary Bulletin]*. — 2020. — № 2. — P. 116-121. — DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.116. [in Russian]

12. Ponamarev V.S. Issledovanie ostroj toksichnosti gepatoprotektora "GEPATON" na gryzunah [A study of acute toxicity of hepatoprotector "HEPATON" on rodents] / V.S. Ponamarev, N.L. Andreeva, M.S. Golodjaeva // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Veterinary Bulletin]. — 2019. — № 4. — P. 81-85 [in Russian]
13. Kostrova A.V. Nekotorye aspekty proverki bezopasnosti gepatoprotektora na rastitel'noj osnove [Some aspects of testing the safety of plant-based hepatoprotector] / A.V. Kostrova, V.S. Ponamarev // XXII Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija Nizhneartovskogo gosudarstvennogo universiteta: Materialy konferencii, Nizhneartovsk, 06-07 aprelja 2020 goda [XXII All-Russian Scientific and Practical Conference of Nizhneartovsk State University: Proceedings of the Conference, Nizhneartovsk, 06-07 April 2020] / *Scien. ed. D.A. Pogonyshv.* — Nizhneartovsk: Nizhneartovsk State University, 2020. — P. 25-28. [in Russian]
14. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen et al. // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 755-763
15. Lin T.T. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples / T.T. Lin, C.T. Yeh, C.S. Wu et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2214-2219
16. Nilsson H.O. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma / H.O. Nilsson, R. Mulchandani, K.G. Tranberg et al. // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 323-324
17. Nilsson I. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease / I. Nilsson, S. Lindgren, S. Eriksson et al. // *Gut*. — 2000. — Vol. 46. — P. 410-414
18. Evropejskaja Konvencija o zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah (Strasburg, 18 marta 1986 g) [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18 March 1986)]. — URL: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (accessed: 27.10.2023). [in Russian]
19. Pasport bezopasnosti №7905: trihlormetan / Hloroform D1 with TMS (0,03 vol.%) 99,8 Atom%D: data peresmotra 22.04.2022 [Safety data sheet No. 7905: Trichloromethane / Chloroform D1 with TMS (0,03 vol.%) 99,8 Atom%D: revision date 22.04.2022]. In accordance with GOST 30333-2007. — 17 p. — URL: <https://goo.su/U1Y8RY> (accessed: 29.11.2023) [in Russian]
20. Pasport bezopasnosti №4218: Jetilendiamin ≥99,5 %, dlja sinteza: data peresmotra 04.01.2022 [Safety Data Sheet No. 4218: Ethylenediamine ≥99.5 %, for synthesis: revision date 04.01.2022]. In accordance with GOST 30333-2007. — 18 p. — URL: <https://goo.su/WJgZ> (accessed: 29.11.2023) [in Russian]
21. Pasport bezopasnosti №3544: Ftalevyj angidrid ≥98 %, dlja sinteza: data peresmotra 01.08.2022 [Safety Data Sheet No. 3544: Phthalic anhydride ≥98 %, for synthesis: revision date 01.08.2022]. In accordance with GOST 30333-2007. — 16 p. — URL: <https://goo.su/9lkT9h> (accessed: 29.11.2023) [in Russian]
22. Pozdeeva A.O. Helikobaktery v zabelevanijah gepatobiliarnoj sistemy cheloveka [Helicobacter in diseases of the human hepatobiliary system] / A.O. Pozdeeva, O.K. Pozdeev, Ju.V. Valeeva [et al.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern Problems of Science and Education]. — 2016. — № 6. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25802> (accessed: 12.03.2024) [in Russian]
23. Direktiva 2010/63/EU Evropejskogo Parlamenta i Soveta Evropejskogo sojuza ot 22 sentjabrja 2010 g. po ohrane zhivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celjah [Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes]. — URL: [https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:007\\_9:en:PDF](https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:007_9:en:PDF) (accessed: 27.10.2023). [in Russian]