

Апробация модели инфекционного, ассоциированного *Helicobacter pylori*, воспаления желудочно-кишечного тракта у лабораторных песчанок

Я.А. Гуцин, руководитель отдела гистологии и патоморфологии, ORCID 0000-0002-7656-991X;

А.А. Крышень, руководитель лаборатории микробиологии, ORCID 0000-0002-4705-6023

Санкт-Петербургский Институт фармации

188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245

E-mail: guschin.ya@doclinika.ru

Резюме. Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основное проявление которого – образование дефекта в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Одним из основных факторов развития ЯБ является инфицирование *Helicobacter pylori*. Это микроаэрофильные, неспорообразующие, грамтрицательные, изогнутые палочковидные или кокковидные бактерии. Они играют важную роль в усилении агрессивных свойств желудочного содержимого и ослаблении защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Высокая частота формирования хронического гастрита, вызванного *H. pylori*, обуславливает соответственно и значительный уровень развития онкологических заболеваний. Поэтому отработка модели *H. pylori*-индуцированных гастродуоденальных заболеваний *in vivo* для поиска альтернативной терапии инфекции *H. pylori* является актуальной в настоящее время.

Таким образом, цель исследования – отработка модели инфекционного, ассоциированного *H. pylori* воспаления желудочно-кишечного тракта с возможностью оценки тяжести развившейся патологии по микроскопическим изменениям в тканях желудочно-кишечного тракта.

В качестве тест-системы задействовано 30 половозрелых самцов лабораторных песчанок. Животных положительного контроля инфицировали суспензией свежей культуры *H. pylori* в концентрации $2 \cdot 10^9$ КОЕ/мл в объеме 0,5 мл при внутривенном введении 1 раз в день в течение 2 дней. Животным группы отрицательного контроля по аналогичной схеме вводили стерильный триптон-соевый бульон (среда для культивирования *H. pylori*). При морфологическом анализе за основу была принята Международная классификация хронического гастрита (Сиднейская система и ее Хьюстонская модификация).

В результате проведенного исследования у лабораторных песчанок через 24 нед эксперимента сформировалась патология слизистой оболочки желудка. Через 8 нед у инфицированных животных зарегистрированы начальные проявления катарального гастрита. К концу 16-й недели эксперимента, помимо усилившихся проявлений гастрита, выявлены бактерии, по своим морфологическим формам соответствующие *H. pylori*. К концу исследования в слизистой оболочке желудка, помимо воспалительного компонента, развились атрофия желез, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, а при специфической окраске у животных в слизистой оболочке желудка выявлены бактериальные формы, соответствующие *H. pylori*. Патологические изменения отмечены преимущественно в антральном отделе желудка. Выбранная система оценки тяжести патологии была достаточно объективна, так как позволяла полноценно анализировать развитие патологии.

Однако использование данного штамма *H. pylori* не привело к формированию язвенных и метаплазийных изменений при наблюдении на 24-й неделе развития патологии, как ожидалось исходя из данных литературы, также за время эксперимента не удалось добиться развития дуоденита. Вероятно, использованный штамм бактерий не обладал достаточной вирулентностью, что необходимо учитывать в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: доклинические исследования, гастрит, *Helicobacter pylori*, песчанки, гистология.

Для цитирования: Гуцин Я.А., Крышень А.А. Апробация модели инфекционного, ассоциированного *Helicobacter pylori*, воспаления желудочно-кишечного тракта у лабораторных песчанок. Лабораторные животные для научных исследований. 2020; 03: 57–67. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2020-03-08>

Testing of an infective inflammation model of the gastrointestinal tract, associated with helicobacter pylori, in laboratory gerbils

Y.A. Gushchin, A.A. Kryshen

188663, Russia, Leningradskiy region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy, Zavodskaya st., 3-245

E-mail: gushchin.ya@doclinika.ru

Summary. Peptic ulcer of the stomach and duodenum is a chronic recurrent disease that occurs with alternating periods of recrudescence and remission. The main manifestation of this disease is the formation of a defect in the wall of the stomach and duodenum. One of the main factors in the occurrence of peptic ulcer disease is infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). These are microaerophilic, non-spore-forming, gram-negative, curved rod-shaped or coccoid bacteria. They play an important role in enhancing the aggressive properties of gastric contents and weakening of gastric and duodenal mucosal defense. The high frequency of chronic *Helicobacter gastritis* causes a high incidence of cancer. Therefore, the development of a model of *Helicobacter*-induced gastroduodenal diseases in vivo to search for alternative therapy for *H. pylori* infection is currently relevant.

Thus, the aim of the study was to develop a model of infectious (associated *Helicobacter pylori*) inflammation of the gastrointestinal tract. Assessment of the developed pathology was carried out by determining microscopic changes in the tissues of the gastrointestinal tract.

30 Mature male laboratory gerbils were used as a test system. Positive control animals were infected with a suspension of fresh *H. pylori* culture at a concentration of 2×10^9 CFU / ml in a volume of 0.5 ml with intragastric administration twice, once a day, for 2 days. Sterile trypton soy broth (a medium for *H. pylori* cultivation) was gavaged to negative control animals according to a similar scheme. The morphological analysis was based on the international classification of chronic gastritis (the Sydney system and its Houston modification).

As a result of the study, laboratory gerbils had a pathology of the gastric mucosa by the 24th week of the experiment.

After 8 weeks, the infected animals registered initial manifestations of catarrhal gastritis. By the end of the 16th week of the experiment, in addition to increasing gastritis, bacteria corresponding to *H. pylori* in their morphological forms were identified. By the end of the study, there was an inflammatory component in the gastric mucosa, atrophy of the glands, and erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane. Bacterial forms corresponding to *H. pylori* was identified with a specific staining in the mucous membrane of the stomach. Pathological changes were observed mainly in the antral part of the stomach. The chosen system for assessing the severity of the pathology proved to be sufficient and objective, allowing us to fully analyze the development of pathology.

However, the use of this strain of *H. pylori* did not lead to the formation of ulcerative and metaplastic changes when observed at 24 weeks of pathology development, which was expected based on the literature data. Also, during this period of time, it was not possible to achieve the development of duodenitis. It is likely that the used strain of bacteria did not have sufficient virulence, which should be taken into account in future studies.

Key words: Preclinical studies, gastritis, *Helicobacter pylori*, gerbils, histology.

For citation: Gushchin Y.A., Kryshen A.A. Testing of an infective inflammation model of the gastrointestinal tract, associated with helicobacter pylori, in laboratory gerbils. *Laboratory Animals for Science*. 2020; 3: 57–67. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-08>

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основное проявление которого – образование дефекта (язвы) в стенке желудка и/или двенадцатиперстной кишки, проникающего (в отличие от эрозий) в подслизистый слой [1].

Этиология ЯБ разнообразна, поэтому влияющие факторы разделены на 2 группы: модифицируемые и немодифицируемые. Немодифицируемыми факторами являются генетическая предрасположенность, увеличенное количество обкладочных клеток в железах желудка и вследствие этого – стойко высокий уровень соляной кислоты в желудочном соке, значительное

содержание в сыворотке крови пепсиногенов I, II и так называемой ульцерогенной фракции пепсиногена в желудочном содержимом, повышенное высвобождение гастрина в ответ на прием пищи и чувствительность обкладочных клеток к гастрину, переход от биологического «лета» к биологической «зиме», и наоборот (физиологические десинхронозы), и многие другие. К модифицируемым факторам относят прием нестероидных противовоспалительных препаратов, стрессогенные ситуации, наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), профессиональные вредности, нарушение стереотипа питания, но прежде всего инфицирование *Helicobacter pylori*.

H. pylori – это микроаэрофильные, неспорообразующие, грамотрицательные, изо-

гнутые палочковидные или кокковидные бактерии, населяющие слизистые оболочки нижних отделов желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

H. pylori играет важную роль в усилении агрессивных свойств желудочного содержимого и ослаблении защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти бактерии имеют широкий набор факторов патогенности, в том числе ферменты агрессии: муциназу, протеазу, уреазу, фосфолипазу A1, A2, C, факторы ацидопротекции, разрушающие защитный слой слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенные – CagA-, VacA-позитивные штаммы *H. pylori*. Они обладают способностью к продукции уникального экзотоксина, оказывающего специфическое повреждающее действие на эпителиоциты желудка – формирование в их цитозоле крупных вакуолей, что приводит к гибели эпителиальных клеток. *H. pylori* способствует высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухоли. Это вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка. Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и приводит к повышению выработки гастрина и снижению продукции соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает образование в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройка эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), быстро заселяемых *H. pylori*. В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов, в участках метаплазированной слизистой оболочки формируется язвенный дефект [1].

По данным из разных регионов РФ, *H. pylori* обнаруживают у 65–92% взрослых [3]. Высокая частота формирования хронического хеликобактерного гастрита обуславливает высокую частоту развития других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В нашей стране ежегодно регистрируют более 37 тыс. новых случаев рака желудка, который занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности при онкологических заболеваниях.

Основная причина неэффективной эрадикации *H. pylori* является антибиотикорезистентность [4, 5]. Клиническое значение имеет резистентность *H. pylori* к кларитромицину (антибиотик 1-й линии терапии для эрадикации), метронидазолу (антибиотик альтернативного варианта 1-й линии терапии для эрадикации) и левофлоксацину (антибиотик 2-й и 3-й линии терапии для эрадикации).

Отработка модели *H. pylori*-индуцированных гастродуоденальных заболеваний *in vivo* для поиска альтернативной терапии инфекции *H. pylori* является актуальной в настоящее время.

Таким образом, цель исследования – отработка модели инфекционного, ассоциированного *H. pylori* воспаления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у лабораторных песчанок. Для этого были поставлены следующие задачи:

- индуцировать патологию ЖКТ внутрижелудочным введением суспензии *H. pylori* лабораторным песчанкам;
- выбрать систему оценки тяжести развившейся патологии по микроскопическим изменениям в тканях ЖКТ (желудок и двенадцатиперстная кишка);
- проанализировать прогрессирование патологии в динамике через 8, 16 и 24 нед.

Материал и методы

В данном исследовании в качестве тест-системы были использованы 30 половозрелых самцов лабораторных песчанок, поскольку данный вид животных успешно применялся в исследованиях по экспериментальному заражению *H. pylori* с развитием у животных язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечной метаплазии [6–12].

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (29 августа 2014 г.) и с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Животные были распределены на 2 группы по 15 особей: 1-я группа – отрицательный контроль и 2-я группа – положительный контроль с индукцией патологии.

Моделирование патологии

В литературе описаны экспериментальные модели гастродуоденальных заболеваний с использованием различных видов лабораторных животных [13–16].

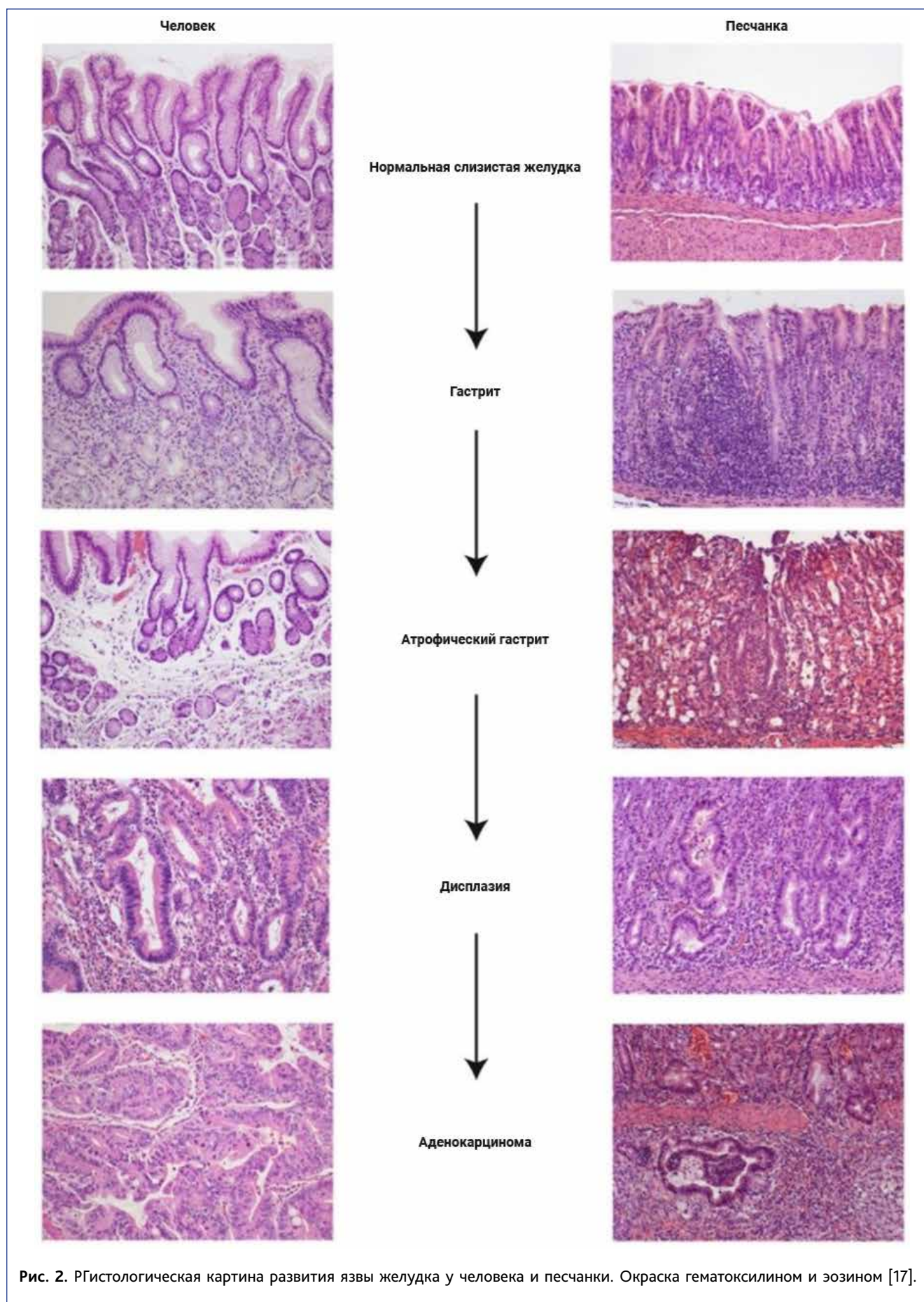


Рис. 2. Гистологическая картина развития язвы желудка у человека и песчанки. Окраска гематоксилином и эозином [17].

Песчанка (когтистая песчанка, *Meriones unguiculatus*) – вид грызунов рода малых песчанок. Этих животных чаще всего используют в исследованиях по изучению патогенеза *H. pylori*, поскольку они имеют анатомически схожую складчатую структуру желудка, необходимую для развития бактерий в анаэробных условиях. Модель на песчанках отражает многие особенности воспаления желудка, вызванного *H. pylori*, вплоть до формирования аденокарциномы желудка. Многочисленные исследования показали, что экспериментальное заражение песчанок *H. pylori* приводило к развитию у животных язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечной метаплазии [17, 18]. Последовательность возникновения патологии ЖКТ у песчанок в сравнении с человеком представлена на рис. 1.

Животных 2-й группы (положительный контроль) внутрижелудочно 1 раз в день в течение 2 дней инфицировали суспензией свежей культуры *H. pylori* (клинический изолят, полученный из коллекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера) в концентрации $2 \cdot 10^9$ КОЕ/мл в объеме 0,5 мл. Животным 1-й группы (отрицательный контроль) по аналогичной схеме вводили стерильный триптон-соевый бульон (среда для культивирования *H. pylori*).

Патоморфологический анализ

Из каждой группы были взяты по 5 животных, на 8, 16 и 24-й неделе проведена их эвтаназия с извлечением желудка и части двенадцатиперстной

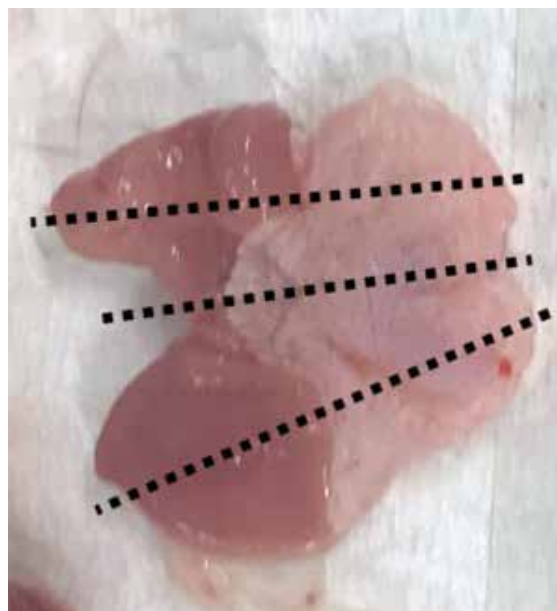


Рис. 2. Схема получения срезов (n=5)

кишки для последующего гистологического анализа. При этом было изготовлено по 3 продольных среза от пилорического до кардиального сфинктера (рис. 2), из данных срезов изготовлены микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, а также метиленовым синим для визуализации *H. pylori*.

В 1990 г. на 9-м Международном конгрессе гастроэнтерологов была принята первая полноценная система классификации хронического гастрита, названная Сиднейской. В дальнейшем ее неоднократно пересматривали и модифицировали, но и по сей день эта классификация не утратила своей актуальности [19–21]. Однако данные системы на-

правлены прежде всего для выработки тактики лечения пациента, исходя из этиологии, тяжести заболевания и выявленного риска малигнизации. В случае доклинических исследований не ставится цель планировать лечение, а оценивается текущее состояние животного и проводится сравнительная оценка эффективности исследуемого препарата. Именно поэтому в нашем случае были выбраны следующие показатели:

- локализация (антральный отдел, тело, пангастрит);

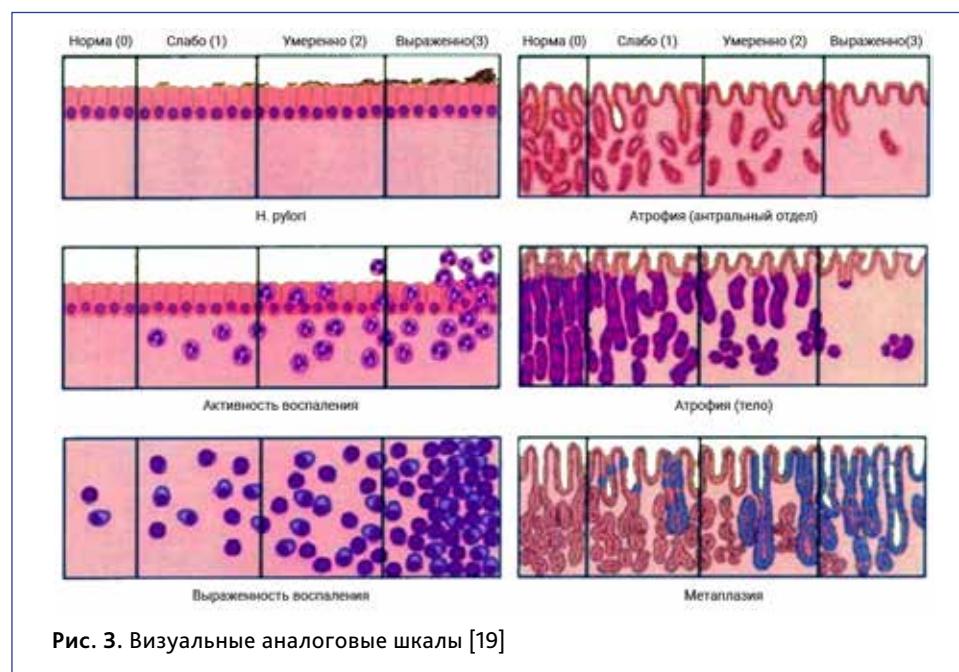


Рис. 3. Визуальные аналоговые шкалы [19]

Морфометрические показатели

Группа	Показатель, баллы						
	локализация*		воспаление		атрофия эпителия	метаплазия	обсемененность <i>H. pylori</i>
	анtrum	тело	степень выраженности	активность			
8 нед							
1-я (n=5)	0	0	0	0	0	0	0
2-я (n=5)	5	0	8	11	6	0	0
16 нед							
1-я (n=5)	0	0	0	0	0	0	0
2-я (n=5)	5	1	11	9	9	0	3
24 нед							
1-я (n=5)	0	0	0	0	0	0	0
2-я (n=5)	5	2	13	10	13	0	5

Примечание: * – количество выявленных случаев.

- активность воспаления;
- выраженность: воспаления, атрофии, метаплазии, обсеменения слизистой оболочки *H. pylori*.

Для морфологической оценки степени выраженности патологии использованы визуально-аналоговые шкалы, предложенные в Сиднейской системе. В данном случае применяли балльную оценку: 0 – норма, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная, 3 – выраженная (рис. 3).

Результаты

Выявлено, что пероральное введение культуры *H. pylori* песчанкам приводило к возникновению и прогрессированию экспериментальной патологии в течение 24 нед. Развитие патологии сопровождалось морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка, характерными для катарального гастрита с тенденцией к хронизации процесса. Результаты морфометрического исследования представлены в таблице.

У всех животных отрицательного контроля строение желудка на протяжении всего исследования соответствовало норме. Стенка желудка представлена слизистой, мышечной и серозной оболочкой. В слизистой оболочке имелись высокие ворсинки, ямочно-щечные отделы не углублены, выявлялись равномерное распределение желез и единичные лимфоциты. Мышечная оболочка представлена пучками гладкомышечных волокон, серозная оболочка образована рыхлой соединительной тканью и покрыта мезотелием (рис. 4).

На 8-й неделе у животных с моделированной патологией выявлена очаговая лимфоидная ин-

фильтрация в подслизистом слое. Эпителий сохранен, без атрофии, в собственной пластинке определялась незначительная воспалительная инфильтрация (рис. 5А). У ряда животных на фоне активного воспаления в расширенных железах выявлены скопления нейтрофилов (рис. 5Б). В одном случае обнаружена глубокая эрозия (рис. 6). Однако при окраске метиленовым синим *H. pylori* не выявлены.

К 16-й неделе в группе положительного контроля у всех животных выявлены признаки катарального гастрита различной степени выраженности (рис. 7). Эпителий на большем протяжении сохранен, со слабо и умеренно выраженной атрофией. Можно наблюдать участки десквамации поверхностного эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки определялась воспалительная инфильтрация преимущественно лимфомакрофагальная, у ряда животных с наличием гранулоцитов как показатель активности воспалительного процесса. Железы расширены, с признаками атрофии клеток, в просвете наблюдались клетки воспаления. Патологический процесс в основном затрагивал антральный отдел желудка и только в одном случае отмечено поражение во всех отделах.

При окраске метиленовым синим у нескольких животных группы положительного контроля обнаружены характерные для *H. pylori* морфологические формы бактерий, которые располагались на поверхности эпителия (рис. 8).

К концу исследования (24-я неделя) у всех животных с моделированием патологии выявлены признаки катарального гастрита от умеренной до сильной степени выраженности (рис. 9).

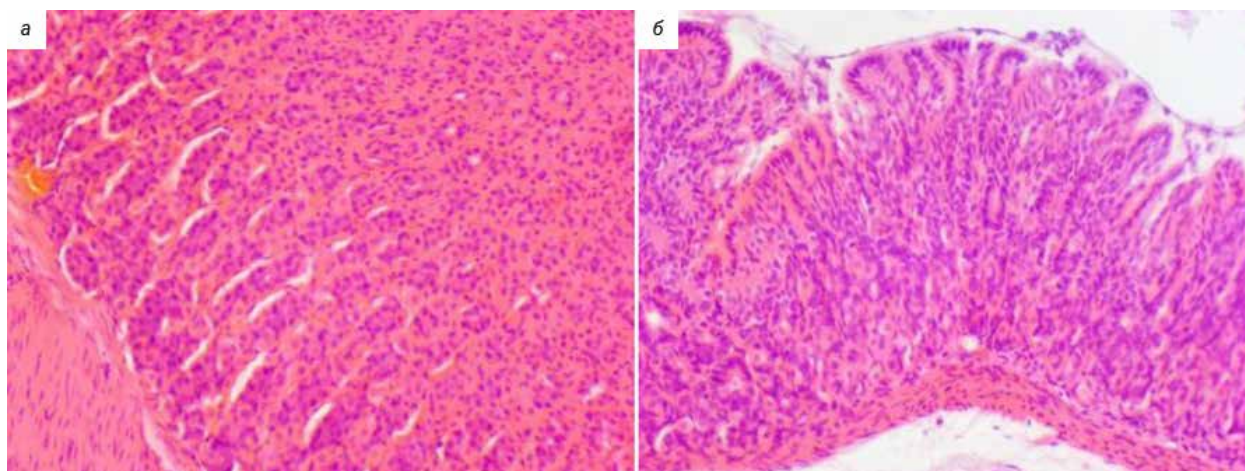


Рис. 4. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы отрицательного контроля. нормальное строение. а – тело; б – антральный отдел. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

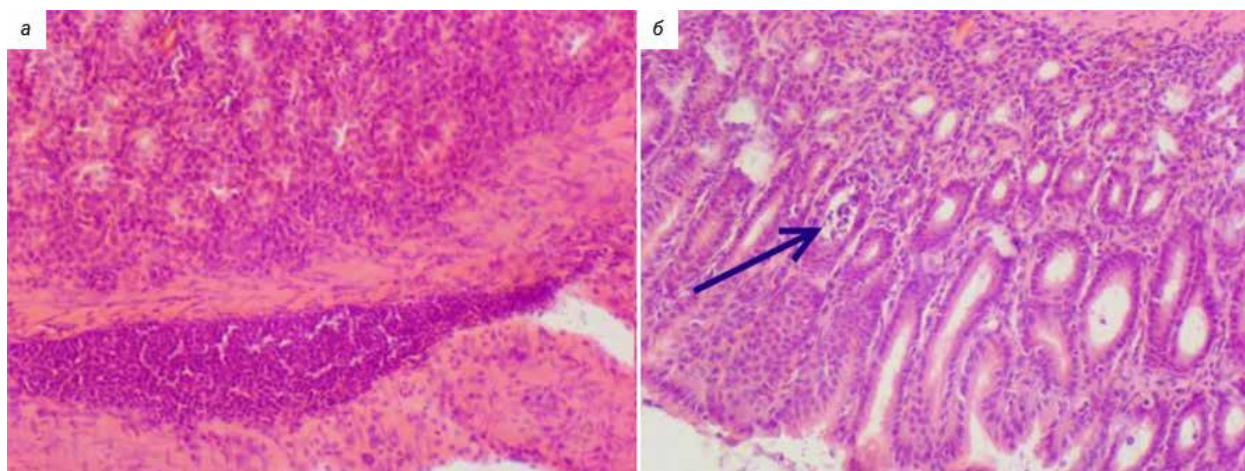


Рис. 5. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки. а – слабовыраженная лимфомакрофагальная воспалительная инфильтрация в подслизистом слое; б – расширение просвета желез с нейтрофильной воспалительной инфильтрацией в них (стрелка). окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

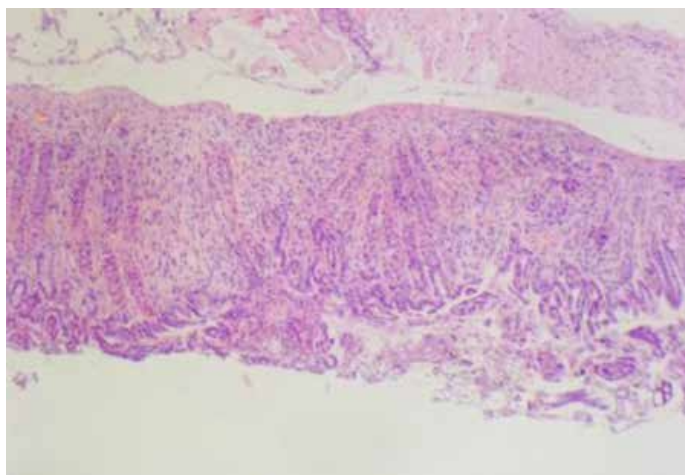


Рис. 6. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы положительного контроля. Эрозивное повреждение. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

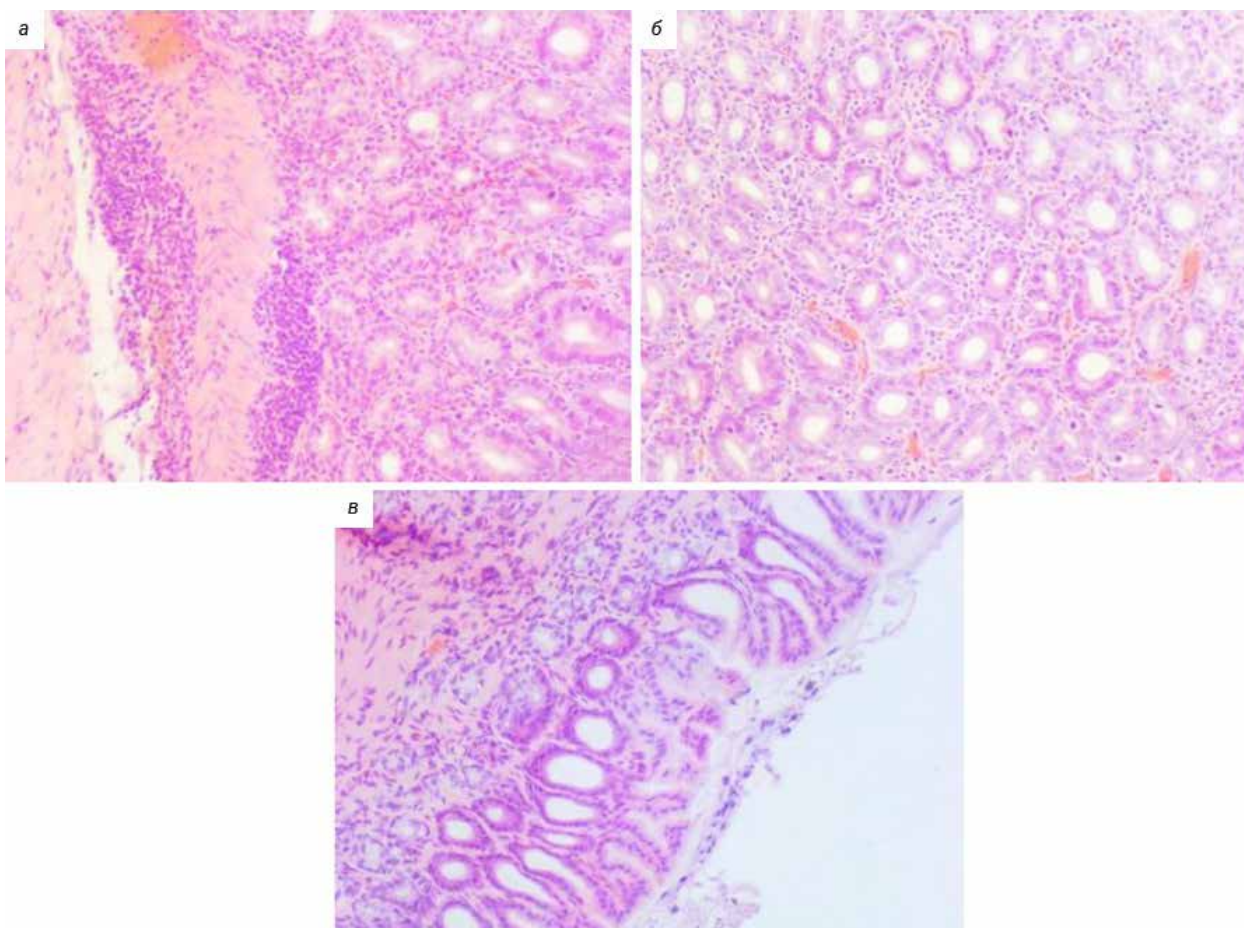


Рис. 7. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы положительного контроля: а – умеренно выраженная лимфомакрофагальная воспалительная инфильтрация в подслизистом слое; б – умеренно выраженное расширение желез, атрофия, воспалительная инфильтрация между ними; в – расширение и атрофия желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

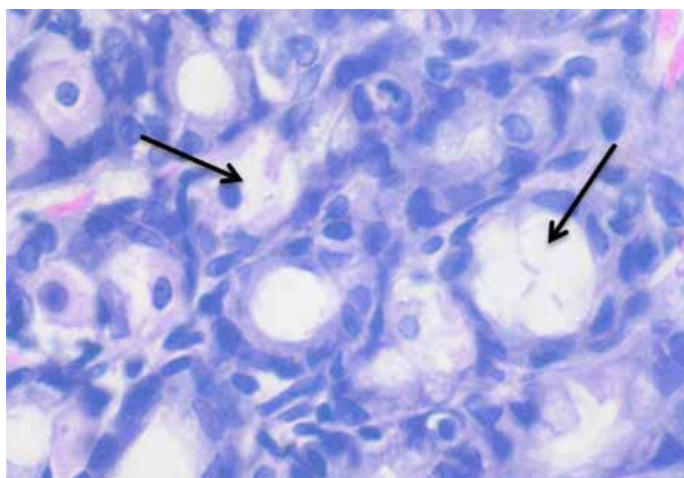


Рис. 8. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы положительного контроля. Единичные окрашенные бактерии (стрелка). Окраска метиленовым синим, $\times 400$

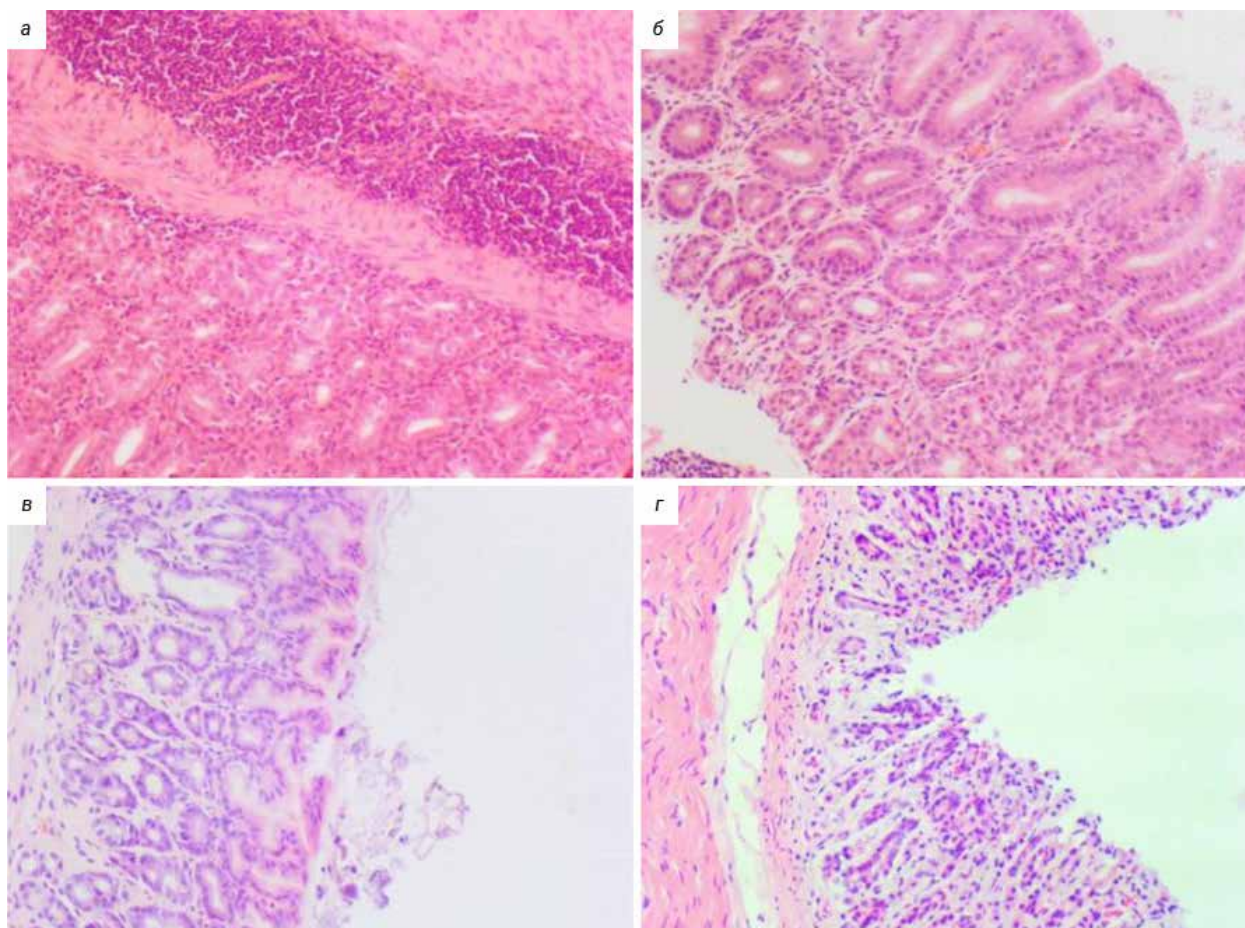


Рис. 9. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы положительного контроля: а – лимфомакрофагальная воспалительная инфильтрация в подслизистом слое; б – слабо выраженное расширение желез, атрофия, диффузная воспалительная инфильтрация между ними; в – умеренно выраженная атрофия желез, воспалительная инфильтрация между ними; г – эрозивно-язвенное поражение. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

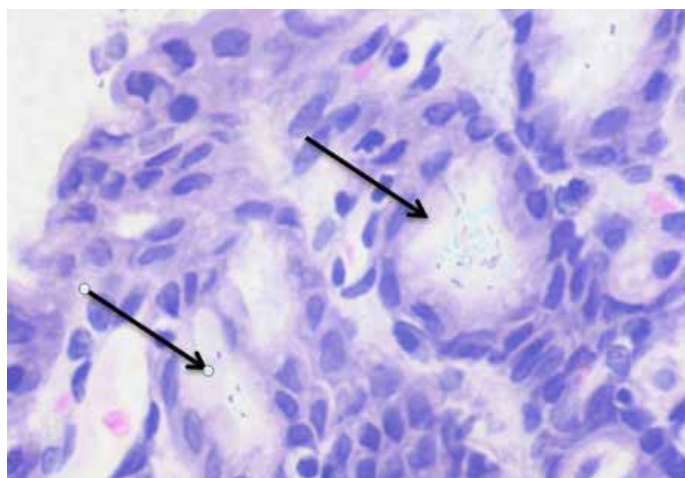


Рис. 10. Срез слизистой оболочки желудка самца песчанки из группы положительного контроля. Скопления окрашенных бактерий (стрелка). Окраска метиленовым синим, $\times 400$

Патологические изменения развились в антральном отделе желудка, у двух животных отмечено возникновение пангастрита. Эпителий на большем протяжении сохранен, но присутствовали участки умеренной и небольшие участки тяжелой атрофии. Определялись множественные участки лимфомакрофагальной воспалительной инфильтрации с небольшим количеством нейтрофилов. Часть желез расширена, эпителий атрофичен, в просвете наблюдались скопления клеток воспаления. В двух случаях отмечены эрозии поверхностного эпителия, и в одном – глубокая язва. При окраске метиленовым синим у двух животных в группе положительного контроля выявлены бактерии с морфологией *H. pylori*, лежащие небольшими группами на эпителии и сконцентрированные в просвете желез (рис. 10).

Заключение

В результате проведенного исследования по отработке модели инфекционного, ассоциированного *H. pylori* воспаления ЖКТ у лабораторных песчанок к 24-й неделе эксперимента сформировалась патология слизистой оболочки желудка.

В течение 8 нед у животных негативного контроля, инфицированных *H. pylori*, зарегистрированы очаговая лимфоидная инфильтрация в подслизистом слое, незначительная воспалительная инфильтрация, расширение просвета желез, в которых определялись скопления нейтрофилов, в одном случае выявлена эрозия слизистой оболочки. К концу 16-й недели эксперимента у всех животных с моделированием патологии обнаружены признаки катарального гастрита различной степени выраженности, слабовыраженная атрофия с участками десквамации, умеренная лимфоцитарная инфильтрация, а также бактерии, по своим морфологическим формам соответствующие *H. pylori*. Поражение затрагивало преимущественно антральный отдел желудка. Через 24 нед после формирования патологии у всех животных обнаружены патоморфологические изменения в тканях желудка. Помимо воспалительного компонента, присутствовали атрофия желез, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, при специфической окраске метиленовым синим у нескольких животных выявлены бактериальные формы, соответствующие *H. pylori*. Патологические изменения отмечены преимущественно в антральном отделе желудка, но у 2 из 5 животных наблюдалось поражение как антрального отдела, так и тела желудка.

Однако использование данного штамма *H. pylori* не привело к формированию язвенных и метаплазийных изменений при наблюдении на

24-й неделе развития патологии, как ожидалось, исходя из сведений, приведенных в литературе. Также за время эксперимента не удалось добиться развития дуоденита. В дальнейших исследованиях для формирования инфекционного воспаления ЖКТ, возможно, необходимо использовать более вирулентный штамм *H. pylori*.

Вклад авторов

Гущин Я.А. – сбор и анализ данных, написание и редактирование текста статьи

Крышень А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и систематизация материала, редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей общей практики (семейных врачей)/ Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. 2015. 23 [Yazvennaya bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki: Rukovodstvo dlya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei)/ Assotsiatsiya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Rossiiskoi Federatsii. 2015. 23 (In Russ)].
2. Marshall B.J., H. Royce D.I., Annear C.S. et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from gastric mucosa // *Microbios Letters*. 1984. No 25. 83-88.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2017. № 27 (4). 4-21 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Lechenie infektsii *Helicobacter pylori*: meinstrim i novatsii (Obzor literatury i rezolyutsiya Ekspertnogo soveta Rossiiskoi gastroehnterologicheskoi assotsiatsii 19 maya 2017 g.) // *Rossiiskii zhurnal Gastroehnterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017. № 27 (4). 4-21 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21 (In Russ)].
4. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M., Andersen L.P., Goossens H., Glupczynski Y., study group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut*. 2013. Vol. 62. P.34-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
5. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review

antibiotic resistance // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016. Vol. 43. P.514-533.

6. Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, Iwao E, Yokoyama Y, Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori* // *Journal of Gastroenterology*. 1996. Vol. 31. P.755-757. DOI: 10.1007/BF02347631

7. Matsumoto S, Washizuka Y, Matsumoto Y, Tawara S, Ikeda F, Yokota Y, Karita M. Induction of ulceration and severe gastritis in Mongolian gerbil by *Helicobacter pylori* infection // *Journal of Method of Microbiology*. – 1997. – Vol. 46. – P.391-397 DOI: 10.1099/00222615-46-5-391.

8. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Gotoh T, Nishizono A, Nasu M. Gastric ulcer, atrophic gastritis, and intestinal metaplasia caused by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 33. – P.454-460.

9. Ikeno T, Ota H, Sugiyama A, Ishida K, Katsuyama T, Genta RM, Kawasaki S. *Helicobacter pylori*-induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia, and gastric ulcer in Mongolian gerbils // *American Journal of Pathology*. 1999. Vol. 154. P.951-960. DOI: 10.1080/00365529850171990

10. Ohkusa T, Okayasu I, Miwa H, Ohtaka K, Endo S, Sato N. *Helicobacter pylori* infection induces duodenitis and superficial duodenal ulcer in Mongolian gerbils // *Gut*. 2003. Vol. 52. P.797-803. DOI: 10.1136/gut.52.6.797

11. Nakagawa S, Osaki T. et al. Long-Term Infection of Mongolian Gerbils with *Helicobacter pylori*: Microbiological, Histopathological, and Serological Analyses // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2005. P.347-353. DOI: 10.1128/CDLI.12.2.347-353.2005

12. Noto M.J., Romero-Gallo J. et al. The Mongolian Gerbil: A Robust Model of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Inflammation and Cancer // *Methods in molecular biology*. 2016. Vol.1422. P.263-280. DOI: 10.1128/mBio.00955-19

13. Kodama M., Murakami K., Sato R. et al. *Helicobacter pylori*-infected animal models are extremely suitable for the investigation of gastric carcinogenesis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11, No 45. – P.7063-7071. DOI: 10.3748/wjg.v11.i45.7063

14. Nancy S. Taylor, James G. Fox. *Animal Models of Helicobacter-Induced Disease: Methods to Successfully Infect the Mouse* // *Methods in molecular biology*. 2012. Vol. 921. P.131-142. DOI: 10.1007/978-1-62703-005-2_18

15. Werawatganon D. Simple animal model of *Helicobacter pylori* infection // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, No 21. P.6420-6024. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6420

16. *Handbook of Laboratory Animal Science. Volume III: Animal models. Second Edition*. 2005. – P. 58

17. Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, Iwao E, Yokoyama Y, Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori* // *Journal of Gastroenterology*. 1996. Vol. 31. P.755-757. DOI: 10.1007/BF02347631

18. Matsumoto S, Washizuka Y, Matsumoto Y, Tawara S, Ikeda F, Yokota Y, Karita M. Induction of ulceration and severe gastritis in Mongolian gerbil by *Helicobacter pylori* infection // *Journal of Method of Microbiology*. – 1997. – Vol. 46. – P.391-397. DOI: 10.1136/gut.52.6.797

19. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая Классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. Самара. 2009. Т. 1. С. 5-8 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Lechenie infektsii *Helicobacter pylori*: meinstrim i novatsii (Obzor literatury i rezolyutsiya Ehkspertnogo soveta Rossiiskoi gastroehnterologicheskoi assotsiatsii 19 maya 2017 g.) // Rossiiskii zhurnal Gastroehnterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2017. № 27 (4). 4-21 (In Russ)].

20. Зак М. Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA. Сучасна гастроентерологія. 2010. № 6 (56). С. 116-126 [Zak M. Yu. Klassifikatsiya khronicheskogo gastrita: ot Sidneiskoi sistemy k sisteme OLGA. Suchasna gastroenterologiya. 2010. № 6 (56). S. 116-126 (In Russ)].

21. Misiewicz J. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1991; 6 (3): 207-8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x