



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*

Исаева Г.Ш.^{1,2}, Исаева Р.А.^{1,2}

¹ ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Контактный адрес:

Гузель Шавхатовна Исаева
Эл. почта: guisaeva@rambler.ru

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, микробиота, пробиотики.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В этом обзоре обобщены последние данные о механизмах межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *H. pylori*. В обзоре рассмотрены вопросы влияния *H. pylori* на микробиоту ЖКТ, межвидовых взаимодействий микроорганизмов в составе микробных консорциумов, механизмы антагонистического действия пробиотических культур на *H. pylori*, а также анализ исследований применения пробиотиков в лечении хеликобактериоза. При этом останется много нерешенных вопросов о выборе видового состава пробиотического коктейля, дозировки, продолжительности терапии, механизмов антимикробного действия пробиотиков, также возможных негативных последствий такой терапии, что требует проведения дальнейших исследований.

Review

Mechanisms of microbial interactions between probiotic microorganisms and *Helicobacter pylori*

Isaeva G.Sh.^{1,2}, Isaeva R.A.^{1,2}

¹ Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Contacts:

Guzel Sh. Isaeva
E-mail: guisaeva@rambler.ru

Key words: *Helicobacter pylori*, microbiota, probiotics.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

This review summarizes the most recent data about the mechanisms of microbial interactions between probiotic microorganisms and *H. pylori*. The review examines the influence of *H. pylori* on the gastrointestinal microbiota, interspecific interactions of microorganisms in microbial consortia, mechanisms of antagonistic action of probiotic cultures on *H. pylori*, as well as the analysis of experience of using probiotics in the treatment of helicobacteriosis. At the same time, there will be many unresolved questions about the choice of the specific composition of the probiotic cocktail, dosage, duration of therapy, mechanisms of antimicrobial action of probiotics, as well as possible negative sides of this therapy, which requires further research.

Введение

Хеликобактериоз – инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода *Helicobacter*, характеризующаяся преимущественным поражением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. На сегодняшний день насчитывается 46 видов хеликобактерий, относящихся к данному роду, но список этих микроорганизмов периодически пополняется сообщениями об открытии новых видов [1].

В патологии человека наибольшее значение имеет *Helicobacter pylori*. В Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11) заболевания, ассоциированные с этим микроорганизмом, включены в блок «Болезни органов пищеварения». *H. pylori* является этиологическим агентом в развитии острого и хрониче-

ского гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. По результатам Киотского консенсусного доклада, *H. pylori*-индуцированный гастрит был отнесен к инфекционным заболеваниям, которые требуют лечения пациентов, инфицированных *H. pylori* [2].

H. pylori инфекция на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных в мире, но при этом клиническая картина может варьировать от бессимптомных проявлений до развития рака желудка. В целях эрадикации возбудителя предложены различные схемы антибактериальной терапии, включающие двухкомпонентные схемы лечения высокими дозами антибиотиков, трехкомпонентные с использованием ингибиторов про-

тонной помпы и четырехкомпонентные схемы на основе использования производных висмута, новых фторхинолонов и тетрациклинов [3]. Но с расширением спектра применения антибактериальной терапии происходит селекционный отбор антибиотикорезистентных штаммов, что снижает ее эффективность, а подчас становится непреодолимым барьером для достижения успеха эрадикации. В мире отмечается устойчивая тенденция возрастания уровня резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам. В частности, по данным иранских исследований 2022 г., устойчивость к амоксицилину составила 46,8%, кларитромицину 70,7%, метронидазолу 33,2%, фторхинолонам (левофлоксацину) 36,1%, тетрациклину – 41% [4]. По данным китайских исследований, опубликованных в 2022 г., резистентность к амоксицилину находилась на уровне 15,1%, к кларитромицину – 25,5%, к метронидазолу – 96,4%, к фторхинолонам – 67,3% [5]. Исследования, проведенные в европейских странах, хотя указывают на сохранение чувствительности большинства штаммов к амоксицилину (резистентность на уровне 2–3%) и средние уровни устойчивости к кларитромицину – 13,5%, метронидазолу и левофлоксацину – 29,7%, рифампицину – 11,4%, но наличие тенденции к нарастанию моно- и мультирезистентности вызывает тревогу [6].

Кроме того, применение антибиотиков сопряжено с рисками развития побочных эффектов: токсического поражения органов, аллергических реакций, развитие дисбиозов. Комбинированная антихеликобактерная терапия, особенно повторная при неудачах эрадикации, может приводить к развитию качественных и количественных нарушений в составе нормальной микрофлоры и нарушению баланса между условно-патогенными и сапрофитическими микроорганизмами, наиболее грозным проявлением микробного гомеостаза может стать энтероколит, ассоциированный с *Clostridioides difficile*. Все эти проблемы ставят перед исследователями задачи по разработке альтернативных способов снижения рисков побочных эффектов и повышения эффективности эрадикации *H. pylori*. К одному из таких альтернативных методов можно отнести использование пробиотиков.

Одним из перспективных направлений альтернативного подхода к лечению хеликобактериоза является терапия пробиотиками. Консенсус «Маастрихт V» Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микрофлоры (European *Helicobacter* and Microbiota study Group EHMSG) в 2017 г. впервые включил раздел «*H. pylori* и микрофлора» [7]. Данное направление также отражено и в VI Маастрихтском Консенсусе, который постулирует несколько положений относительно использования пробиотиков: некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванных терапией эрадикации *H. pylori*, некоторые пробиотики могут оказывать благоприятное влияние на эрадикационную терапию *H. pylori* за счет потенцирования антагонистического действия [8].

В данном обзоре обобщены последние данные о механизмах межмикробных взаимодействий при применении пробиотических микроорганизмов в терапии *H. pylori* инфекции.

Микробиота ЖКТ и *H. pylori*

Микробиота ЖКТ представляет собой сложную экосистему. По результатам последних данных, полученных при исследовании различных биотопов пищеварительной системы с помощью современных методов, общий геном бактерий, колонизирующих ЖКТ, насчитывает более 400 тыс. генов, что в 12 раз превышает размер генома человека [9]. В настоящее время целостность и «гомеостаз» микрофлоры можно рассматривать как один из защитных механизмов человека от развития различных заболеваний. При этом нарушение нормальной микрофлоры человека, влекущее за собой возникновение заболеваний, отнесено к одной из угроз биологического характера, что нашло отражение в нормативно-правовых документах, в частности, в Указе Президента РФ от 11 марта 2019 г. N 97 «Основы государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

Исследования верхних отделов ЖКТ указывает на то, что этот биотоп не густо заселен микроорганизмами, но при этом наблюдается разнообразие их видового состава [10]. В желудке здорового человека содержится относительно небольшое количество культивируемых микроорганизмов: от 10^2 до 10^4 микробных клеток в 1 мл желудочного сока. За счет высокой кислотности (натощак среднее значение pH равно 1,5–2,0), воздействия протеолитических ферментов, быстрой моторно-эвакуационной функции создаются относительно неблагоприятные условия для размножения бактерий. Результаты с использованием культуральных методов показывают, что в основном желудочная микрофлора состоит из резидентных представителей биотопов респираторного тракта, ротовой полости, пищевода и тонкого кишечника, при этом ротовая полость является основным источником желудочных бактерий. У здоровых людей из слизистой оболочки желудка наиболее часто выделяются бактерии рода *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Clostridium* [11]. Также из желудка изолируют бактерии рода *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* [12]. Молекулярный анализ дает возможность идентифицировать большее разнообразие бактериальных сообществ в желудке. Так, в исследовании, проведенном Bik E. и соавт., среди бактериальных популяций, колонизирующих желудок, было выявлено более чем 130 семейств из 13 типов, из которых доминирующими являлись представители *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* [13]. По результатам другого исследования, у лиц, не инфицированных *H. pylori*, наиболее часто желудок колонизируют бактерии, относящиеся к родам *Proteobacteria*, *Streptococcus*, *Prevotella* [14], при этом состав желудочной микрофлоры антрума и тела желудка

идентичен. В настоящее время большой научный интерес представляют вопросы симбиотических взаимодействий между различными видами микроорганизмов в составе нормобиоты, комменсалами и патогенами в виде антагонизма, синергизма или нейтрализма [15].

Данные о влиянии *H. pylori* на состав микрофлоры гастродуоденальной зоны отличаются противоречивостью. Maldonado-Contreras A. и соавт. при использовании секвенирования 16S РНК проанализировали состав желудочной микробиоты в зависимости от инфицирования *H. pylori*. У *H. pylori*-инфицированных пациентов преобладали представители протеобактерий и ацидобактерий, тогда как у неинфицированных – актинобактерии и представители Firmicutes [16]. В других клинических исследованиях было показано, что *H. pylori* снижает биоразнообразие микробиоты желудка, и после эрадикации возбудителя оно не восстанавливается [17]. Espinoza J. и соавт. установили, что у *H. pylori*-позитивных пациентов колонизация желудка протеобактериями и спирохетами выше, чем у неинфицированных [18]. У неинфицированных *H. pylori* по сравнению с инфицированными наблюдается большее видовое разнообразие, представленное бактериями Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria [19].

При экспериментальном заражении мышей линии BALB *H. pylori* наблюдалось повышение биоразнообразия желудочной микробиоты, а вакцинация против *H. pylori* предотвращала изменения в ее количественном составе и видовом разнообразии [20]. В другом исследовании в фекалиях инфицированных *H. pylori* мышей снижалось содержание бактерий, на основании чего был сделан вывод о том, что *H. pylori* нарушает динамическое равновесие микробиоты косвенным образом [21]. Такую противоречивость исследований можно объяснить различиями методологических подходов. Возможно, *H. pylori*-инфекция может нарушать качественный и количественный состав микробиоты желудка, вызывать смещение динамического равновесия между отдельными видами в сторону преобладания условно-патогенных представителей.

Эрадикационная терапия *H. pylori*-инфекции создает дополнительные изменения в составе микробиоты ЖКТ. Было показано снижение бактериального разнообразия после лечения, а также уменьшение количества бифидобактерий, лактобактерий и продуцентов бутиратов, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [22]. В другом исследовании было задокументировано, что эти изменения могут сохраняться в течение четырех лет после завершения лечения антибиотиками [23]. Квадротерапия также оказывала негативное действие, связанное с уменьшением обилия *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, которые, как известно, оказывают благотворное воздействие на колоноциты, продуцируя бутират. Также наблюдалось снижение бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Eubacterium*, *Coproccoccus*, *F. prausnitzii*, *Intestinimonas butyriciproducens*, *Roseburia inulinivoran* и *Butyricimonas virosa*, и других представителей нормофлоры, включая *Bifidobacterium adolescentis*,

Akkermansia muciniphila, а с другой стороны, наблюдалось увеличение количества условно-патогенных бактерий, таких как *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* и *Haemophilus* [24].

При эксперименте на мышах было выявлено резкое снижение содержания лактобактерий в желудке при введении пенициллина [18]. После квадротерапии *H. pylori*-инфекции у пациентов наблюдались количественные изменения микробиоты, а некоторые представители нормобиоты, в частности *Enterococcus faecalis*, приобрели большую устойчивость к антибиотикам [25].

Общая характеристика пробиотиков

Начало эры пробиотиков ведется с 1907 г., когда российский ученый, лауреат Нобелевской премии по медицине Илья Мечников обосновал необходимость изучения нормальной микробиоты человека и применения молочнокислых (ферментированных молочных) продуктов для ее восстановления [26]. Термин «пробиотик» (от латинского «pro bios» для жизни), предложенный в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell, является противоположностью термину «антибиотики» («anti bios» – «против жизни»). Пробиотики, по определению Всемирной организации здравоохранения, это живые микроорганизмы, которые при введении в организм человека могут в равной степени нарушать микробный баланс и оказывать благотворное воздействие на здоровье, включая профилактику кишечных инфекций, сердечно-сосудистых, аллергических, онкологических и других заболеваний [27]. Пробиотики могут использоваться при лечении кожных и гинекологических заболеваний, но чаще всего они применяются при лечении заболеваний ЖКТ. К пробиотическим микроорганизмам относятся прокариоты (бактерии) и эукариоты (дрожжи), однако бактериальные культуры нашли наиболее широкое применение. Они представлены преимущественно представителями нормобиоты ЖКТ, ротовой полости или половых путей: лактобактерии, бифидобактерии, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии. Эти микроорганизмы характеризуются устойчивостью к широкому диапазону температур и толерантностью к низким значениям pH, способностью к анаэробному расщеплению углеводов. Также в качестве пробиотиков могут использоваться и транзиторные микроорганизмы, которые не входят в состав нормобиоты человека и обладают антагонистическим действием в отношении патогенных микробов. К таким, в частности, относится спорообразующая палочка *Bacillus subtilis*, обитающая в окружающей среде (воде, почве и т.д.). Эта бактерия обладает такими эффектами, как антимикробная и ферментативная активность, способствуя тем самым защите ЖКТ от инфекций. Она входит в состав коммерческих пробиотических препаратов и используется при диареях. Несмотря на активность бацилл, относящихся к IV группе патогенности, ряд штаммов, несущих гены различных токсинов или устойчивости к антибиотикам, может представлять значительный риск для здоровья [28].

Механизмы антагонистического действия пробиотиков

Большинство пробиотических микроорганизмов колонизируют кишечник, но некоторые из них обладающие кислотоустойчивостью могут колонизировать желудок [29]. Действие пробиотиков не сводится только к повышению колонизационной резистентности кишечника, их влияние более сложное и многоплановое. Антагонизм нормобиоты в отношении патогенов может быть обусловлен неиммунологическим влиянием (продукция активных метаболитов, конкуренция за сайты адгезии, воздействие на биопленки) и иммуномодулирующим эффектом.

Продукция пробиотиками активных метаболитов, обладающих противомикробным действием

Пробиотические микроорганизмы могут оказывать прямое антагонистическое действие в отношении *H. pylori* путем выработки метаболитов, подавляющих его рост (летучие жирные кислоты, молочная кислота, перекись водорода, пириглютамат) [30, 31]. Короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота проявляют более интенсивную антибактериальную активность по сравнению с другими кислотами, т.к. при их неполной элиминации диссоциированная форма этих органических кислот может повреждать *H. pylori*, функционируя в качестве носителей протонов, индуцирующих смещение pH в более кислую сторону и накопление токсичных анионов [32]. В 1989 г. появились первые сообщения об обнаружении антагонистического эффекта штаммов *Lactobacillus* против *H. pylori* за счет продукции короткоцепочечных жирных кислот [33]. Sun L. и соавт. установили, что четыре штамма лактобактерий, выделенных из кисломолочных пищевых продуктов в Китае, способны ингибировать рост *H. pylori* [32]. Aiba Y. и соавт. обнаружили, что кислотоустойчивый штамм *Lactobacillus johnsonii* № 1088, выделенный из желудочного сока здоровых лиц, обладал ингибирующей способностью в отношении *H. pylori* как *in vitro*, так и на мышинной модели, а убитая нагреванием культура сохраняет антибактериальный эффект [34, 35]. Zheng P. и соавт. при проведении исследования *in vitro* обнаружили, что молочная кислота, выделяемая *Lactobacillus pentosus* LPS16, обладает способностью подавлять как антибиотикорезистентные штаммы, так и антибиотикочувствительные [36]. В других публикациях показана ингибирующая роль молочной кислоты в отношении уреазной активности *H. pylori* [37]. Помимо органических кислот перекись водорода, продуцируемая пробиотическими микроорганизмами, может вызывать повреждение белковых и липидных структур мембран, разрушение ДНК *H. pylori* [38].

Некоторые пробиотики могут производить бактериоцины – субстанции белковой природы, которые ингибируют рост других микробов, и их синтез кодируется генами бактериоциногенности Col-плазмид. Большинство бактериоцинов являются термостабильными полипепти-

дами с антагонистической функцией в отношении как планктонных, так и биопленочных микробных клеток [39], при этом антимикробная активность бактериоцинов является штаммовым и видовым признаком и отличается у различных видов лактобактерий. Так, Kim T. и соавт. установили, что среди семи видов изученных молочнокислых бактерий наибольшая активность бактериоцинов в отношении *H. pylori* ATCC 43504 обнаружена у лактицина A164 и BH5, выделяемого *Lactococcus lactis* [40]. Другие исследователи выявили ингибирующую активность у семи изученных штаммов *Lactobacillus bulgaricus* не только на антибиотикочувствительные штаммы, но и антибиотикорезистентные *H. pylori* [41]. Наряду с пептидными бактериоцинами непептидные бактериоцины, выделяемые *Lactobacillus reuteri*, называемые реутерины, способны ингибировать *H. pylori* и регулировать экспрессию генов вирулентности *vacA* и *flaA* [42].

Конкуренция пробиотиков за адгезию и взаимодействие с эпителиоцитами

Пробиотики конкурируют с патогенными микроорганизмами за сайты связывания благодаря большому сродству к эпителиоцитам, тем самым нарушая процессы адгезии и колонизации. Mukai T. и соавт. было показано, что *Lactobacillus reuteri* JCM1081, TM105 могут конкурировать с *H. pylori* за рецепторы желудочного эпителия, тем самым препятствуя его ранней колонизации [43]. Два штамма *Lactobacillus gasseri* могут оказывать влияние на колонизацию *H. pylori*, ингибируя экспрессию гена адгезии *sabA* [44]. *Saccharomyces boulardii*, обладая нейраминидазной активностью, тропной к $\alpha(2,3)$ -связывающей сиаловой кислоте клеток хозяина, удаляет точки (сайты) связывания *H. pylori* [45].

Слизистые оболочки хозяина являются естественными барьерами для проникновения во внутреннюю среду организма патогенных микроорганизмов. Выделяемые ими слизь, комплексы гликопептидов ограничивают доступ экзогенных микробов, было выявлено несколько типов муцинов [46]. Как известно, *H. pylori* подавляет экспрессию генов *mucl* и *muc3* в опытах на клеточных линиях желудка человека *in vivo* [47]. В исследовании с такими пробиотиками как *Lactiplantibacillus plantarum* и *L. rhamnosus* было показано, эти бактерии могут увеличивать экспрессию генов *mucl* и *muc3*, что приводит к увеличению синтеза муцина и ингибированию адгезии *H. pylori* [48]. Пробиотики оказывают влияние на регуляцию секреции муцина путем увеличения экспрессии генов *mucl*, *muc2* и *muc3*, тем самым стабилизируют слизистый слой и повышают барьерные функции [49].

Как известно, *H. pylori* индуцирует в организме хозяина воспалительный ответ, ассоциированный с устойчивой экспрессией воспалительных факторов, при этом эти факторы не устраняют возбудителя, а способствуют продолжению воспалительной реакции. Обнаружена еще одна неиммунологическая роль пробиотиков смягчать воспалительную реакцию [50]. Многочисленные исследования показывают, что пробиотические лактобактерии, такие как *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*,

L. rhamnosus, могут снижать экспрессию интерлейкина-8 в клетках, инфицированных *H. pylori* [30, 51, 52]. Другими исследователями было показано, что хотя *H. pylori*-инфекция вызывает чрезмерную экспрессию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-8, фактор некроза опухолей (TNF- α), предварительная обработка высокими дозами *L. acidophilus* может подавить воспалительную реакцию слизистой оболочки [50].

Иммунomodулирующий эффект

Воспалительный ответ со стороны желудочного эпителия в ответ на *H. pylori*-инфекцию характеризуется выработкой различных медиаторов воспаления, таких как цитокины и хемокины. Пробиотики способны модифицировать иммунный ответ путем модуляции секреции противовоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению воспалительной реакции [53]. В процессе адгезии рецепторы мембран эпителиоцитов (Toll-like receptors (TLR)) воспринимают сигналы патогенных микроорганизмов и представителей постоянной микробиоты по-разному. При реакции TLR на определенную микробную структуру (липополисахарид, гликопептид и т.д.) разрывается комплекс с ингибитором и TLR передает стимулирующий импульс на ключевой ядерный фактор воспаления – белок NF κ B, после чего он транспортируется в ядро клетки и вызывает экспрессию генов, стимулирующих образование провоспалительных цитокинов. ДНК патогенов и комменсалов воспринимаются иммунной системой по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что характерно для патогенной и условно-патогенной микробиоты, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Метилированные динуклеотиды, свойственные постоянной (индигенной) микробиоте, не воспринимаются TLR и не стимулируют иммунный ответ. Таким образом, разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой ЖКТ. Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что пробиотические штаммы *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *E. faecium*, *Streptococcus thermophilus* воспринимаются TLR, но не сопровождается активацией NF κ B. Так, в работе Zhou C. и соавт. было показано, что *L. bulgaricus* уменьшает экспрессию TLR, вызванную *H. pylori*, предотвращая активацию NF κ B и блокирует продукцию интерлейкина-8. Пробиотики стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и выработку секреторных иммуноглобулинов А, происходит формирование иммунологической толерантности. Этот процесс сопровождается снижением синтеза IgE и усилением синтеза IgA [54].

Пробиотики и биопленкообразование

Большинство бактерий обитает в ЖКТ в виде биопленок, и такие популяции названы матрикс-закрытые микробные сообщества. За счет наличия питательных веществ и физико-химических факторов ЖКТ представляет собой идеальную среду для адгезии, колонизации

микроорганизмов и образования биопленок. В составе микробных сообществ выживаемость бактерий значительно увеличивается за счет повышенной устойчивости к факторам иммунной защиты человека и действию антимикробных препаратов. Большой научный интерес представляют в настоящее время вопросы взаимодействия *H. pylori* с желудочной микробиотой. У микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, лактобактерий, грибов рода *Candida*, входящих в состав микробных биопленок, описана высокая резистентность к антимикробным препаратам и наличие чувствительности у этих же видов, не входящих в состав микробных сообществ. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что в составе микробных сообществ у микроорганизмов происходит изменение патогенных свойств в сторону повышения их вирулентности, а также формирование популяционной лекарственной устойчивости.

Как известно, на уровне отдельной бактериальной клетки экспрессию генов патогенности одновременно регулируют несколько систем. Наиболее высоким уровнем регуляции вирулентности, вероятно, является феномен кооперативной чувствительности, или «чувства кворума» (*quorum sensing*) [55]. Биологический смысл данного феномена заключается в синхронизации синтеза факторов патогенности и «включения» этого процесса только в тот момент, когда плотность микробной популяции оказывается достаточной для выработки токсических субстанций в количестве, необходимом для нарушения гомеостаза организма хозяина [56]. Механизм реализации феномена кооперативной чувствительности заключается в продукции микроорганизмами внеклеточных сигнальных молекул-аутоиндукторов, их распознавании и развитии ответной реакции. Ген-аутоиндуктор для вторичной системы кворума был обнаружен у различных бактерий, в том числе и у *H. pylori* [57]. Stark R. и соавт. было доказано о возможности формирования биопленки *H. pylori* на поверхности среды при повышенном содержании углекислого газа [58]. Способность этой бактерии формировать биопленку не связана с гидрофобностью клеточной стенки, подвижностью и аутоагрегацией, но является штамм-зависимым признаком [59, 60]. Присутствие сыворотки в среде тормозит адгезию [61], напротив, добавление муцина повышает количество клеток *H. pylori* в виде просветных форм. Swidsinski A. и соавт. в своей работе продемонстрировали феномен повторной колонизации слизистых оболочек ЖКТ биопленочными бактериями, сохранившими жизнеспособность после антибиотикотерапии [62]. Исследования по изучению формирования биопленок *H. pylori in vivo* были проведены при изучении биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием прямых визуализирующих методов [63, 64]. По результатам Coticchia J. и соавт. у больных язвенной болезнью желудка биопленка покрыта уреазоположительными бактериями в 97% случаев [65]. Необходимо отметить, что в случаях формирования биопленок эрадикационная квадротерапия оказывается неэффективной, хотя в тестах *in vitro* культуры

H. pylori проявляют чувствительность к тем же препаратам. Исследования *in vitro* показывают, что клинические штаммы *H. pylori* после формирования биопленки увеличивают толерантность к кларитромицину, амоксициллину и метронидазолу [66]. Толерантность к антибиотикам, возникающая в биопленках, может быть обусловлена чрезмерной экспрессией эффлюкса либо повышением частоты мутационной изменчивости, приводящей к антибиотикорезистентности [67–69]. Биопленкообразование может также оказывать дополнительно депрессивное влияние на иммунный ответ хозяина [70, 71].

Исследование по изучению воздействия компонента N-ацетилцистеина, обладающего способностью разрушать биопленки, продемонстрировало важность фенотипа биопленки при *H. pylori*-инфекции [72]. Оно было проведено с участием 40 пациентов, имеющих в анамнезе отсутствие эрадикации после неоднократно проведенного антибактериального лечения, у которых с помощью электронной микроскопии биоптатов желудка выявлены биопленки. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие в течение недели N-ацетилцистеин или плацебо до проведения антибиотикотерапии. У 13 из 20 пациентов (65%), получавших N-ацетилцистеин, наступила эрадикация, и только у 4 из 20 (25%), принимавших плацебо, эрадикация была успешной ($p < 0,01$). Во всех случаях эффективной эрадикации после повторной электронной микроскопии биоптатов было подтверждено разрушение биопленки. Эти первые сообщения, требующие дальнейшего подтверждения, указывают на то, что биопленконаправленная терапия может быть успешной для лечения заболеваний гастроэнтерологического профиля. Таким образом, разработка эффективных методов, направленных на эрадикацию биопленочных форм патогенов, имеет большое практическое значение. Сообщения о том, что пробиотики, их поверхностные структуры (липотейхоевые кислоты, микрокапсулы) и бактериоцины могут вызывать разрушение биопленок патогенных и условно-патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *E. faecalis*, *Salmonella* spp., *Streptococcus* spp., указывают на потенциальную способность вызывать деградацию биопленок *H. pylori*, что позволит достичь лучшего эрадикационного эффекта при использовании сниженных доз антибиотиков [39, 73–76].

Анализ результатов исследований применения пробиотиков при *H. pylori* инфекции

Как показывают исследования, проведенные с антибиотикорезистентными штаммами патогенов, вещества, продуцируемые пробиотиками, могут потенциально оказывать синергетический эрадикационный эффект в комбинации с антибиотиками. Эксперименты *in vitro* показали, что комбинация тетрациклина и пробиотиков имеет большую эффективность в сравнении с монотерапией антибиотиком в отношении клинических резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [77]. Но не только цельные пробиотические культуры могут обладать антибактериальным эффектом, но и супернатанты

культур, содержащие активные экзометаболиты, также оказывают сходное действие. Yang J. и соавт. показали, что супернатант культуры *Bifidobacterium breve* YH68 обладает синергетическим антибактериальным действием в комбинации с антибиотиками в отношении *S. difficile* [78].

Исследованиям применения пробиотиков либо в виде монотерапии, либо в комбинации с антибиотиками посвящено множество клинических испытаний, в большинстве из которых сделан вывод об эффективности применения пробиотиков в сочетании с антибиотиками в отношении увеличения процента эрадикации *H. pylori* и снижения частоты возникновения побочных явлений [79–85].

В метаанализе, проведенном McFarland L. и соавт. по итогам оценки 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2730 больных при использовании мультиштабных и мультивидовых пробиотиков для эрадикации *H. pylori* были доказаны улучшение результатов эрадикации (для четырех пробиотиков), снижение частоты возникновения побочных явлений (для пяти пробиотиков) и частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи (для трех пробиотиков). На основании метаанализа был сделан вывод, что положительными свойствами обладают не все пробиотики [86]. В другом метаанализе, посвященном изучению эффективности одноштабных пробиотиков при эрадикации *H. pylori*, было установлено, что не все штаммы одного вида пробиотика оказались действенными по данному показателю [87]. Gotteland M. и соавт. разделили 182 ребенка с бессимптомным течением *H. pylori* инфекции на четыре группы: первая группа получала классическую тройную терапию, вторая группа – *S. boulardii* и инулин, третья группа – *L. acidophilus* и группа контроля – не получала препараты. Полученные результаты показали, что частота инфицирования *H. pylori* достоверно снизилась в группе пациентов, получивших *S. boulardii* и инулин, а у 12% была достигнута эрадикация [88].

В другом метаанализе, посвященном влиянию монотерапии пробиотиком на эрадикацию *H. pylori*, было проанализировано 9 рандомизированных контролируемых исследований [89]. Суммарно эрадикационный эффект *H. pylori* составил 14% (в 50 случаях из 403). При монотерапии лактобактериями эрадикация была достигнута у 16% пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом (у 30 из 235 пациентов), при этом в 4 из 7 исследований с использованием одного штамма лактобактерий эрадикация не была зарегистрирована, что может свидетельствовать о том, что комбинация большего числа видов бактерий может быть более эффективной [90]. В других исследованиях изучался эффект *S. boulardii*, вида дрожжей, демонстрирующего успешность в 11,8% и, таким образом, указывающего на надежную работу при гастрите *H. pylori* [91, 92]. Снижение желудочной бактериальной нагрузки *H. pylori*, индуцированное пробиотиками, было подтверждено гистологическим полуколичественным анализом [93] либо оригинальным выявлением антигена *H. pylori* в фекалиях [94]. Дыхательный уреазный тест также использовался

для контроля эрадикации как косвенный показатель плотности колонизации *H. pylori* желудка [95].

В другом исследовании было доложено об успехе применения *L. reuteri* в сочетании ингибиторами протонной помпы при эрадикации *H. pylori* у 12,5% пациентов без использования антибиотиков [96]. Интерес к изучению значения *L. reuteri* в противохеликобактерной терапии основан на свойствах этого микроорганизма. *L. reuteri* продуцирует вещества с антимикробным действием – бактериоцины: реутерин, реутерицин, реутерицилин. Эта бактерия также оказывает влияние на адгезию *H. pylori*: ингибирует связывание *H. pylori* с рецепторами гликолипидной природы и конкурирует с *H. pylori* за сайты связывания с эпителиоцитами [97]. Штаммы *L. reuteri*, выделенные из гастробиоптатов и желудочного сока здоровых людей, в опытах *in vitro* показали способность к адгезии к эпителиоцитам желудка человека. Но не все виды *Lactobacillus* spp. подавляли рост *H. pylori*, в частности, *L. gasseri* не демонстрировали антимикробных свойств. Максимальный ингибирующий эффект в отношении *H. pylori* был выявлен у двух штаммов *L. reuteri*. С помощью ПЦР было установлено наличие генов, кодирующих продукцию реутерина, именно у этих двух штаммов [98]. Штамм *L. reuteri* DSM17648 был отобран из более чем 700 диких штаммов *Lactobacillus*. Кроме высокой антихеликобактерной активности у этого штамма не было выявлено антибиотикорезистентности. Также он обладал способностью селективно подавлять адгезию *H. pylori*. После установления феномена коагрегации *L. reuteri* DSM17648 с различными серотипами *H. pylori* была изучена возможность влияния на *H. pylori* компонентов клеточных структур этого пробиотика. Показано, что и лиофилизат данного микроорганизма блокирует адгезию *H. pylori* к слизистой оболочке, препятствует ее колонизации [99, 100]. Fonseca J. и соавт. были проанализированы результаты 10 клинических исследований, включающих антибактериальную терапию, дополненную препаратами из *L. reuteri*, при этом в девяти исследованиях все группы комбинаций антибиотиков и пробиотиков имели больший эрадикационный эффект, чем при использовании только антибиотиков [101]. Sykora J. и соавт. при лечении 86 детей, инфицированных *H. pylori*, показали, что частота эрадикации при использовании тройной терапии в сочетании с *Lactobacillus casei* DN114001 была достоверно выше, чем при использовании только тройной терапии [102]. Терапия пробиотиками может повысить эффективность эрадикации в случае инфицирования резистентными штаммами *H. pylori*. Так, для кларитромицинорезистентных штаммов применение *L. lactis* OLL2716 в сочетании с тройной терапией примерно на 10% повысило эффективность эрадикации в сравнении с терапией без добавления пробиотика [103]. Молочнокислый препарат, содержащий несколько пробиотиков, также улучшает эрадикацию на 5–15% [104]. Таким образом, анализ данных по использованию пробиотиков в эрадикации *H. pylori* указывает на положительную вспомогательную роль этих биопрепаратов при условии комбинации с антибиотиками [105].

В исследованиях было показано, что бутират (основная короткоцепочечная жирная кислота, получаемая в результате бактериальной ферментации пищевых волокон) не только является основным источником энергии для колоноцитов, но и способствует гомеостазу слизистой оболочки, вероятно, за счет благотворного воздействия на врожденные и адаптивные иммунные клетки, а также на функцию эпителиального барьера [106]. Бутират также может оказывать бактерицидное действие в отношении *H. pylori*. Исследования *in vitro* с использованием бутирата, а также супернатантов из бактерий, продуцирующих бутират, ингибировали рост и были связаны с деструктивным воздействием на клеточную оболочку *H. pylori* [107]. Доклинические данные свидетельствуют о том, что пробиотик, продуцирующий бутират, *Clostridium butyricum* проявляет многообещающие результаты в лечении *H. pylori* [108, 109].

Применение пробиотиков может оказать положительный эффект на восстановление микробиоты [110]. Эксперименты на животных моделях и клинические испытания показывают позитивные результаты. После введения пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GMNL-74 или *L. acidophilus* GMNL-185, инфицированным *H. pylori* мышам содержание *Bifidobacterium* spp. и *Akkermansia muciniphila* достоверно повысилось [30]. Wu L. и соавт. установили, что разнообразие микробиоты кишечника снижается значительно после проведения тройной терапии, но сочетание с пробиотиками *B. subtilis* и *E. faecalis* тормозит это снижение [111]. В исследовании Yang C. и соавт. рассматривалась роль нежизнеспособных лактобактерий *L. reuteri* DSM17648 в сочетании с 14-дневной тройной терапией для эрадикации *H. pylori*, и, хотя показатели эрадикации не улучшились (81%), пребиотическая добавка помогла создать благоприятный микробный профиль и снизить частоту диареи и других симптомов раздраженного кишечника [112]. В исследовании Chen M. и соавт. влияния *L. rhamnosus* на состав микробиоты кишечника в ходе эрадикационной терапии было обнаружено, что использование лактобактерий значительно уменьшило обсемененность *H. pylori* и модифицировало микробиоту кишечника, хотя у 40 пациентов из 50 эрадикации не наблюдалось [113]. В Иране было проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивалось лечение *L. reuteri* и *S. boulardii*, в ходе которого обнаружили, что оба вида обладают защитным эффектом (92,3% и 94,2% соответственно, по сравнению с 86,5% для контрольной группы), но только для *S. boulardii* была выявлена статистическая значимость как с точки зрения эрадикации, так и с точки зрения уменьшения побочных эффектов [114]. В турецком исследовании с участием 400 пациентов было показано значительное повышение эффективности эрадикации при добавлении бычьего лактоферрина в стандартный курс противохеликобактерной терапии [115]. В греческом исследовании пробиотиков было изучено добавление четырех пробиотических штаммов (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis* и *S. boulardii*) в курс 10-дневной квадротерапии с

сопутствующим режимом четырехкратной эрадикации *H. pylori*. В группе пациентов, получавших пробиотики, было отмечено увеличение частоты эрадикации с 86,8% до 92%, а также снижение частоты побочных эффектов с 17% до 51% [116]. В южноамериканском исследовании добавление *S. boulardii* CNCM-I 745 к обычной эрадикационной терапии *H. pylori* антибиотиками снизило частоту распространения генов устойчивости к противомикробным препаратам по сравнению со стандартными схемами терапии [117]. Исследование, проведенное в Германии, оценивало влияние ферментированного молока, содержащегося в йогурте, и молочнокислых бактерий (*L. rhamnosus* и *Lactobacillus paracasei*) на *H. pylori*-позитивных пациентов, оказалось, что после лечения *H. pylori*-инфекции состав кишечной микробиоты восстанавливался значительно быстрее [118].

Таким образом, многочисленные клинические исследования указывают на наличие несомненного положительного эффекта использования пробиотиков в комплексном лечении *H. pylori*, однако на основании существующих исследований пока трудно определить состав пробиотических коктейлей, универсальных для любого пациента. Возможно, необходим персонализированный подход с подбором наиболее оптимального состава пробиотического препарата, его дозы и длительности применения. Нужно учитывать, что экзогенные чужеродные пробиотики могут иметь опасный потенциал для пациентов за счет повышенной антигенной и аллергенной нагрузки на макроорганизм, а их избыток привести к бактериальной транслокации (перенос в несвойственный биотоп) и серьезным осложнениям. [119, 120]. Кроме того, микроорганизмы, являясь источниками плазмидных и хромосомных генов, в том числе генов резистентности к антимикробным препаратам, могут представлять угрозу для макроорганизма из-за приобретения ими вирулентных свойств при генетических рекомбинациях между условно-патогенными микроорганизмами нормобиоты и экзогенными микроорганизмами в составе пробиотических коктейлей, что также необходимо учитывать при выборе кандидатов для создания эубиотических препаратов.

Экспериментально на белых мышах были установлены минимальные концентрации доз пробиотиков, вызывающих развитие патологических состояний: для бифидобактерий – $(6,5 \pm 0,6) \times 10^6$ КОЕ (колониеобразующих единиц), для лактобактерий – $(8,8 \pm 0,5) \times 10^8$ КОЕ, для *E. coli* – $(7,6 \pm 0,6) \times 10^9$ КОЕ [121]. Для дальнейшего опыта были использованы мутанты пробиотических микроорганизмов, маркированные по устойчивости к рифампицину (Rif-мутанты). Было показано, что пероральное введение Rif-мутантов в высоких дозах вызывало патологическую реакцию у животных, сопровождающуюся выделением из крови и внутренних органов маркированных лактобактерий, бифидобактерий, кишечной палочки. Но при введении аутоштаммов лактобактерий, бифидобактерий, кишечной палочки здоровых мышей перорально в тех же дозах не приводило к транслокации кишечной микробиоты.

Экспериментально было показано, что высокие дозы экзогенных пробиотиков могут быть мощной антигенной и аллергенной нагрузкой для организма, провоцировать утрату эпителием барьерных функций с последующей транслокацией микроорганизмов и их токсинов в кровотока и внутреннюю среду, что приведет к развитию инфекционно-токсического шока [122]. Эти данные могут стать предпосылкой для дальнейших исследований по использованию пробиотиков, приготовленных из индигенной и аутомикробиоты.

Выводы

Антагонистические взаимоотношения между пробиотическими микроорганизмами и *H. pylori* обусловлены сложными механизмами межмикробных взаимодействий за счет продукции активных метаболитов, обладающих антимикробным действием, конкуренции за рецепторы для адгезии, способности к биопленкообразованию, иммуномодулирующим эффектом.

Применение пробиотиков в комплексной терапии *H. pylori* инфекции обусловлено двумя аспектами. Первый аспект связан с использованием пробиотиков для снижения частоты нежелательных последствий со стороны ЖКТ при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*, второй аспект – с антагонистическим действием отдельных пробиотиков на *H. pylori* и потенцированием эрадикационного эффекта.

Необходимы дальнейшие исследования по поиску наиболее эффективных комбинированных схем терапии *H. pylori* инфекции с применением про-, пребиотиков и синбиотиков.

Заключение

Многочисленные клинические исследования указывают на положительные результаты при использовании пробиотиков в качестве вспомогательного средства, усиливающего эрадикационный эффект и снижающего нежелательные побочные действия антимикробной терапии *H. pylori* инфекции. При этом видовой состав пробиотических штаммов, дозы препаратов, продолжительность лечения существенно варьируют. Очевидна необходимость дальнейшего поиска наиболее эффективных комбинаций пробиотических коктейлей, оптимальных доз и длительности лечения, оценки состояния кишечной микробиоты до и после лечения, максимально персонализированный подход с учетом возможных побочных эффектов. Отбор оптимальных комбинаций пробиотиков должен производиться с учетом доказанной клинической эффективности и персонализированного подхода. Несмотря на то, что останется много нерешенных вопросов о выборе видовой состава пробиотического коктейля, дозировки, продолжительности терапии, неизученных механизмов антимикробного действия пробиотиков, также возможных негативных последствий такой терапии, будущие исследования позволят дать ответы на них.

Литература

1. Nakamura M., Murayama S.Y., Rimbara E. Review: non-*Helicobacter pylori* Helicobacters. *Microb Health Dis.* 2022;4(3):723. DOI: 10.26355/mhd_20229_723
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64:1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
3. O'Connor A. Review: treatment of *Helicobacter pylori* infection 2022. *Microb Health Dis.* 2022;4(3):e713. DOI: 10.26355/mhd_20229_713
4. Azadbakht S., Moayedkazemi A., Azadbakht S., Fard S.A., Soroush S. Evaluation of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* bacteria obtained from gastric biopsy samples: a cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;78:103824. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103824
5. Tian L., Yao Y., Yin L., Wang L., An Z., Kang L., et al. Direct detection of antibiotic resistance in Chinese *Helicobacter pylori* clinical isolates by sequencing-based approach. *J Healthc Eng.* 2022;2022:6436256. DOI: 10.1155/2022/6436256
6. Vanden Bulcke A., Waked B., Haems L., Lambrecht G., Hervent A. S., Alliet G., Baert F., et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in West Flanders – Belgium: an observational cross-sectional study. *Acta Clin Belg.* 2022;77(2):360-367. DOI: 10.1080/17843286.2021.1872307
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert P.J., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut.* 2022; gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
9. Stoma I.O. Microbiome in medicine: a guidance for doctors. GEOTAR-Media 2020. 320 p. Russian. (Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2020. 320 с.)
10. Schulz C., Schutte K., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and other gastric microbiota in gastroduodenal pathologies. *Dig Dis.* 2016;34:210-216. DOI: 10.1159/000443353
11. Zilberstein B., Quintanilha A.G., Santos M.A., Pajeci D., Moura E.G, Alves P.R.A., et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(1):47-54. DOI: 10.1590/s1807-59322007000100008
12. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A., Suarez A., Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol.* 2013;65(3):763-772. DOI: 10.1007/s00248-013-0192-5
13. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Francois F., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(3):732-737. DOI: 10.1073/pnas.0506655103
14. Li X.X., Wong G.L., To K.F., Wong V.W.S., Lai L.H., Chow D.K.L., et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One.* 2009;4(11):e7985. DOI: 10.1371/journal.pone.0007985
15. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336(6086):1262-1267. DOI: 10.1126/science.1223813
16. Maldonado-Contreras A., Goldfarb K.C., Godoy-Vitorino F., Karaoz U., Contreras M., Blaser M.J., et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J.* 2011;5(4):574-579. DOI: 10.1038/ismej.2010.149
17. Shin C.M., Kim N., Ji Hyun Park J.H., Lee D.H. Changes in gastric corpus microbiota with age and after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Front Microbiol.* 2021;11:621879. DOI: 10.3389/fmicb.2020.621879
18. Espinoza J.L., Matsumoto A., Tanaka H., Matsumura I. Gastric microbiota: an emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. *Cancer Lett.* 2018;414:147-152. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.11.009
19. Schulz C., Schutte K., Koch N., Vilchez-Vargas R., Wos-Oxley M.L., Oxley A.P.A., et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut.* 2018;67(2):216-225. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312904
20. Aebischer T., Fischer A., Walduck A., Schlötelburg C., Lindig M., Schreiber S., et al. Vaccination prevents *Helicobacter pylori*-induced alterations of the gastric flora in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;46(2):221-229. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2005.00024.x
21. Kienesberger S., Cox L.M., Livanos A., Zhang X.S., Chung J., Guillermo I., et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection affects local and distant microbial populations and host responses. *Cell Rep.* 2016;14(6):1395-1407. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.01.017
22. Myllyluoma E., Ahlroos T., Veijola L., Rautelin H., Tynkkynen S., Korpela R. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):66-72. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
23. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjolund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010;5(3):e9836. DOI: 10.1371/journal.pone.0009836
24. Chen L., Xu W., Lee A., He J., Huang B., Zheng W., et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine.* 2018;35:87-96. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028
25. Olekhovich E.I., Manolov A.I., Samoilov A.E., Prianichnikov N.A., Malakhova, M.V., Tyakht A.V., et

- al. Shifts in the human gut microbiota structure caused by quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Front Microbiol.* 2019;10:1902. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01902
26. Smirnov V.V., Kovalenko N.K., Podgorskii S., Sorokulova I.B. Probiotics based on live cultures of microorganisms. *Mikrobiologicheskij zhurnal.* 2002;64(4):62-80. Russian. (Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова И.Б. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов. *Микробиологический журнал.* 2002;64(4):62-80.)
 27. Araya M., Morelli L., Reid G., Sanders M.E., Stanton C., Pineiro M., et al. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002. Available at: www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000197343.pdf. Accessed August 2023.
 28. Jezewska-Frackowiak J., Seroczynska K., Banaszczyk J., Jedrzejczak G., Zyllicz-Stachula A., Skowron P.M. The promises and risks of probiotic *Bacillus* species. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(4):509-519. DOI: 10.18388/abp.2018_2652
 29. Ryan K.A., Jayaraman T., Daly P., Canchaya C., Curran S., Fang F., et al. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett Appl Microbiol.* 2008;47(4):269-274. DOI: 10.1111/j.1472-765x.2008.02416.x
 30. Chen Y.H., Tsai W.H., Wu H.Y., Chen C.Y., Yeh W.L., Chen Y.H., et al. Probiotic spp. act against *Helicobacter pylori*-induces inflammation. *J Clin Med.* 2019;8(1):90. DOI: 10.3390/jcm8010090
 31. Zhao K., Xie Q., Xu D., Guo Y., Tao X., Wei H., et al. Antagonistics of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 against *Helicobacter pylori* SS1 and its infection *in vitro* in human gastric epithelial AGS cells. *J Biosci Bioeng.* 2018;126(4):458-463. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2018.04.003
 32. Sun L., Zhao H., Liu L., Wu X., Gao Q., Zhao Y. Effects of *Lactobacillus* on the inhibition of *Helicobacter pylori* growth. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2018;32(6):1533-1540. DOI: 10.1080/13102818.2018.1515599
 33. Bhatia S.J., Kochar N., Abraham P., Nair N.G., Mehta A.P. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori in vitro*. *J Clin Microbiol.* 1989;27(10):2328-2330. DOI: 10.1128/jcm.27.10.2328-2330.1989
 34. Aiba Y., Nakano Y., Koga Y., Takahashi K., Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen.* 2015;4(3):465-474. DOI: 10.1002/mbo3.252
 35. Aiba Y., Ishikawa H., Tokunaga M., Komatsu Y. Anti-*Helicobacter pylori* activity of non-living, heat-killed form of lactobacilli including *Lactobacillus johnsonii* No.1088. *FEMS Microbiol Lett.* 2017;364(11). DOI: 10.1093/femsle/fnx102
 36. Zheng P.X., Fang H.Y., Yang H.B., Tien N.Y., Wang M.C., Wu J.J. *Lactobacillus pentosus* strain LPS16 produces lactic acid, inhibiting multidrug-resistant *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(2):168-174. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.04.014
 37. Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl. 2):812S-8S. DOI: 10.1093/jn/137.3.812S
 38. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarondo M., Prevost H., Dousset X., Ivanova I., et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp *lactis* T31, isolated from Mongolian yoghurt: Inhibitory activity on food-borne pathogens food-borne pathogens. *J Appl Microbiol.* 2007;103(3):584-593. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.x
 39. Kim N.N., Kim W.J., Kang S.S. Anti-biofilm effect of crude bacteriocin derived from *Lactobacillus brevis* DF01 on *Escherichia coli* and *Salmonella Typhimurium*. *Food Control.* 2018;98:274-280. DOI: 10.1016/j.foodcont.2018.11.004
 40. Kim T.S., Hur J.W., Yu M.A., Cheigh C.I., Kim K.N., Hwang J.K., et al. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot.* 2003;66(1):3-12. DOI: 10.4315/0362-028x-66.1.3
 41. Boyanova L., Gergova G., Markovska R., Yordanov D., Mitov I. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol.* 2017;65(6):469-474. DOI: 10.1111/lam.12807
 42. Urrutia-Baca V.H., Escamilla-Garcia E., de la Garza-Ramos M.A., Tamez-Guerra P., Gomez-Flores R., Urbina-Rios C.S. *In vitro* antimicrobial activity and downregulation of virulence gene expression on *Helicobacter pylori* by reuterin. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10(2):168-175. DOI: 10.1007/s12602-017-9342-2
 43. Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Otori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Fems Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105-110. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x
 44. De Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H., Sauroj S.D., Eriksson B., Eriksson O.S., et al. Lactobacilli reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression. *Infect Immun.* 2016;84(5):1526-1535. DOI: 10.1128/IAI.00163-16
 45. Sakarya S., Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for alpha2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS.* 2014;122(10):941-950. DOI: 10.1111/apm.12237
 46. Mack D., Ahne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells *in vitro*. *Gut.* 2003;52(6):827-833. DOI: 10.1136/gut.52.6.827
 47. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1072-1079. DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70360-x

48. Hanisch F.G., Bonar D., Schloerer N., Schrotten H. Human trefoil factor 2 is a lectin that binds α -GlcNAc-capped mucinglycans with antibiotic activity against *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2014;289(40):27363-27375. DOI: 10.1074/jbc.M114.597757
49. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-729. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x
50. Yang Y.J., Chuang C.C., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF κ B pathways. *BMC Microbiol*. 2012;12:38. DOI: 10.1186/1471-2180-12-38
51. Thiraworawong T., Spinler J.K., Werawatganon D., Klaikeaw N., Venable S.F., Versalovic J., et al. Anti-inflammatory properties of gastric-derived *Lactobacillus plantarum* XB7 in the context of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(2):144-155. DOI: 10.1111/hel.12105
52. Song H., Zhou L., Liu D., Ge L., Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1551-1562. DOI: 10.3892/etm.2019.7742
53. Wiese M., Eljaszewicz A., Andryszczyk M., Gronek S., Gackowska L., Kubiszewska I., et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* and *Helicobacter pylori* CagA+ on the expression of selected superficial molecules on monocyte and lymphocyte and the synthesis of cytokines in whole blood culture. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(3):217-224. PMID: 22791635.
54. Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J., Yuan H., Ma H.S. *Lactobacilli* inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol*. 2008;14(32):5090-5095. DOI: 10.3748/wjg.14.5090
55. Miller M.B., Bassler B.L. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2001;55:165-199. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.165
56. Sun J., Daniel R., Wagner-Dobler I., Zeng A.P. Is autoinducer-2 a universal signal for interspecies communication: a comparative genomic and phylogenetic analysis of the synthesis and signal transduction pathways. *BMC Evol Biol*. 2004;4:36. DOI: 10.1186/1471-2148-4-36
57. Joyce E.A., Bassler B.L., Wright A. Evidence for a signaling system in *Helicobacter pylori*: detection of a luxS-encoded autoinducer. *J Bacteriol*. 2000;182(13):3638-3643. DOI: 10.1128/JB.182.13.3638-3643.2000
58. Stark R.M., Gerwig G.J., Pitman R.S., Potts L.F., Williams N.A., Greenman J., et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol*. 1999;28:121-126. DOI: 10.1046/j.1365-2672.1999.00481.x
59. Yonezawa H., Osaki T., Kurata S., Zaman C., Hanawa T., Kamiya S. Assessment of *in vitro* biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(Suppl. 1):S90-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06213.x
60. Yonezawa H., Osaki T., Kurata S., Fukuda M., Kawakami H., Ochiai K., et al. Outer membrane vesicles of *Helicobacter pylori* TK1402 are involved in biofilm formation. *BMC Microbiol*. 2009;9:197. DOI: 10.1186/1471-2180-9-197
61. Williams J.C., McInnis K.A., Testerman T.L. Adherence of *Helicobacter pylori* to abiotic surfaces is influenced by serum. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(4):1255-1258. DOI: 10.1128/AEM.01958-07
62. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(Suppl. 6):61-71. PMID: 20224153.
63. Carron M.A., Tran V.R., Sugawa C., Coticchia J.M. Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(5):712-717. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.10.019
64. Cellini L., Grande R., Di Campli E., Traini T., Di Giulio M., Lannutti S.N., et al. Dynamic colonization of *Helicobacter pylori* in human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(2):178-185. DOI: 10.1080/00365520701675965
65. Coticchia J.M., Sugawa C., Tran V.R., Gurrola J., Kowalski E., Carron M.A. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(6):883-889. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.009
66. Yonezawa H., Osaki T., Hojo F., Kamiya S. Effect of *Helicobacter pylori* biofilm formation on susceptibility to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. *Microb Pathog*. 2019;132:100-108. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.04.030
67. Attaran B., Falsafi T., Ghorbanmehr N. Effect of biofilm formation by clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the efflux-mediated resistance to commonly used antibiotics. *World J Gastroenterol*. 2017;23(7):1163-1170. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1163
68. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T., Kurata S., Ochiai K., Kamiya S. Impact of *Helicobacter pylori* biofilm formation on clarithromycin susceptibility and generation of resistance mutations. *PLoS One*. 2013;8(9):e73301. DOI: 10.1371/journal.pone.0073301
69. Ge X., Cai Y., Chen Z., Gao S., Geng X., Li Y., et al. Bifunctional enzyme spot is involved in biofilm formation of *Helicobacter pylori* with multidrug resistance by upregulating efflux pump Hp1174 (gluP). *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e00957-18. DOI: 10.1128/AAC.00957-18
70. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I., Merrell D.S., Ottemann K.M. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2018;82(2):e00001-18. DOI: 10.1128/MMBR.00001-18
71. Hathroubi S., Zerebinski J., Ottemann K.M. *Helicobacter pylori* biofilm involves a multigene stress-biased response, including a structural role for flagella. *mBio*. 2018;9(5):e01973-18. DOI: 10.1128/mBio.01973-18
72. Cammarota G., Branca G., Ardito F., Ianaro G., Cianci R.,

- Torelli R, et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):817-820.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.006
73. Song H., Zhang J., Qu J., Liu J., Yin P., Zhang G., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG microcapsules inhibit *Escherichia coli* biofilm formation in coculture. *Biotechnol Lett.* 2019;41(8-9):1007-1014. DOI: 10.1007/s10529-019-02694-2
 74. Merino L., Trejo F.M., De Antoni G., Golowczyc M.A. *Lactobacillus* strains inhibit biofilm formation of *Salmonella* sp. isolates from poultry. *Food Res Int.* 2019;123:258-265. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.04.067
 75. Jung S., Park O.J., Kim A.R., Ahn K.B., Lee D., Kum K.Y., et al. Lipoteichoic acids of lactobacilli inhibit *Enterococcus faecalis* biofilm formation and disrupt the preformed biofilm. *J Microbiol.* 2019;57(4):310-315. DOI: 10.1007/s12275-019-8538-4
 76. Gonzalez Moreno M., Trampu A., Di Luca M. Synergistic antibiotic activity against planktonic and biofilm-embedded *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):3085-3092. DOI: 10.1093/jac/dkx265
 77. Moghadam S.S., Khodaii Z., Zadeh F.S., Ghooshchian M., Aghmiyuni F.Z., Shabestari M.T. Synergistic or antagonistic effects of probiotics and antibiotics-alone or in combination on antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wounds. *Arch Clin Infect Dis.* 2018;3(3):e63121. DOI: 10.5812/archcid.6312
 78. Yang J., Yang H. Effect of *Bifidobacterium breve* in combination with different antibiotics on *Clostridium difficile*. *Front Microbiol.* 2018;9:2953. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02953
 79. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707-716. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 80. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):155-168. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
 81. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(1):25-32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
 82. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-4357. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 83. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(8):445-453. DOI: 10.4321/s1130-01082013000800002
 84. Zhu R., Chen K., Zheng Y.Y., Zhang H.W., Wang J.S., Xia Y.J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):18013-18021. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
 85. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
 86. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(4):546-561. DOI: 10.1177/2050640615617358
 87. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World J Metaanal.* 2015;3(2):97-117. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.97
 88. Gotteland M., Poliak L., Cruchet S., Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr.* 2005;94(12):1747-1751. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01848.x
 89. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M, Leandro G., lerardi E., et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):139-149. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 90. Rosania R., Minenna M.F., Giorgio F., Facciorusso A., De Francesco V., Hassan C., et al. Probiotic multistrain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics: a placebo-controlled pilot study. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(3):244-249. DOI: 10.2174/187152812800392698
 91. Ianiro G., Bruno G., Lopetuso L., Beghella F.B., Laterza L., D'Aversa F., et al. Role of yeasts in healthy and impaired gut microbiota: the gut mycome. *Curr Pharm Des.* 2014;20(28):4565-4569. DOI: 10.2174/13816128113196660723
 92. Szajewska H., Horvath A., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1237-1245. DOI: 10.1111/apt.13214
 93. Myllyluoma E., Kajander K., Mikkola H., Kyrönpalo S., Rasmussen M., Kankuri E., et al. Probiotic intervention decreases serum gastrin-17 in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2007;39(6):516-523. DOI: 10.1016/j.dld.2007.02.015
 94. Francavilla R., Lionetti E., Castellana S.P., Magista A.M., Maurogiovanni G., Bucci N., et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a

- pilot study. *Helicobacter*. 2008;13(2):127-134. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00593.x
95. Zagari R.M., Pozzato P., Martuzzi C., Fuccio L., Martignelli G., Roda E., et al. 13C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter*. 2005; 10(6):615-619. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00358.x
 96. Dore M.P., Bibbo S., Pes G.M., Francavilla R., Graham D.Y. Role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication: lessons from a study of *Lactobacillus reuteri* strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a proton-pump inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:3409820. DOI: 10.1155/2019/3409820
 97. Tyagi A.K., Prasad S. Commentary: probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol*. 2015;6:433. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00433
 98. Delgado S., Leite A.M.O., Ruas-Madiedo P., Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol*. 2014;5:766. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00766
 99. Mehling H., Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*. 2013;5(8):3062-3073. DOI: 10.3390/nu5083062
 100. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., et al. Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: a pilot study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(2):91-100. DOI: 10.1007/s12602-014-9181-3
 101. Fonseca J.D., Fernandes C.C., Cunha L.F., Zung S. Efficacy and safety of *Lactobacillus reuteri* in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-531-S-532. DOI: 10.1016/S0016-5085(19)38215-0
 102. Sykora J., Valeckova K.N., Amlerova J., Siala K., Dede P., Watkins S., et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):692-698. DOI: 10.1097/O1.mcg.0000173855.77191.44
 103. Deguchi R., Nakaminami H., Rimbara E., Noguchi N., Sasatsu M., Suzuki T., et al. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(5):888-892. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06985.x
 104. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):45-53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff
 105. Eslami M., Yousefi B., Kokhaei P., Moghadas A.J., Moghadam B.S., Arabkari V., et al. Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019;64:99-108. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.02.010
 106. Okamoto T., Sasaki M., Tsujikawa T., Fujiyama Y., Bamba T., Kusunoki M. Preventive efficacy of butyrate enemas and oral administration of *Clostridium butyricum* M588 in dextran sodium sulfate-induced colitis in rats. *J Gastroenterol*. 2000;35(5):341-346. DOI: 10.1007/s005350050358
 107. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T., Kurata S., Zaman C., Woo T.D.H., et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2012;61:582-589. DOI: 10.1099/jmm.0.039040-0
 108. Takahashi M., Taguchi H., Yamaguchi H., Osaki T., Kamiya S. Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol*. 2000;49(7):635-642. DOI: 10.1099/0022-1317-49-7-635
 109. Imase K., Takahashi M., Tanaka A., Tokunaga K., Sugano H., Tanaka M., et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol*. 2008;52(3):156-161. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00026.x
 110. Gareau M.G., Sherman P.M., Walker W.A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(9):503-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.117
 111. Wu L., Wang Z., Sun G., Peng L., Lu Z., Yan B., et al. Effects of anti-*H.pylori* triple therapy and a probiotic complex on intestinal microbiota in duodenal ulcer. *Sci Rep*. 2019;9(1):12874. DOI: 10.1038/s41598-019-49415-3
 112. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., et al. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12856. DOI: 10.1111/hel.12856
 113. Chen M.J., Chen C.C., Huang Y.C., Tseng C.C., Hsu J.T., Lin Y.F., et al. The efficacy of *Lactobacillus acidophilus* and *rhamnosus* in the reduction of bacterial load of *Helicobacter pylori* and modification of gut microbiota – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12857. DOI: 10.1111/hel.12857
 114. Naghibzadeh N., Salmani F., Nomiri S., Tavakoli T. Investigating the effect of quadruple therapy with *Saccharomyces boulardii* or *Lactobacillus reuteri* strain (DSMZ 17648) supplements on eradication of *Helicobacter pylori* and treatments adverse effects: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):107. DOI: 10.1186/s12876-022-02187-z
 115. Hablass F.H., Lashen S.A., Alsayed E.A. Efficacy of lactoferrin with standard triple therapy or sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(9):742-749. DOI: 10.5152/tjg.2021.20923
 116. Viazis N., Argyriou K., Kotzampassi K., Christodoulou D.K.,

- Apostolopoulos P., Georgopoulos S.D., et al. A four-probiotics regimen combined with a standard *Helicobacter pylori*-eradication treatment reduces side effects and increases eradication rates. *Nutrients*. 2022;14(3):632. DOI: 10.3390/nu14030632
117. Cifuentes S.G., Prado M.B., Fornasini M., Cohen H., Baldeyn M.E., Cordenas P.A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12870. DOI: 10.1111/hel.12870
118. Guillemard E., Poirel M., Schafer F., Quinquis L., Rossoni C., Keicher C., et al. A randomised, controlled trial: effect of a multi-strain fermented milk on the gut microbiota recovery after *Helicobacter pylori* therapy. *Nutrients*. 2021;13(9):3171. DOI: 10.3390/nu13093171
119. Venkatesan T. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(6):662-663. DOI: 10.1177/0884533608326323
120. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., et al., and Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9613):651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X
121. Chicherin I.Yu., Pogorel'skij I.P., Lundovskix I.A., Pozolotina N.V., Gavrilov K.E., Darmov I.V., et al. The role of probiotic microorganisms in translocation of intestinal microbiota in the peritoneal cavity and the bloodstream of experimental animals. *Infekcionny`e bolezni*. 2015;13(4):43-52. Russian. (Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Позолотина Н.В., Гаврилов К.Е., Дармов И.В. и соавт. Роль пробиотических микроорганизмов в транслокации кишечной микробиоты в брюшную полость и кровоток экспериментальных животных. *Инфекционные болезни*. 2015;13(4):43-52.)
122. Chicherin I.Yu., Pogorel'skij I.P., Lundovskix I.A., Darmov I.V., Gavrilov K.E., Gorshkov A.S., et al. Translocation of intestinal microbiota. *Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny*. 2016;2(19):24-31. Russian. (Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Гаврилов К.Е., Горшков А.С. и соавт. Транслокация кишечной микробиоты. *Журнал международной медицины*. 2016; 2(19):24-31.)