

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-60-72>

Эрадикационная терапия хеликобактериоза при помощи пробиотиков: проблемы и перспективы

Ермоленко Е. И.¹, Молостова А. С.¹, Гладышев Н. С.^{2,3}

¹ ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Для цитирования: Ермоленко Е. И., Молостова А. С., Гладышев Н. С. Эрадикационная терапия хеликобактериоза при помощи пробиотиков: проблемы и перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 60–72. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-60-72

✉ Для переписки:

Ермоленко Елена Игоревна
ermolenko1@yandex.ru

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий лабораторией биомедицинской микрoэкологии, отдел молекулярной микробиологии; ORCID: 0000-0002-2569-6660

Молостова Анастасия Сергеевна, врач-гастроэнтеролог Медицинского научного центра; ORCID: 0000-0002-7925-7743
Гладышев Никита Сергеевич, научный сотрудник, лаборатория идентификации патогенов; студент образовательной программы «Лечебное дело», медицинского факультета; ORCID: 0000-0003-2732-5676

Резюме

В настоящее время остро стоит вопрос оптимизации терапии заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в связи с нарастанием устойчивости возбудителя к антибиотикам и наличия побочных эффектов стандартной терапии. Для ее оптимизации предлагается использование пробиотиков в качестве дополнения к стандартным схемам лечения или в качестве монотерапии. В обзоре приведены результаты исследований антихеликобактерной активности в системах *in vitro* и *in vivo*, а также оценка клинической эффективности различных пробиотических штаммов микроорганизмов при эрадикационной терапии. Рассмотрены некоторые механизмы действия пробиотиков при терапии заболеваний, ассоциированных с *HP*. Указаны проблемы и перспективы использования персонифицированной терапии хеликобактериоза пробиотиками и аутопробиотиками на основе штаммов, полученных из желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus sp.*, *Saccharomyces boulardii*, пробиотики, аутопробиотики

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-60-72>



Eradication therapy of helicobacteriosis with probiotics, problems, and prospects

E. I. Ermolenko¹, A. S. Molostova¹, N. S. Gladyshev^{2,3}

¹ Institute of Experimental Medicine, 12, Academic Pavlov street, Saint-Petersburg, 197376, Russia

² Saint Petersburg Pasteur Institute, 14, str. Mira, 197101, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russia

For citation: Ermolenko E. I., Molostova A. S., Gladyshev N. S. Eradication therapy of helicobacteriosis with probiotics, problems, and prospects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 60–72. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-60-72

Elena I. Ermolenko, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Biomedical Microecology; Professor, Faculty of Medical microbiology, Department of Medical Microbiology; ORCID: 0000–0002–2569–6660, ResearcherID: E-1420–2014, Scopus Author ID: 13004322500

✉ Corresponding author:

Elena I. Ermolenko
ermolenko1@yandex.ru

Anastasiia S. Molostova, Gastroenterologist of Medical research center; ORCID: 0000–0002–7925–7743

Nikita S. Gladyshev, Research Associate, Laboratory of Pathogen Identification; student of the educational program “General Medicine”, Faculty of Medicine; ORCID: 0000–0003–2732–5676, Scopus Author ID: 57221052753

Summary

Currently, there is an urgent question of optimizing the treatment of stomach diseases associated with *Helicobacter pylori*, due to the increasing resistance of the pathogen to antibiotics and the presence of side effects of standard therapy. To optimize it, it is proposed to use probiotics as an additional or monotherapy. The review presents the results of studies of anti-helicobacter activity by *in vitro* and *in vivo* systems, as well as an assessment of the clinical effectiveness of various probiotic strains of microorganisms in eradication therapy. Several mechanisms of action of probiotics in the treatment of *HP*-related diseases are discussed. The problems and prospects of using personalized therapy of helicobacteriosis with probiotics and autoprobiotics, based on strains obtained from the gastrointestinal tract, are indicated.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus sp.*, *Saccharomyces boulardii*, probiotics, autoprobiotics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Колонизация организма *Helicobacter pylori* (*HP*) может привести к развитию не только гастрита, но и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, рака желудка. В ряде случаев хеликобактериоз может служить причиной внежелудочной патологии [1–3]. До сих пор некоторыми авторами хеликобактерии рассматриваются в качестве представителей микробиоценоза желудка с положительным влиянием на организм (4, 5). Несмотря на то, что *HP* признан канцерогеном, в основном он выявляется у больных, страдающих гастритом и значительно реже при раке желудка, MALT-лимфоме и язвенной болезни [6]. На этом основаны сомнения о необходимости терапии в той форме, которая сейчас проводится в Российской Федерации и мире [1]. Абсолютными показаниями для эрадикационной терапии хеликобактериоза в РФ являются: MALT-лимфома, язвенная болезнь, гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных средств [7]. В большинстве случаев используются схемы, рекомендованные международными и российскими сообществами [7–9], в которые включены:

ингибиторы протонной помпы, препараты висмута и 2–3 антибиотика, назначаемые на срок от 10 до 14 дней. Следует признать, что к настоящему времени накоплена информация о случаях недостаточной эффективности и большом количестве побочных эффектов указанной терапии: дисбиоз кишечника, нарушение пищеварения, аллергические реакции и другие [10–14].

Одним из направлений оптимизации схем антихеликобактерной терапии является дополнительное использование в ее составе пробиотиков, возможность применения которых указана в общепринятых стандартах лечения заболеваний, ассоциированных с *HP*. Однако в консенсусе Маастрихт V EHMSG отмечено, что не все пробиотики могут обеспечивать эрадикацию *HP* и снижать частоту возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемые стандартной терапией. В связи с этим существует мнение, что пробиотические штаммы с высокой антихеликобактерной активностью должны быть отобраны на основе клинической эффективности [8]. Тем

не менее до сих пор не дано рекомендаций о направлениях поиска таких штаммов и ни один из используемых пробиотиков не может быть предложен в качестве универсального или даже оптимального средства для эрадикационной терапии хеликобактериоза.

Целями настоящего обзора явились анализ результатов исследований антихеликобактерной активности различных пробиотических штаммов в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*, а также оценка эффективности эрадикационной терапии хеликобактериоза с применением пробиотиков.

1. Антихеликобактерная активность пробиотиков *in vitro*

Одними из наиболее доступных лабораторных методов определения антихеликобактерной активности пробиотиков являются исследования влияния про-

биотических культур, их аутолизатов, супернатантов и отдельных метаболитов на рост *HP*, с использованием питательных сред и клеточных культур.

1.1. Исследование влияния пробиотиков на рост *HP* на питательных средах

В таблице 1 приведены исследования антагонистической активности пробиотических микроорганизмов в отношении *HP* при культивировании хеликобактерий на твердых и жидких питательных средах с учетом ингибирования роста индикаторных культур. Антихеликобактерный эффект оценивали на различных по составу питательных

средах, внося пробиотические культуры микроорганизмов, их аутолизаты, супернатанты или бактериоцины в нижний слой двухслойного агара или на поверхность сред в виде капель.

Результаты оценивали по зонам задержки роста, уреазной активности и количеству колониеобразующих единиц пробиотических культур, вызываю-

Таблица 1.

Исследование антихеликобактерной активности пробиотических штаммов бактерий на питательных средах

Пробиотические бактерии	Результаты	Ссылка
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Ингибирование роста (<i>L. acidophilus</i> на трех штаммах <i>HP</i> , <i>L. casei</i> – все штаммы <i>HP</i>)	[20]
<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i>	Ингибирование роста (<i>L. salivarius</i> с повышенной продукцией молочной кислоты)	[21]
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. actobacillus bulgaris</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. salivarius</i>	Ингибирование роста (лактобациллы и их аутолизаты)	[22]
<i>Bacillus subtilis</i>	Ингибирование роста	[23]
<i>Weisella confusa</i>	Ингибирование роста	[24]
6 штаммов <i>L. reuteri</i>	Штаммоспецифическое ингибирование роста и связывания <i>HP</i> с гликолипидами	[25]
<i>L. casei</i>	Ингибирование роста	[26–28]
<i>L. gasseri</i>	Ингибирование роста	[29]
7 штаммов <i>L. plantarum</i>	Штаммоспецифическое ингибирование роста (культуры лактобацилл, их лизаты и супернатанты)	[16]
3 вида <i>LactoBacillus</i> spp., 2 вида <i>Lactococcus</i> spp., 4 вида <i>Streptococcus</i> spp., 2 штамма <i>Bacillus</i> spp., 3 вида <i>Enterococcus</i> spp., <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 8 видов <i>Staphylococcus</i> spp., два штамма <i>Escherichia coli</i>	Штаммоспецифическое ингибирование роста (максимальная активность у лактобацилл и у всех стафилококков)	[19]
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Ингибирование роста	[30]
7 штаммов <i>L. reuteri</i> , 6 штаммов <i>L. fermentum</i>	Штаммоспецифическая коагрегация	[31]
<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. acidophilus</i>	Ингибирование роста	[32]
Кислотоустойчивый штамм <i>Lactobacillus johnsonii</i> , полученный из желудочного сока человека	Ингибирование роста	[15]
<i>L. delbrueckii</i>	Ингибирование роста супернатантами	[33]
<i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i>	Ингибирование роста (культуры лактобацилл и их супернатанты)	[34]
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> и 2 штамма <i>L. casei</i>	Ингибирование роста (живые бактерии и супернатанты)	[35]
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> and <i>L. bulgaricus</i>	Ингибирование роста (супернатанты и живые бактерии, кроме <i>B. licheniformis</i>)	[17]
<i>L. rhamnosus</i> и <i>L. acidophilus</i>	Ингибирование роста (в том числе <i>HP</i> с множественной лекарственной устойчивостью)	[36]
<i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	Ингибирование роста (живые бактерии и супернатанты)	[37]
<i>L. acidophilus</i> LB	Ингибирование роста Изменение морфологии, влияние на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану	[38]
<i>E. faecium</i> L3, <i>Lactobacillus plantarum</i> 8R-A3, <i>E. coli</i> M17, <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>E. faecium</i>	Штаммоспецифическое ингибирование роста всех культур антагонистов кроме <i>E. coli</i> M17	[18, 39]

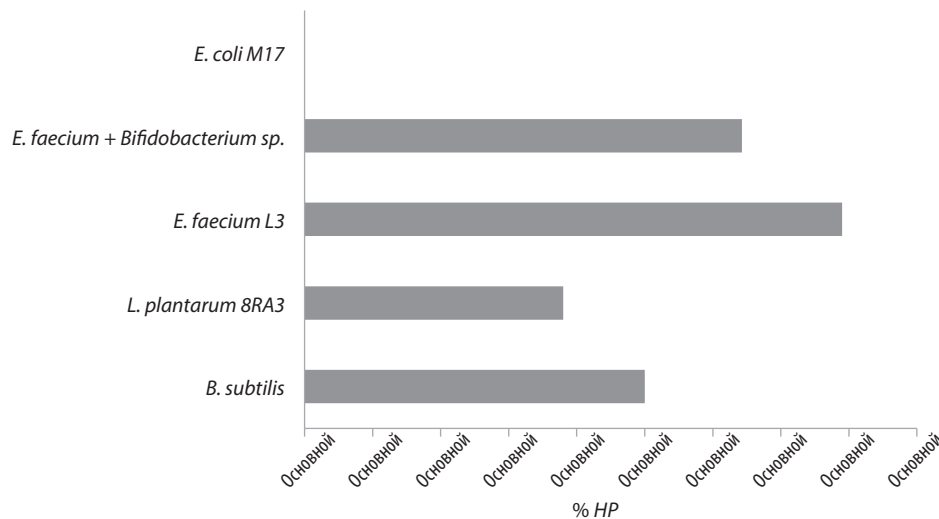


Рисунок 1. Распространённость штаммов, чувствительных к действию пробиотических штаммов клинических изолятов хеликобактерий (использованы метод двухслойного агара и капельный метод, 20 штаммов).

щих антихеликобактерный эффект. Большинство имеющихся исследований касались бактерий рода *Lactobacillus*, которые принадлежали к видам *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. rhamnosus*. Обращала на себя внимание высокая эффективность *L. casei*, многие штаммы бактерий, принадлежавших к этому виду, обладали способностью ингибировать рост *HP*. Также была выявлена антихеликобактерная активность и у других видов лактобацилл, в том числе у кислотоустойчивого штамма *L. johnsonii*, выделенного из желудочного сока человека [15]. Подчеркнем, что зависимости принадлежности к определенным видам пробиотических лактобацилл и их антихеликобактерной активности выявлено не было. В то же время были выявлены штаммовые особенности лактобацилл. Например, 7 штаммов *L. plantarum* существенно отличались по антагонистической активности между собой [16]. Помимо лактобацилл, антихеликобактерной активностью обладали: *Weissella confusa*, *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *Pediococcus acidilactici*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium butyricum* и грибы (*Saccharomyces boulardii* и *S. cerevisiae*). В отдельных публикациях отмечено отсутствие ингибирования роста хеликобактерий *B. licheniformis* [17] и *E. coli* M17 [18], а также высокая антагонистическая активность в отношении *HP* лактобацилл, энтерококков и стафилококков различных видов [19].

В наших исследованиях так же, как и в работах других авторов выявлены специфические особенности в чувствительности *HP* к пробиотикам. С использованием двухслойного агара [40] и капельного метода нанесения культур пробиотиков (*B. subtilis*, *L. plantarum* 8RA3, *E. faecium* L3, *E. faecium* и *Bifidobacterium* sp., *E. coli* M17) на 20 клинических изолятах хеликобактерий [18] показано (рисунок 1), что максимально эффективным был штамм *E. faecium* L3 и смесь штаммов энтерококка и бифидобактерий, входящих в состав пробиотического препарата бифиформ.

Все описанные эффекты влияния пробиотических культур на хеликобактерии при совместном культивировании в питательной среде, с большой долей вероятности были связаны с продукцией

(таблица 2): бактериоцинов, перекиси водорода, органических кислот. Известны некоторые механизмы действия указанных соединений. Так, молочная и другие органические кислоты, выделяемые молочнокислыми бактериями, вызывают повреждение клеток *HP*, действуя в качестве протонных носителей, которые индуцируют ацидификацию цитоплазмы и накопление токсичного аниона в клетках микроорганизма [15,20,33,41,42]. Перекись водорода, образуя активные формы кислорода, вызывает окислительное повреждение мембранных липидов белков, и ДНК [43]. Выявлены антихеликобактерные эффекты бактериоцинов: ВН5 бактериоцин лактококков, бактериоцин PL9001 *W. confusa*, бактериоцин *B. subtilis*, антикумаины (А, В и С); энтероцины CRL639, EntB, EnxB, L50A и L50 В бактериоцин класса 2, гликолипидсвязывающие протеины *L. reuteri* TM 105 пексигаган, писцидинтилапии (TP4) PGLa-AM1 [17, 18, 33–35, 44–46].

Наибольшая специфичность действия пробиотиков обусловлена их способностью продуцировать бактериоцины. Так, при исследовании активности энтероцинов доказана выраженная способность пробиотического штамма *E. faecium* L3 у которого в геноме обнаружены гены, кодирующие несколько бактериоцинов, в том числе EntB и EnXB, ингибировать рост *HP* [39]. С эффектами бактериоцинов связывают активность и других пробиотиков, определяя спектры действия отдельных антимикробных пептидов, выделенных из супернатантов или химически синтезированных на основе выявленных ранее аминокислотных последовательностей [44,50].

Принципиально новый механизм, обуславливающий выведение хеликобактерий из организма, был выявлен *in vitro* при выявлении способности лактобацилл вызывать агрегацию штаммов возбудителя за счет коадгезии культур. Описана штаммоспецифическая агрегация хеликобактерий [31] при взаимодействии с нежизнеспособными культурами лактобацилл (*Lactobacillus reuteri*, *L. fermentum*), по-видимому, имеющая место и в организме и способствующая снижению адгезии и быстрому выведению возбудителя.

Таблица 2.

Метаболические факторы пробиотических культур, влияющие на рост *Helicobacter pylori* на питательной среде

Фактор	Продуцент	Механизм	Ссылка
Молочная кислота	Лактобациллы, энтерококки и другие молочнокислые бактерии	Повреждение <i>H. pylori</i> Действуя в качестве протонных носителей, которые индуцируют ацидификацию цитоплазмы и накопление токсичного аниона в клетках микроорганизма. Подавление активности уреазы <i>H. pylori</i> .	[20, 21, 27, 33, 41, 42] [47]
Перекись водорода	Перекись-продуцирующие лактобациллы	Окислительное повреждение белков, мембранных липидов и ДНК, образуя активные формы кислорода.	[43]
ВН5 бактериоцинов лактококков, бактериоцин PL9001 <i>W. confusus</i> , бактериоцин В <i>B. subtilis</i> , (антикумацины) А, В, С; энтероцин CRL639	<i>Lactococcus spp.</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>W. confusus</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Порообразующие бактериоцины, разрушение цитоплазматической мембраны хеликобактерий.	[18, 22–24, 48]
Гликолипидсвязывающие протеины <i>L. reuteri</i> TM 105	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Ингибирование роста.	[33]
Энтероцины EntB, EnxB6 L50A и L50 B	<i>E. faecium</i>	Пороформирующие бактериоцины, разрушение цитоплазматической мембраны хеликобактерий.	[18,49]
Неидентифицированные соединения бактерий	—	Ингибирование роста.	(17, 22,34–36, 44–46)

1.2. Исследование антихеликобактерной активности пробиотиков на культуре клеток

Дополнительные возможности для изучения влияния пробиотиков на *HP* дают исследования на культуре клеток. В таблице 3 представлены результаты оценки антихеликобактерной активности при культивировании хеликобактерий на культуре клеток, полученных из желудка, карциномы, аденокарциномы желудка и кишечника в присутствии живых пробиотических бактерий и их супернатантов. В ряде случаев были выявлены штаммоспецифические особенности в действии пробиотиков, проявляющиеся при анализе уреазной активности, адгезивности, бактериостатического и бактерицидного эффектов. Однако большинство исследований касались лишь одного или нескольких (до трех) пробиотических штаммов различных видов в силу технических сложностей проведения эксперимента. Использование культуры тканей для оценки антихеликобактерного действия пробиотиков оказалось более трудоемким методом по сравнению с оценкой антагонистической активности на питательных средах. Кроме того, не следует исключать токсичность пробиотических культур и их метаболитов для культуры клеток. Ингибирование роста *HP* на культуре клеток также сложнее оценить, так как используется слишком «богатая» среда для культивирования, в которой антагонизм культур проявляется, как правило, в меньшей степени. Тем не менее, удалось обнаружить некоторые особенности действия пробиотических бактерий на *HP* при их совместном культивировании на культуре клеток.

Было обнаружено отсутствие ингибирования адгезии у целого ряда пробиотических культур *Bifidobacterium lactis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecalis*, в отличие от культуры *Pediococcus pentosaceus*. В то же время

все перечисленные штаммы обладали способностью снижать уреазную активность *HP*, что косвенно могло свидетельствовать об ингибировании роста хеликобактерий [48]. Также отличия во влиянии на изменение количественного содержания *HP* были обнаружены при сравнении действия штаммов лактобацилл и их супернатантов [38,53]. Выявлены преимущества по данному эффекту у *L. fermentum* и *L. acidophilus* по сравнению *L. casei*.

При сравнении эффектов штаммов *Lactobacillus rhamnosus*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Bifidobacterium breve*, *Escherichia coli* была выявлена способность штаммов *L. rhamnosus* и *P. freudenreichii* и их комбинации ингибировать разрушение клеточной мембраны *HP* [52].

На основании приведенных данных можно констатировать принципиальную возможность действия живых культур на адгезию, рост и жизнеспособность хеликобактерий. Использование различных условий проведения эксперимента не позволило выявить общие тенденции в действии пробиотиков, хотя в отдельных исследованиях обнаружены различия в анализируемых эффектах, исследуемых при одинаковых условиях проведения экспериментов штаммов.

Нельзя исключить, что ингибирование роста и повреждение мембраны *HP* происходило в соответствии с теми же механизмами, что и при культивировании на питательных средах хеликобактерий в присутствии метаболитов пробиотических культур. Безусловным преимуществом использования культур тканей является возможность оценки влияния пробиотиков на способность *HP* прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток.

Ингибирование адгезии хеликобактерий пробиотическими культурами может происходить

Клеточные культуры (происхождение, название)	Пробиотические бактерии	Результаты	Ссылка
Аденокарцинома желудка (Kato III), карцинома желудка (MKN-45) и клетки желудка гнотобиотических мышей (BALB/c)	<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	Ингибирование адгезии.	[51]
Слизь-продуцирующая клеточная культура желудка (HT29-MTX)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> .	Ингибирование адгезии Ингибирование роста (супернатант культуры <i>L. acidophilus</i>).	[38]
Карцинома желудка (MKN-45)	<i>Clostridium butyricum</i> .	Ингибирование адгезии.	[41]
Клетки рака желудка (MKN45)	<i>Weissella confusa</i> .	Ингибирование адгезии.	[24]
Колоректальная аденокарцинома (Caco-2)	2 штамма <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Escherichia coli</i> .	Ингибирование адгезии. Штаммы <i>L. rhamnosus</i> и <i>P. freudenreichii</i> и их комбинация ингибировала разрушение клеточной мембраны.	[52]
Эпителиальные клетки человека (SGC7901)	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>L. plantarum</i> .	Ингибирование роста (живые культуры антагонистов и их супернатанты).	[36]
Аденокарциномы желудка (AGS, MNK-45)	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> .	Ингибирование адгезии (<i>P. pentosaceus</i>). Ингибирование уреазной активности.	[48]
Аденокарцинома желудка (AGS), аденокарцинома (HuTo 80)	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>L. acidophilus</i> .	Ингибирование адгезии.	[32]
Аденокарцинома желудка (AGS) и колоректальная аденокарцинома (Caco-2)	<i>Lactobacillus fermentum</i> и <i>L. casei</i> .	Ингибирование роста (штамм <i>L. fermentum</i> действовал более эффективно, чем <i>L. casei</i>).	[53]
Клеточная культура рака желудка (AGS, BCRC 60102)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> .	Ингибирование адгезии.	[34]

Таблица 3.
Исследование антихеликобактерная активность пробиотических штаммов бактерий на клеточных культурах

благодаря конкуренции за сайты прикрепления к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка [54]. Действительно, некоторые штаммы *Lactobacillus spp.* с высокой адгезивностью напрямую конкурируют с *HP* за связь с гликолипидами слизистой оболочки желудка со специфическими адгезионными белками, локализующимися на апикальной поверхности эпителиоцитов [25].

Другой механизм связан с влиянием лактобацилл на уменьшение экспрессии гена *sabA*, кодирующего адгезин самого *HP* [10]. Пробиотические культуры могут изменять структуру рецепторов,

к которым тропны *HP*. Так, Sakaguchi и соавторы показали, что *S. boulardii* обладают способностью удалять а-2,3-связанную сиаловую кислоту, что, в свою очередь, мешает адгезии к ней хеликобактерий [32]. Некоторые пробиотические бактерии, например, *L. rhamnosus* и *L. plantarum*, могут стимулировать экспрессию генов MUC2 и MUC3, отвечающих за выработку муцина, который обладает выраженными антиадгезивными свойствами в отношении *HP* [55]. Имеет место также прямая конкуренция за рецепторы адгезии между пробиотическими микроорганизмами и *HP* [56].

2. Антагонистическая активность пробиотиков в отношении *HP in vivo*

Лишь анализ взаимодействия пробиотиков и *HP* в системе *in vivo* дает полноценную информацию о прямом и опосредованном влиянии пробиотиков на хеликобактерную инфекцию. Как видно из литературных источников (таблица 4), не только вероятность элиминации возбудителя, но и слизообразование, иммуномодуляция, влияние на микробиоту, функции пищеварительной системы могут быть проанализированы на биологической модели *HP*-инфекции. Чаще всего для этих целей используются лабораторные мыши гнотобионты (GF) или животные без условно-патогенных бактерий (SPF). Следует отметить, что моделирование инфекции *HP* достаточно затруднено из-за низкой патогенности для животных, штаммов, выделенных от человека. В силу этих причин введение хеликобактерий как правило проводилось многократно и в высоких дозах, в ряде случаев

с предварительной обработкой глюкокортикоидами для снижения иммунитета и антибиотиками. Однако применяемые модели существенно отличались друг от друга по схемам введения возбудителя и пробиотиков. Кроме того, использовались различные линии экспериментальных животных, в основном мышей. При этом доказано, что высокое содержание лактобацилл, энтерококков, бактероидов, бифидобактерий в желудке в составе естественного микробиоценоза снижает вероятность развития хеликобактерной инфекции и степень ее проявления [51]. Методы оценки количественного содержания возбудителя также существенно отличались друг от друга. Для оценки эффективности эрадикации *HP*-инфекции были использованы: уреазный тест, выявления антигенов, генов *HP*, бактериологическое исследование биоптатов желудка.

Таблица 4.

Исследование антихеликобактерной активности пробиотических штаммов бактерий на биологических моделях

Примечания:

*SPF – животные без патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

**GF – гнотобионты

Пробиотические штаммы	Модель	Результаты	Ссылка
<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. brevis</i>	BALB/c (SPF* и GF**) мыши	Наличие в желудке индигенных лактобацилл предотвращает колонизацию слизистой <i>H. pylori</i> . Введение <i>L. salivarius</i> вызывает снижение количества <i>H. pylori</i> .	[51]
<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i>	BALB/c (GF**) мыши	Наибольшая колонизация лактобациллами слизистой оболочки желудка наблюдалась у мышей, которым вводили <i>L. salivarius</i> . Титр антител к <i>HP</i> и уреазная активность в биоптатах у мышей, которым вводили <i>L. salivarius</i> был меньше, в сравнении с остальными.	[21]
<i>Clostridium butyricum</i>	IQI/jic (GF**) мыши	Уменьшение количества <i>HP</i> .	[41]
<i>Lactobacillus gasseri</i>	BALB/c (GF**) мыши	Уменьшение количества как устойчивых, так и чувствительных к кларитромицину <i>H. pylori</i> .	[29]
<i>Lactobacillus casei</i>	C57BL/6 (SPF*) мыши	Уменьшение количества <i>HP</i> и признаков воспаления.	[27]
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BALB/c (SPF*) мыши	Профилактический и терапевтический антихеликобактерный эффект.	[46]
<i>Pediococcus acidilactici</i>	C58BL/6 (SPF*) мыши	Снижение популяции <i>H. pylori</i> .	[30]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	C57BL/6J (SPF*)	Профилактика дисбиотических изменений микробиоты желудка, воспалительного процесса	[57]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> и <i>L. rhamnosus</i>	C57BL/6 (SPF*) мыши	Применение только <i>L. rhamnosus</i> или сочетание всех лактобацилл – наиболее выраженный антихеликобактерный эффект. Снижение признаков воспаления.	[58]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> и <i>L. acidophilus</i>	BALB/c мыши	Снижение количества <i>H. pylori</i> с множественной лекарственной устойчивостью. Ингибирование адгезии, инвазии и воспалительной реакции.	[59]
<i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> и их сочетания	C57BL/6 мыши	Снижение количества <i>H. pylori</i> (антагонистическая активность <i>L. casei</i> была выше, чем при совместном использовании исследуемых пробиотиков и остальных лактобацилл в отдельности). Подавление экспрессии гена <i>vacA</i> . Противовоспалительный эффект.	[60]
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Meriones unguiculatus</i>	Снижение количества <i>H. pylori</i> .	[61]

В представленных выше исследованиях, была доказана способность пробиотических *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium bifidum*, *Pediococcus acidilactici*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus spp.* снижать популяцию хеликобактерий в желудке и кишечнике у инфицированных животных.

Как и в случае изучения эффектов пробиотиков в системе *in vitro* при использовании биологических

моделей были обнаружены специфические особенности пробиотических штаммов. Это касалось не только антихеликобактерной активностью, отмеченной в большинстве статей, но и в ингибировании адгезии и инвазии [36], снижением лейкоцитарной инфильтрации, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, в частности, IL-8 [57, 58, 60], подавлением экспрессии генов патогенности *HP* [36].

3. Оценка действия пробиотиков в клинических исследованиях

Обычно исследованию эффективности пробиотиков в клинической практике предшествует изучение их свойств в системах *in vitro* и *in vivo*. Препараты с доказанной эффективностью и безопасностью про-

ходят стадии клинических исследований. В данном случае эффективность пробиотиков оценивают, как средство монотерапии, либо как дополнение к стандартной схеме эрадикации *HP*-инфекции.

Пробиотики в качестве дополнительной терапии

Стандартная терапия с дополнительным введением пробиотиков приводила к исчезновению побочных эффектов. Однако отсутствуют статистически значимые доказательства улучшения эффективности

эрадикации *HP*. Отмечены лишь тенденции, отмеченные практически в каждой публикации. Также не существует общих стандартов исследования клинической эффективности пробиотических пре-

паратов, в связи с чем полученные в исследованиях данные не поддаются совокупному статистическому анализу. Тем не менее в этой ситуации можно проследить определенные тенденции (таблица 5).

При сравнении антихеликобактерной активности, наибольшую эффективность продемонстрировали *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus reuteri*, а также комплекс штаммов, включающий бактерии видов *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* [62, 63]. В то же время в работе Lionetti и соавторов показаны результаты, в которых другой штамм *Lactobacillus reuteri* был менее эффективным. При исследовании *Lactobacillus acidophilus* получены противоречивые результаты (64–66).

Добавление *Saccharomyces boulardii* к стандартной эрадикационной терапии приводило к увеличению доли успешной эрадикации от 5% до 12,8% в различных исследованиях [67–70].

Использование штаммов *Bacillus subtilis* и *Bacillus clausii* приводило к усилению эрадикационного эффекта на 12% и 4%, соответственно. (71, 79). Применение пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 приводило к увеличению доли успешной эрадикации на 15% [71]. Комплексы пробиотических штаммов оказывали положительное влияние на исход терапии [52, 72–74]. При использовании штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG значимого усиления эрадикационного эффекта выявлено не было [69, 75, 76].

Пробиотический штамм	Длительность курса (день)	Эрадикационный эффект применения пробиотиков* (%)	Ссылка
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	7	↓ 0,9	[76]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	14	↑ 3,3	[75]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	14	↓ 3,8	[69]
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001	14	↑ 27,2	[62]
<i>Lactobacillus casei</i>	28	↑ 18	[77]
<i>Lactobacillus reuteri</i>	14	↑ 20	[63]
<i>Lactobacillus reuteri</i>	20	↑ 5	[78]
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1	28	↑ 6	[64]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	14	↑ 6,5	[65]
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	14	↑ 18,8	[66]
<i>Lactobacillus gasseri</i>	28	↑ 11,1	[79]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	14	↑ 11,4	[67]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	28	↑ 12,8	[68]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	14	↑ 5	[69]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	28	↑ 8,4	[70]
<i>Bacillus clausii</i>	14	↑ 4	[80]
<i>Bacillus subtilis</i>	30	↑ 12	[71]
<i>Bifidobacterium infantis</i>	7	↑ 14,1	[81]
<i>Enterococcus faecium</i> L3	30	↑ 15	[71]
<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Lactobacillus casei</i>	90	↑ 7,9	[72]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>	28	↑ 12,2	[82]
<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3	30	↑ 22	[71]
<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	21	↑ 10	[73]

Таблица 5.

Влияние терапии различными пробиотиками в сочетании со стандартной терапией на эрадикацию *Helicobacter pylori*

Примечания:

* – разница между долями больных (%) с успешной эрадикацией хеликобактериоза, после стандартной терапии с использованием пробиотиков и без их введения. Светло-серым выделены ячейки, соответствующие штаммам пробиотиков, с эффектом эрадикации от 10% до 19,9%. Темно-серым отмечены ячейки, соответствующие штаммам пробиотиков, с эффектом эрадикации более 19,9%.

Монотерпия пробиотиками

Значительно меньшее количество работ посвящено описанию монотерапии хеликобактериоза. Несмотря на то, что данный вариант терапии является единственным возможным способом эрадикации при устойчивости *HP* к антибиотикам или невозможности назначения стандартной терапии. Данные об эффективности эрадикации *HP* при использовании различных пробиотиков без добавления компонентов стандартной терапии представлены в таблице 6.

В основном имеются данные об эффективности монотерапии пробиотическими штаммами лактобацилл, энтерококков и сахаромисетов. Следует

отметить усиление эффективности эрадикации пробиотического штамма *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 при увеличении длительности его применения [83–85]. Схожая тенденция прослеживалась при применении *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* [86–89]. В работе Rosania и соавторов была показана высокая эффективность мультиштаммового комплекса, содержащего стрептококки, лактобациллы и бифидобактерии, при введении его коротким курсом [90]. Максимальный процент эрадикации наблюдался при использовании штаммов *Enterococcus faecium* L3 и *Bacillus subtilis* в 50% и 41% случаев.

Таблица 6.

Эффективность эрадикации монотерапии пробиотиками при заболеваниях гастродуоденальной зоны, ассоциированных с хеликобактериозом.

Примечания:

Светло-серым выделены ячейки, соответствующие штаммам пробиотиков, с эффектом эрадикации от 10% до 19,9%. Темно-серым отмечены ячейки, соответствующие штаммам пробиотиков, с эффектом эрадикации более 19,9%.

Пробиотические штаммы	Длительность курса (день)	Эрадикационный эффект применения пробиотиков* (%)	Ссылки
<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL 2716	365	29,3	[83]
<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716	48	0	[84]
<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716	48	0	[85]
<i>Lactobacillus reuteri</i>	60	14,3	[86]
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC55730	28	0	[87]
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	48	6,5	[88]
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	21	0	[91]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	48	11,8	[88]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	30	0	[89]
<i>Enterococcus faecium</i> L3	30	39	[74]
<i>Enterococcus faecium</i> L3	30	50	[92]
<i>Bacillus subtilis</i>	30	41	[74]
<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium brevis</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i>	10 дней	32,2	[90]

Проблемы и перспективы

Использование эффективных антихеликобактерных пробиотических препаратов является важным направлением в терапии и профилактике хеликобактерной инфекции. Доказано отсутствие взаимосвязи между устойчивостью *HP* к антибиотикам и пробиотикам [37], что может позволить использование пробиотиков в случае антибиотикорезистентности рассматриваемого возбудителя.

Однако остается не ясным, какие пробиотики являются наиболее эффективными. В обзоре приведены данные о наиболее исследованных пробиотических штаммах в системе *in vitro* и *in vivo*, раскрывающие не только феноменологические особенности их антихеликобактерной активности, но и некоторые механизмы действия.

В результате анализа приведенных в данном обзоре данных к наиболее перспективным пробиотическим микроорганизмам можно отнести лактобациллы, принадлежащие к видам *L. casei*, *L. johnsonii*, энтерококки (*E. faecium*), *Bacillus subtilis* и *Saccharomyces boulardii*. В то же время, необходимы дополнительные исследования с учетом штаммовых особенностей клинических изолятов *HP* и пробиотических бактерий.

Как никогда становится актуальным персональный подбор пробиотических средств. В исследовании антихеликобактерной активности пробиотиков отсутствуют методологические стандарты, которые необходимо регламентировать. В качестве рутинных методов оценки антагонистической активности пробиотиков к *HP* могут быть предложены метод двухслойного агара и капельный метод уже описанные ранее [18, 49].

Назначение эффективных специально подобранных после исследований *in vitro* или на основании мета-анализа результатов клинических наблюдений пробиотических препаратов является перспективным направлением в терапии и профилактике хеликобактерной инфекции. Разнообразие штаммов, различия в дозировках, продолжительности

приема препаратов и жизнеспособности пробиотических бактерий в организме и вне его при испытаниях также существенно затрудняют выбор оптимального варианта терапии пробиотиками. Одним из примеров комплексного исследования пробиотика рекомендованного для эрадикационной терапии штамма может быть характеристика штамма *L. paracasei* CNCM I-1572, приведенная в статье Торшина и соавторов [93]. В работе представлены результаты систематического анализа перспективного штамма *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572, *L. paracasei* DG), который хорошо выживает в условиях агрессивной среды желудка, тормозит рост патогенных бактерий и проявляет терапевтическое действие при язвенном колите и эрадикации *HP*.

Остро стоит вопрос не только об их особенностях действия отдельных пробиотиков на *HP*, но и продолжительность их введения, колеблющаяся от 7 до 90 дней (в редких случаях до года). Вынужденное увеличение продолжительности приема пробиотиков связано с тем, пробиотические штаммы являются чужеродными для иммунной системы пациента и сравнительно быстро выводятся из организма. Однако длительный прием пробиотиков может не только не усилить их эффективность, но и даже вызывать побочные эффекты. Аутопробиотики, индигенные штаммы облигатных представителей микробиоты (лактобацилл, энтерококков, бифидобактерий) являются обнадеживающей альтернативой пробиотиков. Аутопробиотические энтерококки могут быть выделены из фекалий и из биоптатов желудка хозяина и после проращивания в тех же дозах, что и пробиотики, введены в его организм перорально [39, 94]. Антихеликобактерный эффект такой моно- или комплексной терапии гастритов, ассоциированных с *HP*, выявлен в пилотных исследованиях, проведенных в ФГБУН «Институте экспериментальной медицины» [95].

Заключение

Таким образом, специально подобранные пробиотики и аутопробиотики, обладающие антихеликобактерным эффектом к большинству клинических изолятов *HP* или штамму, выделенному от пациента, способны усиливать эффект стандартной терапии и быть рекомендованы в качестве монотерапии.

Несмотря на сравнительно низкую эффективность указанные подходы становятся единственно верными в целях провести эрадикацию возбудителя без побочных эффектов и преодолеть проблемы, связанные с его антибиотикорезистентностью.

Литература | References

1. Mezmale L., Coelho L. G., Bordin D., Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020;25(S1):6–10. doi: 10.1111/hel.12734
2. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–76. doi: 10.1111/apt.14561
3. Gladyshev N. S., Molostova A. S., Svarval A. V., et al. Gastric and extragastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Health—the base of human potential: problems and ways to solve them*. 2019;1(6):14. (in Russ.)
Гладышев Н. С., Молостова А. С., Сварваль А. В., и соавт. Желудочные и внежелудочные заболевания, связанные с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Здоровье – основа человеческого потенциала*. 2019;1(6):14.
4. Chernin V. V., Bondarenko V. M., Chervinets V. M., et al. [*Helicobacter pylori* as an integral part of the microbiocenosis of the mucous microflora of the esophago-gastrointestinal zone in health and disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2001; (8):66–72. (in Russ.)
Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М., и соавт. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастроинтестинальной зоны в норме и патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2001; (8):66–72.
5. Tsimmerman Ya. S. Has the discovery of *Helicobacter pylori* actually made a revolution in gastroenterology?. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013;91(8):13–21. (in Russ.)
Циммерман Я. С. Действительно ли «Открытие» *Helicobacter pylori* стало «Революцией в гастроэнтерологии». *Клиническая Медицина*. 2013;91(8):13–21.
6. Goh K. L., Chan W. K., Shiota S., Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection and Public Health Implications. *Helicobacter*. 2011;16(S1):1–9. doi: 10.1111/j.1523–5378.2011.00874.x
7. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):107–11.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C., 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
9. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulkhakov R. A., et al. [Standards for diagnosis and treatment of acid and *Helicobacter pylori*-associated diseases]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013;5(3):3–11. Russian. PMID: 24501939.
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., и соавт. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;5(3):3–11.
10. Savoldi A., Carrara E., Graham D. Y., et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(5):1372–1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
11. Yang X., Wang J. X., Han S. X., Gao C. P. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(7):1–7. doi: 10.1097/MD.00000000000014396
12. Kostrzevska M., Świdnicka-Siergiejko A., Olszańska D., et al. The effect of omeprazole treatment on the gut microflora and neutrophil function. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(5):575–84. doi: 10.1016/j.clinre.2017.01.004
13. Nagai S., Mimuro H., Yamada T., et al. Role of Peyer’s patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8971–6. doi: 10.1073/pnas.0609014104
14. Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Future Microbiol*. 2010;5(4):649–648. doi: 10.2217/FMB.10.25
15. Aiba Y., Nakano Y., Koga Y., et al. 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):465–74. doi: 10.1002/mbo3.252
16. Rokka S., Pihlanto A., Korhonen H., Joutsjoki V. In vitro growth inhibition of *Helicobacter pylori* by lactobacilli belonging to the *Lactobacillus plantarum* group. *Lett Appl Microbiol*. 2006;43(5):508–13. doi: 10.1111/j.1472–765X.2006.01998.x
17. Song H., Zhou L., Liu D., et al. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med*. 2019;1551–62. doi: 10.3892/etm.2019.7742
18. Baryshnikova N., Ermolenko E., Svarval A., et al. Enterococcus faecium L-3 in Eradication of *Helicobacter pylori*: In-vivo and In-vitro. *Int J Clin Med Microbiol Res Artic Open*. 2017;1(123):1–4. doi: 10.15344/2456–4028/2017/123
19. López-Brea M., Alarcón T., Domingo D., Díaz-Regañón J. Inhibitory effect of Gram-negative and Gram-positive microorganisms against *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):139–42. doi: 10.1093/jac/dkm404

20. Midolo P.D., Lambert J. R., Hull R., et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol.* 1995;(79):475–9. doi: 10.1111/j.1365–2672.1995.tb03164.x
21. Aiba Y., Suzuki N., Kabir A. M.A., et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2097–101. doi: 10.1016/S0002–9270(98)00481-X
22. Lorca G.L., Wadström T., Font de Valdez G., Ljungh Å. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol.* 2001;42(1):39–44. doi: 10.1007/s002840010175
23. Pinchuk I. V., Bressollier P., Verneuil B., et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):3156–61. doi: 10.1128/AAC.45.11.3156–3161.2001
24. Nam H., Ha M., Lee E., Lee Y. Effect of *Weissella confusa* Strain PL9001 on the Adherence and Growth. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(9):4642–4645. doi: 10.1128/AEM.68.9.4642–4645.2002
25. Mukai T., Asasaka T., Sato E., et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105–10. doi: 10.1111/j.1574–695X.2002.tb00541.x
26. Cats A., Kuipers E. J., Bosschaert M. A.R., et al. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):429–35. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01452.x
27. Sgouras D., Maragkoudakis P., Petraki K., et al. In Vitro and In Vivo Inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* Strain Shirota. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(1):518–26. doi: 10.1128/AEM.70.1.518–526.2004
28. Enany S., Abdalla S. In vitro antagonistic activity of *Lactobacillus casei* against *Helicobacter pylori*. *Brazilian J Microbiol.* 2015;46(4):1201–6. doi: 10.1590/S1517–838246420140675
29. Ushiyama A., Tanaka K., Aiba Y., et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(8):986–91. doi: 10.1046/j.1440–1746.2003.03102.x
30. Kaur B., Garg N., Sachdev A., Kumar B. Effect of the oral intake of probiotic *pediococcus acidilactici* BA28 on *Helicobacter pylori* causing peptic ulcer in C57BL/6 mice models. *Appl Biochem Biotechnol.* 2014;172(2):973–83. doi: 10.1007/s12010–013–0585–4
31. Holz C., Busjahn A., Mehling H., et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* [Internet]. 2015;7(2):91–100. doi: 10.1007/s12602–014–9181–3
32. Sakarya S., Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α 2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS.* 2014;122(10):941–50. doi: 10.1111/apm.12237
33. Boyanova L., Gergova G., Markovska R., et al. 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):469–74. doi: 10.1111/lam.12807
34. de Korwin J. D., Ianiro G., Gibiino G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter.* 2017;22:1–8. doi: 10.1111/hel.12411
35. Rezaee P., Kermanshahi R. K., Falsafi T. Antibacterial activity of *Lactobacilli* probiotics on clinical strains of *Helicobacter pylori*. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(10):1118–24. doi: 10.22038/ijbms.2019.33321.7953
36. Chen X., Liu X. M., Tian F., et al. Antagonistic activities of *Lactobacilli* against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial cells. *J Food Sci.* 2012;77(1). doi: 10.1111/j.1750–3841.2011.02498.x
37. Saracino I. M., Pavoni M., Saccomanno L., et al. Antimicrobial efficacy of five probiotic strains against *Helicobacter pylori*. *Antibiotics.* 2020;9(5):1–10. doi: 10.3390/antibiotics9050244
38. Coconnier M. H., Lievin V., Hemery E., Servin A. L. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64(11):4573–80. doi: 10.1128/AEM.64.11.4573–4580.1998
39. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9(SEP):1–9. doi: 10.3389/fmicb.2018.01869
40. Ermolenko E. I., Zhdan-Pushkina S. Kh., Suvorov A. N. In vitro interaction between *Candida albicans* and *Lactobacillus plantarum*. *Ekspierimentalnaya mikologiya.* 2004;6(2):49–54. (in Russ.)
Ермоленко Е.И., Ждан-Пушкина С.Х., Суворов А.Н. Взаимодействие *Candida albicans* и *Lactobacillus plantarum* in vitro. *Экспериментальная микология.* 2004;49–54.
41. Takahashi M., Taguchi H., Yamaguchi H., et al. Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol.* 2000;49(7):635–42. doi: 10.1099/0022–1317–49–7–635
42. Poppi L. B., Rivaldi J. D., Coutinho T. S., et al. Effect of *Lactobacillus* sp. isolates supernatant on *Escherichia coli* O157: H7 enhances the role of organic acids production as a factor for pathogen control. *Pesqui Vet Bras.* 2015;35(4):353–9. doi: 10.1590/S0100–736X2015000400007
43. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarondo M., 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. *J Appl Microbiol.* 2007;103(3):584–93. doi: 10.1111/j.1365–2672.2007.03279.x
44. Neshani A., Zare H., Akbari Eidgahi M. R., et al. Review of antimicrobial peptides with anti-*Helicobacter pylori* activity. *Helicobacter.* 2019;24(1). doi: 10.1111/hel.12555
45. Tsai C. C., Huang L. F., Lin C. C., Tsen H. Y. Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* infection in vitro by a strain of *Enterococcus faecium* TM39. *Int J Food Microbiol.* 2004;96(1):1–12. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.019
46. Chenoll E., Casinos B., Bataller E., et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(4):1335–43. doi: 10.1128/AEM.01820–10
47. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A. L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3):1–7. doi: 10.1093/jn/137.3.812S
48. Kim J. E., Kim M. S., Yoon Y. S., et al. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol.* 2014;52(11):955–62. doi: 10.1007/s12275–014–4355-y

49. Ermolenko E., Varsin S., Baryshnikova N., et al. Gastrointestinal Dysbiosis Accompanied of *Helicobacter pylori* Infection and its Correction by Probiotic. *J Clin Gastroenterol Treat.* 2018;4(1):1–6. doi: 10.23937/2469–584X/1510055
50. Ermolenko E.I. [Bacteriocins of enterococcus: problems and prospects uses (literature review)]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2009;11(3):78–93. (in Russ.)
Ермоленко Е. И. Бактериоцины Энтерококков: Проблемы И Перспективы Использования (Обзор Литературы). *Вестник Санкт-Петербургского Университета Серия 11 Медицина.* 2009;11(3):78–93.
51. Kabir A.M.A., Aiba Y., Takagi A., et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut.* 1997;41(1):49–55. doi: 10.1136/gut.41.1.49
52. Myllyluoma E., Ahonen A. M., Korpela R., et al. Effects of multispecies probiotic combination on *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(9):1472–82. doi: 10.1128/CVI.00080–08
53. Salas-Jara M.J., Sanhueza E. A., Retamal-Díaz A., et al. Probiotic *Lactobacillus fermentum* UCO-979C biofilm formation on AGS and Caco-2 cells and *Helicobacter pylori* inhibition. *Biofouling.* 2016;32(10):1245–57. doi: 10.1080/08927014.2016.1249367
54. Ji J., Yang H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). doi: 10.3390/ijms21031136
55. Van Den Brink G. R., Tytgat K. M. A. J., Van Der Hulst R. W. M., et al. H pylori colocalises with MUC5AC in the human stomach. *Gut.* 2000;46(5):601–7. doi: 10.1136/gut.46.5.601
56. Alvi S., Javeed A., Akhtar B., et al. Probiotics for cure of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Int J Food Prop.* 2017;20(10):2215–22. doi: 10.1080/10942912.2016.1233432
57. Pan M., Wan C., Xie Q., et al. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci.* 2016;99(2):970–81. DOI:10.3168/jds.2015–10510
58. Asgari B., Kermanian F., Hedayat Yaghoobi M., et al. The Anti- *Helicobacter pylori* Effects of *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, and *L. rhamnosus* in Stomach Tissue of C57BL/6 Mice. *Visc Med.* 2020;36(2):137–43. doi: 10.1159/000500616
59. Zhang M., Zhang C., Zhao J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog.* 2020;147(March):104403. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104403
60. Chen Y.-H., Tsai W.-H., Wu H.-Y., et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *J Clin Med.* 2019;8(1):90. doi: 10.3920/BM2017.0160
61. Merino J.S., García A., Pastene E., et al. *Lactobacillus fermentum* UCO-979C strongly inhibited *Helicobacter pylori* SS1 in *Meriones unguiculatus*. *Benef Microbes.* 2018;9(4):625–7. doi: 10.3920/BM2017.0160
62. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J., 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. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):692–8. doi: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44
63. Ojetti V., Bruno G., Ainora M. E., et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012. doi: 10.1155/2012/740381
64. Felley C. P., Corthésy-Theulaz I., Rivero J. L. B., et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(1):25–9. doi: 10.1097/00042737–200101000–00005
65. Francesco V. D., Stoppino V., Sgarro C., Faleo D. *Lactobacillus acidophilus* administration to omeprazole / amoxycillin-based double in *Helicobacter pylori* eradication added therapy. *Dig Liver Dis.* 2000;32(8):746–7. doi: 10.1016/S1590–8658(00)80343–6
66. Du Y. Q., Su T., Fan J. G., et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6302–7. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6302
67. Cindoruk M., Erkan G., Karakan T., et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: A prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter.* 2007;12(4):309–16. doi: 10.1111/j.1523–5378.2007.00516.x
68. Hurdud V., Plesca D., Dragomir D., et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98(1):127–31. doi: 10.1111/j.1651–2227.2008.00977.x
69. Cremonini F., Di Caro S., Covino M., et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: A parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2744–9. doi: 10.1016/S0002–9270(02)05480–1
70. Song M. J., Park D. Il, Park J. H., et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2010;15(3):206–13. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00751.x
71. Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V. [Optimization of treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, taking into account modern recommendations]. *Aktualnyye voprosy ozdorovleniya detey i podrostkov s pomoshchyu stacionarnykh zameshchayushchikh tekhnologiy.* 2016;37–48. (in Russ.)
Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, с учетом современных рекомендаций. *Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарных замещающих технологий.* 2016;37–48.
72. Goldman C. G., Barrado D. A., Balcarce N., et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition.* 2006;22(10):984–8. doi: 10.1016/j.nut.2006.06.008
73. Kornienko E. A., Minina S. N. Probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(14):69–72. (In Russ.). doi: 10.21518/2079–701X-2015–14–69–72.
Корниенко Е. А., Минина С. Н. Пробиотики в лечении инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2015;(14):69–72.
74. Suvorov A. N., Baryshnikova N. V., Svarval A. V., Niyazov R. M. Possibilities of some probiotic strains in the eradication of *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. *Pharmateca.* 2018; (2): 74–8. doi: 10.18565/pharmateca.2018.2.74–78
Суворов А. Н., Барышникова Н. В., Сварваль А. В., Ниязов Р. М. Возможности некоторых пробиоти-

- ческих штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* in vitro и in vivo. *Фарматека*. 2018;(2):74–8.
75. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: A pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1–7. doi: 10.1159/000051865
 76. Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabane A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Effect of lactobacillus GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):431–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e318182e716
 77. Sahagún-Flores J.E., López-Peña L.S., de la Cruz-Ramírez Jaimes J., et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: triple treatment scheme plus Lactobacillus vs. triple treatment alone. *Cir Cir*. 2007 Sep-Oct;75(5):333–6. Spanish. PMID: 18158878.
 78. Lionetti E., Miniello V.L., Castellaneta S.P., et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: A randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1461–8. doi: 10.1111/j.1365–2036.2006.03145.x
 79. Deguchi R., Nakaminami H., Rimbara E., et al. Effect of pretreatment with Lactobacillus gasseri OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(5):888–92. doi: 10.1111/j.1440–1746.2011.06985.x
 80. Nista E.C., Candelli M., Cremonini F., et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1181–8. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.02274.x
 81. Dajani A.I., Abu Hammour A.M., Yang D.H., et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19(3):113–20. doi: 10.4103/1319–3767.111953.
 82. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T., et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy – A placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1263–72. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02448.x
 83. Boonyaritichai S., Kuwabara K., Nagano J., et al. Long-term Administration of Probiotics to Asymptomatic Pre-school Children for Either the Eradication or the Prevention of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2009;14(3):202–7. doi: 10.1111/j.1523–5378.2009.00675.x
 84. Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., et al. Suppressive effect of Lactobacillus gasseri OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(5):709–10. doi: 10.1093/jac/47.5.709
 85. Shimizu T., Haruna H., Hisada K., Yamashiro Y. Effects of Lactobacillus gasseri OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in children. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(4):617–8. doi: 10.1093/jac/dkf157.
 86. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M., et al. Lactobacillus reuteri in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Emerg Med*. 2014;9(6):649–54. doi: 10.1007/s11739–013–1013-z.
 87. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P., 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):127–34. doi: 10.1111/j.1523–5378.2008.00593.x.
 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 Int J Paediatr*. 2005;94(12):1747–51. doi: 10.1111/j.1651–2227.2005.tb01848.x.
 89. Namkin K., Zardast M., Basirinejad F. Saccharomyces boulardii in *Helicobacter pylori* eradication in children: A randomized trial from Iran. *Iran J Pediatr*. 2016;26(1):1–5. doi: 10.5812/ijp.3768.
 90. Rosania R., Minenna M.F., Giorgio F., 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):244–9. doi: 10.2174/187152812800392698.
 91. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., et al. Acid inhibition on the first day of dosing: Comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1507–14. doi: 10.1046/j.1365–2036.2003.01496.x
 92. Simanenkov V.I., Suvorov A.N., Zakharova L.B., et al. Method for treatment of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis with preparation “Laminolakt”. 2005. p. 1–6. (in Russ.)
Симаненков В.И., Суворов А.Н., Захарова Л.Б., et al. Способ лечения хронического H.pylori-ассоциированного гастрита препаратом ламиналакт. 2005. p. 1–6.
 93. Torshin Y., Gromova O.A., Maksimov V.A., et al. Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli L. casei DG (L. paracasei CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2):151–8. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-162–2–151–158.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., Захарова И.Н., Малявская С.И. Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл L. casei DG (L. paracasei CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(2):151–158
 94. 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(MAY):1–3. doi: 10.3389/fmicb.2015.00433.
 95. Ermolenko E.I., Molostova A.S., Kolobov A.N., et al. [Antagonistic activity of probiotics and bacteriocins against *Helicobacter pylori*]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2019; 2:18–18.1. (in Russ.)
Ермоленко Е.И., Молостова А.С., Колобов А.Н., et al. Антагонистическая активность пробиотиков и бактериоцинов в отношении *Helicobacter pylori*. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019; 2:18–18.1.