

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5

## Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции

М.Ф. Осипенко<sup>1</sup>, Е.А. Жук<sup>1</sup>, В.П. Дробышева<sup>1</sup>, Н.В. Литвинова<sup>1</sup>, М.А. Ливзан<sup>2</sup>, О.В. Гаус<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Эрадикационная терапия занимает ключевое место в лечении *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированных заболеваний. Присутствие HP в организме человека может влиять на состав кишечной микробиоты несколькими путями, включая прямое влияние инфекции или воздействие режимов эрадикации HP. В качестве одной из мер повышения эффективности эрадикационной терапии и снижения вероятности формирования антибиотико-ассоциированных расстройств сегодня рассматривается стратегия модуляции микробиома пищеварительного тракта. В публикации рассмотрены вопросы влияния HP на микробиоту как желудка, так и кишечника, подходы к пробиотической коррекции в условиях инфицирования HP и проведения эрадикационной терапии. Пробиотики оказывают деструктивное действие на биопленку, образованную HP, а ее разрушение может повысить эффективность антибактериальной терапии. Наиболее рациональной является схема назначения пробиотиков перед и во время эрадикации или по крайней мере на протяжении не менее 2 нед. При этом пробиотики должны включать разнообразные бактериальные штаммы с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *Helicobacter pylori*, микробиота, эрадикационная терапия, пробиотики, пробиотическая коррекция, антибиотико-ассоциированные расстройства, инулин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Дробышева В.П., Литвинова Н.В., Ливзан М.А., Гаус О.В. Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):274–282. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.

## Probiotics in the *Helicobacter pylori* eradication therapy

M.F. Osipenko<sup>1</sup>, E.A. Zhuk<sup>1</sup>, V.P. Drobysheva<sup>1</sup>, N.V. Litvinova<sup>1</sup>, M.A. Livzan<sup>2</sup>, O.V. Gaus<sup>2</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Eradication therapy occupies a key place in the treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infections. The presence of HP in the human body can affect the composition of gut microbiota in several ways, including the direct effect of infection or as a consequence of HP eradication regimes. Nowadays, one of the measures to increase the eradication therapy efficacy and reduce the probability of antibiotic-associated disorders is the strategy of gut microbiome modulation. The article discusses the HP effects on the gut microbiota, methods for probiotic correction in conditions of HP infection and eradication therapy. Probiotics have a destructive effect on the biofilm formed by HP, and its destruction can increase the efficacy of antibacterial therapy. The most rational regimen is the administration of probiotics before and during eradication, or at least for two weeks. At the same time, probiotics should include a variety of bacterial strains with proven efficacy and a high safety profile.

**KEYWORDS:** *Helicobacter pylori*, microbiota, eradication therapy, probiotics, probiotic correction, antibiotic-associated disorders, inulin.

**FOR CITATION:** Osipenko M.F., Zhuk E.A., Drobysheva V.P., Litvinova N.V., Livzan M.A., Gaus O.V. Probiotics in the *Helicobacter pylori* eradication therapy. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):274–282 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.

### ВВЕДЕНИЕ

В 2021 г. 41 эксперт из 29 стран мира проанализировал последние данные по распространенности инфекции *Helicobacter pylori* (HP), методах ее диагностики, ассоциации с микробиотой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В соответствии с рекомендациями консенсуса, HP-ассоциированный гастрит рассматривается сегодня как инфекционное заболевание и включен в новую Международную классификацию болезней 11 пересмотра (МКБ-11) в качестве самостоятельной нозологической единицы, что предполагает лечение всех пациентов, инфицированных HP. Лечение HP осложняется постоянно растущей резистент-

ностью к антибиотикам, поэтому требуется тщательный выбор терапии первой линии и терапии спасения.

Общепринятая эрадикационная терапия включает ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты в полных терапевтических дозах [2], что может сопровождаться развитием побочных эффектов, снижающих качество жизни пациентов и зачастую вынуждающих их прекратить терапию [3]. В связи с этим не прекращается поиск возможностей повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты лечения. Одним из таких подходов является использование препаратов, влияющих на микробиоту ЖКТ [4], прежде всего пробиотиков.

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками понимаются живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [5]. Кроме пробиотиков принято выделять также синбиотики и метабиотики (постбиотики). Синбиотики представляют собой смесь, содержащую живые микроорганизмы и субстрат(ы), избирательно используемые микроорганизмами-хозяевами, которые приносят пользу здоровью хозяина. Существует два типа синбиотиков:

- ♦ комплементарные (микроорганизмы не потребляют содержащийся в продукте субстрат, последний может способствовать росту других бактерий, населяющих пищеварительный тракт хозяина);

- ♦ синергические (субстрат используется для усиления роста и потенцирования оздоровительного эффекта имеющихся в составе продукта живых микроорганизмов).

В состав метабиотиков (постбиотики) входят неживые микроорганизмы и/или их компоненты, которые оказывают благотворное влияние на здоровье хозяина.

История изучения возможности применения пробиотиков с целью профилактики и лечения различных заболеваний насчитывает более века, и по-прежнему данный вопрос вызывает большой интерес научного сообщества. В июне 2023 г. по запросу комбинации ключевых слов «пробиотики и НР» в PubMed было обнаружено более 6 тыс. статей, что также подчеркивает актуальность обозначенной проблемы.

Прежде всего рассмотрим изменения микробиома пищеварительного тракта в условиях НР-инфицирования.

## Влияние НР на микробиоту желудка

Хотя ранее человеческий желудок считался биологической нишей с крайне низкой вероятностью роста бактерий, позже было продемонстрировано, что он заселен сложным микробным сообществом [6]. Наиболее значимыми типами являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, в то время как наиболее важными зарегистрированными родами являются *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Haemophilus* [7]. Кроме того, микробиота желудка, обнаруженная в биоптатах слизистой оболочки желудка, отличается от микробиоты в желудочном соке, что свидетельствует о наличии уникальной микробиоты слизистой оболочки [8].

Связь между НР и микробиотой желудка может быть опосредована несколькими механизмами, такими как факторы вирулентности, изменение кислотности желудка, иммунные реакции хозяина и конкуренция [9].

Колонизация слизистой оболочки желудка НР ассоциирована с его последующим доминированием с долей 40–90% состава желудочной микробиоты [10, 11]. Следовательно, присутствие НР приводит к значительному снижению  $\alpha$ -разнообразия в желудке. В целом у НР-положительных субъектов наблюдается повышенное количество *Proteobacteria*, вероятно, из-за вклада самой НР, в то время как количество *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Firmicutes* снижается [12]. В исследовании, проведенном D. Wang et al. [13], некоторые виды, такие как *Stenotrophomonas maltophilia*, неклассифицированный *Chryseobacterium*, неклассифицированный *Pedobacter*, неклассифицированный *Stenotrophomonas*, неклассифици-

рованные *Variovorax* и *Pseudomonas stutzeri*, были связаны с наличием инфекции НР.

Имеются также данные о влиянии НР на микробиоту желудка у детей. В когорте из 122 детей с симптомами диспепсии, у 57 из которых была диагностирована инфекция НР, проведен анализ микробиоты в биоптатах слизистой оболочки желудка [14]. Авторы отметили, что в группе НР-инфицированных пациентов микробиота характеризовалась более низким бактериальным разнообразием (показатель  $\alpha$ -разнообразия) и по составу значительно отличалась от такового у неинфицированных пациентов (показатель  $\beta$ -разнообразия). У НР-положительных пациентов относительная численность *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gemmatimonadetes* и *Verrucomicrobia* была значительно снижена по сравнению с НР-негативными лицами. Кроме того, на уровне рода *Achromobacter*, *Devosia*, *Halomonas*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Sphingopyxis* и *Stenotrophomonas* были более многочисленны в НР-отрицательной группе, тогда как только *Helicobacter* был более распространен в НР-положительной группе. Относительная распространенность рода *Helicobacter* значительно отличалась среди НР-положительных пациентов с уровнем от 2,19 до 80,98%.

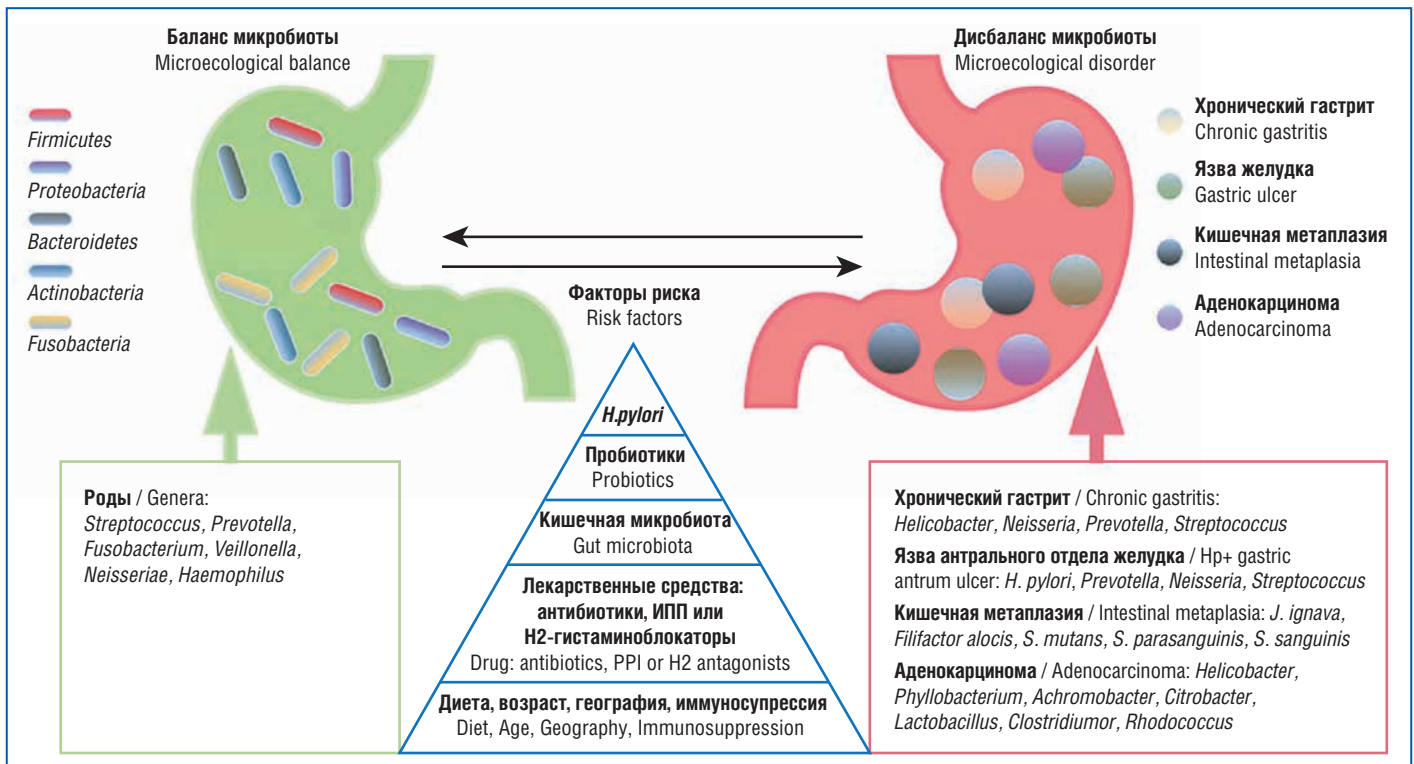
Описано также, что при прогрессировании хронического гастрита от атрофии до кишечной метаплазии, дисплазии и аденокарциномы желудка происходит накопление *Escherichia*, *Shigella* и *Burkholderia*, относящихся к роду *Proteobacteria*; *Lachnospiraceae*, *Streptococcus* и *Veillonella* из рода *Firmicutes* и *Prevotella* из рода *Bacteroidetes* [15]. То есть при прогрессировании хронического гастрита микробиота ЖКТ претерпевает существенные изменения количественных и качественных характеристик [16].

Выявленные закономерности позволяют обосновать целесообразность включения пробиотиков в качестве дополнительного компонента эрадикационной терапии. Модуляция микробиоты в развитии заболеваний желудка представлена на рисунке 1.

## Влияние НР на микробиоту кишечника

Присутствие НР в организме человека может влиять на состав кишечной микробиоты несколькими путями, включая прямое влияние инфекции или воздействие режимов эрадикации НР.

Несмотря на то, что инфекция НР может иметь системные эффекты и, следовательно, влиять не только на микробиоту желудка, но и на микробные сообщества ЖКТ [17], в относительно небольшом количестве исследований изучали влияние самой инфекции на микробиоту кишечника человека. В некоторых исследованиях у пациентов, инфицированных НР, наблюдалось повышенное разнообразие кишечной микробиоты по сравнению с неинфицированным контролем [18]. Однако эта ассоциация не была подтверждена в других исследованиях [19]. На животной модели (монгольские песчанки) инфекция НР вызвала отчетливый и длительный сдвиг в составе кишечной микробиоты [20]. Более того, в большом исследовании с участием 212 НР-позитивных пациентов и 212 человек из контрольной группы инфекция НР была в значительной степени связана с увеличением микробного разнообразия и изменениями фекальной микробиоты, включая снижение численности *Parasutterella* и повы-



**Рис. 1.** Модуляция микробиоты в развитии заболеваний желудка (адаптировано по [10]).

В здоровом желудке выделяют 5 основных типов бактерий, доминирующие среди них роды бактерий представлены в прямоугольнике зеленого цвета. Микробиота желудка является очень динамической структурой и может меняться под воздействием различных факторов (пирамида в центре). Дисбаланс в составе микробиоты связан с различными заболеваниями желудка. Предполагаемая связь заболеваний желудка с различными бактериями представлена в прямоугольнике розового цвета

**Fig.1.** Gut microbiome modulation in the development of gastric diseases (adapted from [10]).

In a healthy stomach, there are five main types of bacteria. The predominant bacterial genera are represented in a green rectangle. The gut microbiota is a very dynamic structure and can change under the effect of various factors (pyramid in the center). Microbiome imbalance is associated with various gastric diseases. The suspected association of gastric diseases with various bacteria is presented in a pink rectangle

шение уровней *Haemophilus* и *Pseudoflavonifractor*. Более того, антигенная нагрузка НР коррелировала с более значительными изменениями в микробиоте кишечника, чем пол или возраст, при этом отрицательно коррелировала с обилием *Bacteroides*, *Fusicatenibacter*, *Alistipes* и *Barnesiella* [18].

Помимо прямого влияния, основное воздействие НР на кишечную микробиоту опосредовано медикаментозными схемами эрадикации, включая антибиотики и ИПП.

Как известно, применение антибактериальных препаратов оказывает негативное воздействие на микробиоту кишечника, в том числе снижая микробное разнообразие, изменяя метаболическую активность бактерий и способствуя селекции устойчивых к антибиотикам микроорганизмов [21]. Влияние антибиотикотерапии на микробиоту кишечника зависит от их класса, пути введения, продолжительности, дозировки, фармакодинамики и фармакокинетики, а также факторов, связанных с хозяином, таких как исходный состав микробиоты, возраст и образ жизни [22, 23].

Ранее проведенное крупное исследование показало, что 7-дневное лечение антибиотиками для эрадикации значительно нарушает микробиоту полости рта и толстой кишки, и эти изменения наблюдались даже через 1 нед. после прекращения лечения, а у части пациентов сохранялись до 4 лет [24]. L. Chen et al. [25] сравнили состав фекальной микробиоты пациентов после 14-дневной эрадикационной терапии с образцами микробиоты здоровых людей

и отметили в группе прошедших лечение по поводу НР снижение  $\alpha$ -разнообразия, которое сохранялось в течение 6 нед. после его завершения.

Длительное использование ИПП, независимо от режима терапии, в который они включены, приводит к изменениям микробиома кишечника и развитию кишечных инфекций, включая инфекцию *Clostridioides difficile* [26]. В исследовании, включавшем более 200 участников, прием ИПП ассоциировался со снижением разнообразия кишечного микробиома [27]. На уровне различных бактериальных популяций наблюдались такие изменения, как увеличение численности *Actinomycetales* в семействах *Streptococcaceae* и *Micrococcaceae* и видах *Lactobacillus salivarius*.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ НР

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что включение некоторых пробиотиков в схемы эрадикации НР повышает их эффективность. По этой причине в последних рекомендациях «Маастрихт VI» по лечению инфекции НР рекомендуется использование конкретных пробиотических штаммов, включая *Saccharomyces boulardii*, различные штаммы *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* [1]. Кроме того, в материалах «Маастрихт VI» целый раздел посвящен микробиоте пищеварительного тракта и разным аспектам влияния на нее хе-



ликобактерной инфекции и антибактериальной терапии. Показано, что воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочный эффект на кишечную микрофлору (положение 1, В2, согласие 100%), что требует особых подходов к проведению эрадикационной терапии в детском возрасте. Желудок человека колонизируется, кроме НР, другими бактериями, что в совокупности носит название микробиома желудка (положение 2, В2, согласие 100%). Бактерии желудка в своей совокупности могут усугублять патологическое влияние НР (положение 3, В2, согласие 91%). Виды *Helicobacter*, не относящиеся к пилорическому хеликобактеру, также могут вызывать заболевания ЖКТ у человека (положение 4, С2, согласие 91%). Антихеликобактерная эрадикационная терапия может способствовать формированию резистентных штаммов микробиоты кишечника (положение 5, В2, согласие 89%). Некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных эрадикационной терапией (положение 6, А2, согласие 89%). Отдельные пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эффективность и переносимость эрадикационной антихеликобактерной терапии (положение 7, В2, согласие 80%). Назначение антибактериальной терапии по разным причинам может приводить к формированию резистентных штаммов НР (положение 8, В2, согласие 97%). Микрофлора ротовой полости может влиять на состав микробиоты желудка (положение 9, А2, согласие 86%).

Добавление пробиотиков к эрадикационной терапии НР может быть полезным как для повышения скорости эрадикации, так и для снижения частоты побочных эффектов, связанных с лечением, что повышает приверженность пациентов терапии [28–31].

Попытки применения пробиотиков в монотерапии с целью эрадикации НР, предпринятые в середине прошлого десятилетия, не продемонстрировали значимой эффективности [32]. Так, эффективность эрадикации в среднем составила 14% (95% доверительный интервал (ДИ) 2–25%,  $p=0,02$ ). Эффективность штаммов *Lactobacilli* достигала 16% (95% ДИ 1–31%), *Saccharomyces boulardii* — 12% (95% ДИ 0–29%), хотя в сравнении с плацебо пробиотики оказались в 7,9 раза эффективнее (95% ДИ 2,97–21,05,  $p<0,001$ ).

Дополнение эрадикационной терапии пробиотиками, содержащими штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis* и *Saccharomyces boulardii*, хорошо изучено. Их применение в различных комбинациях способствовало достижению положительного эффекта у 92,0% пациентов при применении классической 4-компонентной схемы с препаратами висмута, а в группе с 3-компонентной терапией без висмута — у 86,8% ( $p=0,028$ ). Наибольший эффект отмечался при применении пробиотиков, включающих несколько бактериальных штаммов [33].

В метаанализе, включившем 40 исследований, проведенных с участием 8924 пациентов, частота успешной эрадикации в схеме с добавлением пробиотиков была выше на 14% (95% ДИ 1,101–1,180,  $p<0,001$ ) [34]. Применение пробиотиков до начала эрадикационной терапии и, далее на протяжении всей эрадикационной терапии и в целом их использование в течение более 2 нед. значительно улучшало эффективность эрадикации. При этом пробиотики в сочетании с 4-компонентной схемой с висмутом были оптимальной комбинацией. При добавлении к лечению

пробиотиков частота побочных эффектов эрадикационной терапии снижалась практически в 2 раза (отношение шансов (ОШ) 0,47, 95% ДИ 0,391–0,565,  $p<0,001$ ). Необходимо принимать во внимание тот факт, что соли висмута обладают ингибирующим влиянием на активность пробиотиков за счет абсорбирующего действия, поэтому висмут и пробиотики следует принимать в разное время [35].

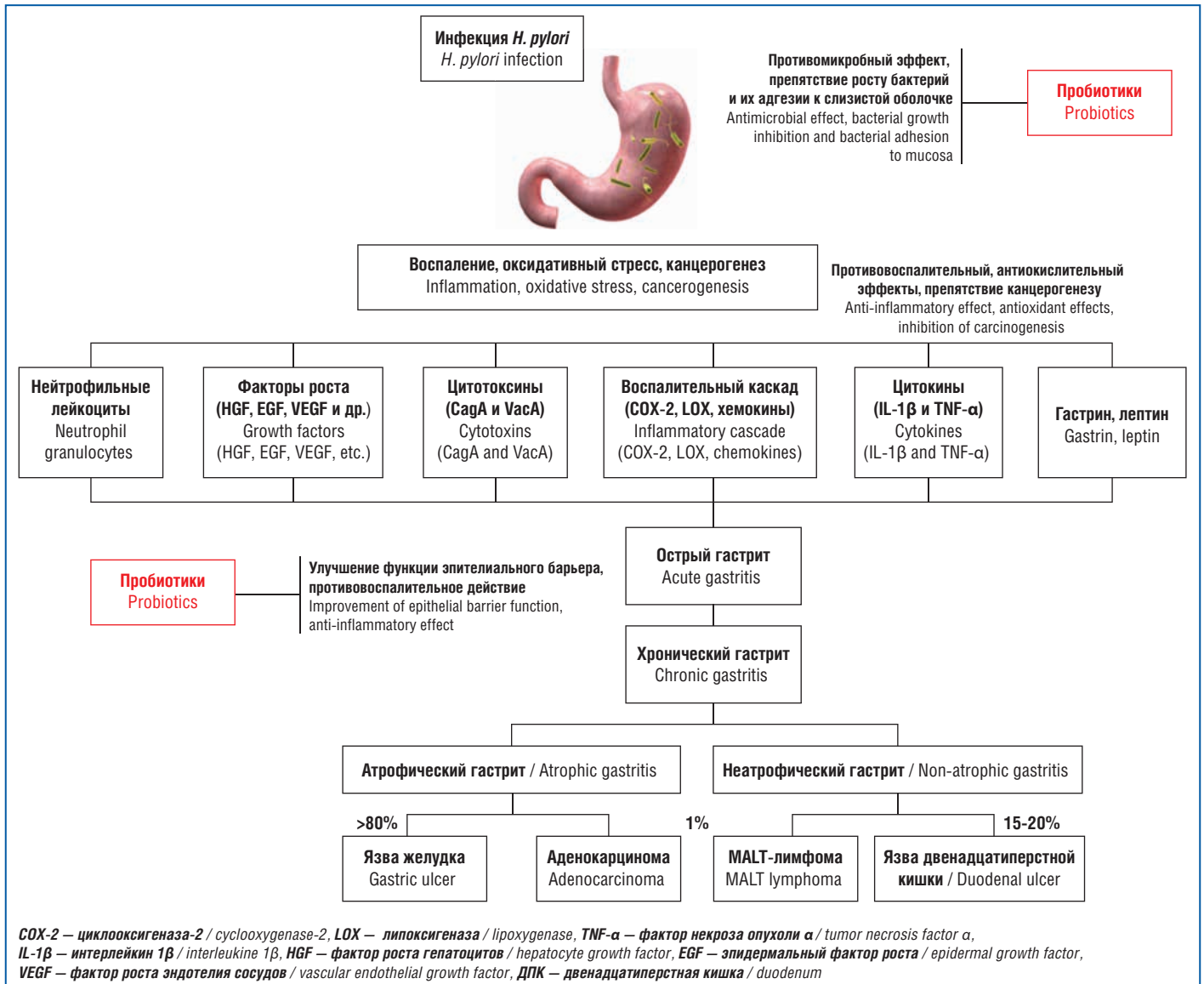
Сообщается, что два бактериальных штамма — *Bifidobacterium animalis lactis BB-12* и *Enterococcus faecium L3* — также повышают эффективность эрадикации НР и одновременно уменьшают количество и выраженность побочных эффектов [36]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением 276 пациентов, 140 из которых дополнительно к эрадикационной терапии получали пробиотик, содержащий штаммы *Bifidobacterium*, в течение 28 дней выявили положительные отличия в отношении частоты развития побочных эффектов. Частота неблагоприятных гастроинтестинальных событий была ниже в группе дополнительно получавших пробиотик по сравнению с группой плацебо (23,6% против 37,7% соответственно,  $p=0,016$ ) [37]. Авторы также отметили положительное влияние пробиотика на микрофлору ротовой полости пациентов, в частности увеличение содержания *Neisseria* на фоне снижения количества *Streptococcus* и патогенных видов *Porphyromonas* и *Leptotrichia*.

В 11 проведенных рандомизированных клинических исследованиях с включением 2200 участников *Saccharomyces boulardii* усиливал эффективность эрадикационной терапии на 11% (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,06–1,17) и значительно снижал частоту побочных эффектов (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,31–0,64), особенно диареи (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,42–0,62) и тошноты (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,44–0,83) [38]. Аналогичные результаты по эффективности *Saccharomyces boulardii* продемонстрированы в метаанализе 18 исследований с включением 3592 пациентов [39] и в метаанализе, включившем 1307 больных [38].

Механизмы, которые опосредуют действие пробиотиков против НР (рис. 2), до сих пор не ясны и могут включать продукцию противомикробных веществ, конкуренцию за питательную среду, укрепление эпителиального барьера и модуляцию иммунного ответа [40].

Установлено, что пробиотики могут активировать белки плотных контактов и стимулировать секрецию слизи за счет увеличения синтеза гликопротеинов — муцинов (*muc1*, *muc2* и *muc3*), тем самым стабилизируя слизистый слой и эффективно предотвращая первоначальное инфицирование и реинфицирование патогеном. Пробиотики препятствуют колонизации НР, конкурируя за сайты связывания или нарушая процесс адгезии и блокируя колонизацию патогенных бактерий в эпителиальных клетках желудка. Они могут конкурировать с НР за сайты связывания гликопептида асиалогангио-N-тетраозилцерамида (*asialo-GM1*) и сульфатидов в эпителиальных клетках желудка, тем самым ингибируя колонизацию НР уже на ранних этапах [41, 42]. Кроме того, пробиотики ингибируют экспрессию провоспалительного интерлейкина 8 в клетках, тем самым смягчают воспалительную реакцию, вызванную НР [43].

Эффект пробиотиков связывают с их способностью секретировать и антибактериальные вещества, такие как молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода и бактериоцины [44–47]. Пе-



**Рис. 2.** Механизмы, которые опосредуют действие пробиотиков против HP (адаптировано по [40])

**Fig. 2.** Mechanisms that mediate the action of probiotics against HP (adapted from [40])

рекись водорода через образование ионов пероксигена способна повреждать HP, вызывая гибель инфекта. Бактериоцины – термостабильные пептиды с антагонистической активностью в отношении планктонных клеток и/или клеток биопленок возбудителя. Лактицин А164 и ВН5 относится к бактериоцинам с наибольшей эффективностью против HP, в том числе устойчивых к антибиотикам. Бактериоцин реутерин может ингибировать рост HP и снижать экспрессию генов вирулентности VacA и FlaA. Молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты интенсифицируют антибактериальную способность и ингибируют уреазу бактерии [48]. При этом указанные эффекты распространяются как на штаммы HP, чувствительные к антибактериальным препаратам, так и на штаммы HP, резистентные к антибактериальным средствам.

Для некоторых штаммов пробиотиков описаны индивидуальные механизмы влияния на инфекцию HP. Так, *Saccharomyces boulardii* обладает селективной нейраминидазной активностью в отношении  $\alpha$ -(2,3)-связанной сиаловой кислоты клетки-хозяина, что приводит к удалению сайтов связывания HP [49, 50].

Одним из путей повышения выживаемости и устойчивости различных представителей бактерий, включая HP, являются бактериальные биопленки. Они представляют собой бактериальные популяции, плотно контактирующие друг с другом и со средой, содержат вязкие и защитные субстраты и облегчают доступ к питательным веществам. Биопленки секретируют различные метаболиты, являющиеся каналами для повышения устойчивости бактерий. HP обладает способностью образовывать биопленки как *in vitro*, так и *in vivo*, что может играть важную роль в долгосрочной колонизации и создавать защиту от иммунной системы хозяина, усложняя процессы эрадикации [51–53].

Эксперименты *in vitro* показали, что штаммы HP TK1402 и TK1049 обладают повышенной толерантностью к кларитромицину, амоксициллину и метронидазолу после образования биопленки. Толерантность к лекарственным препаратам вследствие образования биопленок может реализовываться через механизмы эффлюкса или повышения частоты мутаций, определяющих устойчивость к антибиотикам [54].

Новой стратегией в терапии НР являются подходы к терапии биопленок [55, 56]. В одном из пилотных исследований [57] было сформировано 2 группы пациентов из 40 инфицированных НР с неудачной эрадикационной терапией. Контрольная группа получала традиционную повторную антихеликобактерную терапию, а в основной группе пациентам дополнительно назначалось средство, разрушающее биопленки, — N-ацетилцистеин. Уровень успешной эрадикации в основной группе составил 65%, в то время как в контрольной группе — только 20%. При этом биопленка была обнаружена только у инфицированных лиц с неудачной эрадикацией.

К настоящему времени накоплено много данных об эффективном использовании пробиотиков для разрушения биопленок. Пробиотики оказывают деструктивное действие на биопленку, образованную НР, а ее разрушение может повысить эффективность антибактериальной терапии [55, 56, 58].

Важно также отметить, что инфицирование НР увеличивает риск развития рака желудка [59]. В экспериментальной работе самцов мышей INS-GAS случайным образом распределяли на инфицированные и неинфицированные НР группы. С питьевой водой в течение 12 нед. мыши получали пробиотики *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus*. В дальнейшем проведено РНК-секвестрирование слизистой оболочки желудка мышей по гену 16S рРНК для оценки изменений микробиоты ЖКТ. Установлено, что пробиотики уменьшали выраженность инфильтрации (активности воспаления) и снижали частоту предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Пробиотики резко изменяли структуру как желудочной, так и кишечной микробиоты. Микробное разнообразие увеличилось в группе, инфицированной НР, после лечения пробиотиками. Бактерии, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты, включая *Bacteroides*, *Alloprevotella* и *Oscillibacter*, были более многочисленны у мышей, получавших пробиотики. Кроме того, пробиотики восстанавливали индуцированное НР снижение количества противовоспалительных бактерий *Faecalibaculum* в кишечнике. Таким образом, можно ожидать тормозящее влияние пробиотиков на процессы канцерогенеза, ассоциированные с НР, за счет модуляции микробиоты ЖКТ [60].

Проведенное исследование с участием 164 НР-позитивных пациентов с синдромом диспепсии, которые получали, кроме эрадикационной терапии, пробиотик *Lactobacillus rhamnosus GG*, продемонстрировало высокую эффективность купирования проявлений диспепсии в группе, получавшей пробиотики, — 38,8% против 16,1% ( $p=0,032$ ) [61].

Метаанализ 48 клинических исследований показал, что у пациентов с НР-ассоциированным гастритом отмечалось снижение уровней витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты, витаминов С и D. После проведенной эрадикации концентрация витаминов нормализовалась, а добавление пробиотиков с витаминами группы В к схеме эрадикации повысило скорость достижения данного эффекта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,02–1,44) [62].

Обсуждая упомянутые результаты исследований, целесообразно вспомнить Флориозу, содержащую смесь живых хорошо изученных пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis BI-04*), повышающих эффективность антихеликобактерной терапии и снижающих число побочных ее эффектов, дополненную витаминами группы В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), дефи-

цит которых наблюдается у больных с НР-ассоциированным гастритом, и инулином — пребиотическим компонентом. В 1 саше содержится  $3 \times 10^9$  пробиотических бактерий, что соответствует международным стандартам качества по количеству пробиотических бактерий. *Lactobacillus acidophilus* оказывает противовоспалительное действие, обладает антагонизмом по отношению к патогенным бактериям в кишечной микробиоте, активна в отношении НР, способствует нормализации стула, что важно в условиях проводимой эрадикационной терапии [43, 63]. Второй пробиотический компонент — *Lactobacillus rhamnosus* снижает риск желудочно-кишечных инфекций и продолжительность диареи, в том числе антибиотик-ассоциированной, стимулирует выработку муцина слизистыми клетками ЖКТ, обеспечивая выраженную цитопротекцию и ингибирование адгезии патогенных бактерий, в том числе НР, способствует заживлению язвы желудка [64]. И наконец, третья пробиотическая культура — *Bifidobacterium lactis* обладает способностью поддерживать баланс кишечных бактерий во время и после антибактериальной терапии [65]. Эффективность и безопасность пробиотических штаммов, входящих в состав Флориозы, продемонстрированы в целом ряде клинических исследований [66–68]. Была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости применения синбиотика Флориоза и эубиотика Бифиформ® в предупреждении развития антибиотик-ассоциированной диареи с анализом оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением, исследование короткоцепочечных жирных кислот методом газожидкостной хроматографии кала. Оценивали также приверженность терапии. Исследуемые средства были сопоставимы по оценке их эффективности врачом и пациентами, при этом была выявлена тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта и удовлетворенности лечением с использованием синбиотика, а также более выраженные положительные изменения количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот [68].

Основное отличие пробиотических штаммов бактерий Флориозы — это их высокая кислото-, пепсино- и желчеустойчивость и повышенные адгезивные (контактные) свойства к слизистой оболочке ЖКТ. Сохранение жизнеспособности пробиотических бактерий на протяжении всего срока годности обеспечивается ее производством по технологии лиофилизации.

Еще одним преимуществом Флориозы является содержащийся в ее составе пребиотик инулин, который используется микробиотой толстой кишки для своего роста и развития, в результате чего скорость размножения полезных бактерий увеличивается в 1,5–2 раза. Пребиотик инулин влияет на образование короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивающих метаболизм колоноцитов и способствующих усилению иммунного ответа организма-хозяина. Взрослым рекомендовано принимать содержимое 1 пакета-саше в день во время еды, содержимое пакета-саше необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем лицам, инфицированным НР, должна быть проведена эрадикационная терапия, учитывая неблагоприятное влияние бактерии на организм человека. В целях усиления эффекта антибактериальной терапии, в том числе



для борьбы с биопленками на слизистой оболочке желудка, уменьшения побочных эффектов эрадикационной терапии целесообразно добавлять в схему лечения пробиотики. Требуется продолжение исследований эффективности такой терапии для профилактики рака желудка у человека. Наиболее рациональной является схема назначения пробиотиков перед и во время эрадикации или по крайней мере на протяжении не менее 2 нед. При этом пробиотики должны включать разнообразные бактериальные штаммы с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности, к таковым относится Флориоза. Кроме того, в настоящее время рассматривается влияние НР и антибиотикотерапии на модуляцию микробиоты кишечника. Особый интерес вызывает вопрос о потенциальном взаимодействии инфекции НР с другой микробиотой верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, поскольку микробиом кишечника играет критически важную роль в здоровье человека. ▲

### Литература / References

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
3. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
3. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. *Лечащий врач*. 2010;7:20. [Livzan M.A., Kostenko M.B. Peptic ulcer disease: modern approaches to diagnosis and therapy. *Lechashchiy vrach*. 2010;7:20 (in Russ.)].
4. Hu Yi., Zhu Y., Lu N.H. Recent progress in Helicobacter pylori treatment. *Chinese medical journal*. 2020;133(3):335–343. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000618.
5. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics. (Electronic resource.) URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (access date: 20.06.2023).
6. Pereira-Marques J., Ferreira R.M., Machado J.C., Figueiredo C. The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2021;50–51:101734. DOI: 10.1016/j.bpg.2021.101734.
7. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C. et al. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1081–1092.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068.
8. Schulz C., Schütte K., Koch N. 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.
9. Fiorani M., Tohumcu E., Del Vecchio L.E. et al. The Influence of Helicobacter pylori on Human Gastric and Gut Microbiota. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):765. DOI: 10.3390/antibiotics12040765.
10. Zhang L., Zhao M., Fu X. Gastric microbiota dysbiosis and Helicobacter pylori infection. *Front Microbiol*. 2023;14:1153269. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1153269.
11. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C. et al. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. DOI: 10.1080/19490976.2021.1909459.
12. Klymiuk I., Bilgiler C., Stadlmann A. et al. The Human Gastric Microbiome Is Predicated upon Infection with Helicobacter pylori. *Front Microbiol*. 2017;8:2508. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02508.
13. Wang D., Zhang T., Lu Y. et al. Helicobacter pylori infection affects the human gastric microbiome, as revealed by metagenomic sequencing. *FEBS Open Bio*. 2022;12(6):1188–1196. DOI: 10.1002/2211-5463.13390.
14. Zheng W., Miao J., Luo L. et al. The Effects of Helicobacter pylori Infection on Microbiota Associated with Gastric Mucosa and Immune Factors in Children. *Front Immunol*. 2021;12:625586. DOI: 10.3389/fimmu.2021.625586.
15. Noto J.M., Peek R.M.Jr. The gastric microbiome, its interaction with Helicobacter pylori, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS pathogens*. 2017;13(10):e1006573. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006573.
16. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Consillium Medicum*. 2008;10(8):15–20. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Post-eradication period of chronic gastritis associated with Helicobacter pylori infection. *Consillium Medicum*. 2008;10(8):15–20 (in Russ.)].
17. Serrano C., Harris P.R., Smith P.D., Bimczok D. Interactions between H. pylori and the Gastric Microbiome: Impact on Gastric Homeostasis and Disease. *Current opinion in physiology*. 2021;21:57–64. DOI: 10.1016/j.cophys.2021.04.003.
18. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M. et al. Helicobacter pylori infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Scientific reports*. 2019;9(1):20100. DOI: 10.1038/s41598-019-56631-4.
19. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M. et al. Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020;69(9):1598–1607. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319696.
20. Heimesaat M.M., Fischer A., Plickert R. et al. Helicobacter pylori induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils. *PLoS One*. 2014;9(6):e100362. DOI: 10.1371/journal.pone.0100362.
21. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L. et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
22. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. 2016;65(11):1906–1915. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312297.
23. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):143–148 (in Russ.)].
24. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F. et al. 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.
25. Chen L., Xu W., Lee A. 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.
26. Weersma R.K., Zhernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69(8):1510–1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
27. Imhann F., Bondar M.J., Vich Vila A. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740–748. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
28. Marcusson L.L., Olofsson S.K., Komp Lindgren P. et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):938–943. DOI: 10.1093/jac/dki136.
29. Feng Z.H., Fan L., Yang J. et al. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of Helicobacter pylori. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):176. DOI: 10.1186/s12866-019-1558-8.
30. Brooks B.D., Brooks A.E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;78:14–27. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.027.
31. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*. 2008;15(8):639–652. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.06.008.

32. Losurdo G., Cubisino R., Barone M. 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.
33. Viazis N., Argyriou K., Kotzampassi K. 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.
34. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180.
35. Zagari R.M., Frazzoni L., Marasco G. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;112(2):281–287. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06810-X.
36. Di Pierro F., Bertuccioli A., Saponara M., Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 and *Enterococcus faecium* L3, administered before and after therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(2):117–123. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02651-5.
37. He C., Xie Y., Zhu Y. et al. Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Front Immunol.* 2022;13:1033063. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033063.
38. Szajewska H., Horvath A., Kołodziej 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.
39. Zhou B.G., Chen L.X., Li B. et al. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter.* 2019;24(5):e12651. DOI: 10.1111/hel.12651.
40. Han Y.M., Park J.M., Jeong M. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Ann Transl Med.* 2015;3(9):122. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.50.
41. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S. et al. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1072–1079. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70360-x.
42. 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.
43. Yang Y.J., Chung C.C., Yang H.B. et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFKB pathways. *BMC Microbiol.* 2012;12:38. DOI: 10.1186/1471-2180-12-38.
44. Zheng P.X., Fang H.Y., Yang H.B. et al. *Lactobacillus pentosus* strain LPS16 produces lactic acid, inhibiting multidrug-resistant *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect.* 201;49(2):168–174. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.04.014.
45. 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):584–593. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.
46. Kim T.S., Hur J.W., Yu M.A. 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.
47. 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):469–474. DOI: 10.1111/lam.12807.
48. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):812S–818S. DOI: 10.1093/jn/137.3.812S.
49. 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):105–110. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
50. De Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. 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.
51. De La Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Fernández L., Hancock R.E. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: Antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(5):580–589. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.013.
52. Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E. et al. Potential Role of Biofilm Formation in the Development of Digestive Tract Cancer With Special Reference to *Helicobacter pylori* Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:846. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00846.
53. Ge X., Cai Y., Chen Z. 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–e01018. DOI: 10.1128/AAC.00957-18.
54. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I. et al. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2018;82(2):e00001–e00018. DOI: 10.1128/MMBR.00001-18.
55. Song H., Zhang J., Qu J. 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.
56. 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.
57. Cammarota G., Branca G., Ardito F. 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.
58. Jung S., Park O.J., Kim A.R. et al. Lipoteichoic acids of *Lactobacillus* inhibit *Enterococcus faecalis* biofilm formation and disrupt the preformed biofilm. *J Microbiol.* 2019;57(4):310–315. DOI: 10.1007/s12275-019-8538-4.
59. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(6):427–432. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432.
- [Livzan M.A., Gauss O.V., Mozgovoi S.I. Chronic atrophic gastritis: patient management. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(6):427–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432.
60. He C., Peng C., Xu X. et al. Probiotics mitigate *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and premalignant lesions in INS-GAS mice with the modulation of gastrointestinal microbiota. *Helicobacter.* 2022;27(4):e12898. DOI: 10.1111/hel.12898.
61. Marinelli P., Scalese G., Covelli A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation on eradication rate and dyspepsia in *Helicobacter pylori* infection treated with three-in-one bismuth quadruple therapy. *Front Microbiol.* 2022;13:932331. DOI: 10.3389/fmicb.2022.932331.
62. Cai X., Li X., Jin Y. et al. Vitamins and *Helicobacter pylori*: An Updated Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Nutr.* 2022;8:781333. DOI: 10.3389/fnut.2021.781333.
63. 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.
64. Foline B., Nutten S., Grangette C. et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):236–243. DOI: 10.3748/wjg.v13.i2.236.
65. Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A. et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 5):663–670. DOI: 10.1099/jmm.0.47615-0.
66. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection — a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2017;8(2):207–215. DOI: 10.3920/BM2016.0160.
67. Foline B., Zoumpopoulou G., Dewulf J. et al. A key role of dendritic cells in probiotic functionality. *PLoS One.* 2007;2(3):e313. DOI: 10.1371/journal.pone.0000313.
68. Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И. и др. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотикоассоциированной диареи: выбор синбиотики с признаками доказательной медицины. *Медицинский Совет.* 2023;6:113–125. DOI: 10.21518/ms2023-026.
- [Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I. et al. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet.* 2023;6:113–125 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-026.



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Осипенко Марина Федоровна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

**Жук Елена Альбертовна** — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-7416-5428.

**Дробышева Вера Петровна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52.

**Литвинова Наталья Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9143-6330.

**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: [gaus\\_olga@bk.ru](mailto:gaus_olga@bk.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 12.04.2023.

**Поступила после рецензирования** 26.04.2023.

**Принята в печать** 22.05.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Maria F. Osipenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

**Elena A. Zhuk** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7416-5428.

**Vera P. Drobysheva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

**Natalia V. Litvinova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9143-6330.

**Maria A. Livzan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: [gaus\\_olga@bk.ru](mailto:gaus_olga@bk.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 12.04.2023.

**Revised** 26.04.2023.

**Accepted** 22.05.2023.