

Сравнительная оценка антихеликобактерной активности метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм

И.Ю.Чичерин¹, И.П.Погорельский², И.А.Лундовских², Е.П.Колеватых³

¹Научное общество «Микробиота», Сергиев Посад, Московская область, Российская Федерация;

²Вятский государственный университет, Киров, Российская Федерация;

³Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация

Цель. Оценить с помощью микробиологических методов в сравнительном плане антихеликобактерную активность метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм и эффективность их перорального применения для эрадикации возбудителя при остром экспериментальном хеликобактериозе у конвенциональных белых мышей.

Материалы и методы. В работе были использованы: штамм хеликобактера *Helicobacter pylori* 11, выделенный из биопсийного материала со слизистой оболочки антрального отдела желудка больного, страдающего гастритом, и его маркированный рифампициностойчивый мутант *H. pylori* KM-11(Rif^R), полученный методом спонтанного мутагенеза, способный расти на плотной питательной среде с рифампицином в концентрации 160 мкг·мл⁻¹; пробиотические микроорганизмы – кишечная палочка *Escherichia coli* M-17, лактобациллы *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, бифидобактерии *Bifidobacterium bifidum* №1. Выращивание бактерий хеликобактера *H. pylori* и *H. pylori* KM-11(Rif^R) проводили на геминсодержащей плотной питательной среде со специальными добавками при температуре 37°C с использованием системы для анаэробного культивирования (анаэростат). Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим признакам и с применением наборов для биохимической идентификации бактерий. Экспериментальный хеликобактериоз у конвенциональных белых мышей формировали путем перорального введения животным жидкой суспензии *H. pylori* на фоне иммуносупрессивного эффекта от внутримышечного введения Дексаметазона. При проведении экспериментов использовали метапребиотик Стимбифид Плюс и метабиотик Хелинорм. Электронную микроскопию бактерий осуществляли с помощью сканирующего электронного микроскопа. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по методу Кербера в модификации И.П.Ашмарина и А.А.Воробьева.

Результаты. В экспериментах *in vitro* установлена антихеликобактерная активность метапребиотика Стимбифид Плюс, которая проявилась ингибированием роста бактерий *H. pylori*. В параллельных опытах метабиотик Хелинорм не ингибировал рост бактерий *H. pylori*, а лишь формировал с ними коагрегаты, диффундирующие в среду культивирования. Получены в опытах *in vitro* с применением диско-диффузионного метода доказательства фактического ингибирования метабиотиком Хелинорм роста пробиотических микроорганизмов *E. coli* M-17, *L. plantarum* 8P-A3, *B. bifidum* №1: наиболее чувствительными к воздействию метабиотика Хелинорм оказались бактерии *L. plantarum* 8P-A3. При изучении выживаемости бактерий *H. pylori* в растворах метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм в концентрации 8 мг·мл⁻¹ установлен выраженный ингибирующий эффект метапребиотика Стимбифид Плюс, проявившийся потерей хеликобактером жизнеспособности к 40 мин инкубирования бактериальной суспензии при температуре 37°C, в то время как метабиотик Хелинорм лишь снижал численность бактерий *H. pylori* в суспензии на 3 порядка при их исходной концентрации $1,2 \times 10^8$ КОЕ·мл⁻¹. Эксперименты на конвенциональных белых мышах с индуцированным хеликобактериозом на фоне внутримышечного введения животным Дексаметазона выявили антихеликобактерную активность метапребиотика Стимбифид Плюс с эрадикацией возбудителя к 9-м суткам эксперимента при абсолютном сохранении нормобиоценоза желудочно-кишечного тракта подопытных животных. В аналогичных экспериментах на инфицированных хеликобактером животных метабиотик Хелинорм не обеспечивал эрадикацию возбудителя даже к 21-м суткам эксперимента при существенном снижении численности ведущих представителей микробиоты желудочно-кишечного тракта инфицированных животных (кишечной палочки, лактобацилл и бифидобактерий).

Заключение. Эксперименты, выполненные *in vitro*, а также при моделировании хеликобактериоза на конвенциональных белых мышах, позволили достаточно полно изучить в сравнительном плане взаимоотношения метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм с возбудителем *H. pylori*, их влияние на течение инфекционного процесса и прогноз исхода заболевания у инфицированных животных, а также перспективу эрадикации возбудителя *H. pylori* из организма животных при пероральном введении препаратов. Результаты экспериментов подтвердили высокую антихеликобактерную активность метапребиотика Стимбифид Плюс, а также необходимость более глубокого экспериментального изучения свойств метабиотика Хелинорм, предложенного производителем для практического применения в качестве наиболее эффективного средства лечения хеликобактериоза, с рассмотрением возможности коррекции структуры метабиотика либо включения в его состав дополнительного средства, потенцирующего антихеликобактерную активность.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, метапребиотик Стимбифид Плюс, метабиотик Хелинорм, хеликобактериоз, эрадикация

Для цитирования: Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Колеватых Е.П. Сравнительная оценка антихеликобактерной активности метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм. *Инфекционные болезни*. 2022; 20(3): 71–82. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-71-82

Для корреспонденции:

Чичерин Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, академик РАЕН, президент научного общества «Микробиота»

Адрес: 141306, Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 19/3

Телефон: (496) 547-5300

E-mail: rpatron@mail.ru

Статья поступила 26.07.2022 г., принята к печати 28.09.2022 г.

For correspondence:

Igor Yu. Chicherin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, President, Scientific society "Microbiota"

Address: 19/3 Oktyabrskaya str., Sergiev Posad-6, 141306, Russian Federation

Phone: (496) 547-5300

E-mail: rpatron@mail.ru

The article was received 26.07.2022, accepted for publication 28.09.2022

Comparative evaluation of anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic

I.Yu.Chicherin¹, I.P.Pogorelsky², I.A.Lundovskikh², E.P.Kolevatykh³

¹Scientific Society "Microbiota", Sergiev Posad, Moscow Region, Russian Federation;

²Vyatka State University, Kirov, Russian Federation;

³Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Objective. Comparative evaluation of the anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic and the effectiveness of their oral administration for pathogen eradication in acute experimental helicobacteriosis in conventional white mice, using different microbiological methods.

Materials and methods. The following microorganisms were used in the study: *Helicobacter H. pylori* strain 11, isolated from a biopsy sample of the gastric antral mucosa of a patient with gastritis, and its labeled rifampicin-resistant mutant *H. pylori* KM-11 (Rif^R), obtained by spontaneous mutagenesis, capable of growing on a solid culture medium with rifampicin at a concentration of 160 µg·mL⁻¹; probiotic microorganisms – *Escherichia coli* M-17, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *Bifidobacterium bifidum* No 1. *H. pylori* and *H. pylori* KM-11(Rif^R) were cultivated on a hemin-containing solid culture medium with special additives at a temperature of 37°C using an anaerobic cultivation system (anaerostat). The identification of microorganisms was carried out by morphological features and using bacterial biochemical identification kits. Experimental helicobacteriosis in conventional white mice was formed by oral administration of *H. pylori* bacterial suspension to animals against the background of the immunosuppressive effect of intramuscular administration of Dexamethasone. Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic were used in the experiments. Electron microscopy of bacteria was performed using a scanning electron microscope. Statistical processing of the experimental results was carried out according to the Kerber method modified by I.P.Ashmarin and A.A.Vorobyov.

Results. *In vitro* experiments established the anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic, which manifested itself as inhibition of the growth of *H. pylori* bacteria. In parallel experiments, the metabiotic Helinorm did not inhibit the growth of *H. pylori* bacteria, but only formed co-aggregates with them, diffusing into the culture medium. In experiments *in vitro* using the disk-diffusion method, evidence was obtained of the actual inhibition of the growth of probiotic microorganisms *E. coli* M-17, *L. plantarum* 8P-A3, *B. bifidum* No 1 by Helinorm metabiotic: *L. plantarum* 8P-A3 bacteria turned out to be the most sensitive to the effects of Helinorm metabiotic. When studying the survival of *H. pylori* bacteria in solutions of Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic at a concentration of 8 mg·mL⁻¹, a pronounced inhibitory effect of Stimbid Plus meta-prebiotic was established, which manifested itself in the loss of *H. pylori* viability by 40 minutes of bacterial suspension incubation at a temperature of 37°C, while Helinorm metabiotic only reduced the number of *H. pylori* bacteria in suspension by 3 orders of magnitude at their initial concentration of 1.2 × 10⁸ CFU mL⁻¹. Experiments on conventional white mice with induced helicobacteriosis against the background of intramuscular administration of Dexamethasone to animals revealed the anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic with pathogen eradication by the 9th day of the experiment with absolute preservation of normal gastrointestinal tract biocenosis in experimental animals. In similar experiments on animals infected with *Helicobacter pylori*, the metabiotic Helinorm did not provide eradication of the pathogen even by the 21st day of the experiment with a significant decrease in the number of leading representatives of the gastrointestinal tract microbiota in infected animals (*E. coli*, *Lactobacillus* and *bifidobacteria*).

Conclusion. The performed *in vitro* experiments, as well as helicobacteriosis modeling on conventional white mice, made it possible to study in a comparative way the relationship between the meta-prebiotic Stimbid Plus and the metabiotic Helinorm with *H. pylori* pathogen, their influence on the course of the infectious process, prognosis of the disease outcome in infected animals, and the prospects for *H. pylori* pathogen eradication from animals with oral administration of medications. The results of the experiments confirmed a high anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic, as well as the need for further experimental study of the properties of Helinorm metabiotic, proposed by the manufacturer for practical use as the most effective treatment for helicobacteriosis, with consideration of the possibility of correcting the metabiotic structure, or including in its composition additional means that potentiate the anti-Helicobacter activity.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, meta-prebiotic Stimbid plus, metabiotic Helinorm, helicobacteriosis, eradication

For citation: Chicherin I.Yu., Pogorelsky I.P., Lundovskikh I.A., Kolevatykh E.P. Comparative evaluation of anti-Helicobacter activity of Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022; 20(3): 71–82. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-71-82

В современной литературе [1] встречается описание нового подхода к восполнению в организме человека дефицита низкомолекулярных биологически активных соединений микробного происхождения путем внедрения в лечебную практику метабиотиков на основе структурных элементов микробных клеток, метаболитов и сигнальных молекул с целью поддержания и восстановления здоровья населения.

Прошло немного времени, и уже сегодня в розничную аптечную сеть поступил метабиотик Хелинорм – биологическая добавка к пище, содержащая метаболиты пробиотиче-

ского штамма лактобактерий (в т.ч. нуклеотиды). Активным веществом Хелинора является компонент PYLOPASSmt, содержащий высушенные распылением клетки лактобацилл *Lactobacillus reuteri*, штамм DSMZ 17648, который, по информации производителя (ООО «Крафт», Россия, Санкт-Петербург), специфически взаимодействует в желудке с патогенной микробиотой, в том числе с хеликобактером *Helicobacter pylori*, значительно снижая его численность в желудке. Хелинорм рекламируется как инновационное средство для борьбы с бактериями *H. pylori*, являющимися основной причиной гастрита и язвы желудка [2].

L. reuteri – это молочнокислая бактерия, обитающая в различных объектах окружающей среды, в т.ч. в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека и животных, которая может инициировать инфекционное заболевание у людей. Бактерии *L. reuteri* также встречаются в ротовой полости и влагалище. Они характеризуются важной особенностью: в кишечнике человека *L. reuteri* во время анаэробного роста способны выделять сильнодействующую антимикробную субстанцию широкого спектра действия, получившую название «реутерин» [3].

L. reuteri – вид грамположительных неспорообразующих молочнокислых бактерий, который на рубеже XX в. был занесен в научную классификацию молочнокислых бактерий, хотя уже тогда этот микроорганизм был ошибочно отнесен к *Lactobacillus fermentum* [4]. В 1960-х гг. благодаря исследованиям Герхарда Рейтера (Gerhard Reuter), в честь которого и был назван вид микроорганизма [5], лактобациллы были классифицированы как *Lactobacillus fermentum* биотип II. Однако, вследствие выявленных значительных различий *L. fermentum* биотипа II и другими биотипами, в 1980 г. биотип II был идентифицирован как отдельный вид *L. reuteri*, а в апреле 2020 г. был перенесен в род *Limosilactobacillus* [4].

Реутерин, продуцируемый бактериями *L. reuteri*, – это низкомолекулярное нейтральное водорастворимое соединение, способное ингибировать рост бактерий многих видов и родов (кишечной палочки, стафилококков, стрептококков, сальмонелл, шигелл, псевдомонад, клостридий, протеев), а также грибов и хеликобактера *H. pylori* [6–8].

Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация в настоящее время рекомендует включить в лечебную практику биологические методы восстановления зубиотического равновесия. В их числе предлагается использовать штамм DSMZ 17648 лактобацилл *L. reuteri*, помогающий «устранить агрессивность хеликобактера». Считается, что данный штамм лактобацилл является природным антагонистом хеликобактера: он связывается с клеткой, образует коагрегаты и способствует выводу патогена из организма. Метабиотик Хелинорм, содержащий метаболиты лактобацилл (PYLOPASSmt), входит в национальные рекомендации по лечению хронической диареи у взрослых [9].

По мнению доктора медицинских наук, профессора, президента Научного общества гастроэнтерологов России Л.Б.Лазебника, метабиотик Хелинорм открывает новые возможности защиты от гастрита и язвы желудка, этиологическим агентом которых является *H. pylori*, признанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) фактором №1 среди всех факторов риска развития злокачественных образований желудка [10].

Особое внимание в рекомендациях ВОЗ уделено диарее при COVID-19. Международный опыт применения *L. reuteri* при этом синдроме дал основание ведущим экспертам включить метабиотик Хелинорм в перечень средств для применения у такого рода больных [11]. Можно добавить, что штамм *L. reuteri* PYLOPASS одобрен FDA (Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) и имеет международный статус GRAS (Generally Recognized As Safe) – «абсолютно безопасный». Он используется более чем в 30 странах [12].

Об использовании Хелинорма при лечении хеликобактериоза необходимо отметить следующее. Возбудитель *H. pylori* является этиологическим агентом одной из наиболее распространенных инфекций человека, охватывающей более 50% населения мира [13, 14]. По разным данным, она встречается у 80–90% населения развивающихся стран Азии и Африки, у 40–80% жителей Восточной Европы и Южной Америки, у 25–40% жителей Европы и Северной Америки. От 65 до 92% жителей России инфицированы бактериями *H. pylori* [15, 16]. При этом следует отдельно отметить, что главными проблемами инфекции, вызываемой *H. pylori*, являются прогрессирующий рост во всем мире числа штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам, а также снижение терапевтического потенциала широко применяемых средств эрадикационной терапии.

Принципами эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* являются: использование многокомпонентных схем лечения (тройная терапия, квадротерапия); строгое соблюдение выбранной схемы лечения (определенные лекарственные препараты, определенные дозы, определенная продолжительность терапии); учет синергизма лекарственных препаратов; применение вспомогательных методов, в частности лазеротерапии, направленных на повышение общей реактивности организма, т.е. потенцирования действия основного направления терапии [17, 18]. С учетом известных трудностей осуществления эрадикации хеликобактера разработаны рекомендации по использованию дополнительных мер по повышению эффективности стандартной тройной терапии, включающие повышение дозы (в 2 раза) ингибиторов протонной помпы (в частности, препаратов последних поколений – рабепразола, эзомепразола, висмута трикалия дидцитрата), а также пробиотиков с доказанной эффективностью [19].

В России в качестве дополнительного средства к основной терапии предлагается использование метабиотика Хелинорм, содержащего метаболиты лактобацилл (PYLOPASSmt) [9, 10], которые, предположительно, снижают уровень бактерий *H. pylori* в организме и способствуют уменьшению риска возникновения заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом об эрадикации бактерий *H. pylori* не говорится ни слова [2], хотя, к слову сказать, снижение численности бактерий в желудке и эрадикация хеликобактера – два совершенно разных процесса.

В зарубежной и отечественной научной литературе опубликованы единичные результаты исследований, связанных с использованием пробиотика PYLOPASS на основе *L. reuteri* DSMZ17648 при лечении хеликобактериоза и эрадикации возбудителя у больных хроническим гастритом в течение 28 суток. Успех эрадикации отмечен у 56% больных [20, 21]. В свою очередь, российские клиницисты также установили, что пробиотические бактерии *L. reuteri* DSMZ17648 оказались эффективными при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* и могут оказывать положительное влияние на самочувствие больных [22].

Следует, однако, отметить, что на момент публикаций результатов научных испытаний метабиотика Хелинорм они не нашли отклика у клиницистов, как и не стали отправной точкой исследований по расширению научного поиска

в направлении успешного решения проблемы эрадикации бактерий *H. pylori*.

Вместе с тем необходимо, по-видимому, более внимательно отнестись к некоторым особенностям метабиотика, которые по тем или иным причинам остаются пока не изученными. Это тем более важно, поскольку Хелинорм, в силу высокой популярности его потенциальных возможностей, в качестве вероятного кандидата может претендовать на включение в арсенал средств персонифицированной медицины [23, 24], т.е. медицины, направленной на предсказание болезни до ее симптоматического проявления [25, 26].

Представляется целесообразным проведение дополнительных исследований антихеликобактерной активности метабиотика Хелинорм в сравнении с метапребиотиком Стимбифид Плюс, эрадикационная активность которого в отношении возбудителя *H. pylori* подтверждена результатами экспериментов *in vitro* и на подопытных животных по моделированию у них хеликобактериоза, в опытах самозаражения возбудителем *H. pylori* людей-добровольцев [27, 28], а также при использовании в клинической практике метапребиотической терапии при эрадикации бактерий *H. pylori* [29].

Как показано в экспериментах, в основе монотерапии острого хеликобактериоза метапребиотиком Стимбифид Плюс лежат два взаимосвязанных механизма рестрикции (т.е. ограничения) бактерий *H. pylori*, запускаемые метапребиотиком Стимбифид Плюс, а именно: механизм прямого действия на возбудителя и косвенного, связанного со стимуляцией размножения желудочной микробиоты, продуцирующей экзометаболиты, и восстановлением естественной колонизационной резистентности ЖКТ. Оба механизма действия метапребиотика Стимбифид Плюс в конечном итоге приводят к эрадикации возбудителя [27–29].

Цель исследования – оценить с помощью микробиологических методов в сравнительном плане антихеликобактерную активность метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм и эффективность их перорального применения для эрадикации возбудителя при остром экспериментальном хеликобактериозе у конвенциональных белых мышей, т.е. провести комплексные исследования антихеликобактерной активности указанных перспективных препаратов *in vitro* и *in vivo* с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы

Штамм бактерий *H. pylori* 11, использованный в работе, выделен из биопсийного материала слизистой оболочки антрального отдела желудка больного, страдающего гастритом. Маркированный рифампицинустойчивый мутант *H. pylori* KM-11 (Rif^R) получен на основе исходного штамма методом спонтанного мутагенеза. Бактерии мутантного штамма способны расти в жидкой и на плотной селективной питательной среде с антибиотиком рифампицином в концентрации 160 мкг·мл⁻¹ [30, 31].

В работе были также использованы следующие штаммы микроорганизмов: кишечная палочка *Escherichia coli* M-17 (производитель ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова), лактобациллы *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 (производитель ФГУП «НПО «Микроген», Россия), бифидобактерии *Bifidobacterium*

bifidum №1 (производитель ФГУП «НПО «Микроген», Россия).

Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим признакам и с использованием миниатюрных биохимических рядов API-стрипов (bioMerieux, Франция), а также с помощью тест-системы AUXACOLOR2 (BIO-RAD Laboratories, США) и тест-системы для идентификации микроорганизмов MICRO-LA-TEST (ERBA Lachema, Хорватия), наборов для биохимической идентификации грибов рода *Candida* (HiMedia, Индия).

Для выращивания бактерий *H. pylori* KM-11 (Rif^R) использовали геминсодержащую плотную питательную среду со специальными добавками (дрожжевой экстракт, глюкоза, тиамина хлорид, кальция пантотенат, натрия сульфит, гемин, твин-80) и с рифампицином в концентрации 160 мкг·мл⁻¹ [30, 31]. Выращивание пробиотических штаммов кишечной палочки, лактобацилл, бифидобактерий проводили на плотных питательных средах рекомендованного состава [32], а бактерий *H. pylori* – на геминсодержащей среде в чашках Петри при температуре 37°C с использованием системы для анаэробного культивирования (анаэроустат) Anaerobic system Mark III-LE003 (HiMedia Laboratories Pvt. LTD, Индия) с пакетами газогенераторными HiAnaero Gas Pacet.

Изучение антибактериальной активности тестируемых растворов метабиотика Хелинорм и метапребиотика Стимбифид Плюс проводили суспензионным и диско-диффузионным методами [33].

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили с использованием дисков с антибиотиками производства ЦНИИФ, Россия.

В экспериментах *in vivo* по формированию хеликобактериоза использовали конвенциональных белых мышей массой 18–20 г, прошедших акклиматизацию в виварии. Отбор желудочного содержимого у экспериментальных животных для проведения исследований проводили в течение всего периода выполнения экспериментов. Формирование хеликобактериоза у конвенциональных белых мышей осуществляли путем перорального введения животным бактериальной суспензии *H. pylori* KM-11 (Rif^R) на фоне иммуносупрессивного эффекта от внутримышечного введения Дексаметазона (раствор для инъекций, 4 мг·мл⁻¹, производитель ОАО «Дальхимфарм», Россия) [30, 31].

При проведении экспериментов использовали метапребиотик Стимбифид Плюс и метабиотик Хелинорм. Метапребиотик Стимбифид Плюс (производитель ООО «В-МИН», Сергиев Посад, Россия): в одной таблетке массой 500 мг содержится олигофруктозы 270 мг, инулина 116 мг, кальция 19 мг. Содержащиеся в метапребиотике фруктаны – это смесь фруктоолигосахаридов (олигофруктозы) и фруктополисахарида (инулина, раффинозы TM, Бельгия); лактат кальция (GALACTIC S.A., Бельгия). Суточная доза препарата для взрослых – 3000 мг. Метабиотик Хелинорм: биологическая добавка к пище (произведена из сырья PYLOPASS мт – торговая марка Organobalance GmbH, Германия). Активным веществом метабиотика является компонент, содержащий высушенные распылением клетки лактобацилл *L. reuteri*, штамм DSMZ 17648 (производитель ООО «Крафт», Санкт-Петербург, Россия) [2]. В одной капсуле массой 324 мг со-

держится 200 мг инактивированных бактерий *L. reuteri*, остальное лактоза, желатин, диоксид титана, диоксид кремния. Суточная доза препарата для взрослых – 648 мг.

Антибиотик – рифампицин (производитель ПАО «Брынцалов А», Россия).

Электронную микроскопию бактерий проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по методу Кербера в модификации И.П.Ашмарина и А.А.Воробьева [34].

Результаты исследования и их обсуждение

Консенсусное сообщение Маастрихт V / Флоренция актуализировало наши знания о рациональной диагностике и лечении инфекции *H. pylori* [35]. В частности, в этом сообщении было отмечено следующее: инфекция *H. pylori* является инфекционным заболеванием независимо от клинических симптомов и осложнений; эрадикация *H. pylori* уменьшает количество осложнений; полной ясности о влиянии *H. pylori* на микробиоту желудка все еще нет; эрадикация *H. pylori* способствует развитию антибиотико-резистентной микробиоты кишечника; пробиотики и пребиотики показали многообещающие результаты в уменьшении побочных эффектов при лечении хеликобактериоза; определенные пробиотики могут быть полезны в эрадикации *H. pylori* при неудаче эрадикационной терапии [35, 36].

Наряду с констатацией перечисленных научных фактов было отмечено, что качество доказательств и степень рекомендаций все еще остаются низкими и не существует доказательств, подтверждающих концепцию эффективности мононазначения пробиотика или пребиотика без соответствующей антибиотикотерапии, хотя о первом опыте монотерапии метапребиотиком Стимбифид Плюс имеется соответствующая публикация [29].

Очевидно, что оптимизированные эрадикационные протоколы и рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов [17] явились своеобразными катализаторами поиска эффективного средства, перспективного для практического использования и лечения инфекции *H. pylori* и эрадикации возбудителя. При этом имелось в виду, что эрадикационная терапия эффективна для заживления язв любой локализации [37]. Таким средством, по крайней мере в России, мог бы стать метабиотик Хелинорм производства «Эвалар» – рекламируемый как «инновационное средство для борьбы с бактериями *H. pylori*» [2].

Метабиотик Хелинорм содержит реутерин – антимикробное вещество широкого спектра действия, которое является продуктом ферментации глицерина бактериями *L. reuteri* DSMZ17648 и представляет собой равновесную динамичную структуру из нескольких соединений: 3-гидроксипропионового альдегида (изомера ацетона), его гидрата и димера [6–8]. Реутерин – антимикробное вещество, способное ингибировать рост бактерий многих видов и родов. К этому следует добавить, что среди облигатной микробиоты в ЖКТ человека выявлены пропионовокислые бактерии, продуцирующие молочную кислоту: бактерии обычно не патогенные, но при определенных условиях встречаются и условно-пато-

генные бактерии, вызывающие угревую сыпь, блефарит и эндофтальмит [38]. Сам гидроксипропионовый альдегид используется в производстве пропионовой кислоты и ее эфиров, а также антибиотиков (макролидов) [38].

Важно подчеркнуть, что высушивание органических жидкостей, таких как 3-гидроксипропионовый альдегид, его гидрат и димер, чаще всего проводят при их непосредственном контакте с осушающим реагентом либо (в случае термически нестойких веществ) применяют лиофильную сушку, при которой сохраняется биологическая активность осушаемых веществ [39]. В Хелинорме содержатся не живые бактерии, а их метаболиты (т.е. метаболиты лактобактерий PYLOPASS, полученные немецкими учеными в результате многолетних исследований), которые, согласно информации [2], и являются действующим началом метабиотика Хелинорм. Вполне вероятно, что высушенные методом лиофильной сушки метаболиты бактерий *L. reuteri* DSMZ17648, сохранившие при этом свою биологическую активность, а также входящие в состав Хелинорма диоксид титана (краситель) и диоксид кремния (антислеживающий агент) фактически и являются инновационным антихеликобактерным средством [2].

Таким образом, метабиотик Хелинорм, по данным разработчика препарата [2], непосредственно в желудке воздействует на бактерии *H. pylori* благодаря наличию в его составе вышеперечисленных агентов, влияние которых на микробиоту желудка и кишечника еще предстоит выяснить. При этом необходимо будет учитывать результаты исследований А.В.Семёнова [40], связанных с особенностями межмикробных отношений между пробиотическими и автохтонными микроорганизмами, которые могут как стимулировать, так и ингибировать ростовые и антимикробные свойства друг друга, предположительно в зависимости от состава окружающего питательного субстрата.

На первом этапе исследований в опытах *in vitro* с использованием диско-диффузионного метода J.H.Jorgensen, J.D.Turnidge [33] была исследована возможность ингибирования роста бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^{res}) метапребиотиком Стимбифид Плюс и метабиотиком Хелинорм. Суть эксперимента состояла в следующем: на поверхность геминсодержажущей плотной питательной среды со специальными добавками в чашке Петри наносили суспензию бактерий хеликобактера (рис. 1) и равномерно распределяли ее

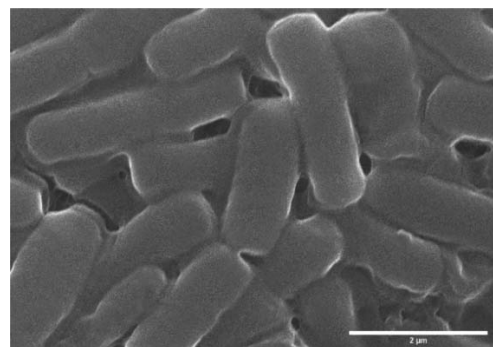


Рис. 1. Электронная микроскопия бактерий хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif^{res}).

Fig. 1. Electron microscopy of Helicobacter H. pylori KM-11(Rif^{res}).

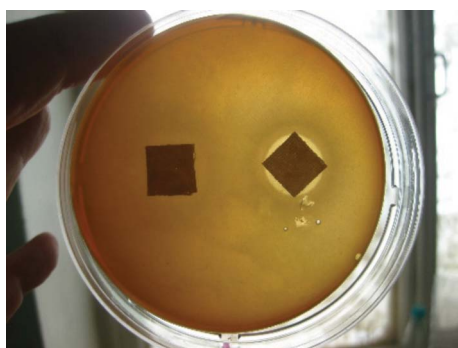


Рис. 2. Зоны ингибирования роста бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R). 1-Хелинорм; 2 – Стимбифид Плюс.

Fig. 2. Zones of inhibition of *H. pylori* KM-11(Rif^R). 1 – Helinorm; 2 – Stimbid Plus.

по поверхности. После подсушивания поверхности плотной питательной среды поверх посева бактериальной культуры помещали бязевые тест-объекты, пропитанные в растворах метабактериала Хелинорм и метапребиотика Стимбифид Плюс (по 4 мг каждого в 1 мг дистиллированной воды). После инкубирования чашки Петри с посевом бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) при температуре 37°C в течение 24 ч отмечали наличие/отсутствие зоны ингибирования роста бактерий хеликобактера (рис. 2).

Как следует из рис. 2, вокруг тест-объекта 2, пропитанного раствором метапребиотика Стимбифид Плюс, сформировалась зона ингибирования роста бактерий хеликобактера (около 10 мм в диаметре).

Вокруг тест-объекта 1, пропитанного раствором метабактериала Хелинорм, такая зона отсутствует, наблюдается лишь зона помутнения питательной среды вокруг места прилегания тест-объекта 1, очевидно, за счет диффузии в агаровую основу питательной среды вспомогательных веществ, входящих в состав Хелинорма, – лактозы, желатина, диоксида титана и диоксида кремния. Таким образом, компоненты Хелинорма, как основные, так и вспомогательные, не проявили ингибирующего действия на рост культуры хеликобактера.

Логичным продолжением экспериментов стало изучение влияния метабактериала Хелинорм на бактерии, представляющие группу пробиотических микроорганизмов, а именно

кишечную палочку, лактобациллы и бифидобактерии. Ввиду того, что именно эти бактерии являются бенефициарами (маркерными микроорганизмами) кишечной микробиоты, по количеству которых чаще всего судят о наличии дисбиотических нарушений, была исследована возможность ингибирования роста указанных пробиотических бактерий метабактериалом Хелинорм с использованием диско-диффузионного метода J.H.Jorgensen, J.D.Turnidge [33].

Необходимость постановки такого эксперимента связана, с одной стороны, как с полученными результатами в настоящей работе, так и с более ранними данными [27], которые свидетельствуют об угнетении роста бактерий хеликобактера метапребиотиком Стимбифид Плюс и входящим в его состав лактатом кальция, а сам метапребиотик Стимбифид Плюс является источником эксклюзивного питания для кишечной микробиоты [30, 41].

С другой стороны, именно с этой точки зрения, на наш взгляд, метабактериал Хелинорм не охарактеризован. При проведении настоящих экспериментов использовали культуры пробиотических микроорганизмов *E. coli* M-17, *L. plantarum* 8P-A3, *B. bifidum* №1, метабактериал Хелинорм в концентрации 8 мг·мл⁻¹ на изотоническом растворе хлорида натрия, диски с антибиотиками, бязевые тест-объекты размером 1 × 1 см.

Суспензии бактерий пробиотических микроорганизмов наносили на поверхность плотной питательной среды на основе ферментативного гидролизата мяса в чашках Петри (рис. 3) и равномерно их распределяли по поверхности. После подсушивания поверхности плотной питательной среды поверх посева бактериальных культур пробиотических микробов помещали бязевые тест-объекты, пропитанные в растворе метабактериала Хелинорм, а также диски с антибиотиками (азитромицином, амфотерицином и канамицином). После инкубирования чашек Петри с посевом тестируемых бактерий при температуре 37°C в течение 24 ч отмечали наличие/отсутствие зоны ингибирования роста бактерий (рис. 3). Контролем в опытах служили диски с антибиотиками: азитромицином, амфотерицином, канамицином.

Как видно из рис. 3, Хелинорм проявил антибактериальную активность в отношении всех трех пробиотических микроорганизмов, но наиболее чувствительными к компонентам метабактериала оказались лактобациллы *L. plantarum* 8P-A3 (вокруг бязевого тест-объекта 1 сформировалась зона

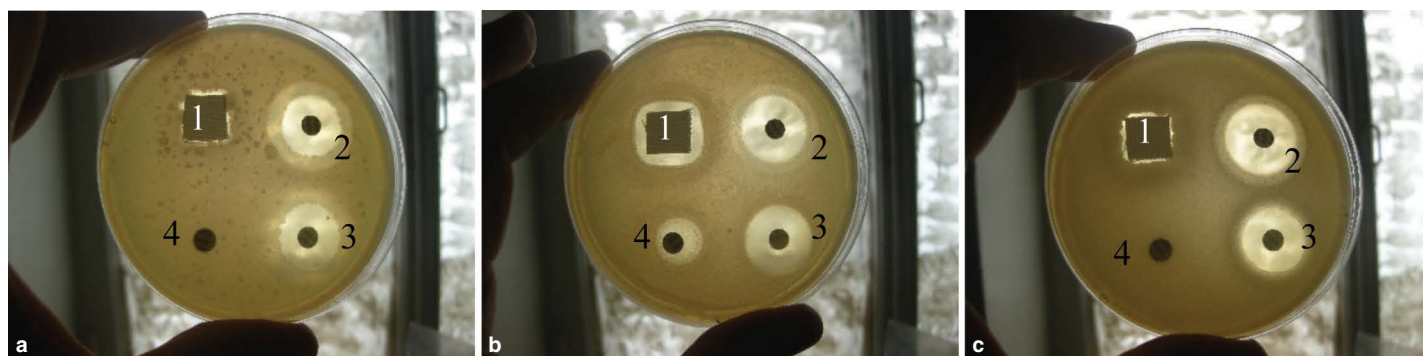


Рис. 3. Зоны ингибирования роста пробиотических бактерий: а – *E. coli* M-17, б – *L. plantarum* 8P-A3, с – *B. bifidum* No 1. 1 – метабактериал Хелинорм; 2 – азитромицин, 3 – амфотерицин, 4 – канамицин.

Fig. 3. Zones of inhibition of probiotic bacteria: a – *E. coli* M-17, b – *L. plantarum* 8P-A3, c – *B. bifidum* No 1. 1 – Helinorm metabiotic; 2 – azithromycin, 3 – amphotericin, 4 – kanamycin.

ингибирования роста бактерий диаметром до 12 мм); именно лактобациллы одновременно проявили высокую чувствительность к трем взятым в опыт антибиотикам. Бактерии кишечной палочки *E. coli* M-17 и бифидобактерии *B. bifidum* №1 оказались менее чувствительными к компонентам Хелинорма, были нечувствительны к канамицину, но чувствительны к азитромицину и амфотерицину.

Таким образом, можно предположить, что при выполнении в последующем опытов *in vivo* при пероральном введении подопытным животным с экспериментальным острым хеликобактериозом метабиотика Хелинорм можно ожидать неожиданных результатов, связанных с воздействием метаболитов бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (3-гидроксипропионового альдегида, его гидрата и димера, а также диоксида титана и диоксида кремния) на желудочную микробиоту, ее жизнеспособность и участие в противостоянии бактериям хеликобактера, поддержании колонизационной резистентности и, в конечном итоге, эрадикации патогена [31, 42].

Весьма необычным для инфектологии является ситуация, когда реутерин метабиотика Хелинорм, являясь продуктом ферментации глицерина бактериями *L. reuteri* DSMZ17648, представляет собой структуру из нескольких соединений (3-гидроксипропионового альдегида, его гидрата и димера) и позиционируется как средство борьбы с хеликобактером, который, как патоген, в свою очередь фосфорилирует глицерин с образованием пировиноградной кислоты. Получается, что мишенью для продуктов метаболизма как бактерий *L. reuteri* DSMZ17648, так и хеликобактера *H. pylori* является микробиота желудка и кишечника, которая как составная часть микробно-тканевого комплекса должна обеспечивать защиту от патогена, но под действием продуктов метаболизма эффективность такой защиты ставится под вопрос.

Проведение следующего этапа исследований предопределила неоднозначная трактовка антихеликобактерной активности метабиотика Хелинорм, размещенная в листовке-вкладыше на препарат [2]. С одной стороны, говорится, что Хелинорм является метабиотиком и содержит не живые бактерии, а их метаболиты (метаболиты лактобактерий PYLOPASS), которые и являются действующим началом метабиотика. С другой стороны, указано, что особенность этих неживых лактобактерий *L. reuteri* DSMZ17648 – продуцентов метаболитов состоит в их способности распознавать рецепторы клеточной стенки хеликобактера *H. pylori*, связываться с ними и образовывать так называемые коагрегаты, которые естественным образом, через ЖКТ, выводятся из организма.

При этом делается вывод о том, что снижается уровень хеликобактера *H. pylori* в организме и это якобы способствует уменьшению риска возникновения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, неоднозначность трактовки производителем активности метабиотика Хелинорм обусловила необходимость проведения экспериментов *in vitro* по изучению жизнеспособности бактерий хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif^R) в растворах метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм, а в последующем и выполнения экспериментов на животных с индуцированным острым хеликобактериозом.

Таблица 1. Выживаемость бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) в растворах метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм

Table 1. Survival of *H. pylori* KM-11(Rif^R) in Stimbid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic solutions

Экспозиция, мин / Exposure, min	Содержание живых бактерий <i>H. pylori</i> KM-11(Rif ^R), в растворах ... при концентрациях ингредиентов... на ... мин эксперимента, КОЕ / Live <i>H. pylori</i> KM-11 (Rif ^R) bacteria count, in ... solutions at concentrations of ... at ... min of experiment, CFU ($\bar{x} \pm I_{95\%}$, n = 6)	
	7,8 мг·мл ⁻¹ / mg·mL ⁻¹ Стимбифид Плюс / Stimbid Plus	1,7 мг·мл ⁻¹ / mg·mL ⁻¹ Хелинорм / Helinorm
Начало эксперимента / Beginning of the experiment	(1,1 ± 0,5) × 10 ⁸	(1,2 ± 0,5) × 10 ⁸
10	(1,2 ± 0,6) × 10 ⁷	(1,6 ± 0,6) × 10 ⁷
20	(2,6 ± 0,7) × 10 ⁴	(1,4 ± 0,4) × 10 ⁶
40	0	(8,9 ± 0,5) × 10 ⁵

Выполнение экспериментов *in vitro* позволяет поминутно проследить существующее изменение численности бактерий хеликобактера и сделать конкретные выводы. В ходе выполнения экспериментов использовали агаровую культуру бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R), которую вносили в растворы метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм в пробирках (концентрация препаратов 7,8 и 1,7 мг·мл⁻¹ соответствует суточной дозе метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм для белых мышей). Конечная концентрация бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) в тестируемых растворах составила (1,1–1,2) × 10⁸ КОЕ·мл⁻¹ (колониеобразующих единиц в 1 мл). Бактериальные суспензии инкубировали при температуре 37°C, после чего через определенные промежутки времени из пробирок отбирали пробы и высевали на селективную плотную питательную среду с генином и рифампицином для получения роста и подсчета выросших колоний. Результаты определений представлены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных следует, что метапребиотик Стимбифид Плюс в концентрации 8 мг·мл⁻¹ уже через 40 мин полностью (на 8 порядков) ингибирует рост бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R), а метабиотик Хелинорм практически в той же концентрации патогена через 40 мин лишь снижает численность бактерий хеликобактера примерно на 2 порядка. Приведенные результаты свидетельствуют в пользу того, что Стимбифид Плюс оказывает прямое действие на бактерии хеликобактера, приводящее к потере его жизнеспособности, что подтверждено с использованием бактериологического метода.

Следующим этапом исследований стало изучение влияния метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм на желудочную микробиоту конвенциональных белых мышей, инфицированных перорально бактериями хеликобактера на фоне иммуносупрессивного эффекта от внутримышечного введения 40 мкг Дексаметазона. Согласно инструкции по применению [43], Дексаметазон является мощным синтетическим глюкокортикоидным препаратом и его иммуносупрессивный эффект обусловлен инволюцией лимфоидной ткани, а также снижением образования антител.

Таблица 2. Влияние метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм на микробиоту желудка конвенциональных белых мышей и приживаемость бактерий *H. pylori* KM-11(Rif[®])
 Table 2. Effect of Stimbifid Plus meta-prebiotic and Helinorm metabiotic on the gastric microbiota of conventional white mice and *H. pylori* KM-11(Rif[®]) survival

Группа животных, получавших ... / Group of animals receiving ...	Микроорганизмы / Microorganisms	Содержание живых бактерий в желудочном содержимом на ... сутки эксперимента, КОЕ·мл ⁻¹ / Live bacteria count in gastric contents on ... day of experiment, CFU·mL ⁻¹ ($\bar{x} \pm l_{95}$, n = 6)				
		2	5	9	14	21
Стимбифид Плюс / Stimbifid Plus	Бифидобактерии / Bifidobacteria	(4,9 ± 0,6) × 10 ⁴	(5,7 ± 0,6) × 10 ⁵	(3,1 ± 0,7) × 10 ⁶	(1,6 ± 0,7) × 10 ⁵	(1,7 ± 0,5) × 10 ⁵
	Лактобациллы / Lactobacilli	(4,4 ± 0,6) × 10 ⁵	(4,7 ± 0,7) × 10 ⁶	(6,4 ± 0,6) × 10 ⁸	(8,9 ± 0,7) × 10 ⁶	(1,1 ± 0,7) × 10 ⁶
	Эшерихии / Escherichia	(4,7 ± 0,7) × 10 ³	(4,9 ± 0,7) × 10 ⁴	(4,9 ± 0,6) × 10 ⁵	(6,7 ± 0,5) × 10 ³	(2,3 ± 0,6) × 10 ³
	Хеликобактер / Helicobacter	(1,6 ± 0,6) × 10 ⁶	(2,6 ± 0,7) × 10 ³	0	0	0
Хелинорм / Helinorm	Бифидобактерии / Bifidobacteria	(1,4 ± 0,5) × 10 ⁴	(4,1 ± 0,5) × 10 ⁴	(8,8 ± 0,7) × 10 ⁴	(1,5 ± 0,7) × 10 ⁴	(2,4 ± 0,6) × 10 ⁴
	Лактобациллы / Lactobacilli	(1,9 ± 0,6) × 10 ³	(3,9 ± 0,6) × 10 ³	(1,9 ± 0,6) × 10 ³	(2,3 ± 0,6) × 10 ³	(2,5 ± 0,5) × 10 ³
	Эшерихии / Escherichia	(2,3 ± 0,5) × 10 ³	(2,4 ± 0,6) × 10 ³	(1,6 ± 0,5) × 10 ³	(2,1 ± 0,6) × 10 ³	(1,5 ± 0,6) × 10 ⁴
	Хеликобактер / Helicobacter	(1,5 ± 0,6) × 10 ⁶	(1,5 ± 0,7) × 10 ⁴	(1,3 ± 0,7) × 10 ³	(4,6 ± 0,6) × 10 ²	65 ± 6
Раствор хлорида натрия (контроль) / Sodium chloride solution (control)	Бифидобактерии / Bifidobacteria	0	0	0	0	0
	Лактобациллы / Lactobacilli	0	0	0	0	0
	Эшерихии / Escherichia	0	0	0	0	0
	Хеликобактер / Helicobacter	(1,6 ± 0,5) × 10 ⁶	(6,9 ± 0,6) × 10 ⁶	(1,5 ± 0,5) × 10 ⁵	(1,4 ± 0,7) × 10 ³	296 ± 25

В выполненных нами ранее исследованиях [27] было установлено, что в содержимом желудка конвенциональных белых мышей количество бифидобактерий достигает $(4,6 \pm 0,6) \times 10^4$ КОЕ·мл⁻¹, лактобацилл – $(3,9 \pm 0,6) \times 10^5$ КОЕ·мл⁻¹, эшерихий – $(4,6 \pm 0,7) \times 10^3$ КОЕ·мл⁻¹. Помимо бенефициаров (бифидобактерии, лактобациллы и эшерихии), по количеству которых судят о дисбиотических изменениях в желудке, из суспензий желудочного содержимого на плотной питательной среде были выделены микроорганизмы, идентифицированные как стрептококки, кандиды, золотистый стафилококк, сахаромикеты, синегнойная палочка, клебсиеллы.

Взятые в эксперимент животные были разделены на три группы. Животным всех трех групп в первый день эксперимента и в последующие 5 суток внутримышечно вводили Дексаметазон и на этом фоне на вторые сутки эксперимента животным перорально один раз в сутки вводили бактерии *H. pylori* KM-11(Rif[®]) в дозе $1,7 \times 10^8$ КОЕ в виде суспензии на изотоническом растворе хлорида натрия в течение 4 суток. Животным 1-й группы через одни сутки после перорального введения суспензии бактерии *H. pylori* KM-11(Rif[®]) начинали вводить раствор метапребиотика Стимбифид Плюс в дозе 7,8 мг на одно животное; животным 2-й группы – раствор метабиотика Хелинорм в дозе 1,7 мг на одно животное; животным 3-й (контрольной) группы перорально вводили только 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 4 суток.

Указанные дозы метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм соответствуют в пересчете суточной дозе для людей. Основываясь на количестве выросших колоний при посеве содержимого желудков на плотные питательные среды, в т.ч. на селективную плотную питательную среду с геминимом и рифампицином, выносили суждение о количестве бактерий-бенефициаров в желудочном содержимом, о приживаемости бактерий хеликобактера в желудке и о продолжительности бактериовыделения.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что к 2-м суткам эксперимента количество микроорганизмов-бенефициаров в содержимом желудков подопытных животных

1-й группы, получавших Стимбифид Плюс, соответствовало среднему значению.

Необходимо подчеркнуть, что в дальнейшем, на 2–9-е сутки, количество желудочной нормобиоты существенно возросло (в среднем на 2–3 порядка), что является еще одним доказательством косвенного антихеликобактерного механизма действия метапребиотика Стимбифид Плюс по увеличению колонизационной резистентности слизистой желудка путем стимуляции ее главных бенефициаров – лактобацилл, бифидобактерий и эшерихий.

На 2-е сутки эксперимента в желудке появились бактерии хеликобактера в количестве $(1,6 \pm 0,5) \times 10^6$ КОЕ·мл⁻¹. В дальнейшем в течение всего срока наблюдений (21 сутки) представители желудочной микробиоты выделялись из содержимого желудка, а бактерии хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif[®]) на фоне приема метапребиотика Стимбифид Плюс с 2-х по 5-е сутки наблюдения существенно уменьшались количественно (на 3 порядка) и на 9-е сутки экспериментов перестали выявляться в содержимом желудков, что свидетельствует об отсутствии их приживания, а также об их рестрикции и эвакуации из желудка.

У животных 2-й группы, получавших метабиотик Хелинорм, представители нормальной желудочной микробиоты сохранялись в желудочном содержимом в течение всего срока наблюдений, но в меньшем количестве (на 1–2 порядка), чем у животных 1-й группы, что свидетельствует о снижении колонизационной резистентности слизистой оболочки желудка. Особенно это заметно на численности лактобацилл, содержание которых снизилось в 100 раз по сравнению с интактными животными.

Вместе с тем у животных 2-й группы в желудочном содержимом в первые 5 суток экспериментов выявилось значительное количество бактерий *H. pylori* KM-11(Rif[®]), которые продолжали выявляться на 9-е и 14-е сутки, а также на 21-е сутки экспериментов. Обнаружение бактерий хеликобактера в указанные сроки свидетельствует о том, что Хелинорм оказывает слабое бактериостатическое действие на хеликобактер, вследствие чего тот продолжает сохранять способность колонизировать слизистую оболочку желудка и

размножаться на ней, что подтверждено выделением бактерий из желудочного содержимого животных бактериологическим методом в более поздние сроки наблюдений.

У животных 3-й (контрольной) группы с индуцированным хеликобактериозом на 2-е сутки после перорального введения культуры бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) из содержимого желудков исчезли бенефициары (бифидобактерии, лактобациллы и эшерихии), но стали выделяться клебсиеллы, псевдомонады, кандиды и бактерии хеликобактера; на 5-е сутки экспериментов бактерии-бенефициары не выделялись из желудочного содержимого, а выявлялись бактерии хеликобактера на уровне $(6,9 \pm 0,7) \times 10^6$ КОЕ·мл⁻¹, количество которых к 14-м суткам экспериментов без соответствующей подпитки пероральным введением бактерий хеликобактера соответствовало $(1,4 \pm 0,7) \times 10^3$ КОЕ·мл⁻¹, а к 21-м суткам наблюдений – 296 ± 25 КОЕ·мл⁻¹. Необходимо отметить, что у инфицированных хеликобактером животных 3-й группы отмечено ухудшение общего состояния, отказ от пищи, взъерошенность и определенная адинамия.

Следуя принципам доказательной медицины и анализируя полученные в опытах *in vitro* и *in vivo* результаты, можно констатировать, что в дополнение к установленным характеристикам метабиотика Хелинорм в ходе дальнейших исследований, очевидно, будут выявлены и другие его важные свойства. Не исключено, что в процессе исследований откроются новые перспективы использования метабиотика Хелинорм с улучшенными характеристиками для включения в арсенал средств реальной борьбы не только с хеликобактериозом, но и с другими желудочно-кишечными патогенами.

Примером этому служат полученные недавно обнадеживающие результаты по использованию метапребиотика Стимбифид Плюс не только при экспериментальном хеликобактериозе и других патогенах ЖКТ *in vitro*, *in vivo* и у людей-добровольцев, но и у больных с язвенной болезнью желудка [27, 42, 44].

Выводы

1. В опытах *in vitro* с использованием диско-диффузионного метода выявлена антихеликобактерная активность метапребиотика Стимбифид Плюс, выразившаяся в ингибировании роста бактерий хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif^R) в местах их контакта с батистовыми тест-объектами, пропитанными раствором метапребиотика в концентрации 4 мг·мл⁻¹ в дистиллированной воде. В аналогичных условиях проведения опытов метабиотик Хелинорм проявил отсутствие ингибирования роста бактерий хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif^R).

2. Экспериментально в опытах *in vitro* с применением диско-диффузионного метода установлено ингибирование роста пробиотических микроорганизмов *E.coli* M-17, *L. plantarum* 8P-A3, *B. bifidum* №1 под воздействием раствора метабиотика Хелинорм в концентрации 4 мг·мл⁻¹ в дистиллированной воде, что следует рассматривать как потенциальную угрозу микробиоте ЖКТ как в количественном, так и качественном отношении, с сопутствующим снижением колонизационной резистентности микробно-тканевого комплекса пищеварительного тракта.

3. При изучении выживаемости бактерий хеликобактера *H. pylori* KM-11(Rif^R) *in vitro* в растворах метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм в концентрации 8 мг·мл⁻¹ в дистиллированной воде установлено, что Стимбифид Плюс полностью (на 8 порядков) ингибирует выживаемость бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) к 40 мин инкубирования рабочей смеси при температуре 37°C, а метабиотик Хелинорм лишь снижает численность бактерий хеликобактера в рабочей смеси примерно на 2 порядка при их исходной концентрации $1,2 \times 10^8$ КОЕ·мл⁻¹.

4. В экспериментах *in vivo* на конвенциональных белых мышах с индуцированным хеликобактериозом при пероральном введении бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) изучено влияние метапребиотика Стимбифид Плюс и метабиотика Хелинорм на желудочную микробиоту и приживаемость возбудителя в стенке желудка животных. Установлено, что Стимбифид Плюс при пероральном введении, начиная с 5-х суток эксперимента, обуславливает снижение количества бактерий хеликобактера в содержимом желудка подопытных животных при одновременной стимуляции нормобиоценоза желудка, а к 9-м суткам эксперимента – полную эрадикацию возбудителя. Хелинорм в аналогичных условиях проведения экспериментов не обеспечивает выраженного снижения количества бактерий *H. pylori* KM-11(Rif^R) в желудочном содержимом, где хеликобактер продолжает пребывать даже на 21-е сутки эксперимента на уровне десятков микробных клеток при сопутствующем снижении бенефициаров желудочной микробиоты, особенно лактобацилл, снизивших свою численность почти в 100 раз.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Шендеров БА, Сеница АВ, Захаренко ММ. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт, 2017.
2. Листок-вкладыш. Хелинорм. Биологическая добавка к пище. ЗАО «Эвалар».
3. *Lactobacillus reuteri*. Функциональная гастроэнтерология. Гастроскан. Адрес: <https://gastroscan.ru/handbook/118/5670>
4. Abuqwider J, Altamimi M, Mauriello G. *Limosilactobacillus reuteri* in Health and Disease. Microorganisms. 2022 Feb 28;10(3):522. DOI: 10.3390/microorganisms10030522
5. Reuter G. Das vorkommen von Lactobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten in menschlichlichen intestinal tract. Zbl Bak Parasit Infec Hyg Orig. 1965;197:468-487.
6. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Dec;32(12):1854-8. DOI: 10.1128/AAC.32.12.1854
7. Дедикова ОВ, Кучина АЕ, Бережная ИВ, Захарова ИН. *L. reuteri* DSM 17938: от истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности). Медицинский совет. 2022;12:44-48.

8. Karvonen A, Cassas I, Vesikari T. Safety and possible anti-diarrhoeal effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* after oral administration to neonates. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242276345_Safety_and_possible_anti-diarrhoeal_effect_of_the_probiotic_Lactobacillus_reuteri_after_oral_administration_to_neonates
9. Лазебник ЛБ, Сарсенбаева АС, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Голованова ЕВ, и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;4(188): 7-67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67
10. Shop.evalar.ru. Новые возможности защиты от гастрита и язвы желудка: рассказывает эксперт. Адрес: <https://shop.evalar.ru/health/item/novye-vozmozhnosti-zashchity-ot-gastrita-i-yazvy-zheludka-rasskazyvaet-ekspert>
11. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018 Apr 19;9:757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757
12. Хелинорм. Инновационное решение проблемы Хеликобактер пилори. Адрес: https://helinorm.ru/?utm_source=yandex_network&utm_medium=cpc&utm_campaign=2022_khilinorm_rf_network_arena&utm_content=ch_yandex_directclid_73277544lgid_4883891334lad_12294411217lph_3808
13. Morgan DR, Crove SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisengen and Fordtran, s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnos, Management. Edited by Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, 10th ed. 2015.
14. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016.
15. Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ЮА, Кучерявый ЮА, Заборовский АВ, Парцвания-Виноградова ЕВ. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: Положения консенсуса Маастрихт V (2015). Архив внутренней медицины. 2017;7(2):85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94
16. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Гречушников ВБ, Коровина ТИ. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013;8:4-12.
17. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, МаастрихтV/Флорентийского и Торонтского консенсусов. Медицинский совет. 2017;15:10-17. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-10-17
18. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шептуллин АА. Рекомендация Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Методические рекомендации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;1:87-89.
19. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Диагностика и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: пособие для врачей. Практическая гастроэнтерология. М.: Прима Принт, 2021.
20. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. Nutrients. 2013 Aug 2;5(8):3062-73. DOI: 10.3390/nu5083062
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
22. Ивашкин ВТ, Алексеева ОП, Барановский АЮ, Баранская ЕК, Белобородова ЕВ, Колесова ТА, и др. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (обзор литературы и рекомендация Экспертного совета: 28 февраля 2018 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):33-38.
23. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. Science. 2004 Oct 22;306(5696): 640-3. DOI: 10.1126/science.1104635
24. Микробиоценозы и здоровье человека. Под ред. Алёшкина ВА, Афанасьева СС, Караулова АВ. М.: Династия, 2015.
25. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon. 2003 Feb;49(2):53-70. DOI: 10.1067/mda.2003.7
26. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. J Proteome Res. 2004 Mar-Apr;3(2):179-96. DOI: 10.1021/pr0499693
27. Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Дармов ИВ, Лундовских ИА, Шабалина МР, Колеватых ЕП, и др. Оценка эрадикационной эффективности метапробиотика Стимбифид Плюс при остром экспериментальном хеликобактериозе у лабораторных животных и людей-добровольцев. Инфекционные болезни. 2018;16(4):62-74. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-62-74
28. Лундовских ИА, Чичерин ИЮ, Тарасов МБ, Погорельский ИП, Дармов ИВ. Способ эрадикации бактерий *Helicobacter pylori* при экспериментальном хеликобактериозе у конвенциональных белых мышей и средство для его осуществления. Патент №2746590, Российская Федерация.
29. Мишушкин ОН, Зверков ИВ, Проценко ОА, Чичерин ИЮ, Погорельский ИП. Первый опыт использования метапробиотической терапии в эрадикации *Helicobacter pylori*. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;2: 36-38. DOI: 10.26269/wm3r-5p96
30. Погорельский ИП, Чичерин ИЮ, Лундовских ИА, Смирнова ДН, Богачёва НВ. Способ моделирования хеликобактериоза. Патент №2690943, Российская Федерация.
31. Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Лундовских ИА, Горшков АС, Шабалина МР, Смирнова ДН, и др. Экспериментальный хеликобактериоз у конвенциональных белых мышей при инфицировании возбудителем *Helicobacter pylori*. Инфекционные болезни. 2018;16(2):77-85. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-77-85
32. Бондаренко ВМ, Лиходед ВГ. Методические рекомендации: микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. М.: ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, 2007.
33. Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. Manual of clinical microbiology. 9th ed, ASM Press Washington, 2007.
34. Ашмарин ИП, Воробьев АА. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962.
35. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gandel A, Garisch J, et al. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. Февраль, 2017. Адрес: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
36. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Nov 3;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
37. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 19;4(4):CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
38. Normoflorin.ru Пропионовые (пропионовокислые) бактерии. Адрес: <https://normoflorin.ru/propionovye-propionovokislye-bacterii>
39. Высушивание. Техника лабораторных работ. Библиотека специальной литературы. Адрес: <https://spes-kniga.ru/obuchenie/tekhnika-laboratornyh-rabot-vysushivanie.html>
40. Семенов АВ. Характеристика отношений между пробиотическими и автохтонными микроорганизмами и алгоритм индивидуального подбора пробиотиков. Казанский медицинский журнал. 2011;92(6):792-796.
41. Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Лундовских ИА, Дармов ИВ, Шабалина МР, Подволоцкий АС. Сравнительная экспериментальная оценка эффективности современных пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков и метабиотиков при

- коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у животных с антибиотико-ассоциированным дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;7(131):106-120.
42. Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Колодкин АМ, Лундовских ИА, Шабалина МР, Колеватых ЕП. Роль колонизационной резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника в развитии инфекций бактериальной природы желудочно-кишечного тракта. Инфекционные болезни. 2019;17(3):55-68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексаметазон. Дальхимфарм, Россия.
44. Чичерин ИЮ, Погорельский ИП, Колеватых ЕП, Лундовских ИА, Шабалина МР. Первый опыт применения метапребиотика Стимбифид Плюс для эрадикации бактерий *Helicobacter pylori* у больных с язвенной болезнью желудка. Инфекционные болезни. 2021;19(3):92-103. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-92-103

References

1. Shenderov BA, Sinitsa AV, Zakharenko MM. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. SPb.: Kraft Publ, 2017. (In Russian).
2. Listok-vkladyshe. Khelinorm. Biologicheskaya dobavka k pishche. ZAO «Evalar». (In Russian).
3. *Lactobacillus reuteri*. Funktsional'naya gastroenterologiya. Gastroscan. Available at: <https://gastroscan.ru/handbook/118/5670> (In Russian).
4. Abuqwidar J, Altamimi M, Mauriello G. *Limosilactobacillus reuteri* in Health and Disease. Microorganisms. 2022 Feb 28;10(3):522. DOI: 10.3390/microorganisms10030522
5. Reuter G. Das vorkommen von Lactobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten in menschlichen intestinal tract. Zbl Bak Parasit Infec Hyg Orig. 1965;197:468-487.
6. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Dec;32(12):1854-8. DOI: 10.1128/AAC.32.12.1854
7. Dedikova OV, Kuchina AE, Berezhnaya IV, Zakharova IN. *L. reuteri* DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity). Medical Council. 2022;12:44-48. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-44-48 (In Russian).
8. Karvonen A, Cassa I, Vesikari T. Safety and possible anti-diarrhoeal effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* after oral administration to neonates. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242276345_Safety_and_possible_anti-diarrhoeal_effect_of_the_probiotic_Lactobacillus_reuteri_after_oral_administration_to_neonates
9. Lazebnik LB, Sarsenbaeva AS, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Golovanova EV, et al. Clinical guidelines "Chronic diarrhea in adults". Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2021;4(188):7-67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67 (In Russian).
10. Shop.evalar.ru. Novye vozmozhnosti zashchity ot gastrita i yazvy zheludka: rasskazyvaet ekspert. Available at: <https://shop.evalar.ru/health/item/novye-vozmozhnosti-zashchity-ot-gastrita-i-yazvy-zheludka-rasskazyvaet-ekspert> (In Russian).
11. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018 Apr 19;9:757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757
12. Khelinorm. Innovatsionnoe reshenie problemy *Helicobakter pilori*. Available at: https://helinorm.ru/?utm_source=yandex_network&utm_medium=cpc&utm_campaign=2022_khilinorm_rf_network_arena&utm_content=ch_yandex_directclid_73277544lgid_4883891334lad_12294411217lph_3808 (In Russian).
13. Morgan DR, Crove SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisengen and Fordtran, s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, 10th ed. 2015.
14. Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Infektsiya *Helicobacter pylori*. M.: GEOTAR-Media Publ, 2016. (In Russian).
15. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kucheryavy YuA, Zaborovsky AV, Partsvania-Vinogradova EV. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: main statements of the Maastricht V/Florence consensus report (2015). The Russian Archives of Internal Medicine. 2017;7(2):85-94. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94 (In Russian).
16. Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB, Korovina TI. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. Clinical Medicine. 2013;8:4-12. (In Russian).
17. Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Maastricht V/Florence and Toronto consensus. Medical Council. 2017;15:10-17. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-10-17 (In Russian).
18. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptullin AA. Rekomendatsiya Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012;1:87-89. (In Russian).
19. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA. Diagnostika i eradikatsionnaya terapiya infektsii *Helicobacter pylori*: posobie dlya vrachei. Prakticheskaya gastroenterologiya. M.: Prima Print Publ, 2021. (In Russian).
20. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. Nutrients. 2013 Aug 2;5(8):3062-73. DOI: 10.3390/nu5083062
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence

СТИМБИФИД® ПЛЮС
ПЕРВЫЙ МЕТАПРЕБИОТИК В МИРЕ
МОЩНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

40 таблеток
170 таблеток на курс эрадикации HP

- эрадикация *Helicobacter pylori*;
- безопасное и эффективное восстановление собственной (индивидуальной) микробиоты кишечника, в том числе и при одновременном приеме антибиотиков
- повышение колонизационной резистентности слизистой оболочки ЖКТ при инфекционной патологии;
- устранение запоров (эффект диетического / пищевого волокна).

НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО МИКРОБИОТА
ИННОВАЦИИ ДЛЯ ПРОГРЕССИВНЫХ ВРАЧЕЙ

- Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
22. Ivashkin VT, Alekseyeva OP, Baranovsky AYU, Baranskaya YeK, Beloborodova YeV, Kolesov TA, et al. The role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy (review of literature and advisory council resolution, february 28, 2018). Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018;28(3):33-38. (In Russian).
23. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. Science. 2004 Oct 22;306(5696):640-3. DOI: 10.1126/science.1104635
24. Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka. Pod red. Aleshkina VA, Afanas'eva SS, Karaulova AV. M.: Dinastiya Publ, 2015. (In Russian).
25. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon. 2003 Feb;49(2):53-70. DOI: 10.1067/mda.2003.7
26. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. J Proteome Res. 2004 Mar-Apr;3(2):179-96. DOI: 10.1021/pr0499693
27. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Darmov IV, Lundovskikh IA, Shabalina MR, Kolevatykh EP, et al. Efficacy of eradication therapy with Stimbid plus in experimental acute *Helicobacter pylori* infection in murinemodels and in volunteers. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2018;16(4):62-74. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-62-74 (In Russian).
28. Lundovskikh IA, Chicherin IYu, Tarasov MB, Pogorel'sky IP, Darmov IV. Sposob eradiatsii bakterii *Helicobacter pylori* pri eksperimental'nom khelikobakterioze u konvetsional'nykh belykh myshei i sredstvo dlya ego osushchestvleniya. Patent №2746590, Rossiiskaya Federatsiya. (In Russian).
29. Minushkin ON, Zverkov IV, Protchenko OA, Chicherin IYu, Pogorelsky IP. The first experience of using meta-prebiotic therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*. KMJ. 2019;2:36-38. DOI: 10.26269/wm3r-5p96 (In Russian).
30. Pogorel'skii IP, Chicherin IYu, Lundovskikh IA, Smirnova DN, Bogacheva NV. Sposob modelirovaniya khelikobakterioza. Patent №2690943, Rossiiskaya Federatsiya. (In Russian).
31. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Lundovskikh IA, Gorshkov AS, Shabalina MR, Smirnova DN, et al. Experimental helicobacteriosis in conventional white mice when infected with *Helicobacter pylori*. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2018;16(2):77-85. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-77-85 (In Russian).
32. Bondarenko VM, Likhoded VG. Metodicheskie rekomendatsii: mikrobiologicheskaya diagnostika disbakterioza kishchnika. M.: GU NIIEM im. N.F.Gamalei RAMN, 2007. (In Russian).
33. Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. Manual of clinical microbiology. 9th ed, ASM Press Washington, 2007.
34. Ashmarin IP, Vorob'ev AA. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. L.: Medgiz Publ, 1962. (In Russian).
35. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gandel A, Garisch J, et al. WGO Global Guideline. Probiotics and prebiotics. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> (In Russian).
36. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Nov 3;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
37. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 19;4(4):CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
38. Normoflorin.ru Propionovye (propionovokislye) bakterii. Available at: <https://normoflorin.ru/propionovye-propionovokislye-bakterii> (In Russian).
39. Vysushivanie. Tekhnika laboratornykh rabot. Biblioteka spetsial'noi literatury. Available at: <https://spes-kniga.ru/obuchenie/tehnika-laboratornyh-rabot-vysushivanie.html> (In Russian).
40. Semenov AV. Characteristic of the relations between probiotic and autochthonous microorganisms and the algorithm of individual probiotic selection. Kazan Medical Journal. 2011;92(6):792-796. (In Russian).
41. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Lundovskikh IA, Darmov IV, Shabalina MR, Podvolotsky AN. Comparative experimental evaluation of the effectiveness of modern probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics for correction of intestinal microbiocenosis in animals with antibiotic-associated dysbiosis. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2016;7(131):106-120. (In Russian).
42. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Kolodkin AM, Lundovskikh IA, Shabalina MR, Kolevatykh EP. Role of colonization resistance of gastric and intestinal mucosa in the development of gastrointestinal bacterial infections. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2019;17(3):55-68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68 (In Russian).
43. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Deksametazon. Dal'khimfarm, Russia. (In Russian).
44. Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Kolevatykh EP, Lundovskikh IA, Shabalina MR. First experience with the metaprebiotic Stimbid plus used for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2021;19(3):92-103. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-92-103 (In Russian).

Информация о соавторах:

Погорельский Иван Петрович, доктор медицинских наук, профессор
Вятского государственного университета
E-mail: ipogorelsky@inbox.ru

Лундовских Ирина Александровна, кандидат химических наук,
доцент кафедры микробиологии Института биологии и биотехнологии
Вятского государственного университета
E-mail: lundovskikh@vyatsu.ru

Колеватых Екатерина Петровна, кандидат медицинских наук,
доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии
Кировского государственного медицинского университета
E-mail: kf15@kirovmdma.ru

Information about co-authors:

Ivan P. Pogorelsky, MD, PhD, DSc, Professor, Vyatka State University
E-mail: ipogorelsky@inbox.ru

Irina A. Lundovskikh, PhD in chemistry, Associate Professor, Department
of Microbiology, Institute of Biology and Biotechnology, Vyatka State University
E-mail: lundovskikh@vyatsu.ru

Ekaterina P. Kolevatykh, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department
of Microbiology, Kirov State Medical University
E-mail: kf15@kirovmdma.ru