

# 益生菌干预幽门螺杆菌感染者的观察性研究

王馥婕<sup>1</sup>, 张群<sup>2</sup>, 李晓娜<sup>2</sup>, 赵婷<sup>1</sup>, 吴蝶<sup>3</sup>, 马向华<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院营养科, 江苏 南京

<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院体检中心, 江苏 南京

<sup>3</sup>溧阳市人民医院营养科, 江苏 常州

收稿日期: 2022年1月22日; 录用日期: 2022年2月16日; 发布日期: 2022年2月23日

## 摘要

目的: 近年来, 幽门螺杆菌(Hp)根治方案不断引起关注。本研究旨在通过对Hp阳性患者进行益生菌(罗伊氏乳杆菌DSM17648)干预, 观察干预前后人体成分指标以及生化代谢指标的变化, 探索Hp感染与人体代谢的相关性, 为Hp感染及其相关疾病患者的诊疗提供新思路。方法: 自身对照临床观察性研究, 对无症状体检但<sup>13</sup>C尿素呼气试验阳性者, 给予1个月的常规饮食控制、生活方式指导建议、以及益生菌(罗伊氏乳杆菌DSM17648)干预, 未给予其他抗Hp治疗, 观察受试者干预前后: 尿素呼气试验<sup>13</sup>C的变化, 干预前后人体成分指标(体重、脂肪量、骨骼肌量、水分等)、以及生化代谢指标(血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白等), 分析Hp感染与上述指标的相关性。结果: 纳入22例体检<sup>13</sup>C尿素呼气试验阳性者, 完成研究资料完整共15人。所有纳入者采用同一个益生菌干预方案。干预 $28 \pm 7$ 天后, 干预前后<sup>13</sup>C呼气试验平均值:  $36.5 \pm 23.5$  vs.  $33.2 \pm 22.2$ , 其中三例复查<sup>13</sup>C呼气试验阴性, 干预期结束一月后随访仍是阴性。干预前后人体指标: 体重平均值:  $60.0 \pm 13.1$  kg vs.  $60.3 \pm 12.9$  kg; 脂肪平均值:  $15.1 \pm 5.9$  kg vs.  $15.8 \pm 6.4$  kg; 骨骼肌平均值:  $28.8 \pm 6.6$  kg vs.  $30.1 \pm 7.3$  kg。生化指标: 总胆固醇:  $5.5 \pm 2.4$  mmol/l vs.  $4.8 \pm 0.7$  mmol/l; 高密度脂蛋白:  $1.5 \pm 0.4$  mmol/l vs.  $2.3 \pm 0.8$  mmol/l ( $p = 0.002 < 0.05$ )。干预前<sup>13</sup>C呼气试验数值与血糖值相关性分析 $p = 0.043 (< 0.05)$ 。结论: Hp感染者给予益生菌(罗伊氏乳杆菌DSM17648)干预后, <sup>13</sup>C呼气试验指标下降, 人体指标、生化指标均有变化; 患者Hp感染与血糖有一定的相关性, 对Hp感染者及其相关疾病均有启发指导意义。

## 关键词

幽门螺杆菌, 益生菌, 人体代谢

## An Observational Study on the Intervention of Probiotics in Patients with *Helicobacter pylori* Infection

Fujie Wang<sup>1</sup>, Qun Zhang<sup>2</sup>, Xiaona Li<sup>2</sup>, Ting Zhao<sup>1</sup>, Die Wu<sup>3</sup>, Xianghua Ma<sup>1\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 王馥婕, 张群, 李晓娜, 赵婷, 吴蝶, 马向华. 益生菌干预幽门螺杆菌感染者的观察性研究[J]. 食品与营养科学, 2022, 11(1): 80-86. DOI: 10.12677/hjfn.2022.111010

<sup>1</sup>Nutritional Department, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu

<sup>2</sup>Physical Examination Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu

<sup>3</sup>Nutritional Department, Liyang People's Hospital, Changzhou Jiangsu

Received: Jan. 22<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** Recently, the radical treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) has attracted more and more attention. The purpose of this study is to observe the changes of human composition indexes and biochemical metabolism indexes after the intervention of probiotics (*Lactobacillus reuteri* DSM17648) in Hp patients, and explore the correlation between Hp infection and metabolism, and provide new ideas for the diagnosis and treatment of patients with Hp infection and related diseases. **Methods:** This was a self-controlled clinical observational study. Humans who were physical examination but positive <sup>13</sup>C urea breath test were given diet control, lifestyle guidance and probiotic (*Lactobacillus reuteri* DSM17648). After the intervention of one month, and without other Anti-Hp treatment. The changes of <sup>13</sup>C urea breath test index and human composition indexes were observed (Body Weight, Fat, Skeletal Muscle, Water, etc.), and Biochemical Metabolic Indexes (Blood Glucose, Triglyceride, Total Cholesterol, High Density Lipoprotein, etc.), the correlation between Hp infection and the above indexes were also analyzed. **Results:** 22 subjects with positive <sup>13</sup>C urea breath test were included, and the study data were complete with 15 subjects. All the participants used the same probiotic intervention method. After 28 ± 7 days of intervention, the average value of <sup>13</sup>C breath test was 36.5 ± 23.5 vs. 33.2 ± 22.2, of which three cases had negative <sup>13</sup>C breath test by the end, a month after the intervention, three interveners were still negative. **Body indexes:** Body Weight: 60.0 ± 13.1 kg vs. 60.3 ± 12.9 kg; Fat: 15.1 ± 5.9 kg vs. 15.8 ± 6.4 kg; Skeletal Muscle: 28.8 ± 6.6 kg vs. 30.1 ± 7.3 kg. **Biochemical Indexes:** Total Cholesterol: 5.5 ± 2.4 mmol/L vs. 4.8 ± 0.7 mmol/L; High Density Lipoprotein: 1.5 ± 0.4 mmol/L vs. 2.3 ± 0.8 mmol/L (P = 0.002 < 0.05). **Correlation analysis between <sup>13</sup>C breath test and Blood Glucose, P = 0.043 (<0.05).** **Conclusion:** After the intervention of probiotics (*Lactobacillus reuteri* DSM17648) in patients with Hp infection, the indexes of <sup>13</sup>C breath test decreased, and the human indexes and biochemical indexes changed as well; there was a certain correlation between Hp infection and Blood Glucose, which had enlightening significance for patients with Hp infection and related diseases.

## Keywords

*Helicobacter pylori*, Probiotics, Metabolism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

幽门螺杆菌是胃肠病学中最常见的一种微生物。慢性幽门螺杆菌(Hp)感染还与多种胃肠道疾病[1], 包括胃癌, 胃炎, 消化性溃疡和胃粘膜相关淋巴瘤有因果关系。此外, 严重的 Hp 感染也涉及胃外疾病, 如特发性血小板减少性紫癜、维生素 B12 缺乏和缺铁贫血[2]。尽管大多数感染都是无症状的, 但慢性感染者会发展成慢性胃炎, 这可能导致其他的伴随因素一起激活, 如烟草、吸烟、低质量饮食和

心理压力等。并非所有菌株都能引起疾病的临床表现，应该说，即使感染了病变菌株，也并不意味着将必然性的患有致命疾病，还主要取决于机体的状态和其他致病因素。

2015年，幽门螺杆菌性胃炎被正式确认为传染病，建议所有患者应接受治疗。从那时起，检测感染的方法已经大范围的进行扩展[3]。2020年，《台北全球共识》强调了根除幽门螺杆菌在实现减少或消除幽门螺杆菌感染目标中的作用，从而消除胃癌患者死亡[4]。许多不同的幽门螺杆菌治疗方法已经被证实[5]，包括由质子泵组成的三联疗法、四联疗法；双重治疗(PPI和阿莫西林)和序贯疗法，联合、混合和反向混合疗法。然而，关于幽门螺杆菌感染的预防措施必须根据当地条件产生地理变异性。

目前，针对幽门螺杆菌感染所使用的根除治疗方案不仅会引起大量的药物不良反应，而且还存在复发和再感染的可能性，从而降低了治疗的有效性。近年来，多项研究表明：现有的幽门螺杆菌根除方案有效性显著下降，主要与细菌对抗生素的耐药性的增加密切相关，这种现象说明全新的治疗方法亟待开发[6]。此外，值得注意的是幽门螺杆菌感染不总是通过慢性感染的临床症状表现出来。因此，对于无症状的幽门螺杆菌感染患者来说，抗菌治疗处方是否合适也是一个十分重要的问题。

近年来[7]，寄生在人体内的菌群被认为是影响身体健康和导致多种病理状况的重要决定因素。在研究最广泛的菌群中，肠道微生物群发挥着多种功能，包括生物活性产物的合成、饮食化合物的代谢和免疫调节，以及衰减和免疫刺激。微生物群的不平衡，即生态失调，与许多人类病理学有关，包括各种癌症类型和神经退行性疾病。以益生菌、益生元和益生元产生的肠道微生物群和微生物群-宿主相互作用为靶点是有效治疗各种疾病的一个日益增长的机会。

抗生素的大量使用正逐渐改变宿主的肠道微生物群。《马斯特里赫特条约》[8]中，Maastricht Treaty指出使用益生菌作为辅助幽门螺杆菌治疗的手段具有较强的应用前景。与此同时，也有大量研究[9]表明益生菌不仅可以作为一种佐剂，而且还可以作为单一疗法对幽门螺杆菌感染进行治疗。

我们研究旨在确定益生菌(罗伊氏乳杆菌 DSM17648)作为药物的单一疗法在幽门螺杆菌感染患者治疗中的有效性，以及评估其不良反应的发生率并观察人体成分指标以及生化代谢指标的变化，探索幽门螺杆菌感染对人体代谢的相关性，为寻求新的干预幽门螺杆菌感染及糖代谢异常患者的手段提供新的线索及思路。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

本研究在南京医科大学第一附属医院体检中心进行体检人员中筛选目标人群，选出符合尿素呼气试验<sup>13</sup>C指标阳性( $\geq 10$ )患者，进行了一项前后对照的临床观察性研究，22例12~65岁研究对象，皆符合幽门螺杆菌感染阳性的诊断标准，并愿配合进行相关指标的检查。排除恶性肿瘤患者；有心理疾病或较排斥配合治疗者及长期卧床者。其中男：女 = 5:17，最终完成研究的共20人，(因故中途脱组/退出2人)，配合完成本研究所有检测项目者15人。所有研究对象对研究均知情同意。该研究伦理已通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准进行。

### 2.2. 检测内容

- 1) 尿素呼气试验<sup>13</sup>C指标；
- 2) 人体成分指标(体重、脂肪量、骨骼肌量、水分等)；
- 3) 生化代谢指标(血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白等)；
- 4) 临床症状(腹痛、打嗝、胃灼热、恶心、呕吐、排便障碍、味觉变化、身体皮疹等)及有无其他药物相关性不良反应。

### 2.3. 诊断标准

幽门螺杆菌感染阳性(尿素呼气试验  $^{13}\text{C}$  指标  $\geq 10$ );

计算公式: 体质量指数(BMI)=体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

### 2.4. 干预方法

所有干预对象予以为期 1 个月的益生菌(罗伊氏乳杆菌 DSM17648, Pylopass<sup>TM</sup>)干预治疗, 200 mg/bid, 实验组使用的产品为南京益之源生命科技有限公司提供。所有患者均在正餐时 150 ml 温水冲服。试验结束时进行相同观察指标的检测收集。试验结束 1 月后进行  $^{13}\text{C}$  指标随访检测。患者在试验期间同时进行常规饮食宣教(1: 饮食要规律, 在日常饮食中要尽量保持清淡饮食, 以少油、易消化的食物为主, 一定要细嚼慢咽, 可选择少食多餐; 2: 不能吃辛辣、生冷、烟熏、油炸、腌制性食物); 健康生活方式宣教(1: 尽量减少在外就餐次数, 采用公筷公勺; 2: 要注意饮食卫生, 饭前饭后要洗手, 减少交叉感染的机会)。

### 2.5. 统计学分析

采用 SPSS 统计软件对数据进行统计分析。采用(x $\pm$ s)描述计量资料; 采用 n(%)描述计数资料。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。所有分析结果, 以  $P \leq 0.05$  有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者一般情况及临床症状

入组 22 例幽门螺杆菌阳性患者, 其中男: 女 = 5:17, 平均体重为  $60.0 \pm 11.6$  kg, 平均 BMI 为  $22.7 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>, 所有患者干预期间无腹痛、打嗝、胃灼热、恶心、呕吐、排便障碍、味觉变化、身体皮疹等不良反应。

### 3.2. 尿素呼气试验 $^{13}\text{C}$ 指标前后比较

干预后干预对象尿素呼气试验  $^{13}\text{C}$  指标下降  $36.5 \pm 23.5$  vs.  $33.2 \pm 22.2$  ( $t = 0.403$ ,  $p = 0.690$ ), 其中有三例干预者复查尿素呼气试验  $^{13}\text{C}$  阴性(指标  $\leq 10$ ), 干预期结束一月后随访三例干预者仍是阴性。

### 3.3. 人体测量指标前后比较

分析结果显示, 干预对象前后体测指标体重、脂肪、骨骼肌、水分平均值均有明显上升(见表 1)。

**Table 1.** Comparison of anthropometric indicators before and after intervention (x $\pm$ s)

**表 1.** 干预对象前后人体测量指标对比(x $\pm$ s)

项目	干预前(n = 15)	干预后(n = 15)	T 值	P 值
体重(kg)	60.0 $\pm$ 13.1	60.3 $\pm$ 12.9	-0.060	0.952
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 $\pm$ 3.6	22.4 $\pm$ 3.4	-0.084	0.934
脂肪(kg)	15.1 $\pm$ 5.9	15.8 $\pm$ 6.4	-0.314	0.756
骨骼肌(kg)	28.8 $\pm$ 6.6	30.1 $\pm$ 7.3	-0.522	0.606
水分(kg)	32.6 $\pm$ 7.5	34.5 $\pm$ 8.0	-0.649	0.522

### 3.4. 生化代谢指标干预前后比较

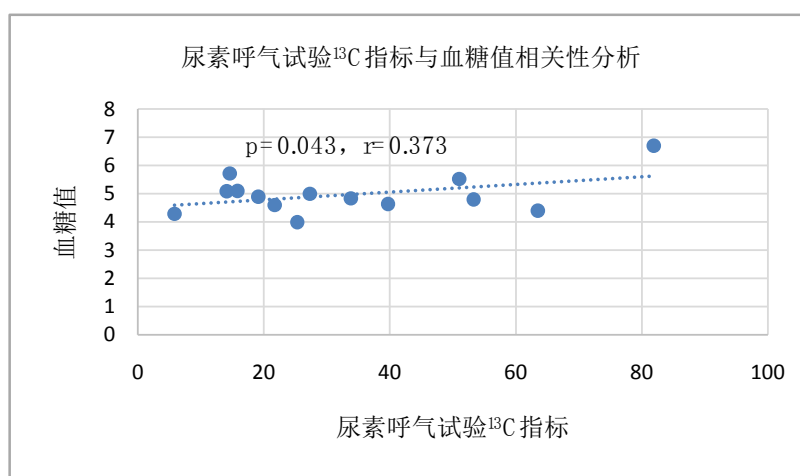
干预前后干预对象生化代谢指标血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白皆有一定程度的变化; 其中高密度脂蛋白干预前后有显著上升改变, 差异有统计学意义( $P = 0.048 < 0.05$ ) (见表 2)。

**Table 2.** Comparison of indicators before and after intervention ( $x \pm s$ )**表 2.** 干预对象前后指标对比( $x \pm s$ )

项目	干预前(n = 15)	干预后(n = 15)	T 值	P 值
血糖(mmol/l)	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.4	0.444	0.661
甘油三酯(mmol/L)	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.7	0.310	0.758
总胆固醇(mmol/L)	5.5 ± 2.4	4.8 ± 0.7	1.190	0.251
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.5 ± 0.4	2.3 ± 0.8	-3.671	0.002

### 3.5. 相关性分析

分析结果表明受试者尿素呼气试验  $^{13}\text{C}$  指标与血糖值存在的一定的相关性  $p = 0.043 (<0.05)$   $r = 0.373$  (见图 1)。

**Figure 1.** Relevance analysis chart**图 1.** 相关性分析图

## 4. 讨论

幽门螺杆菌与慢性胃炎及消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃食管反流病、功能性消化不良的发病机制密切相关。正常情况下幽门螺杆菌在  $\text{pH} < 4$  的酸性环境下无法存活。研究发现[2], 感染了 HP 的患者其胃内的  $\text{pH}$  值比没有感染的人群高。幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性螺旋形人类病原体, 大约感染了全球 50% 的人口。而在发达国家和发展中国家之间, 感染率有很大的差异性。发达国家 40 岁以下人群的平均患病率为 20%, 而发展中国家的患病率为 80%~90%。这表明幽门螺杆菌控制措施对南亚、非洲和拉丁美洲等地区尤为重要。幽门螺杆菌能够在胃的酸性环境中存活, 并且附着在胃黏膜上进行繁殖。

在处理人类微生物及其对人类健康的影响时, 我们考虑到细菌基因是人类基因组的 100 倍[10]。不仅是这些基因的产物可以与宿主相互作用。组成部分的细菌细胞, 如脂多糖(LPS), 或代谢物, 如短链脂肪酸(SCFA), 有效地靶向宿主代谢和免疫系统[11]。主要成分还能够影响微生物组的组成, 例如通过调节合成特定蛋白质或通过表达特定受体变体。这样的相互作用揭示了有助于细菌群落与宿主细胞间稳定的动态状态。因此可能通过服用益生菌或细菌副产品来调节这种状态。已经提出了几种策略来调节肠道微生物群失调包括抗生素、益生元和益生菌[12]。益生菌是活的微生物, 给宿主带来健康益处。它们对宿主



健康的影响现在普遍存在确认,有证据表明可能的机制包括:免疫调节[13]、低胆固醇、抗肥胖、抗高血压、抗增殖[14][15]、抗神经变性[16][17]和抗氧化作用[18][19][20]。

近期,寻找优化根除幽门螺杆菌疗法的全新方案引起了公众的广泛重视。德国研究人员[21]通过生物分离技术开发了一种基于罗伊乳杆菌 DSMZ17648 的灭活细胞物质(Pylopass™)。需要强调的是,DSMZ17648 是一种经过特殊方法筛选得到的乳酸菌菌株,它具有与幽门螺杆菌特异性结合的能力,可以在不影响其他细菌和正常肠道菌群的情况下与幽门螺杆菌形成共聚物。这种特异性结合降低了幽门螺杆菌的移动性,使病原体聚集物不再与胃肠道黏膜结合,可将病原体聚集物从胃中“冲走”,结果导致胃黏膜上定植幽门螺杆菌减少,从而降低了胃炎和消化性溃疡等胃肠道疾病发生的风险。

一项在儿童幽门螺杆菌感染的治疗中使用 Pylopass™ 单一治疗研究[22]证明了益生菌具有抗幽门螺杆菌活性的功能,同时 Pylopass™ 良好的安全性在儿科实践中具有重要意义。益生菌作为佐剂应用于儿童抗幽门螺杆菌治疗具有较强的应用前景,尤其是在发现感染幽门螺杆菌感染而没有确定的使用标准根除治疗方案指征的情况下。对于浅表性胃炎,Pylopass™ 单一治疗方案治疗效果优于标准方案,因为它能较好地缓解胃黏膜的临床表现和形态学改变,这是降低萎缩性胃炎长期发展风险的有利因素。

另一项研究结果[23]表明,在标准根除方案中加入 Pylopass™ 可提高幽门螺杆菌相关疾病的治疗效果。在有效性方面,这种联合治疗方案与接受标准根除方案加铋剂的治疗效果相当,Pylopass™ 良好的安全性使其区别于其他现有的根除幽门螺杆菌感染的药物。

本研究从体检中心筛选幽门螺杆菌阳性患者 22 例,其中只有 2 名患者曾有过检测阳性结果的病史,只有 1 位有慢性胃炎病史,提示并非所有幽门螺杆菌菌株都能引起疾病的临床表现,甚至可以说很大一部分感染幽门螺杆菌患者无相关的临床表现。此研究中,予以干预对象 1 个月的益生菌(罗伊氏乳杆菌 DSM17648, Pylopass™)干预治疗后,尿素呼气试验 <sup>13</sup>C 指标有一定程度的下降,其中有三例干预者复查尿素呼气试验 <sup>13</sup>C 阴性。这一结果为 DSMZ17648 可能具有预防幽门螺杆菌感染继发性疾病和相关症状的作用提供了强有力的基础。由于样本量有限,本研究为试点研究。未来应该进行更大规模的临床研究来验证这些结果。另 <sup>13</sup>C 尿素呼气试验结果仅以半定量的方式反映幽门螺杆菌的定植密度,因此测试的个体内变化仅代表干预效果。禁食条件等其他因素也可能影响到检测结果。

## 参考文献

- [1] Giulia, C. and Giulia, F. (2021) The Role of the Occupational Physician in Controlling Gastric Cancer Attributable to *Helicobacter pylori* Infection: A Review. *Preventive Medicine Reports*, **24**, Article ID: 101527. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101527>
- [2] Gravina, A.G., Zagari, R.M., De Musis, C., Romano, L., Loguercio, C. and Romano, M. (2018) *Helicobacter pylori* and Atragastric Disease: A Review. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3204-3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>
- [3] El-Serag, H.B., Kao, J.Y., Kanwal, F., Gilger, M., LoVecchio, F., Moss, S.F., et al. (2018) Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 992-1002. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>
- [4] Liou, J.M., Malfertheiner, P. Lee, Y.C., Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM), et al. (2020) Screening and Eradication of *Helicobacter pylori* for Gastric Cancer Prevention: The Taipei Global Consensus. *Gut*, **69**, 2093-2112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
- [5] Rokkas, T., Georgopoulos, S., Michopoulos, S., Ntoui, V., Liatsos, C., Puig, I., et al. (2021) Assessment of First-Line Eradication Treatment in Greece: Data from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *Annals of Gastroenterology*, **34**, 1-6. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0670>
- [6] Busjahn, A., Jordan, D., Meling, H., Holz, K., Aria, S. and Lang, C. (2015) Decreasing of Quantity of *Helicobacter pylori* Using *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. *Attending Physician*, **2**, 52-56.
- [7] Jastrzab, R., Graczyk, D. and Siedlecki, P. (2021) Molecular and Cellular Mechanisms Influenced by Postbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article ID: 13475. <https://doi.org/10.3390/ijms222413475>

- [8] Ivashkin, V.T., Mayev, I.V., Trukhmanov, A.S., Lapina, T.L., Storonova, O.A., Zayratyants, O.V., *et al.* (2012) Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, **30**, 87-89.
- [9] Dajani, A.I., Abu Hammour, A.M., Yang, D.H., Chung, P.C., Nounou, M., Yuan, K.T.Y., Zakaria, M.A. and Schi, H.S. (2013) Do Probiotics Improve Response to Standardized or Sequential Therapy? *Saudi Journal of Gastroenterology*, **19**, 113-120. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.111953>
- [10] 王金坤, 袁丽萍, 李欢, 肖红云. 幽门螺杆菌感染胃炎患儿胃黏膜 ASICs 表达在胃肠道动力中的作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 755-758.
- [11] Miao, R., Wan, C. and Wang, Z. (2020) The Relationship of Gastric Microbiota and *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics Population. *Helicobacter*, **25**, Article ID: e12676. <https://doi.org/10.1111/hel.12676>
- [12] Tang, M.Y.L., Chung, P.H.Y., Chan, H.Y., Tam, P.K.H. and Wong, K.K. (2019) Recent Trends in the Prevalence of *Helicobacter pylori* in Symptomatic Children: A 12-Year Retrospective Study in a Tertiary Center. *Journal of Pediatric Surgery*, **54**, 255-257. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.079>
- [13] Tierney, B.T., Yang, Z., Lubber, J.M., Beaudin, M., Wibowo, M.C. and Baek, C. (2019) The Landscape of Genetic Content in the Gut and Oral Human Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **26**, 283-295. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.07.008>
- [14] Cortés-Martín, A., Selma, M.V., Tomás-Barberán, F.A., González-Sarriás, A. and Espin, J.C. (2020) Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health? The Postbiotics and Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. *Molecular Nutrition & Food Research*, **64**, Article ID: 1900952. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900952>
- [15] Vieira, A.T., Fukumori, C. and Ferreira, C.M. (2016) New Insights into Therapeutic Strategies for Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Diseases. *Clinical & Translational Immunology*, **5**, Article No. e87. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.38>
- [16] Azad, M.A.K., Sarker, M. and Wan, D. (2018) Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 8063647. <https://doi.org/10.1155/2018/8063647>
- [17] Ganji-Arjenaki, M. and Rafieian-Kopaei, M. (2018) Probiotics Are a Good Choice in Remission of Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2091-2103. <https://doi.org/10.1002/jcp.25911>
- [18] Qi, D., Nie, X.L. and Zhang, J.J. (2020) The Effect of Probiotics Supplementation on Blood Pressure: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01259-x>
- [19] Drago, L. (2019) Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms*, **7**, Article No. 66. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7030066>
- [20] Li, W., Guo, J., Shen, Y., Huang, L., Leng, B., Fan, D., *et al.* (2020) Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment of Dementia: Protocol for a Systematic Review. *Medicine*, **99**, Article No. e18608. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018608>
- [21] Uspensky, Yu.P. and Baryshnikova, N.V. (2015) Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Problems and Prospects. *Consilium Medicum. Gastroenterology*, **1**, 8-17.
- [22] Parolova, N.I., Kornienko, E.A., Antonov, P.V., Egorov Mikhail Gorbunov, E.F. and Dmitrienko, M.A. (2015) An Innovative Approach to Infection *H. pylori* in Children. *Russian Medical Journal*, **22**, 1339-1340.
- [23] Uspenskiy, Y.P., Fomin, Y.A., Ivanov, S.V. and Menaker, I.O. (2016) Evolution in Eradication Therapy of Hp-Associated Diseases: Beyond the Standards? *Russian Medical Journal*, **17**, 1152-1153.