

FITOTERAPIA W PROFILAKTYCE I WSPOMAGANIU LECZENIA ZAKAŻEŃ *HELICOBACTER PYLORI*

Małgorzata Siwińska^{1*}, Martyna Mucha¹, Agata Pyrzanowska², Michał Szlaur¹

¹Pracownia Mikrobiologii Ogólnej, Katedra Biologii Bakterii, Uniwersytet Łódzki

²Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Wpłynęło w czerwcu 2020 r., zaakceptowano w marcu 2021 r.

Streszczenie: *Helicobacter pylori* to Gram-ujemna pałeczka, mająca zdolność do kolonizacji odźwiernika żołądka. Szacuje się, że nawet ponad połowa światowej populacji może być nosicielem tego patogenu. Dane dotyczące zakażeń nie są dokładne, ponieważ objawy infekcji *H. pylori* występują jedynie u 20% zakażonych osób. Obecność bakterii może prowadzić do stanu zapalnego, wrzodów oraz nowotworu żołądka. W przypadku stwierdzenia zakażenia najczęściej stosuje się potrójną terapię inhibitorem pompy protonowej oraz antybiotykami. Obserwowany jest jednak coraz niższy wskaźnik skuteczności tej terapii z uwagi na nabieranie oporności przez bakterie na wykorzystywane w leczeniu antybiotyki. Poszukiwane są nowe rozwiązania, które mogłyby zarówno wspomóc leczenie zakażeń wywołanych przez *H. pylori*, jak i działałyby profilaktycznie, zapobiegając rozprzestrzenianiu patogenu. Jedną z form wspomagających leczenie różnego rodzaju infekcji, co potwierdzają liczne badania naukowe, jest zastosowanie preparatów roślinnych. Fitoterapia to nauka, wykorzystująca wiedzę o naturalnie występujących w roślinach związkach aktywnych, opierająca się na zastosowaniu produktów roślinnych w celu poprawy stanu zdrowia. Z dostępnych badań wynika, że spożywanie niektórych produktów pochodzenia roślinnego np. oliwy z oliwek czy zielonej herbaty może doprowadzić do eradykacji *H. pylori*. Lukrecja natomiast może być wykorzystywana wspomagająco przy zastosowaniu klasycznej metody leczenia, zwiększając tym samym współczynnik eradykacji patogenu. Roślinami o właściwościach anti-*H. pylori* są również cynamonowiec, żurawina, oregano, aloes i inne. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury, przedstawiającej możliwości wykorzystania fitoterapii w zwalczaniu, wspomaganiu leczenia lub profilaktyce zakażeń powodowanych przez *H. pylori*.

1. Wprowadzenie – charakterystyka *H. pylori*. 2. Wybrane rośliny w zapobieganiu i eradykacji zakażeń *H. pylori*. 2.1. *Citrus* spp. (owoce cytrusowe). 2.2. *Allium sativum* (czosnek). 2.3. *Brassica oleracea* var. *italica* (brokuły). 2.4. *Vaccinium macrocarpon* (żurawina wielkooowocowa). 2.5. *Camellia sinensis* (zielona herbata). 2.6. *Olea europaea* (oliwka europejska). 2.7. *Cinnamomum verum* (cynamonowiec cejloński). 2.8. *Aloe vera* (aloes zwyczajny). 2.9. *Glycyrrhiza glabra* Linn. (lukrecja). 2.10. *Curcuma longa* (kurkumina). 2.11. *Bryophyllum pinnatum* (żyworódka pierzasta). 2.12. Olejki eteryczne. 2.13. Inne rośliny o aktywności anti-*H. pylori*. 3. Podsumowanie

PHYTOTHERAPY IN THE PREVENTION AND SUPPORT OF TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTIONS

Abstract: *Helicobacter pylori* is a Gram-negative, rod-shaped bacterium with an ability to colonise the gastric pylorus. It is estimated that more than half of the human population may be carriers of this pathogen. Unfortunately, the collected data concerning *H. pylori* infections is inaccurate as the symptoms occur only in 20% of people infected. The presence of the bacteria may lead to inflammation, stomach ulcers, or even cancer. In the cases of confirmed infection, the treatment usually involves a so called “triple therapy” with a proton-pump inhibitor and antibiotics. However, a decrease in the effectiveness of this therapy is observed as a result of increasing antibiotic resistance in bacteria. New solutions are being researched that could both help in the treatment of *H. pylori* infections and prevent the spread of the pathogen. Numerous scientific studies confirm that the use of plant-based products can be a good addition to the treatment of various infections. Phytotherapy is a science-based medical practice that uses the knowledge about active compounds naturally occurring in plants, in order to improve overall health. From existing research, it is known that the consumption of certain plant-derived products, for example olive oil and green tea, can lead to *H. pylori* eradication. On the other hand, licorice can be used to support the classic treatment method by increasing the eradication rate of the pathogen. Plants with anti-*H. pylori* properties include: cinnamon, cranberry, oregano, aloe vera and many others. The aim of this work is to review literature that is focused on a potential use of phytotherapy to support the treatment, combat, or prevent infections caused by *H. pylori*.

1. Introduction – characteristics of *H. pylori*. 2. Selected plants in the prevention and eradication of *H. pylori* infections. 2.1. *Citrus* spp. (citrus fruits). 2.2. *Allium sativum* (garlic). 2.3. *Brassica oleracea* var. *italica* (broccoli). 2.4. *Vaccinium macrocarpon* (cranberry). 2.5. *Camellia sinensis* (green tea). 2.6. *Olea europaea*. 2.7. *Cinnamomum verum*. 2.8. *Aloe vera*. 2.9. *Glycyrrhiza glabra* Linn (licorice). 2.10. *Curcuma longa* (curcumin). 2.11. *Bryophyllum pinnatum*. 2.12. Essential oils. 2.13. Anti-*H. pylori* activity of other plants. 3. Summary

Słowa kluczowe: fitoterapia, roślinne substancje czynne, infekcje *Helicobacter pylori*

Keywords: phytotherapy, plant active substances, *Helicobacter pylori* infections

* Autor korespondencyjny: Małgorzata Siwińska, Pracownia Mikrobiologii Ogólnej, Katedra Biologii Bakterii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; tel. 42 635 44 69; e-mail: malgorzata.siwinska@biol.uni.lodz.pl

1. Wprowadzenie – charakterystyka *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori to Gram-ujemna bakteria, występująca głównie w formie spiralnej pałeczki o helikalnym skręcie w kształcie litery S lub U, która może osiągać 5 µm długości i od 0,5 do 1 µm szerokości. Posiada, umożliwiające poruszanie się, umieszczone horyzontalnie rzęski (zazwyczaj w liczbie od czterech do sześciu). Optymalne warunki wzrostu *Helicobacter* sp. to środowisko mikroaerofilne, przy zwiększonej przepływności dwutlenku węgla i jednocześnie obniżonej tlenu, w temperaturze 36–42°C przy wartości pH 5–7 [20, 25, 43, 54]. Szacuje się, że połowa ludzkości na świecie jest nosicielem tej bakterii [5, 25, 42, 56]. Do rozwoju infekcji, które powoduje, znacznie częściej dochodzi u mieszkańców krajów rozwijających się, w porównaniu do krajów rozwiniętych, na co wpływa status społeczno-gospodarczy, warunki sanitarno-higieniczne oraz poziom edukacji [61]. Wskaźnik zakażeń wywołanych przez *H. pylori* oscyluje na poziomie 85–95% w krajach rozwijających się i 30–50% w krajach rozwiniętych [5]. Do zakażenia *H. pylori* może dojść na drodze gastrycznie-oralnej (poprzez kontakt z wymiocinami), fekalno-oralnej (poprzez kontakt z kałem) oraz oralno-oralnej (poprzez pocałunki, pokarm czy kontakt ze śliną osoby chorej) [1, 20, 41]. Źródłem przeniesienia bakterii i rozprzestrzeniania się infekcji może być również skażona patogenem woda [41, 54].

H. pylori najczęściej kolonizuje odźwiernik żołądka człowieka, ale może również bytować w przełyku i dwunastnicy, płycie nazębnej oraz w kale. Mikroorganizmy te mogą występować jako formy wolne i zawieszane w śluzie. Charakterystyczna dla nich jest również kolonizacja międzykomórkowa oraz adhezja powierzchniowa [20, 54]. U ponad 80% zakażonej populacji infekcja jest bezobjawowa, dochodzi do niej we wczesnym dzieciństwie i towarzyszy ona człowiekowi przez całe życie [43]. Niestety, u pozostałych 20% zakażonych osób, konsekwencją obecności *H. pylori* jest zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz nowotwór żołądka i chłoniak typu MALT (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) [1, 13, 20, 25, 29, 54]. Rak żołądka zajmuje drugie miejsce pod względem liczby zgonów, związanych z obecnością nowotworu oraz czwarte miejsce, biorąc pod uwagę częstość występowania w odniesieniu do wszystkich nowotworów na świecie. U ponad połowy chorych ma związek z obecnością *H. pylori*. Ryzyko rozwoju raka żołądka u osób zakażonych tą bakterią jest od dwóch do siedmiu razy większe niż u osób, u których nie zdiagnozowano jej obecności [41, 56]. W 1994 roku pałeczka *H. pylori* została zaklasyfikowana do pierwszej grupy czynników nowotwórczych przez IARC (International Agency

for Research on Cancer – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem) i uznana za pierwotny czynnik = rozwoju raka żołądka [5, 25, 41, 43, 56]. W ostatnich latach wykazano, że zakażenie *H. pylori* ma również związek ze schorzeniami pozajelitowymi, takimi jak niedokrwistość, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i inne [13, 43].

Unikalne zdolności metaboliczne *H. pylori*, umiejętność unikania odpowiedzi immunologicznej człowieka oraz wytwarzanie czynników wirulencji odgrywają ogromną rolę w patogenezie chorób, spowodowanych obecnością tego patogenu [20, 25]. Drobnoustroj ten posiada na powierzchni komórki warstwę glikokaliksu, której obecność determinuje ujemny ładunek komórki oraz wpływa na hydrofobowość bakterii. Charakterystyczna dla tego mikroorganizmu jest też unikalna zdolność glikozylacji cholesterolu i przyłączania go do własnej błony zewnętrznej, co stanowi dla bakterii ochronę przed stresem środowiskowym [5, 20, 52, 54].

Czynniki chorobotwórczości, dzięki którym bakterie mogą kolonizować, namnażać się oraz przeżyć, nawet w niekorzystnym dla nich środowisku, możemy podzielić na trzy grupy:

- czynniki odpowiadające za kolonizację:
 - produkcja ureazy, rozkładającej mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla i warunkującej przetrwanie w niskim pH żołądka [1, 5, 14, 20, 25, 29, 41, 43, 54, 56],
 - adhezja komórek *H. pylori* do komórek nabłonka żołądka – główną adhezyną jest białko zlokalizowane w błonie zewnętrznej drobnoustroju – BabA (blood group antigen binding adhesin A), które rozpoznaje na komórkach gospodarza antygeny grupy krwi B w układzie Lewisa oraz determinuje gęstość kolonizacji [1, 5, 11, 25, 29, 41, 43, 56],
 - obecność rzęsek i spiralny kształt komórki, umożliwiające poruszanie się w śluzie [1, 5, 20, 41, 56],
- czynniki odpowiadające za przetrwanie drobnoustroju, oporność na fagocytozę i mechanizmy humoralnej odpowiedzi gospodarza: enzymy – dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, ureaza i inne [5, 11, 54, 56],
- czynniki oddziałujące toksycznie na błonę śluzową żołądka:
 - lipopolisacharyd (LPS), którego budowa (lipid A LPS) wpływa na niższą aktywność prozapalną niż LPS innych patogennych szczepów, ograniczając oddziaływanie LPS *H. pylori* z immunoreceptorami obecnymi na powierzchni komórek gospodarza, co powoduje częste przechodzenie infekcji w stan przewlekły [2, 41, 56],
 - cytotoksyna wakuolizująca A – VacA (vacuolating cytotoxin A), której wytwarzanie prowadzi do uszkodzenia komórek nabłonkowych poprzez tworzenie wakuoli, co wpływa na wzrost przepuszczalności, zmiany w obrębie cytoszkieletu i indu-

- kuje zjawisko apoptozy [1, 11, 14, 25, 29, 41, 43, 56],
- wytwarzany z mocznika na skutek działania bakteryjnej ureazy amoniak [1, 14, 20, 25, 29, 41, 43, 54, 56],
 - wyspa patogenności *cag-PAI* (*cag pathogenicity island*), w skład której wchodzi m.in. gen *cagA* (*cytotoxin associated gene*), którego produktem jest silnie immunogenne białko CagA (*cytotoxin associated protein A*), [1, 11, 14, 25, 41, 43, 56].

Wybrane czynniki wirulencji *H. pylori* i ich rola w przebiegu infekcji zostały zestawione w tabeli I.

Poza szeregiem czynników zjadliwości, umożliwiających *H. pylori* adhezję oraz przetrwanie w niesprzyjających warunkach, jakie panują w żołądku, drobnoustroj ten w swojej patogenezie wykorzystuje strategię mimikry molekularnej. Jest to zjawisko, umożliwiające zaadaptowanie się bakterii do organizmu gospodarza i uniknięcie jego mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Mimikra molekularna związana jest z antygenowym i funkcjonalnym podobieństwem pomiędzy strukturą drobnoustroju, a składnikami komórek gospodarza [5, 7, 13]. Zidentyfikowano wiele sekwencji homologicznych pomiędzy antygenami *H. pylori*, a polipeptydami wchodzącymi w skład komórek gospodarza. Przeciwciała skierowane przeciwko białkom bakteryjnym (np. białko VacA czy ureaza) mogą reagować z receptorami obecnymi na komórkach. Wykazano podobieństwo ureazy bakteryjnej (regionu podjednostki UreB) do ludzkiego białka

CCRL1 (*CC-chemokine receptor-like 1*) w tkance serca, co może sugerować związek pomiędzy przewlekłym zakażeniem *H. pylori*, a zmianami miażdżycowymi. U większości osób z rozpoznaniem autoimmunologicznym zapaleniem trzustki wykrywane są natomiast przeciwciała przeciwko PBP (*plasminogen binding protein* – białko wiążące plazminogen) *H. pylori*, które wykazuje homologię z enzymem (ligaza ubikwitynowa), produkowanym przez komórki trzustki [13]. W przypadku *H. pylori* istotną rolę w występowaniu zjawiska mimikry molekularnej odgrywa LPS. W strukturze O-swoistej LPS wielu szczepów *H. pylori* zidentyfikowano takie same wielocukry, jak w ludzkich antygenach Lewis^a, Lewis^b, sialo-Lewis^x oraz sialo-Lewis^y, a także w antygenach systemu grupowego krwi AB0. Dzięki temu podobieństwu możliwe jest unikanie odpowiedzi odpornościowej ze strony gospodarza, co prowadzi do zajęcia komórek błony śluzowej żołądka przez drobnoustroj [2, 5]. Ponadto podobieństwo strukturalne LPS do ludzkich antygenów Lewisa może prowadzić do produkcji autoprzeciwciał, indukowanej przez patogen u pacjentów zakażonych *H. pylori*. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom Lewisa mogą wiązać się zarówno z częścią O-swoistą LPS *H. pylori*, jak również z antygenami Lewisa obecnymi na ludzkich leukocytach, komórkach nabłonka żołądka oraz komórkach śródbłonka. Podobieństwo bakteryjnego LPS do ludzkich antygenów Lewisa sprzyja adaptacji bakterii do błony śluzowej żołądka gospodarza, pozwala

Tabela I

Wybrane czynniki chorobotwórczości *H. pylori* i ich rola w przebiegu infekcji

Czynnik chorobotwórczości	Funkcja	Piśmiennictwo
Ureaza	Przetrwanie w kwaśnym środowisku żołądka	[1, 5, 14, 20, 25, 29, 41, 43, 54, 56]
Białka adhezyjne (BabA, SabA, OipA, HopQ i inne)	Przyleganie do komórek nabłonkowych żołądka	[1, 5, 11, 25, 29, 41, 43, 56]
Rzęski, spiralny kształt i system chemotaksji	Ukierunkowany ruch, ułatwienie poruszania się w śluzie	[1, 5, 20, 41, 56]
Cytotoksyna wakuolizująca – VacA	Efekt cytotoksyczny, wakuolizacja i uszkodzenie komórek nabłonkowych żołądka, zwiększenie adhezji bakterii do komórek żołądka, blokowanie odpowiedzi limfocytów T	[1, 5, 11, 14, 25, 29, 41, 43, 56]
Białko CagA	Onkoproteina o aktywności proapoptycznej, wpływ na nieprawidłową proliferację i zahamowanie adhezji pomiędzy komórkami nabłonkowymi	[1, 11, 14, 25, 29, 41, 43, 56]
Wyspa patogenności <i>cag-PAI</i> , system sekrecji typu IV (TFSS – type four secretion system)	Transport białka CagA i innych składników komórki bakterii za pośrednictwem TFSS do komórek nabłonkowych żołądka, wytwarzanie IL-8, prowadzące do rozwoju procesu zapalnego	[1, 5, 11, 14, 25, 41, 43, 56]
Dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza	Ochrona przed szkodliwym działaniem aktywnych form tlenu	[5, 11, 54, 56]
Fosfolipazy (A, A1, A2, C, D)	Trawienie fosfolipidów w błonie nabłonkowej żołądka, stymulacja przewlekłego zapalenia, wpływ na powstawanie biologicznie aktywnych związków (lizofosfolipidów i kwasu arachidonowego – prekursora leukotrienów i prostaglandyn)	[5, 54, 56]
Lipopolisacharyd (LPS) o niskiej aktywności prozapalnej	Zwiększona przeżywalność, uwarunkowana słabszą reakcją układu odpornościowego na LPS	[2, 41, 56]
Mimikra molekularna	Maskowanie antygenów bakteryjnych	[2, 7, 13]

uniknąć mechanizmów odpowiedzi immunologicznej oraz umożliwić niszczenie tkanek gospodarza poprzez indukowanie produkcji autoprzeciwciał anty-Lewis [13]. Zatem wykorzystanie mimikry molekularnej przez *H. pylori* moduluje odpowiedź odpornościową gospodarza poprzez jej wyciszenie, dzięki czemu drobnoustrój z sukcesem kolonizuje błonę śluzową żołądka, wywołując przewlekły stan zapalny, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Podkreślany jest również związek pomiędzy zakażeniem *H. pylori*, a autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, czy cukrzycą typu 1 oraz wieloma innymi chorobami o charakterze przewlekłym, co ściśle wiąże się ze strategią mimikry molekularnej *H. pylori* [7, 13].

Klasyczna droga leczenia zakażenia *H. pylori* to potrójna terapia, w której wykorzystuje się inhibitor pompy protonowej (PPI – proton pump inhibitors) oraz antybiotyki: klarytromycynę, amoksycylinę lub metronizadol [6, 41, 56]. Wskaźnik wyleczenia i eliminacji tego drobnoustroju przy zastosowaniu proponowanego schematu leczenia, który wprowadzony został w 1997 roku, początkowo wynosił 90%, a aktualnie jest na poziomie 75% i nadal spada [41]. Wynika to z faktu, że opisywany drobnoustrój coraz częściej wykazuje oporność na wykorzystywane w terapii antybiotyki [6, 56]. Należy również wspomnieć o występujących dość często objawach niepożądanych, które towarzyszą temu schematowi leczenia. Należą do nich nudności, wymioty, biegunka oraz ból żołądka [46]. Eradykacja *H. pylori* ma na celu nie tylko zahamowanie i zmniejszenie zapadalności na raka żołądka, ale także obniżenie zachorowalności na inne choroby, które mają związek z obecnością tego patogenu [7, 13, 43].

Biorąc pod uwagę częstość występowania zakażeń, wpływ społeczno-ekonomiczny na ich liczbę oraz wciąż rosnącą oporność patogenu na antybiotyki, warto zwrócić uwagę na możliwość stosowania substancji pochodzenia naturalnego w leczeniu infekcji, powodowanych przez *H. pylori* [25]. Metabolity wtórne produkowane przez rośliny znalazły zastosowanie w profilaktyce oraz eradykacji wielu zakażeń o podłożu bakteryjnym, wirusowym czy grzybiczym. Liczne badania donoszą o występowaniu w tkankach roślinnych substancji aktywnych działających anty-*H. pylori* [41, 45, 51, 56]. Stosunkowo nieliczne są natomiast doniesienia o mechanizmie ich działania, obejmującym głównie: zahamowanie syntezy toksyny VacA, białka CagA, a także aktywności ureazy wytwarzanej przez drobnoustrój, uszkodzenie DNA bakterii i wpływ na zablokowanie zjawiska adhezji, które jest kluczowym elementem rozwoju zakażenia [43, 56]. Oczekiwany efekt terapeutyczny może być również związany m.in. z obniżoną odpowiedzią ze strony układu odpornościowego gospodarza [29].

2. Wybrane substancje roślinne w zapobieganiu i eradykacji zakażeń *H. pylori*

Poniżej omówiono zastosowanie wybranych roślin i występujących w nich substancji czynnych, których wpływ na eradykację zakażeń *H. pylori* poddany został badaniom, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Aktywność przeciw *H. pylori* wykazują owoce cytrusowe (*Citrus* spp.), czosnek (*Allium sativum*), brokuły (*Brassica oleracea* var. *italica*), żurawina (*Vaccinium macrocarpon*), zielona herbata (*Camellia sinensis*), oliwka europejska (*Olea europaea*), cynamonowiec cejloński (*Cinnamomum verum*), aloes zwyczajny (*Aloe vera*), lukrecja (*Glycyrrhiza glabra* Linn.), kurkumina (*Curcuma longa*), żyworódka pierzasta (*Bryophyllum pinnatum*), a także olejki pozyskane m.in. z tymianku (*Thymus vulgaris*), oregano (*Origanum vulgare*) i wielu innych roślin. Bardzo często za przeciwdrobnoustrojowe działanie tych roślin odpowiadają obecne w nich polifenole, a wśród nich m.in. flawony, flawonoidy, antocyjanidyny oraz kwasy fenolowe. W tabeli II podano przykłady roślin, zawartych w nich substancji aktywnych wraz z mechanizmem działania anty-*H. pylori*.

2.1. *Citrus* spp. (owoce cytrusowe)

Dostępne są liczne doniesienia na temat wpływu owoców cytrusowych na hamowanie rozwoju zakażenia powodowanego przez *H. pylori* [18, 34, 47, 50]. Ekstrakty z *Citrus aurantifolia* i *Citrus aurantium* wykazują bardzo silne właściwości inhibicyjne w stosunku do bakteryjnej ureazy, a wartość MIC (minimum inhibitory concentration) wynosi odpowiednio 432 µg/ml oraz 465 µg/ml [34]. Mandalari i wsp. [34] donoszą również o działaniu gastroprotekcijnym i eradykacji pałeczki po zastosowaniu olejku eterycznego z *Citrus lemon*, co związane jest z zawartością limonenu i β-pinenu, których wartości MIC określono na 125 µg/ml oraz 75 µg/ml. W badaniach przeprowadzonych przez Filocamo i wsp. [18] na dwóch wzorcowych oraz 32 izolatach klinicznych *H. pylori*, zaobserwowano efekt działania ekstraktu uzyskanego z endemicznej rośliny, pochodzącej z południowych Włoch, *Citrus bergamia* (BJ), zarówno po zastosowaniu samego wyciągu roślinnego, jak i w połączeniu z antybiotykami. Wzrost połowy izolatów klinicznych został zahamowany przy użyciu 2,5% BJ, natomiast BJ w stężeniu 5% zahamował wzrost aż 90% badanych szczepów. Stosując BJ w połączeniu z amoksycyliną, klarytromycyną oraz metronidazolem uzyskano najsilniejszy efekt inhibicyjny. Udowodniono również, że szczepy *H. pylori* CagA-ujemne w porównaniu do CagA-dodatnich są bardziej podatne na działanie BJ. Mechanizm synergistycznego działania antybiotyków w połączeniu z ekstraktem z *C. bergamia*

Tabela II
Wybrane substancje roślinne i mechanizm ich działania przeciwko *Helicobacter pylori*

Roślina	Substancja czynna	Mechanizm działania
<i>Citrus bergamia</i> , <i>C. aurantifolia</i> , <i>C. aurantium</i> (owoce cytrusowe)	neohesperydyna, hespertyna, neoeriocitrin, eriodictyol, naringina, naringenina aurapten	zaburzenie ciągłości błony fosfolipidowej bakterii [18], wpływ na zmniejszenie ekspresji genu odpowiedzialnego za produkcję ureazy, ograniczenie produkcji mediatorów prozapalnych [47, 50]
<i>Allium sativum</i> (czosnek)	allicyna	zablokowanie syntezy azotu, usuwanie azotanów oraz wolnych rodników [62]
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>italica</i> (brokuł)	sulforafan izotiocyjaniny	stymulacja aktywności enzymów przeciwutleniających, ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym [60]
<i>Vaccinium macrocarpon</i> (żurawina)	oligosacharydy, flawony, poliflan-3-ol, głównie proantocyjanidyny typu A	zahamowanie adhezji bakterii do ścian żołądka [35]
<i>Camellia sinensis</i> (zielona herbata)	galusan epigallokatechiny i galusan epikatechiny	zachowanie integralności błony śluzowej żołądka, zahamowanie aktywności ureazy i białka VacA bakterii [29, 59]
<i>Cinnamomum verum</i> (cynamonowiec cejloński)	aldehyd cynamonowy	hamowanie aktywności ureazy, blokowanie szlaku NF- κ B, co wpływa przeciwwzapalnie na komórki żołądka [37]
<i>Aloe vera</i> (aloes zwyczajny)	pochodne antrachinonów, aloemodyna, chryzofanol, fiscjon, emodyna oraz reina	zablokowanie adhezji drobnoustrojów do komórek żołądka [15]
<i>Curcuma longa</i> (kurkumina)	diferoloilometan (polifenole)	hamowanie wydzielania przez komórki żołądka metaloproteinazy 3 i 9, a tym samym powstawania wrzodów i raka żołądka [55]
<i>Bryophyllum pinnatum</i> (żyworódka pierzasta)	flawonoidy, alkaloidy, fenole, glikozydy	działanie jako przeciwutleniacz, ochrona błony śluzowej żołądka przed reaktywnymi formami tlenu [28]

polega prawdopodobnie na uszkodzeniu błony fosfolipidowej bakterii przez związek roślinny, co skutkuje zwiększeniem przepuszczalności dla leku i w efekcie zahamowaniem wzrostu drobnoustroju. Substancje aktywne w badanym soku to polifenole: neohesperydyna, hespertyna, neoeriocitrin, eriodictyol, naringina oraz naringenina. Takeda i wsp. [50] wykazali wpływ cytrusowej pochodnej kumaryny, w której występuje związek o właściwościach antyoksydacyjnych – aurapten (eter monoterpenowo-kumarynowy) na zmniejszenie stopnia kolonizacji żołądka myszokoczków mongolskich (*Meriones unguiculatus*) przez *H. pylori*. W tym celu zwierzęta zakażono, a następnie przez 7 tygodni podawano im 100 lub 500 ppm auraptenu, który miał inhibicyjny wpływ na ekspresję genu odpowiedzialnego za produkcję ureazy, co z kolei skutkowało zahamowaniem kolonizacji żołądka. Substancja ta nie wykazała jednak właściwości łagodzących zapalenie żołądka. Takeda i wsp. [50] sugerują, że może mieć to związek ze zbyt krótkim czasem trwania badania, ponieważ z przeprowadzonych wcześniej badań *in vitro* wynika, że aurapten może łagodzić nieżyt żołądka i wykazywać działanie przeciwnowotworowe. Działanie tego związku opiera się na ograniczeniu produkcji mediatorów prozapalnych oraz ekspresji receptora CD74, który jest cząsteczką adhezyjną dla bakteryjnej ureazy. Inhibitory receptora CD74 mogą być doskonałymi kandydatami, hamującymi adhezję

bakterii do błony śluzowej żołądka, co jest niezwykle ważnym elementem warunkującym rozwój zakażenia. Związkiem, który również wykazuje taką zdolność jest bergamotyna (furanokumaryna), wskazywana jako najlepszy pretendent w leczeniu infekcji powodowanych przez *H. pylori* [47].

2.2. *Allium sativum* (czosnek)

Właściwościami bakteriobójczymi oraz bakteriostatycznymi, wykorzystywanymi w leczeniu infekcji, powodowanymi przez różne gatunki drobnoustrojów, charakteryzuje się również czosnek (*Allium sativum*). Substancje aktywne, które się w nim znajdują to m.in. związki siarki czy kwasy organiczne, jednakże działanie przeciwdrobnoustrojowe przypisuje się głównie allicynie oraz olejowi czosnkowemu [4, 62]. Przewodzone badania *in vitro*, mające na celu zbadanie wpływu czosnku na przebieg infekcji *H. pylori*, dawały niejednoznaczne rezultaty. Wyniki uzyskane po przeprowadzeniu badań na 15 klinicznych i jednym wzorcowym izolacie wykazały, że czosnek wykazuje w warunkach *in vitro* właściwości hamujące wzrost *H. pylori*, ale są one stosunkowo słabe. MIC dla ekstraktu z suszonych cebulek czosnku wynosił ponad 100 μ g/ml. Bardziej obiecujące wyniki uzyskano w próbie z wykorzystaniem allicyny, gdzie MIC50, jak i MIC90 dla tej substancji wynosił 25 μ g/ml [33]. W badaniu *in vivo*

na myszkosczkach mongolskich (*Meriones unguiculatus*) z zapaleniem żołądka spowodowanym przez *H. pylori*, sprawdzano działanie 4% ekstraktu oleju czosnkowego podczas sześciotygodniowej terapii. Po zakończeniu doświadczenia zaobserwowano zmniejszenie stopnia zapalenia żołądka, przy jednoczesnym braku znacznych zmian w samym zahamowaniu infekcji [23]. Sprawdzano również wpływ czosnku na zakażenie *H. pylori* u 15 pacjentów, wykorzystując ureazowy test oddechowy i wykazano, że spożywanie świeżego czosnku hamuje aktywność *H. pylori* w błonie śluzowej żołądka [62]. Inni badacze donoszą, że podawanie oleju czosnkowego po posiłku lub na czczo może mieć wpływ na eliminację bakterii [51]. Wyniki doświadczeń trwających ponad 14 lat z wykorzystaniem mieszaniny ekstraktu czosnku i destylowanego oleju czosnkowego wykazały jednak, że długotrwała suplementacja czosnkiem nie ma statystycznie istotnego wpływu na spadek zapadalności i umieralności na raka żołądka [32].

2.3. *Brassica oleracea* var. *italica* (brokuły)

Właściwości przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe oraz przeciwbakteryjne przypisuje się również brokułom. Najsilniejszym związkiem aktywnym występującym w ich kielkach jest sulforafan izotiocyaniny (SF) [12, 16, 60]. W badaniu przeprowadzonym na 48 szczepach *H. pylori* (trzech referencyjnych oraz 45 izolatach klinicznych) wykazano, że SF wykazuje działanie bakteriostatyczne, a MIC dla tego związku wynosi od 0,06 do 8 µg/ml (średnia 2,5 µg/ml) [16]. W badaniach *in vivo* z udziałem zarówno ludzi ze zdiagnozowaną infekcją, a także myszy zainfekowanych *H. pylori*, udowodniono pozytywny wpływ kielków brokułów, bogatych w SF, na zahamowanie rozwoju zakażenia [60]. W modelu mysim po uprzednim zakażeniu, zwierzętom przez dwa miesiące podawano kielki z wysoką zawartością SF oraz utrzymywano dietę bogatą w sól. Wykazano zmniejszenie stopnia kolonizacji żołądka przez *H. pylori*, złagodzenie stanu zapalnego oraz zahamowanie procesu nowotworzenia. W drugim modelu 48 ochotników przyjmowało doustnie 70 g kielków brokułów przez osiem tygodni. Leczenie miało wpływ na obniżenie aktywności ureazy bakteryjnej, której poziom mierzono za pomocą ureazowego testu oddechowego. Jednak po dwóch miesiącach od zakończenia badania wyniki osób, biorących udział w doświadczeniu, powróciły do wartości sprzed leczenia. Uzyskane dane sugerują, że podawanie kielków brokułów może prowadzić do zmniejszenia stopnia kolonizacji żołądka przez *H. pylori*, ale nie jest w stanie całkowicie wyeliminować obecności bakterii [60]. W innym badaniu, przeprowadzonym na osobach zakażonych *H. pylori*, którym podawano ekstrakt z kiel-

ków brokułów zawierający SF przez cztery tygodnie, nie wykazano zahamowania wzrostu bakterii w błonie śluzowej żołądka. Autorzy sugerują jednak, że produkt ten może odgrywać rolę cytoochronną w zapaleniu żołądka, wywołanym przez *H. pylori* [12].

2.4. *Vaccinium macrocarpon* (żurawina wielkoowocowa)

Rośliną powszechnie kojarzoną przede wszystkim z zapobieganiem rozwojowi infekcji układu moczowego, co ma związek z hamowaniem przylegania bakterii do nabłonka dróg moczowych, a tym samym uniemożliwia rozwój choroby, jest żurawina, która znalazła również zastosowanie w leczeniu zakażeń, powodowanych przez *H. pylori*. Działanie przeciwadhezyjne żurawiny związane jest z obecnością poliflan-3-olów, głównie proantocyjanidyn typu A, ale także innych składników – oligosacharydów i flawonów [40]. W przeprowadzonym doświadczeniu Matsushima i wsp. [35] sprawdzali wpływ wyciągu z żurawiny na wzrost dwóch szczepów *H. pylori*. Wykazano, że ekstrakt ten w stężeniu 3,3 mg/ml jest w stanie prawie całkowicie zahamować wzrost *H. pylori* w warunkach *in vitro*. Działanie inhibicyjne zaobserwowano także przy użyciu soku z żurawiny, którego 2% stężenie odpowiadało 1 mg/ml ekstraktu. Wyniki dodatkowych badań, przeprowadzonych w celu identyfikacji substancji aktywnych, odpowiadających za obserwowany efekt, wyraźnie wskazywały na aktywność inhibicyjną polifenoli [35]. Lin i wsp. [31] badali wpływ działania żurawiny w zestawieniu z oregano na wzrost *H. pylori*. Najlepszy efekt osiągnięto, stosując ekstrakt, składający się w 25% z oregano i w 75% z żurawiny. Synergistyczne działanie ekstraktu nie tylko hamuje wzrost *H. pylori*, ale także wpływa na inhibicję ureazy. Autorzy sugerują, że fenole z oregano mogą działać na poziomie błony komórkowej, a następnie po zahamowaniu aktywności ureazy, fenole z żurawiny mogą wpływać na funkcje cytozolu [31, 55]. Inni badacze donoszą, że sam sok z żurawiny nie jest w stanie wyleczyć infekcji powodowanej przez *H. pylori*, a może jedynie wpływać na zmniejszenie liczby drobnoustrojów. W przeprowadzonym doświadczeniu podawano zakażonym myszom przez miesiąc sok z żurawiny i zaobserwowano zahamowanie wzrostu *H. pylori* w 80% przypadków przy wskaźniku eradykacji, który wyniósł 20% [57]. Innym badaniem objęto pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem *H. pylori*, których podzielono na dwie grupy. Jedną poddano potrójnej terapii antybiotykami z lanzoprazolem, a drugą również potrójnej terapii antybiotykami i dodatkowo suplementacją żurawiną (500 mg) przez 14 dni. W grupie drugiej osiągnięto wskaźnik eradykacji *H. pylori* 89% i jest to wartość o 15% wyższa niż w grupie pierwszej [48].

2.5. *Camellia sinensis* (zielona herbata)

Zdolność inhibicji wytwarzania ureazy *H. pylori*, a także zahamowanie wakuolizacji komórek, będącej efektem aktywności białka VacA, produkowanego przez bakterie, wykazują natomiast zawarte w zielonej herbacie katechiny, czyli związki polifenolowe należące do flawonoidów [59]. W zielonej herbacie występuje głównie galusan epigallokatechiny (EGCg) oraz galusan epikatechiny (ECg), które stanowią odpowiednio 36% i 24% wszystkich katechin zielonej herbaty. Do badań wybrano 56 izolatów klinicznych *H. pylori*, z których 19 wykazywało wysoką oporność na metronidazol i/lub klarytromycynę. Szczepy podzielono na trzy grupy: wrażliwe na antybiotyki (amoksycylina (AMX), klarytromycyna (CLR) oraz metronidazol (MTZ)), odporne na CLR lub MTZ, odporne na CLR i MTZ i sprawdzano wpływ poszczególnych katechin na izolaty. Zarówno ECg jak i EGCg wykazały przeciwbakteryjne działanie przeciwko wszystkim, nawet opornym na antybiotyki szczepom. Określono MIC dla tych dwóch katechin na poziomie 100 µg/ml w stosunku do 90% badanych szczepów. Dodatkowo przeprowadzono badanie, w którym wykazano, że 1/8 MIC EGCg i 1/4 MIC AMX w stężeniu 12,5 µg/ml hamuje wzrost *H. pylori*, podczas gdy osobno te substancje w podanych stężeniach nie wykazują takiego działania [59]. Stoicov i wsp. [49] wykazali maksymalne działanie bakteriostatyczne po zmieszaniu trzech jednostek zielonej herbaty z jedną jednostką zawiesiny bakteryjnej. Wyniki tego badania sugerują, że nie tylko pojedyncze katechiny, ale również wprowadzenie do diety zielonej herbaty może zahamować kolonizację żołądka przez *H. pylori*. Wykazano również, że u myszy, którym podano przed zakażeniem *H. pylori* zieloną herbatę nie zaobserwowano rozwoju zapalenia śluzówki ściany żołądka. U zwierząt, którym podano herbatę po zakażeniu bakteriami, rozwinęło się łagodne (w porównaniu do grupy kontrolnej dodatkowo) zapalenie podśluzówkowe i zapalenie błony śluzowej. Udowodniono również, że w tych dwóch przypadkach liczba badanych drobnoustrojów w żołądkach myszy była znacznie mniejsza w stosunku do dodatkowo próby kontrolnej. W innym badaniu, również *in vivo*, przeprowadzonym przez Jeong i wsp. [24] na myszach po zakażeniu ich *H. pylori*, zwierzętom podawano odpowiednio: antybiotyk (ES), ekstrakt z *Artemisia capillaris* (bylica włosowata) (MP), zielonej herbaty (GT) lub jednocześnie MP i GT (MPGT) przez 36 tygodni. W odniesieniu do grupy kontrolnej w grupie GT, MP, ES po 24 tygodniach nastąpiło złagodzenie przewlekłego stanu zapalenia żołądka. W 36 tygodniu wykazano, że w tych samych grupach, w odniesieniu do zwierząt z grupy kontrolnej, został zahamowany proces nowotworzenia. Udowodniono również, że MP oraz GT hamują nadmierną proliferację oraz apoptozę, co

wpływa na integralność błony śluzowej żołądka, a także aktywują czynnik śmierci komórkowej oraz indukują apoptozę w komórkach przedrakowych, co prowadzi do powstrzymania rozwoju nowotworu.

2.6. *Olea europaea* (oliwka europejska)

Próby, związane z udowodnieniem działania anty-*H. pylori*, podjęto również z wykorzystaniem oliwy z oliwek, która jest wytwarzana z *Olea europaea*, czyli oliwki europejskiej. Zawiera ona takie związki jak kwas oleinowy oraz w niewielkich stężeniach skwalen, alkohole alifatyczne, czy związki fenolowe – głównie oleuropeiny i hydroksytyrozol, a najbogatsze w te substancje są oliwy z pierwszego tłoczenia. Przeprowadzono próby *in vitro*, w których zbadano wpływ oliwy z oliwek na osiem szczepów *H. pylori*, z których trzy były odporne na klatromycynę i metronidazol. Najbardziej aktywnym związkiem fenolowym z wodnego ekstraktu okazała się być forma dialdehydowa dekarboksy-metylowego kwasu elenolowego, połączona z tyrozolem (TyEDA). Udowodniono, że wykazuje znaczące działanie w stosunku do *H. pylori*, a MIC dla tego związku wynosi 1,3 µg/ml [36, 41, 44]. Badanie z zastosowaniem oliwy z oliwek zrealizowano również *in vivo* i wykorzystano w tym celu olej oznaczony A i B. Eksperyment trwał sześć tygodni. Olej A charakteryzował się trzykrotnie wyższym stężeniem dialdehydowej formy dekarboksy-metylowego kwasu elenolowego, połączonego z hydroksytyrozolem (HyEDA) oraz dwukrotnie wyższym stężeniem TyEDA w porównaniu do oleju B. Pierwszą część badania przeprowadzono podając olej A przemyty lub nieprzemity. W grupie, która otrzymywała olej przemyty, po zakończeniu doświadczenia u sześciu z 30 osób nie wykryto *H. pylori* za pomocą testu ureazowego. W międzyczasie z badania zrezygnowały cztery osoby. W grupie, która otrzymywała olej nieprzemity, jedynie u dwóch osób z 20, które brały udział w eksperymencie, potwierdzono brak obecności *H. pylori*, a w czasie trwania badania zrezygnowało sześć osób. Z 30 osób, które przyjmowały olej B badanie ukończyło 27 osób, wśród których jedynie u trzech osób test ureazowy wyszedł ujemny [8, 51]. Wskazane byłoby przeprowadzenie badań, obejmujących wpływ oliwy z oliwek z zastosowaniem klasycznego schematu leczenia – potrójnej terapii, aby móc w pełni wykluczyć lub potwierdzić jej skuteczność w zwalczaniu zakażeń *H. pylori*.

2.7. *Cinnamomum verum* (cynamonowiec cejloński)

Cynamonowiec cejloński (*Cinnamomum verum*) znany i wykorzystywany jest w irańskiej medycynie ludowej jako lekarstwo na zapalenie błony śluzowej żołądka. Jego głównym składnikiem aktywnym jest aldehyd cynamonowy, który wykazuje aktywność

przeciwbakteryjną, a także przeciwwirusową. W przeprowadzonych badaniach substancja ta hamowała wzrost wszystkich 30 testowanych szczepów *H. pylori*, a MIC dla aldehydu cynamonowego wyniósł 2 µg/ml w kwaśnym pH [45]. Wykazano również, że *C. verum* może hamować aktywność ureazy i zapobiegać zaburzeniom żołądkowym [38]. W badaniach *in vitro*, w których wykorzystano ekstrakt z cynamonowca wonnego, gatunku blisko spokrewnionego z cynamonowcem cejlońskim, udowodniono, że posiada on działanie przeciwzapalne w stosunku do zainfekowanych przez *H. pylori* komórek żołądka. Aktywność ta wynika z zablokowania szlaku NF-κB przez aldehyd cynamonowy. Autorzy sugerują jednakże, że ekstrakt z cynamonowca ma większy potencjał jako środek przeciwzapalny, niż substancja o aktywności anti-*H. pylori* [37].

2.8. *Aloe vera* (aloes zwyczajny)

Liście aloesu zwyczajnego (*Aloe vera*) od dawna stosowane są w tradycyjnej medycynie przy leczeniu zaparć oraz jako składnik produktów do pielęgnacji skóry. Roślina ta charakteryzuje się również aktywnością przeciwzapalną i przeciwdrobnoustrojową, co związane jest głównie z występowaniem w niej takich związków jak polisacharydy i pochodne antrachinonów, a także bogactwem minerałów, witamin czy kwasów organicznych [15, 19]. Zbadano aktywność miąższu *A. vera* wobec 14 klinicznych szczepów *H. pylori*, z których osiem było wielolekoopornych. Badanie wykazało, że miąższ, już w stężeniu 100 µg/ml, hamuje wzrost połowy izolatów, natomiast zastosowanie dawki 400 µg/ml zatrzymuje wzrost 90% badanych szczepów. Istotne jest również to, że wartości MIC i MBC (minimum bactericidal concentration) były do siebie zbliżone, nawet w przypadku lekoopornych bakterii. W liściach aloesu stwierdzono występowanie pochodnych antrachinonów o działaniu głównie antibakteryjnym, natomiast w miąższu oznaczono: aloemodynę, chryzofanol, fiscjon, emodynę oraz reinę, wymienione według malejącego stężenia [10]. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa aloesu wiąże się również z właściwościami antyadhezyjnymi, za które odpowiadają zawarte w nim polisacharydy. Warto zaznaczyć, że ich ilość i skład jakościowy jest zależny od wieku oraz miejsca uprawy rośliny [15]. Z miąższu aloesowego wyodrębniono dwa oczyszczone polisacharydy (APS-F1 i APS-F2). Wykazano, że drugi z wymienionych związków zawiera 25,6% kwasu galakturonowego, podczas gdy pierwszy jest go pozbawiony. APS-F1 o masie 186,7 kDa, składał się głównie z mannozy, glukozy i galaktozy, natomiast APS-F2 o masie 29,39 kDa, zawierał głównie galaktozę, kwas galakturonowy, arabinozę, ramnozę, mannozę oraz niewielkie ilości glukozy i ksylozy. Właściwości przeciwadhezyjne preparatów zbadano na liniach komórkowych

MKN45 metodą koinkubacji z *H. pylori*. Okazało się, że tylko polisacharyd APS-F2 osłabił adhezję drobnoustrojów do komórek MKN45 o 20%, 24% i 36% odpowiednio przy zastosowaniu stężenia 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml i 1 mg/ml [58]. W innym badaniu udowodniono, że miąższ z liści aloesu zwyczajnego wpływa na formowanie się biofilmu bakteryjnego. W doświadczeniu zastosowano subinhibicyjne stężenia miąższu z aloesu od 50 do 6,25 mg/ml, gdzie MIC nie przekraczała 100 mg/ml i zaobserwowano, że prawie we wszystkich badanych układach, wraz ze wzrostem stężenia miąższu, ilość biofilmu bakteryjnego istotnie malała [9].

2.9. *Glycyrrhiza glabra* Linn. (lukrecja)

W tradycyjnej medycynie wschodniej do leczenia wrzodów żołądka używana jest *Glycyrrhiza glabra* Linn. zwana popularnie lukrecją, która pochodzi z Południowej Europy oraz Azji. Wyniki badań, opublikowanych pół wieku temu, z zastosowaniem deglicyryzowanej formy tej rośliny (DGL), podawanej grupie 16 pacjentów (dodatkowo 17 osób należała do grupy przyjmującej placebo) przez okres miesiąca w dawce 760 mg trzy razy dziennie, wykazały pozytywny wpływ DGL i całkowitą eliminację wrzodów żołądka u 44% tych osób w odniesieniu do 6% wyleczonych w grupie placebo [53]. Komercyjny produkt, nazwany GutGard®, pozyskiwany z wyciągu korzeni deglikolizowanych *G. glabra*, którego MIC wynosi od 32 do 64 µg/ml, jest bogaty we flawonoidy, wśród których główną rolę odgrywa glabrydyna. Wpływ GutGard® na *H. pylori* odbywa się prawdopodobnie poprzez zahamowanie syntezy białek, gyrazy DNA lub reduktazy dihydrofolianowej [4]. W celu oceny działania GutGard® przeprowadzono badanie na myszokoczkach mongolskich (*Meriones unguiculatus*), którym podawano różne dawki ekstraktu. Po okresie ośmiu tygodni zaobserwowano zahamowanie infekcji *H. pylori* u 83% osobników, którym podawano najwyższą dawkę preparatu (60 mg/kg). W tym samym badaniu na modelu mysim wykazano, że ekstrakt z lukrecji może hamować kolonizację *H. pylori* już we wczesnym stadium infekcji [26]. W 2016 roku opublikowano rezultaty badania, przeprowadzonego na 120 osobach, zamieszkujących regiony o zbliżonych współrzędnych geograficznych oraz podobnych cechach klinicznych. Pacjentów podzielono na dwie grupy po 60 osób każda i w obu grupach zastosowano klasyczne leczenie *H. pylori* – terapię potrójną. Dodatkowo osoby w grupie drugiej (grupa LR) suplementowano lukrecją. Wykazano, że w grupie kontrolnej, eradykacja *H. pylori* wystąpiła u 62,5% osób, natomiast w grupie LR zjawisko to zaobserwowano u 83,3% osób. Wyniki jednoznacznie wskazują, że leczenie suplementowane lukrecją posiada skuteczność wyższą o 20% [21].

2.10. *Curcuma longa* (kurkumina)

Lecznicze działanie *Curcuma longa* (kurkumina, ostrzyż długi) na zakażenie *H. pylori* związane jest z obecnością substancji czynnej – diferoloilometanu, który odpowiada za żółte zabarwienie przyprawy i należy do grupy przeciwutleniaczy polifenolowych. Działanie to polega na hamowaniu wydzielania przez komórki żołądka metaloproteinazy 3 i 9, których obecność związana jest z rozwojem wrzodów i raka żołądka [55]. Stosunkowo niedawno opublikowano wyniki badań z zastosowaniem preparatu Pylorex Plus, w skład którego wchodzi kłącze *C. longa*, owoce *Mallotus philipinensis* (kamala), korzeń *G. glabra* (lukrecja gładka) i kłącze *Zingiber officinale* (imbir lekarski). Doświadczenie prowadzono w Pakistanie na 210 osobach podzielonych na dwie grupy, u których wcześniej zdiagnozowano infekcję *H. pylori*. Pierwsza grupa otrzymywała przez tydzień omeprazol, amoksycylinę, metronidazol i sole bizmutu, natomiast druga przez 15 dni przyjmowała preparat Pylorex Plus. Po czterech tygodniach od zakończenia leczenia określano wskaźnik eliminacji *H. pylori* na podstawie testu oddechowego ze znakowanym mocznikiem oraz na podstawie badania kału pod kątem obecności pałeczki. Ocenie poddawano również zmniejszenie i złagodzenie objawów klinicznych ze strony układu pokarmowego. Wskaźnik eradykacji bakterii wśród osób, które ukończyły badanie w grupie pierwszej wyniósł 62,2%, a w grupie drugiej 55,8%. U osób przyjmujących Pylorex Plus znacznie zmniejszyły się dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zarówno u badanych, u których nie potwierdzono obecności *H. pylori* po zakończonym leczeniu, jak i u tych pacjentów, u których bakteria nadal była obecna. Przy porównywalnym wyniku eradykacji drobnoustroju w obu grupach stanowi to istotny rezultat [3].

2.11. *Bryophyllum pinnatum* (żyworódka pierzasta)

Ekstrakt metanolowy z *Bryophyllum pinnatum* (żyworódka pierzasta) ma właściwości przeciwrzodowe, a wysoka zawartość flawonoidów i fenoli, odpowiadająca za reakcje z wolnymi rodnikami tlenowymi sprawia, że związki te traktowane są jako pierwszorzędowe przeciwutleniacze [28]. Wykonano badanie na myszach szwajcarskich (*Mus musculus* szczepy Swiss), które zaszczepiono zawiesiną *H. pylori*, a następnie podawano im 125, 250, 500 mg/kg ekstraktu roślinnego lub 500 mg/kg ciprofloksacyny przez siedem dni. Próby do badań pobierano pierwszego oraz siódmego dnia i określono wartość MIC na poziomie 32 µg/ml. Odnotowano także w siódmym dniu obserwacji, efekt redukcji kolonizacji błony śluzowej żołądka z 100% do 17% w grupie zwierząt, otrzymujących najwyższą dawkę związków roślinnych oraz ciprofloksacynę. Wykazano,

że ekstrakt z żyworódki pierzastej hamuje wzrost *H. pylori*, dodatkowo działając jako przeciwutleniacz i chroniąc błonę śluzową żołądka przed reaktywnymi formami tlenu, powstającymi podczas infekcji [28].

2.12. Olejki eteryczne

Dużą i ważną grupą związków roślinnych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, przeciwzapalnym oraz uspokajającym są olejki eteryczne (OE). Tradycyjnie używane są w odstraszeniu moli spożywczych lub jako aromaty spożywcze, składniki perfum, czy element aromaterapii. Pod względem chemicznym olejki eteryczne są głównie mieszaniną terpenów, ale także estrów, alkoholi, aldehydów, fenoli czy ketonów [30, 39]. W badaniach wykazano, że cząber ogrodowy (*Satureja hortensis*, SH), lebidka pospolita (*Origanum vulgare* subsp. *vulgare*, OVH) czyli oregano oraz oregano greckie (*Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, OVH) wykazują aktywność wobec adaptowanego do myszy szczepu *H. pylori* SS1 opornego na metronidazol. Olejki eteryczne tych roślin charakteryzowały się bardzo różnorodną zawartością związków chemicznych, a wśród nich w największej ilości występował karwakrol, γ-terpinen oraz sabinen. Dla wszystkich trzech olejków eterycznych MIC wynosił 2 µl/ml. Ponadto połączenie SH z OVH w stosunku 1:1, 1:2, 2:1 wykazało działanie synergistyczne, przy czym przy ostatnim odnotowano największy efekt – czterokrotne zmniejszenie wartości MIC (do 0,5 µl/ml). Karwakrol stanowił 46,7% olejku z SH oraz 71,1% olejku z OVH, a MIC tego związku wyniósł 0,13 mg/ml, co tłumaczy największą aktywność połączenia SH z OVH [30]. Karwakrol jest również, obok tymolu, podstawową substancją czynną, występującą w *Satureja bachtiarica*, roślinie spotykanej najczęściej na terenie Iranu, tradycyjnie wykorzystywanej jako remedium na mdłości, bóle mięśni, problemy z trawieniem czy różne choroby zakaźne. Liczne badania wykazały, że roślina ta ma szerokie właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Poza karwakrolem i tymolem występują w niej także w mniejszej ilości: p-cymen, γ-terpinen, α-pinen. Zawartość poszczególnych związków może się bardzo różnić w zależności od miejsca uprawy tej rośliny. Aktywność OE sprawdzono na 10 izolatach klinicznych *H. pylori*. Wykazano, że MIC dla olejku eterycznego z *S. bachtiarica* wynosi 0,035 ± 0,13 µl/ml, natomiast dla porównania – MIC dla karwakrolu wynosi 0,0181 ± 0,029 µl/ml, a dla tymolu 0,043 µl/ml [17]. Harmati i wsp. [22], na podstawie wcześniej uzyskanych wyników, przeprowadzili badania *in vivo* na żeńskich osobnikach myszy Balb/c i zastosowali połączenie olejku eterycznego SH i OVH w stosunku 2:1 (2MIX). Jednocześnie, wykorzystując linie komórkowe RAW 264.7, B16F1, HepG2 i THP-1 potwierdzili, że 2MIX wykazuje efekt

cytotoksyczny wobec komórek linii ssaczych jedynie przy zastosowaniu najwyższego badanego stężenia związku (0,01%). Badania *in vivo* zostały przeprowadzone na czterech grupach zwierząt. Jedną z nich stanowiła kontrola negatywna, w której zwierzęta nie zostały zainfekowane oraz nie dostawały żadnego preparatu. Pozostałą część zwierząt zakażono *H. pylori*, a infekcja została potwierdzona po trzech tygodniach za pomocą PCR oraz badania histologicznego wycinków z żołądka. Następnie wyodrębniono trzy pozostałe grupy, w których skład wchodziły: kontrola pozytywna (myszy zakażone, nie otrzymujące preparatu), zwierzęta otrzymujące 2MIX, oraz takie, którym podawano placebo, wykorzystując rozcieńczony olej słonecznikowy. W piątym tygodniu doświadczenia, zwierzęta uśmiercano i w celu oceny kolonizacji ponownie wykonywano badanie PCR i obserwację histologiczną wycinków z żołądka. Do eradykacji doszło u 70% osobników z grupy otrzymującej 2MIX, natomiast olej słonecznikowy nie wykazał żadnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Ponadto oceniono poziom 40 cytokin i chemokin w surowicy, a ich profil nie odbiegał do referencyjnego, co sugeruje, że badane OE nie wykazują efektu immunomodulacyjnego. Oceny toksyczności dokonano na podstawie określenia poziomu enzymów wątrobowych – ALT (alanine aminotransferase – aminotransferaza alaninowa) i AST (aspartate aminotransferase – aminotransferaza asparaginianowa) i nie wykazano istotnych odchyień w wynikach żadnej z badanych grup, co pozwala stwierdzić, że stosowane preparaty nie są toksyczne *in vivo* [22]. W badaniu z zastosowaniem OE z trawy cytrynowej wykazano jednoznacznie, że stopień kolonizacji żołądka myszy przez *H. pylori* uległ znacznej redukcji w porównaniu z nieleczonymi myszami [51]. Inny zespół ocenił aktywność 26 różnych OE wobec szczepu *H. pylori* ATCC 43504. Największą skutecznością cechowały się OE z tymianku (*Thymus vulgaris*) i palczatki wełnistej (*Cymbopogon schoenanthus*), należącej do tej samej rodziny co trawa cytrynowa (MIC i MBC dla obu OE wyniosło 15,6 µg/ml). Podczas analizy składu chemicznego OE wykryto 79 różnych związków (np. pochodne terpenów), które badano m.in. pod kątem zdolności do inhibicji aktywności ureazy. Najwyższą aktywność wykazał OE z jałowca wirginijskiego (*Juniperus virginiana*) dla którego IC₅₀ wyniosło 5,3 µg/ml oraz MIC 15,6 µg/ml. Warto zwrócić uwagę, że olejki eteryczne z tymianku, oregano i palczatki charakteryzowały się względnie wysokimi wartościami IC₅₀ – odpowiednio: 248,7 µg/ml, 208,3 µg/ml, 67,1 µg/ml. Aktywność anty-*H. pylori* wybranych OE została również sprawdzona w badaniu z 22 klinicznymi szczepami, w tym 12 opornymi na co najmniej jeden antybiotyk. Z przeprowadzonych badań wynika, że OE z oregano i jałowca były najbardziej efektywne – MIC₉₀ wynosił 62,5 µg/ml,

przy czym stwierdzono brak zależności pomiędzy opornością szczepów na antybiotyki i aktywnością przeciwbakteryjną OE [27].

2.13. Inne rośliny o aktywności anty-*H.pylori*

Działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwpalne i przeciwnowotworowe wykazuje również szereg innych roślin powszechnie występujących w środowisku. Wodny i alkoholowy ekstrakt z imbiru (*Zingiber officinale*), zawierający 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, kwasy fenolowe i ich pochodne, w warunkach *in vitro* hamował wzrost izolatów *H. pylori*, opornych na antybiotyki [29, 51]. Ważnym źródłem substancji odżywczych oraz polifenoli o działaniu anty-*H. pylori* są również nasiona migdałowca (*Prunus dulcis*) [29, 45]. Zahamowanie adhezji oraz zmniejszenie stanu zapalnego żołądka, wynikające z obecności *H. pylori*, zaobserwowano zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* z zastosowaniem ekstraktu polifenolowego ze skórek jabłek. Konieczne są jednak dalsze testy przeprowadzone w grupie osób zainfekowanych, które w pełni potwierdzą efekt działania tych związków [41]. Przyleganie bakterii do błony śluzowej żołądka w wysokim stopniu uniemożliwia również ekstrakt z korzenia *Pelargonium sidoides* (Eps), stosowany najczęściej w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli, który może hamować wzrost *H. pylori* zależnie od zastosowanej dawki preparatu (0,001–10 mg/ml) [55, 56].

3. Podsumowanie

W erze narastającej wśród drobnoustrojów antybiotykooporności poszukuje się alternatywnych metod zarówno w zakresie profilaktyki, terapii wspomagającej, jak i leczenia wielu chorób o etiologii bakteryjnej. Coraz częściej sięga się do metod naturalnych, obejmujących m.in. fitoterapię, która opiera się na zastosowaniu preparatów pochodzenia roślinnego. Wykorzystanie roślin w celach terapeutycznych jest praktykowane wśród 80% całej populacji. Ponadto preparaty roślinne dodatkowo postrzegane jako naturalne są stosunkowo mniej toksyczne, rzadziej wywołują negatywne skutki uboczne i są często bardziej korzystne cenowo od dostępnych na rynku chemioterapeutyków. Podejmuje się także próby sprawdzenia skuteczności terapii roślinnej względem Gram-ujemnej pałeczki *H. pylori*. Szczuje się, że połowa populacji na świecie jest zakażona *H. pylori* i coraz częściej mamy do czynienia z opornością tego drobnoustroju na antybiotyki. Dokonany i przedstawiony przegląd danych literaturowych, opisujących wykorzystanie substancji roślinnych w celu eradykacji lub łagodzenia schorzeń związanych z obecnością *H. pylori* jednoznacznie wskazuje na możliwość

szerokiego zastosowania roślin w leczeniu zakażeń, będących wynikiem obecności tej bakterii. Wśród roślin, wykazujących aktywność względem tej chorobotwórczej pałeczki są m.in.: owoce cytrusowe, czosnek, żurawina, brokuł, lukrecja, aloes zwyczajny, zielona herbata czy oliwka europejska. Zaprezentowane i zebrane wyniki badań zespołów z całego świata pokazują, że zawarte w nich roślinne związki aktywne, mają obiecujące predyspozycje w zwalczaniu zakażeń *H. pylori*, co umożliwi modyfikację i udoskonalenie obecnie stosowanej terapii, która coraz częściej jest nieskuteczna. Wiele uzyskanych wyników wymaga jednak potwierdzenia, wydłużenia czasu trwania badania, zwiększenia liczebności grup badanych oraz prowadzenia doświadczeń w warunkach *in vivo* celem wyeliminowania negatywnych skutków fitoterapii.

Piśmiennictwo

- Ansari S., Yamaoka Y.: *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*, **11**, 677 (2019)
- Arabski M., Koza A., Kaca W.: Struktura chemiczna lipopolisacharydu *Helicobacter pylori* a wrodzona odpowiedź immunologiczna. *Postępy Hig Med. Dosw.*, **62**, 289–296
- Asif H.M., Zaidi S.F., Sugiyama T., Akhtar N., Usmanghani K.: Phytomedicine-based and Quadruple Therapies in *Helicobacter pylori* Infection: A Comparative, Randomized Trial. *Altern. Ther. Health Med.* **21**, 33–39 (2015)
- Ayala G., Escobedo-Hinojosa W.I., de la Cruz-Herrera C.F., Romero I.: Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* **20**, 1450–1469 (2014)
- Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D., Maciejewski R.: *Helicobacter pylori* Virulence Factors – Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, **10**, 27, (2021)
- Bartnik W., Celińska-Cedro D., Dzieniszewski J., Łaszewicz W., Mach T., Przytułski K., Skrzydło-Radomańska B.: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia kliniczna. Postępy i Standardy*, **6**, 41–49 (2014)
- Benvenga S., Guarneri F.: Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease, *Rev Endocr Metab Disord*, **17**, 485–498 (2016)
- Castro M., Romero C., de Castro A., Vargas J., Medina J., Millán R., Brenes M.: Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil. *Helicobacter*, **17**, 305–311 (2012)
- Cataldi V., Di Bartolomeo S., Di Campi E., Nostro A., Cellini L., Di Giulio M.: *In vitro* activity of *Aloe vera* inner gel against microorganisms grown in planktonic and sessile phases. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **28**, 595–602 (2015)
- Cellini L., Di Bartolomeo S., Di Campi E., Genovese S., Locatelli M., Di Giulio M.: *In vitro* activity of *Aloe vera* inner gel against *Helicobacter pylori* strains. *Lett. Appl. Microbiol.* **59**, 43–48 (2014)
- Chang W.L., Yeh Y.C., Sheu B.S.: The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J. Biomed. Sci.* **25**, 68 (2018)
- Chang Y.W., Jang J.Y., Kim Y.H., Kim J.W., Shim J.J.: The Effects of Broccoli Sprout Extract Containing Sulforaphane on Lipid Peroxidation and *Helicobacter pylori* Infection in the Gastric Mucosa. *Gut Liver*, **9**, 486–493 (2015)
- Chmiela M., Gonciarz W.: Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J. Gastroenterol.* **23**, 3964–3977 (2017)
- Chmiela M., Kupcinskas J.: Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, **24**, e12638 (2019)
- Cieślak E., Turcza K.: Właściwości prozdrowotne aloesu zwyczajnego *Aloe vera* (L.) Webb. (*Aloe barbadensis* Mill.). *Post. Fitoter.* **2**, 117–124 (2015)
- Fahey J.W., Haristoy X., Dolan P.M., Kensler T.W., Scholtus I., Stephenson K.K., Talalay P., Kozniowski A.: Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene induced stomach tumors. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 7610–7615 (2002)
- Falsafi T., Moradi P., Mahboubi M., Rahimi E., Momtaz H., Hamed B.: Chemical composition and anti-*Helicobacter pylori* effect of *Satureja bachtiarica* Bunge essential oil. *Phytomedicine*, **22**, 173–177 (2015)
- Filocamo A., Bisignano C., Ferlazzo N., Cirimi S., Mandalari G., Navarra M.: *In vitro* effect of bergamot (*Citrus bergamia*) juice against cagA- positive and- negative clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *BMC Complem. Altern. M.* **15**, 256–263 (2015)
- Gao Y., Kuok K.I., Jin Y., Wang R.: Biomedical applications of *Aloe vera*. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* **59**, 244–256 (2019)
- Gielarowicz K.: *Helicobacter pylori* – charakterystyka drobnoustroju, patogenez i mikrobiologiczna diagnostyka zakażeń. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **68**, 213–223 (2016)
- Hajiaghahmohammadi A.A., Zargar A., Oveysi S., Samimi R., Reisiana S.: To evaluate of the effect of adding licorice to the standard treatment regimen of *Helicobacter pylori*. *Braz. J. Infect. Dis.* **20**, 534–538 (2016)
- Harmati M., Buzas K. i wsp.: Binary mixture of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* subsp. *hirtum* essential oils: *in vivo* therapeutic efficiency against *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, **22**, e12350 (2017)
- Iimuro M., Shibata H., Kawamori T., Matsumoto T., Arakawa T., Sugimura T., Wakabayashi K.: Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett.* **187**, 61–68 (2002)
- Jeong M., Park J.M., Han Y.M., Kangwan N., Kwon S.O., Kim B.N., Kim W.H., Hahm K.B.: Dietary Intervention of Artemisia and Green Tea Extracts to Rejuvenate *Helicobacter pylori*-Associated Chronic Atrophic Gastritis and to Prevent Tumorigenesis. *Helicobacter*, **21**, 40–59 (2015)
- Kalali B., Mejias-Luque R., Javaheri A., Gerhard M.: *H. pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediat. Inflamm.* **2014**, 426309 (2014)
- Kim J.M., Zheng H.M., Lee B.Y., Lee W.K., Lee D.H.: Anti-*Helicobacter pylori* Properties of Gut Gard. *Prev. Nutr. Food Sci.* **18**, 104–110 (2013)
- Korona-Głowniak I., Głowniak-Lipa A., Ludwiczuk A., Baj T., Malm A.: The *in vitro* activity of essential oils against *Helicobacter pylori* growth and urease activity. *Molecules*, **25**, 586 (2020)
- Kouitcheu Mabeku L.B., Eyoum Bille B., Tchouangueu T.F., Nguepi E., Leundji H.: Treatment of *Helicobacter pylori* infected mice with *Bryophyllum pinnatum*, a medicinal plant with antioxidant and antimicrobial properties, reduces bacterial load. *Pharm. Biol.* **55**, 603–610 (2017)
- Krzyżek P.: Polifenole w terapii chorób wywołanych przez *Helicobacter pylori*. *Post. Fitoter.* **18**, 24–30 (2017)
- Lesjak M., Simin N., Orcic D., Franciskovic M., Knezevic P., Beara I., Aleksic V., Svircev E., Buzas K., Mimica-Dukic N.: Binary and Tertiary Mixtures of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* Essential Oils as Potent Antimicrobial Agents Against *Helicobacter pylori*. *Phytother. Res.* **30**, 476–484 (2016)

31. Lin Y.T., Kwon Y.I., Labbe R.G., Shetty K.: Inhibition of *Helicobacter pylori* and Associated Urease by Oregano and Cranberry Phytochemical Synergies. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 8558–8564 (2005)
32. Ma J.L., Gail M.H. i wsp.: Fifteen-Year Effects of *Helicobacter pylori*, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 488–492 (2012)
33. Mahady G.B., Matsuura H., Pendland S.L.: Allixin, a phytoalexin from garlic, inhibits the growth of *Helicobacter pylori* *in vitro*. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 3454–3455 (2001)
34. Mandalari G., Bisignano C., Cirmi S., Navarra M.: Effectiveness of Citrus Fruits on *Helicobacter pylori*. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2017**, 8379262 (2017)
35. Matsushima M., Suzuki T., Masui A., Kasai K., Kouchi T., Takagi A., Shirai T., Mine T.: Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **23**, 175–180 (2008)
36. Medina E., Brenes M., Garcia A., Romero C., De Castro A.: Bactericidal activity of glutaraldehyde-like compounds from olive products. *J. Food Prot.* **72**, 2611–2614 (2009)
37. Muhammad J.M., Zaidi S.F., Shaharyar S., Refaat A., Usmanghani K., Saiki I., Sugiyama T.: Anti-inflammatory Effect of Cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* Induced Gastric Inflammation. *Biol. Pharm. Bull.* **38**, 109–115 (2015)
38. Nabati F., Mojab F., Habibi-Rezaei M., Bagherzadeh K., Amanlou M., Yousefi B.: Large scale screening of commonly used Iranian traditional medicinal plants against urease activity. *Daru.* **20**, 72–81 (2012)
39. Najda A.: Roślinne substancje lotne – olejki eteryczne. *Episteme*, **27**, 65–77 (2015)
40. Neto C.C., Weiss E.I. i wsp.: Characterization of non-dialyzable constituents from cranberry juice that inhibit adhesion, co-aggregation and biofilm formation by oral bacteria. *Food Funct.* **8**, 1955–1965 (2017)
41. Parreira P., Duarte M.F., Reis C.A., Martins M.C.L.: *Helicobacter pylori* infection: A brief overview on alternative natural treatments to conventional therapy. *Crit. Rev. Microbiol.* **42**, 94–105 (2016)
42. Rizwan M., Fatima N., Alvi A.: Epidemiology and Pattern of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: Scenario from Saudi Arabia. *Saudi. J. Gastroenterol.* **20**, 212–218 (2014)
43. Roesler B.M., Elizabeth M.A., Rabelo-Gonçalves, Zeitune J.M.R.: Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* **7**, 9–17 (2014)
44. Romero C., Medina E., Vargas J., Brenes M., De Castro A.: *In vitro* activity of olive oil polyphenols against *Helicobacter pylori*. *J. Agricultural Food Chem.* **55**, 680–686 (2007)
45. Safavi M., Shams-Ardakani M., Foroumadi A.: Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharm. Biol.* **53**, 939–960 (2015)
46. Scaccianoce G., Hassan C., Panarese A., Pigionica D., Morini S., Zullo A.: *Helicobacter pylori* eradication with either seven-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can. J. Gastroenterol.* **20**, 113–117 (2006)
47. Sekiguchi H., Washida K., Murakami A.: Suppressive Effects of Selected Food Phytochemicals on CD74 Expression in NCI-N87 Gastric Carcinoma Cells. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **43**, 109–117 (2008)
48. Seyyedmajidi M., Ahmadi A., Hajiebrahimi S., Seyyedmajidi S., Rajabikashani M., Firoozabadi M., Vafaeimanesh J.: Addition of cranberry to proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J. Res. Pharm. Pract.* **5**, 248–251 (2016)
49. Stoicov C., Saffari R., Houghto J.: Green tea inhibits *Helicobacter growth in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **33**, 473–478 (2009)
50. Takeda K., Utsunomiya H., Kakiuchi S., Okuno Y., Oda K., Inada K., Tsutsumi Y., Tanaka T., Kakudo K.: Citrus Auraptene Reduces *Helicobacter pylori* Colonization of Glandular Stomach Lesions in Mongolian Gerbils. *J. Oleo Sci.* **56**, 253–260 (2007)
51. Takeuchi H., Trang V.T., Morimoto N., Nishida Y., Matsuura Y., Sugiura T.: Natural products and food components with anti-*Helicobacter pylori* activities. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8971–8978 (2014)
52. Testerman T.L., Morris J.: Beyond the stomach: An update view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J. Gastroenterol.* **20**, 12781–12808 (2014)
53. Turpie A.G.G., Runcie J., Thomson T.J.: Clinical trial of deglycyrrhizinized licquorice in gastric ulcer. *Gut*, **10**, 299–302 (1969)
54. Urban J.: *Helicobacter pylori* – charakterystyka i patogenność. *Dent. Med. Probl.* **47**, 482–486 (2010)
55. Vitor J.M.B., Vale F.F.: Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol. Med. Mic.* **63**, 153–164 (2011)
56. Wang Y.C.: Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World J. Gastroenterol.* **20**, 10368–10382 (2014)
57. Xiao S.D., Shi T.: Is cranberry juice effective in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection of mice? *Chin. J. Dig. Dis.* **4**, 136–139 (2003)
58. Xu C., Ruan X.M., Li H.S., Guo B.X., Ren X.D., Shuang J.L., Zhang Z.: Anti-adhesive effect of an acidic polysaccharide from *Aloe vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger on the binding of *Helicobacter pylori* to the MKN-45 cell line. *J. Pharm. Pharmacol.* **62**, 1753–1759 (2010)
59. Yanagawa Y., Yamamoto Y., Hara Y., Schimamura T.: A combination effect of epigallocatechin gallate, a major compound of green tea catechins, with antibiotics on *Helicobacter pylori* growth *in vitro*. *Curr. Microbiol.* **47**, 244–249 (2003)
60. Yanaka A.: Sulforaphane enhances protection and repair of gastric mucosa against oxidative stress *in vitro*, and demonstrates anti-inflammatory effects on *Helicobacter pylori* infected gastric mucosae in mice and human subjects. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1532–1540 (2011)
61. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H.: Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **47**, 868–876 (2018)
62. Zardast M., Namakin K., Esmaelian Kaho J., Hashemi S.S.: Assessment of antibacterial effect of garlic in patients infected with *Helicobacter pylori* using urease breath test. *Avicenna J. Phytomed.* **6**, 495–501 (2016)