

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15

Кисломолочные продукты и постбиотики

А.И. Хавкин^{1,2}, Т.А. Ковтун³¹ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», Москва, Россия²Институт Вельтищева, Москва, Россия³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Желудочно-кишечный тракт — сложнейшая, многофункциональная система, где локализуются иммунные, эндокринные, нервные клетки, влияющие на функционирование организма, и обитают более 100 трлн микроорганизмов, образующих в совокупности экстракорпоральный орган, условно названный «кишечная микробиота». Доказано, что сбалансированное микробное сообщество способствует обеспечению безопасности организма. В этом контексте особое внимание привлекают стратегии, направленные на поддержание микробиоты в состоянии эубиоза. Важнейшая среди них — адекватный рацион питания, обеспечивающий организм полноценными нутриентами. Большой интерес представляют обогащенные продукты детского питания, поскольку детский организм наиболее восприимчив к позитивному действию факторов питания. Использование в детском питании кисломолочных продуктов, обогащенных пребиотиками, пробиотиками и, как результат метаболизма пробиотических микроорганизмов, постбиотиками, представляется крайне перспективной лечебно-профилактической стратегией в клинической педиатрии.

В настоящем обзоре подробно рассмотрены многочисленные аспекты взаимодействия продуктов метаболизма и компонентов микробиоты с иммунной системой, их влияние на организм в целом. Представлены результаты собственных исследований влияния обогащенных кисломолочных продуктов, включенных в рацион ребенка, на состояние его здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, микробиом, иммунная система, пробиотики, постбиотики, нутрицевтики.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хавкин А.И., Ковтун Т.А. Кисломолочные продукты и постбиотики. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):417–424. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15.

Fermented dairy products and postbiotics

A.I. Khavkin^{1,2}, T.A. Kovtun³¹Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation²Veltishchev Institute, Moscow, Russian Federation³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The gastrointestinal tract (GIT) is a complex, multifunctional system where immune, endocrine, and nerve cells affecting the body functioning are localized. There live more than 100 trillion microorganisms forming an extracorporeal organ collectively called the intestinal microbiota. It has been proven that a balanced microbial community contributes to the body safety. In this context, special attention is paid to the tactics aimed at maintaining the microbiota in an eubiotic state. The most important among them is an adequate nutrition that provides the body with wholesome nutrients. Enriched baby food products are of great interest, since the child's body is most susceptible to the positive effects of nutritional factors. The use of fermented milk products enriched with prebiotics, probiotics and postbiotics (as a result of the probiotic microorganisms metabolism) in children's nutrition seems to be an extremely promising therapeutic and preventive tactics in clinical pediatrics. This article analyzes numerous aspects concerning the interaction of metabolic products and microbiota components with the immune system, as well as their effect on the body as a whole. The article also presents the results of our studies on the effect of enriched fermented milk products included in the child's nutrition on his health.

KEYWORDS: microbiota, microbiome, immune system, probiotics, postbiotics, nutraceuticals.

FOR CITATION: Khavkin A.I., Kovtun T.A. Fermented dairy products and postbiotics. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):417–424 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота человека, рассматриваемая сегодня как «экстракорпоральный орган», представляет собой сложное сообщество многочисленных микроорганизмов (бактерий, дрожжей, грибов, архей, простейших, вирусов), обитающих преимущественно на коже и слизистых оболочках, и образует вместе с организмом экосистему [1, 2]. Микробиота кишечника играет важнейшую роль в метаболизме, им-

мунной толерантности и усвоении питательных веществ как внутри, так и вне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дисбаланс микробиоты, вызванный питанием, применением лекарственных средств и инфекциями, может нарушить достаточно хрупкое равновесие (эубиоз) в системе «микроорганизм — макроорганизм» и способствовать развитию качественно-количественных нарушений композиции микробиоты, условно обозначаемых как дисбиоз [3, 4]. В свою

очередь, дисбиоз может быть частью патологического процесса как заболеваний органов пищеварения (неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, целиакия, рак), так и заболеваний других органов и систем (ожирение, atopические и аутоиммунные заболевания, аутизм, системный склероз) [4, 5].

Основными стратегиями восстановления баланса микробиоты является использование различных диет и специализированных продуктов питания, антибиотиков, пре- и пробиотиков [6]. В настоящее время нельзя отрицать целесообразность применения пробиотиков, в том числе таргетной пробиотической терапии, однако все больше данных свидетельствует о том, что использование живых организмов, а именно пробиотиков, может привести к появлению вирулентных штаммов и развитию антибиотикорезистентности с течением времени [6]. Именно поэтому возникла необходимость поиска более безопасных и не менее эффективных средств, модулирующих микробиоту кишечника. Одним из весьма перспективных направлений поиска служит изучение бактериальных продуктов и компонентов пробиотиков — постбиотиков [7].

В настоящем обзоре мы попытались обобщить доступные данные литературы о возможных механизмах действия постбиотиков и их применении в клинической практике. Для этого проведен поиск оригинальных статей, обзоров, метаанализов и описания клинических наблюдений в базах данных PubMed/Medline по следующим ключевым словам: микробиом, микробиота кишечника, пребиотики, пробиотики, синбиотики, метабиотики, постбиотики — с последующим анализом в соответствии с рекомендациями PRISMA [8].

СОСТАВ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

В ЖКТ человека обитают более 10^{12} микроорганизмов общей массой 0,2–0,5 кг, среди которых подавляющее большинство — бактерии [3]. В то же время число вирусов, входящих в состав микробиоты, неизвестно.

Прокариоты подразделяют на филы, классы, порядки, семейства, роды и виды [9]. Основными филами являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (*Actinomycetota*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*. При этом на долю двух фил — *Firmicutes* и *Bacteroidetes* — приходится почти 90% всей микробиоты кишечника. *Firmicutes* включают более 200 различных родов (например, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus* и *Clostridium*), а *Bacteroidetes* — два наиболее многочисленных рода (*Bacteroides* и *Prevotella*) [1, 9]. Весь совокупный геном кишечной микробиоты называется «микробиомом», он примерно в 150 раз превышает геном человеческой клетки [1].

Примерно 10% от общего числа колонизирующих ЖКТ бактерий у конкретного индивидуума, будучи «функциональным ядром» микробиоты, составляют динамический «микробный отпечаток». При этом старение, тот или иной рацион питания, применение антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков могут приводить к его изменению [10]. Показано, что микробное «ядро» включает 66 видов микроорганизмов и сохраняется более чем у 50% населения [11]. Эти данные базируются на новых метагеномных технологиях, открывших путь к определению меж-

и интраиндивидуальной вариабельности микробиоты кишечника [10].

Микробиота кишечника не является чем-то статичным, и при ее оценке необходим динамический подход. После рождения внутрикишечная жизнь начинается с ограниченного и нестабильного состава микроорганизмов, который эволюционирует и адаптируется к изменениям окружающей среды в течение всей жизни [12–14]. Как экстракорпоральный полифункциональный орган, микробиота оказывает огромное влияние на всасывание и ферментацию нутриентов, кишечную проницаемость, метаболизм хозяина (например, всасывание и переработку углеводов, гниение белков, образование желчных кислот, чувствительность к инсулину), а также модулирует кишечный и системный иммунитет. Это имеет решающее значение для поддержания толерантности к антигенам и сдерживания экспансии патогенов [15].

Таким образом, все вышесказанное обуславливает интерес к средствам и новым стратегиям восстановления композиции микробиоты кишечника [3, 16].

ПРЕБИОТИКИ, ПРОБИОТИКИ И СИНБИОТИКИ

Пребиотики — компоненты пищи, благотворно влияющие на микробиоту кишечника. Основными пребиотиками, оказывающими значительное влияние на микробиоту кишечника, являются олигосахариды человеческого молока, лактулоза, фруктоолигосахариды, инулин [17]. Пребиотики широко используют в производстве функциональных продуктов питания и в качестве дополнительного лечения дисбиоза [17]. Их часто назначают вместе с пробиотиками — живыми микроорганизмами, например бактериями, дрожжами, благотворно влияющими на здоровье человека [16]. По сравнению с пребиотиками данные об эффективности пробиотиков и зависимости «доза-штамм-эффект» более надежны. Препараты, сочетающие пре- и пробиотики, — синбиотики — обладают высокой эффективностью [18]. Однако, как уже было отмечено выше, использование пробиотиков потенциально опасно, поскольку может способствовать развитию устойчивости к антибиотикам, а также росту и селекции вирулентных для человека штаммов [18].

ПОСТБИОТИКИ

Постбиотики — полезные вещества, образующиеся в результате метаболизма микробиоты и оказывающие благотворное влияние как на саму микробиоту, так и на организм хозяина [7, 19].

До настоящего времени ведется дискуссия о том, достаточно ли точно это определение. Например, K. Tsilingiri et al. [20] считают постбиотиком любое вещество, выделяемое микроорганизмом или образующееся в результате его метаболической активности, которое оказывает благоприятное (прямое или косвенное) воздействие на хозяина. S. Salminen et al. [19] утверждают, что понятие «постбиотик» включает в себя инактивированные микроорганизмы, благотворно влияющие на здоровье хозяина, однако это определение отвергнуто научным сообществом [21].

Таким образом, к постбиотикам можно отнести все вещества бактериального или грибкового происхождения, оказывающие благоприятное воздействие на организм хозяина и не соответствующие критериям, предъявляемым к пробиотикам и пребиотикам [21].

Основные представители постбиотиков — бесклеточные супернатанты, экзополисахариды, ферменты, фрагменты клеточных стенок, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), бактериальные лизаты (БЛ) и метаболиты микробиоты кишечника.

СУПЕРНАТАНТЫ

Бесклеточные супернатанты состоят из активных метаболитов, вырабатываемых бактериями и дрожжами в окружающее пространство. Они могут быть получены непосредственно из клеточных культур после инкубационного периода и последующего центрифугирования и удаления микробов. Далее надосадочную жидкость фильтруют для обеспечения стерильности.

Супернатанты от разных микроорганизмов обладают и различными функциями. Например, супернатанты *Lactobacilli acidophilus* и *Lactobacilli casei* обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием [9]. Кроме того, супернатанты, полученные из культур *L. casei* и *Lactobacilli rhamnosus GG*, предотвращают инвазию раковых клеток в толстую кишку и снижают степень окислительного стресса *in vivo* [22, 23].

Недавно было показано, что супернатанты, полученные от представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, также обладают антибактериальной активностью, предотвращая инвазию *E. coli* в энтероциты *in vitro* путем ингибирования адгезии патогенов, укрепления клеточного барьера и повышения экспрессии защитных генов [24]. Супернатанты *Lactobacilli plantarum* оказывают трофическое действие на кишечный барьер, улучшая процессы всасывания в кишечнике и снижая количество кишечных патогенов [25].

Супернатанты *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardii* способны восстанавливать нарушенную стресс-индуцированную перистальтику кишечника [26]. Также супернатанты *S. boulardii* обладают противовоспалительной и антиоксидантной активностью, улучшают заживление дефектов слизистой, участвуют в восстановлении кишечного барьера [7, 27].

Экзополисахариды

Экзополисахариды — биополимеры, которые микроорганизмы продуцируют и выделяют за пределы клеточной стенки. Строго говоря, экзополисахариды не новые постбиотики, поскольку используются в пищевой промышленности в качестве стабилизирующих, эмульгирующих и водосвязывающих агентов [28]. Однако экзополисахариды обладают иммуномодулирующими свойствами за счет взаимодействия с дендритными клетками (ДК) и макрофагами, что приводит к усилению пролиферации Т- и НК-лимфоцитов [29]. Например, экзополисахарид, полученный из *L. casei*, может быть использован в качестве адъюванта для повышения эффективности противоящурной вакцины [30].

Антиоксидантный потенциал экзополисахарида, полученного из *Lactobacilli helveticus*, а именно урановой кислоты, содержащейся также в зеленом чае, связан с ее железосвязывающими свойствами [31]. Среди разнообразных свойств экзополисахаридов можно отметить ингибирование всасывания холестерина [32]. На животной модели показано, что при употреблении кефирана — экзополисахарида, продуцируемого *Lactobacilli kefiranofaciens*, — замедляется развитие атеросклероза [33].

Другой класс экзополисахаридов — β -глюканы способны усиливать клеточно опосредованный иммунный ответ против бактерий, вирусов, паразитов и раковых клеток [34, 35]. Интересно, что β -глюканы могут также усиливать действие пробиотиков за счет облегчения адгезии лактобактерий к стенке кишечника [36]. Кроме того, они повышают биодоступность и всасывание каротиноидов в ЖКТ [37]. Наконец, точечное применение β -глюканов может способствовать лучшему заживлению ран при atopическом дерматите и предотвращать его рецидивы [38].

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И ГИДРОЛАЗЫ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ

Антиоксидантные ферменты (а именно глутатионпероксидаза (ГП), пероксидаза (ПДМ), каталаза и НАДФ-оксидаза) играют важнейшую роль в выживании микроорганизмов. У *Lactobacilli fermentum* и *L. plantarum* обнаружено высокое содержание ГП [39], обладающей сильным антиоксидантным действием *in vitro* [39–41]. Интересно, что генетически модифицированные штаммы *Lactobacilli*, синтезирующие ПДМ и каталазу, продемонстрировали способность облегчать симптомы у экспериментальной модели с болезнью Крона в отличие от штаммов «дикого» типа [42].

Конъюгированные желчные соли избирательно регулируют состав микробиоты в целом и лактобацилл в частности [43]. Например, некоторые лактобациллы обеспечивают защиту от *Giardia lamblia*, что подтверждается данными *in vitro* и *in vivo*. В частности, гидролазы желчных солей штаммов *L. johnsonii* и *L. gasseri* CNCM I-4884 способны генерировать деконъюгированные желчные соли, токсичные для паразита [44]. Таким образом, эти гидролазы могут иметь значение для борьбы с этим паразитом.

КОМПОНЕНТЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Части клеточной стенки бактерий способны вызывать специфический иммунный ответ. Один из известных компонентов стенки — бактериальная липотейхоевая кислота (ЛТК) грамположительных бактерий. Ее иммуномодулирующий эффект сложен: по одним данным, она снижает продукцию интерлейкина (ИЛ) 12 и индуцирует выработку иммуномодулирующих цитокинов, по другим — поддерживает воспаление, повреждая ткани кишечника [45–47].

Наиболее часто ЛТК применяют в косметологии: местное действие приводит к высвобождению противоинфекционных пептидов (например, β -дефенсина и кателицидина) и усиливает их действие [48]. Кроме того, лактобациллы и бифидобактерии продуцируют значительное количество ЛТК, которая стимулирует реакцию тучных клеток кожи против бактериальных и вирусных инфекций [49]. Кроме того, ЛТК обладает и антионкогенным эффектом благодаря как прямому воздействию на иммунокомпетентные клетки, так и за счет эпигенетического влияния [50, 51].

КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В процессе ферментации растительных полисахаридов микробиотой кишечника образуются КЦЖК. К ним относят уксусную, пропионовую и масляную кислоты, а также соответствующие соли жирных кислот.

Бутират — важнейший источник энергии и трофический агент для энтероцитов. Кроме того, бутират проявляет иммуносупрессивные свойства и вызывает пищевую толерантность. Этот эффект обусловлен его способностью по-

вышать экспрессию некоторых иммуносупрессивных цитокинов — интерферонов первого типа, ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β [52]. Более того, ректальное введение бутирата приводит к значительному уменьшению воспаления толстой кишки у пациентов с язвенным колитом по сравнению с плацебо [53]. Колонизация кишечника *Roseburia intestinalis*, одной из основных бактерий — продуцентов бутирата в кишечнике, способна блокировать атерогенез у мышей [54].

Короткоцепочечные жирные кислоты могут способствовать накоплению энергии через стимуляцию рецепторов, связанных с G-белками, и секрецию глюкагоноподобного пептида 1. Действительно, повышение уровня ацетата в сыворотке крови и кале ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и соответствующим снижением отложения жира *in vivo* [55]. Более того, ацетат регулирует потребление пищи за счет снижения аппетита [56]. Диета, богатая полисахаридами с последующей продукцией ацетата, значительно повышала устойчивость к инфекции *E. coli* O157:H7 в мышинной модели [57].

Пропионат — один из основных субстратов глюконеогенеза в печени, он обладает «статиноподобным» действием за счет ингибирования синтеза холестерина, а *in vivo* проявляет противовоспалительную активность, сравнимую с бутиратом [58, 59].

Соотношение КЦЖК имеет большое значение для поддержания гомеостаза холестерина. Кроме того, применение КЦЖК способствовало облегчению симптомов рассеянного склероза на животной модели, что открывает перспективы их терапевтического и профилактического использования [60].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ

При химической и/или механической деградации грамположительных и грамотрицательных бактерий получают БЛ. Их безопасное клиническое использование стало общепринятой практикой в педиатрии и терапии [61]. Обоснование их использования для профилактики вирусных и бактериальных инфекций связано с концепцией «оси кишечника — легкие», основанной на взаимодействии энтеральной системы (в частности, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника — GALT) и иммунной системы дыхательных путей [62]. В ряде механистических исследований показано, что перорально введенные лиофилизированные БЛ достигают Пейеровых бляшек в тонком кишечнике, стимулируют ДК и активируют Т- и В-лимфоциты [61], которые мигрируют в слизистую оболочку дыхательных путей. Это приводит к стимуляции системы врожденного иммунитета и секреции иммуноглобулина А [63].

Таким образом, экстремальную «гигиену» можно обойти с помощью БЛ, поскольку их использование позволяет имитировать присутствие бактерий для стимуляции иммунной системы без вредных последствий их реального присутствия. Можно предположить, что они работают как «мягкая поливалентная вакцина». Так, метаанализ, включавший результаты обследования почти 5 тыс. детей, показал значительное снижение частоты инфекций дыхательных путей у пациентов, получавших БЛ, по сравнению с контрольной группой [64]. Другой систематический обзор показал, что БЛ в качестве дополнительного лечения эффективны как средство, уменьшающее количество эпизодов затрудненного дыхания и частоту обострений астмы у детей [65–67].

МЕТАБОЛИТЫ

К метаболитам относят разнообразные молекулы, продуцируемые бактериями: витамины, фенольные метаболиты, ароматические аминокислоты. Они обладают высокой биодоступностью, антиоксидантным и сигнальным действием и играют важнейшую роль во взаимодействии между микро- и макроорганизмом.

Фолаты, продуцируемые кишечными бактериями, обладают амбивалентным эффектом. С одной стороны, в группе пациентов, получавших фолаты, риск инсульта оказался ниже по сравнению с контрольной группой [68]. С другой стороны, добавка или гиперпродукция фолатов может ускорять канцерогенез у лиц группы риска и пациентов с колоректальным раком. Таким образом, с клинической точки зрения применение этого постбиотика может демонстрировать «U-образную связь» с состояниями здоровья или болезни [69].

Витамин В₁₂, как и другие витамины группы В, необходимые для нормального функционирования организма, кишечные бактерии синтезируют *de novo* [70]. Так, добавление *L. acidophilus* в йогурт ассоциируется с увеличением синтеза витамина В₁₂ и, что более важно, снижением распространенности анемии [71].

Витамин К поддерживает нормальную свертываемость крови, причем существуют различные изоформы, обладающие различной антигеморрагической активностью. Некоторые формы витамина К₂, а именно менахиноны (МК), содержатся в сыре и твороге. МК вырабатываются некоторыми родами кишечной микробиоты, поскольку большинство кишечных анаэробных и аэробных грамположительных бактерий используют МК в электронно-транспортной цепи. К бактериям, продуцирующим МК, относятся: *Eubacterium lentum*, продуцирующая МК-6; *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* и ssp. *cremoris*, продуцирующие в основном МК-8 и МК-9; *Bacteroides fragilis*, продуцирующая МК-10, МК-11 и МК-12 [72]. Наконец, витаминная форма К₂, продуцируемая также *L. casei*, показала антиканцерогенные свойства [73].

Кишечная микробиота участвует в синтезе и метаболизме ароматических аминокислот, воздействие которых может привести к развитию ряда патологических состояний [74]. Так, исследования индоксилсульфата, синтезированного микробиотой, показали, что он способствует прогрессированию хронической болезни почек [75].

Таким образом, активное участие микробиоты в обменных процессах влияет на организм хозяина в целом. Данные о различных метаболических фенотипах позволяют говорить о том, что понимание взаимодействия компонентов рациона и микробиоты может стать одной из основ построения «персонализированного рациона питания» как лечебно-профилактической стратегии [76, 77].

Диетические полифенолы активно метаболизируются микробиотой кишечника. К постбиотикам, получаемым из пищевых полифенолов, относятся уролитин А (УА), эквол и 8-прениларингенин. Мыши, получавшие УА в течение 10 нед., потеряли на 23,5% больше веса по сравнению с контрольной группой вследствие снижения инсулинорезистентности [78, 79]. У женщин среднего возраста, получавших эквол в течение года, значительно повысилась эластичность сонных артерий и улучшился холестеринный профиль, а у женщин постменопаузального возраста увеличилась минеральная плотность костной ткани [80, 81].

Биоактивные пептиды (БАП) — олигопептиды, состоящие из 2–20 аминокислот. Их получают из белков пищевых продуктов (молоко, яйцо, рыба, рис, соя, горох, хлорелла, спирулина, устрицы, мидии). БАП обладают преимущественно иммуномодулирующей и антионкогенной активностью [82]. Эти пептиды могут быть получены при ферментативном гидролизе *in vitro*, использовании эндогенных ферментов и микробной ферментации. В последнем случае протеазы синтезируются в основном лактобациллами. К наиболее клинически значимым БАП можно отнести пептиды молочного происхождения. Они обладают комплексной иммуномодулирующей активностью через регуляцию цитокинов, что приводит к ослаблению аллергических реакций *in vitro* и *in vivo* [83, 84].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТБИОТИКОВ

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Одна из КЦЖК — пропионат способен повышать активность T_{reg} [85]. Супернатант и фрагменты клеточной стенки из культуры *Bacillus coagulans* также способствуют развитию Th2-зависимого иммунного ответа [86]. Кроме того, супернатант из культуры *Bifidobacterium breve* способен ограничивать Th1-опосредованный и усиливать Th2-опосредованный иммунный ответ [87, 88]. Эти эффекты часто наблюдаются при атопических заболеваниях [88].

Пропионат способен избирательно индуцировать апоптоз в клетках при раке желудка [89]. КЦЖК могут модулировать экспрессию онко- и супрессорных генов путем эпигенетических модификаций: супернатант *L. rhamnosus* GG повышает экспрессию гена *ZO-1* и снижает экспрессию гена *MMP-9*, способствующего проникновению раковых клеток [7].

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Некоторые постбиотики могут конкурентно связываться с рецепторами патогенных бактерий, способны изменять экспрессию генов хозяина и модулировать компоненты окружающей среды, эффективно предотвращать ротавирусную диарею [90, 91]. В группе детей в возрасте 12–48 мес. ежедневный прием постбиотика *L. paracasei* приводил к снижению частоты диареи [92], острого гастроэнтерита, фарингита, ларингита и трахеита [93].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ

Функциональные продукты питания (ФП) — пищевые компоненты, обладающие ярко выраженной пищевой ценностью и другими полезными для здоровья эффектами. Постбиотики и пробиотики уже входят в состав ФП. Одним из основных преимуществ обогащения ФП постбиотиками является приобретение ими иммуностимулирующих свойств. Кроме того, в настоящее время постбиотики, образуемые *B. breve* и *Streptococcus thermophilus*, используют при производстве модифицированного молока с целью снижения частоты развития пищевой непереносимости и/или респираторной аллергии в первые месяцы жизни детей [94].

Пример про- и постбиотических продуктов — кисломолочные продукты детского питания с доказанной эффективностью, как средства профилактики ряда патологий в этой возрастной группе. Так, при изучении влияния йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного

пребиотиками, пробиотиками и, по сути, постбиотиками, было доказано, что его ежедневное употребление детьми 8–18 мес. в течение 12 нед. после перенесенной ОРВИ стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима [95, 96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом взаимозависимости рациона питания, иммунной системы и микробиоты важной задачей ближайшего будущего станет разработка стратегий, направленных на создание детских продуктов питания, обогащенных биологически активными компонентами, эффективность которых доказана как лабораторно, так и клинически. При выборе пробиотиков как для производства, так и для обогащения продуктов питания, особенно для детей раннего возраста, необходимо обращать внимание прежде всего на штаммоспецифичность и безопасность заквасочных культур, а также на качество сырья, технологические особенности изготовления, упаковки и хранения таких продуктов. Перспективна стратегия использования не только пробиотиков, но и постбиотиков, которые нередко обладают равнозначной эффективностью, однако при этом гораздо безопаснее.

Перспективна персонификация рациона питания как детей, так и взрослых с включением в него продуктов, способствующих не только профилактике, но и обладающих таргетным воздействием на ключевые звенья патогенеза тех или иных заболеваний.

Литература / References

- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
- Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J., Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(6):590–597. DOI: 10.1017/S2040174418000119.
- Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):813–819. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
- Scarpellini E., Basilio M., Rinninella E. et al. Probiotics and gut health. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(4):314–325. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02910-7.
- Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):111–128. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119.
- Daniali M., Nikfar S., Abdollahi M. Antibiotic resistance propagation through probiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(12):1207–1215. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825682.
- Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczynski M., Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189. DOI: 10.3390/nu12082189.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
- Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11(10):2574–2584. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
- Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
- Yatsunenok T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. DOI: 10.1038/nature11053.

13. Biagi E., Franceschi C., Rampelli S. et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016;26(11):1480–1485. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
14. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
15. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. DOI: 10.1038/nature11551.
16. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. DOI: 10.3390/nu11112690.
17. Li H.Y., Zhou D.D., Gan R.Y. et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. DOI: 10.3390/nu13093211.
18. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S. et al. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):179–192. DOI: 10.1007/s13679-020-00379-w.
19. Salminen S., Collado M.C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
20. Tsilingiri K., Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes*. 2013;4(1):101–107. DOI: 10.3920/BM2012.0046.
21. Aguilar-Toalá J.E., Arioli S., Behare P. et al. Postbiotics — when simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):825–826. DOI: 10.1038/s41575-021-00521-6.
22. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
23. Amaretti A., di Nunzio M., Pompei A. et al. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(2):809–817. DOI: 10.1007/s00253-012-4241-7.
24. Khodaii Z., Ghaderian S.M.H., Natanzi M.M. Probiotic Bacteria and their Supernatants Protect Enterocyte Cell Lines from Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) Invasion. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(3):183–189. DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.183.
25. Izuddin W.I., Loh T.C., Foo H.L. et al. Postbiotic *L. plantarum* RG14 improves ruminal epithelium growth, immune status and upregulates the intestinal barrier function in post-weaning lambs. *Sci Rep*. 2019;9(1):9938. DOI: 10.1038/s41598-019-46076-0.
26. West C., Stanisz A.M., Wong A., Kunze W.A. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* or *boulardii* yeasts on acute stress induced intestinal dysmotility. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10532–10544. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10532.
27. Canonici A., Siret C., Pellegrino E. et al. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal cell restitution through activation of the $\alpha 2\beta 1$ integrin collagen receptor. *PLoS One*. 2011;6(3):e18427. DOI: 10.1371/journal.pone.0018427.
28. Singh P., Saini P. Food and Health Potentials of Exopolysaccharides Derived from *Lactobacilli*. *Microbiol Res J Int*. 2017;22:1–14. DOI: 10.9734/mrji/2017/36935.
29. Makino S., Sato A., Goto A. et al. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1. *J Dairy Sci*. 2016;99(2):915–923. DOI: 10.3168/jds.2015-10376.
30. Lei X., Zhang H., Hu Z. et al. Immunostimulatory activity of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacilli* casei WXD030 strain as a novel adjuvant in vitro and in vivo. *Food Agric Immunol*. 2018;29:1086–1105. DOI: 10.1080/09540105.2018.1513994.
31. Li W., Ji J., Chen X. et al. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydr Polym*. 2014;102:351–359. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.11.053.
32. Khalil E.S., Abd Manap M.Y., Mustafa S. et al. Probiotic Properties of Exopolysaccharide-Producing *Lactobacillus* Strains Isolated from Tempoyak. *Molecules*. 2018;23(2):398. DOI: 10.3390/molecules23020398.
33. Uchida M., Ishii I., Inoue C. et al. Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):980–988. DOI: 10.5551/jat.4812.
34. Li B., Cai Y., Qi C. et al. Orally administered particulate beta-glucan modulates tumor-capturing dendritic cells and improves antitumor T-cell responses in cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5153–5164. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0820.
35. Vetvicka V., Vetvickova J. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. *Ann Transl Med*. 2015;3(2):22. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.08.
36. Garai-Ibabe G., Dueñas M.T., Irastorza A. et al. Naturally occurring 2-substituted (1,3)-beta-D-glucan producing *Lactobacillus* *suebicus* and *Pediococcus* *parvulus* strains with potential utility in the production of functional foods. *Bioresour Technol*. 2010;101(23):9254–9263. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.07.050.
37. Morifuji M., Ichikawa S., Kitade M. et al. Exopolysaccharides from milk fermented by lactic acid bacteria enhance dietary carotenoid bioavailability in humans in a randomized crossover trial and in rats. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):903–914. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa020.
38. Jesenak M., Urbancek S., Majtan J. et al. β -Glucan-based cream (containing pleuran isolated from *pleurotus ostreatus*) in supportive treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):351–354. DOI: 10.3109/09546634.2015.1117565.
39. Kullisaar T., Zilmer M., Mikelsaar M. et al. Two antioxidative *lactobacilli* strains as promising probiotics. *Int J Food Microbiol*. 2002;72(3):215–224. DOI: 10.1016/s0168-1605(01)00674-2.
40. Kim H.S., Chae H.S., Jeong S.G. et al. In vitro Antioxidative Properties of *Lactobacilli*. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2005;19:262–265. DOI: 10.5713/ajas.2006.262.
41. Izuddin W.I., Humam A.M., Loh T.C. et al. Dietary Postbiotic *Lactobacillus plantarum* Improves Serum and Ruminal Antioxidant Activity and Upregulates Hepatic Antioxidant Enzymes and Ruminal Barrier Function in Post-Weaning Lambs. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):250. DOI: 10.3390/antiox9030250.
42. LeBlanc J.G., del Carmen S., Miyoshi A. et al. Use of superoxide dismutase and catalase producing lactic acid bacteria in TNBS induced Crohn's disease in mice. *J Biotechnol*. 2011;151(3):287–293. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.11.008.
43. Moser S.A., Savage D.C. Bile salt hydrolase activity and resistance to toxicity of conjugated bile salts are unrelated properties in *lactobacilli*. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(8):3476–3480. DOI: 10.1128/AEM.67.8.3476-3480.2001.
44. Allain T., Chaouch S., Thomas M. et al. Bile Salt Hydrolase Activities: A Novel Target to Screen Anti-*Giardia* *Lactobacilli*? *Front Microbiol*. 2018;9:89. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00089.
45. Van Langevelde P., van Dissel J.T., Ravensbergen E. et al. Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: quantitative measurements and biological reactivities. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(12):3073–3078. DOI: 10.1128/AAC.42.12.3073.
46. Kaji R., Kiyoshima-Shibata J., Nagaoka M. et al. Bacterial teichoic acids reverse predominant IL-12 production induced by certain *lactobacillus* strains into predominant IL-10 production via TLR2-dependent ERK activation in macrophages. *J Immunol*. 2010;184(7):3505–3513. DOI: 10.4049/jimmunol.0901569.
47. Zadeh M., Khan M.W., Goh Y.J. et al. Induction of intestinal pro-inflammatory immune responses by lipoteichoic acid. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9:7. DOI: 10.1186/1476-9255-9-7.
48. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R13–18. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.014.
49. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol*. 2012;189(4):1551–1558. DOI: 10.4049/jimmunol.1200471.
50. Okamoto M., Ohe G., Oshikawa T. et al. Enhancement of anti-cancer immunity by a lipoteichoic-acid-related molecule isolated from a penicillin-killed group A *Streptococcus*. *Cancer Immunol Immunother*. 2001;50(8):408–416. DOI: 10.1007/s002620100207.
51. Lebeer S., Claes I.J., Vanderleyden J. Anti-inflammatory potential of probiotics: lipoteichoic acid makes a difference. *Trends Microbiol*. 2012;20(1):5–10. DOI: 10.1016/j.tim.2011.09.004.
52. Lee C., Kim B.G., Kim J.H. et al. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol*. 2017;51:47–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023.
53. Lühns H., Gerke T., Müller J.G. et al. Butyrate inhibits NF-kappa B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(4):458–466. DOI: 10.1080/003655202317316105.
54. Kasahara K., Krautkramer K.A., Org E. et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 2018;3(12):1461–1471. DOI: 10.1038/s41564-018-0272-x.

55. Aoki R., Kamikado K., Suda W. et al. A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Sci Rep.* 2017;7:43522. DOI: 10.1038/srep43522.
56. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5:3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
57. Fukuda S., Toh H., Taylor T.D. et al. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes.* 2012;3(5):449–454. DOI: 10.4161/gmic.21214.
58. Bush R.S., Milligan L.P. Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can J Anim Sci.* 1971;51:121–127. DOI: 10.4141/CJAS71-016.
59. Tedelind S., Westberg F., Kjerrulf M., Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(20):2826–2832. DOI: 10.3748/wjg.v13.i20.2826.
60. Melbye P., Olsson A., Hansen T.H. et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(3):208–219. DOI: 10.1111/ane.13045.
61. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H.; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest.* 2002;122(6):2042–2049. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
62. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D. et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):498–505. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
63. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(5):364–369. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
64. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
65. De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190175. DOI: 10.1183/16000617.0175-2019.
66. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Raus Z. et al. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):394–401. DOI: 10.1111/pai.12894.
67. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(3):300–308. DOI: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
68. Hsu C.Y., Chiu S.W., Hong K.S. et al. Folic Acid in Stroke Prevention in Countries without Mandatory Folic Acid Food Fortification: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke.* 2018;20(1):99–109. DOI: 10.5853/jos.2017.01522.
69. Kok D.E., Steegenga W.T., Smid E.J. et al. Bacterial folate biosynthesis and colorectal cancer risk: more than just a gut feeling. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(2):244–256. DOI: 10.1080/10408398.2018.1522499.
70. Vogel R.F., Pavlovic M., Ehrmann M.A. et al. Genomic analysis reveals *Lactobacillus sanfranciscensis* as stable element in traditional sourdoughs. *Microb Cell Fact.* 2011;10 Suppl 1(Suppl 1):S6. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S6.
71. Mohammad M.A., Molloy A., Scott J., Hussein L. Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *Int J Food Sci Nutr.* 2006;57(7–8):470–480. DOI: 10.1080/09637480600968735.
72. Camelo-Castillo A., Rivera-Caravaca J.M., Orenes-Piñero E. et al. Gut Microbiota and the Quality of Oral Anticoagulation in Vitamin K Antagonists Users: A Review of Potential Implications. *J Clin Med.* 2021;10(4):715. DOI: 10.3390/jcm10040715.
73. Zhang Y., Ma C., Zhao J. et al. *Lactobacillus casei* Zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin-elevated different signaling pathways. *Oncotarget.* 2017;8(15):24719–24727. DOI: 10.18632/oncotarget.15791.
74. Liu Y., Hou Y., Wang G. et al. Gut Microbial Metabolites of Aromatic Amino Acids as Signals in Host-Microbe Interplay. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(11):818–834. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.012.
75. Devlin A.S., Marcobal A., Dodd D. et al. Modulation of a Circulating Uremic Solute via Rational Genetic Manipulation of the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe.* 2016;20(6):709–715. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.021.
76. Cortés-Martín A., Selma M.V., Tomás-Barberán F.A. et al. Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health? The Postbiotics and Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900952. DOI: 10.1002/mnfr.201900952.
77. Espín J.C., González-Sarriás A., Tomás-Barberán F.A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols. *Biochem Pharmacol.* 2017;139:82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033.
78. Xia B., Shi X.C., Xie B.C. et al. Urolithin A exerts antiobesity effects through enhancing adipose tissue thermogenesis in mice. *PLoS Biol.* 2020;18(3):e3000688. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000688.
79. Andreux P.A., Blanco-Bose W., Ryu D. et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat Metab.* 2019;1(6):595–603. DOI: 10.1038/s42255-019-0073-4.
80. Yoshikata R., Myint K.Z.Y., Ohta H. Effects of Equol Supplement on Bone and Cardiovascular Parameters in Middle-Aged Japanese Women: A Prospective Observational Study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(7):701–708. DOI: 10.1089/acm.2018.0050.
81. Tousein Y., Ezaki J., Fujii Y. et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2011;18(5):563–574. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f85aa7.
82. Chalamaiah M., Yu W., Wu J. Immunomodulatory and anticancer protein hydrolysates (peptides) from food proteins: A review. *Food Chem.* 2018;245:205–222. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.10.087.
83. Korhonen H., Pihlanto A.A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J.* 2006;16:945–960. DOI: 10.1016/j.IDAIRYJ.2005.10.012.
84. Möller N.P., Scholz-Ahrens K.E., Roos N., Schrezenmeier J. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *Eur J Nutr.* 2008;47(4):171–182. DOI: 10.1007/s00394-008-0710-2.
85. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. DOI: 10.1038/nature12726.
86. Jensen G.S., Benson K.F., Carter S.G., Endres J.R. GanedenBC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunol.* 2010;11:15. DOI: 10.1186/1471-2172-11-15.
87. Hoarau C., Martin L., Faugaret D. et al. Supernatant from bifidobacterium differentially modulates transduction signaling pathways for biological functions of human dendritic cells. *PLoS One.* 2008;3(7):e2753. DOI: 10.1371/journal.pone.0002753.
88. Ménard S., Laharie D., Asensio C. et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005;230(10):749–756. DOI: 10.1177/153537020523001008.
89. Cousin F.J., Jouan-Lanhouet S., Dimanche-Boitrel M.T. et al. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS One.* 2012;7(3):e31892. DOI: 10.1371/journal.pone.0031892.
90. Salva S., Tiscornia I., Gutiérrez F. et al. *Lactobacillus rhamnosus* postbiotic-induced immunomodulation as safer alternative to the use of live bacteria. *Cytokine.* 2021;146:155631. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155631.
91. Rigo-Adrover M.D.M., Knipping K., Garssen J. et al. Prevention of Rotavirus Diarrhea in Suckling Rats by a Specific Fermented Milk Concentrate with Prebiotic Mixture. *Nutrients.* 2019;11(1):189. DOI: 10.3390/nu11010189.
92. Nocerino R., Paparo L., Terrin G. et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):118–125. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.004.
93. Malagón-Rojas J.N., Mantziari A., Salminen S., Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(2):389. DOI: 10.3390/nu12020389.
94. Morisset M., Aubert-Jacquín C., Soulaines P. et al. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):175–183. DOI: 10.1038/ejcn.2010.250.
95. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):155–165. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. 2020;65(6):155–165 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.

96. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В. и др. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии. 2019;17(1):29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V. et al. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. Pediatric Nutrition. 2019;17(1):29–37 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; главный научный сотрудник Института Вельтищева; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

Ковтун Татьяна Анатольевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, врач-педиатр группы нутритивной поддержки ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0303-6899.

Контактная информация: Хавкин Анатолий Ильич, e-mail: khavkin@nikid.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.10.2023.

Поступила после рецензирования 02.11.2023.

Принята в печать 28.11.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Anatolii I. Khavkin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the A.V. Mazurin Department of Gastroenterology and Nutrition, Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; Chief Researcher, Veltishchev Institute; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

Tatyana A. Kovtun — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Scientific Foundations of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, pediatrician of the Nutritional Support Group, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samory Mashela str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0303-6899.

Contact information: Anatoly I. Khavkin, e-mail: khavkin@nikid.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 10.10.2023.

Revised 02.11.2023.

Accepted 28.11.2023.



Кисломолочные продукты «ФрутоНяня»

- ✓ Содержат природный кальций и пробиотики¹.
- ✓ В составе только натуральные ингредиенты. Без искусственных добавок.
- ✓ Однокомпонентные вкусы, без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами².
- ✓ Фруктовые и ягодные вкусы будут способствовать расширению рациона.



¹ Вид пробиотической культуры зависит от вида кисломолочного продукта «ФрутоНяня».

² Бiotoforog «ФрутоНяня» без добавленного сахара, биолакт «ФрутоНяня» без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами «ФрутоНяня». Содержат природные сахара.

Исследование йогуртов «ФрутоНяня» проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2018 г. При регулярном употреблении детьми старше 8 месяцев. Хранение кисломолочных продуктов требует соблюдения температурного режима и условий, указанных на индивидуальной упаковке продукта. Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. BB-12[®], CHR. HANSEN BB-12[®] принадлежат Chr. Hansen (A/S). Информация для специалистов. Реклама.