

УДК 616.98+579.61+616-022.7+613.2+616-08-039.71+796.015.132+612.017.1+616.34

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ МЛАДЕНЦЕВ. ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация:

Ольга Александровна Маталыгина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме: Состояние микробного гомеостаза — важнейшее условие здоровья человека. Его формирование подвержено многим негативным влияниям внешней среды, а нарушение сопряжено с запуском патологических процессов, растянутых во времени и приводящих к формированию хронических заболеваний. Лечение кишечного дисбиоза — процесс трудоемкий и не всегда эффективный, в связи с чем приоритетность приобретают меры его профилактики, среди которых самыми физиологичными во всех возрастах являются адекватное питание и умеренная постоянно действующая физическая нагрузка.

Ключевые слова: микробиота; дисбиоз; питание; физическая нагрузка.

THE GUT MICROBIOME OF BABIES. PREVENTION OF VIOLATIONS

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary: The state of microbial homeostasis is the most important condition for human health. Its formation is subject to many negative influences of the external environment, and the violation is associated with the launch of pathological processes stretched in time and leading to the formation of chronic diseases. Treatment of intestinal dysbiosis is a time-consuming process and not always effective, in connection with which priority is given to measures for its prevention, among which the most physiological at all ages are adequate nutrition and moderate constant physical activity.

Key words: microbiota; dysbiosis; nutrition; physical activity.

Одной из трагических ошибок социальной эволюции человека является его настойчивая попытка оторваться от своего природного окружения, противопоставить себя природе. События последних лет убедительно доказали, что в этой борьбе мы проигрываем. При этом наиболее сильными нашими оппонентами оказались микроорганизмы. В краткосрочной перспективе — победа, одержанная с помощью изобретения новых и мощных форм оружия, например, антибиотиков, в долгосрочной — полное поражение с неуклонным нарастанием иммуновоспалительных заболеваний и снижением противоинфекционной защиты. Разработки новых противомикробных препаратов в последние десятилетия оказались бесперспективными в силу того, что за этот же период бактерии выработали разнообразные и очень эффективные способы защиты от них. Они способны индуцировать специфические комплексы адаптив-

ных реакций, осуществляемые на уровнях репликации, транскрипции, трансляции и ферментативной активности, и имеют неограниченные возможности для сохранения популяционного потенциала при последующем отборе резистентных форм [1].

Под действием экологического прессинга в микромире происходят поистине драматические для человека изменения. Это и перегруппировка микробиологического ландшафта со значительным увеличением представительства вирусной инфекции, и негативные изменения морфологии симбионтных бактерий, в результате чего резко уменьшаются их саногенетические возможности.

Осознание этой ситуации пришло, и «работа над ошибками» началась. Важным «фронтом работ» стала микробиота кишечника.

Микробиота — это постоянно действующий фактор, работающий как на здоровье, так и против

него, при этом сосуществующие с нами кишечные микроорганизмы — не просто «безбилетные пассажиры» нашего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), они составляют сложный «суперорган», не уступающий любому другому жизненно важному органу, и фактически управляют многими ключевыми процессами жизнедеятельности [2]. Представляя собой огромное сообщество клеток, микробиота является своего рода «генетическим банком». В рамках проекта MetaHIT, посвященного изучению кишечного метагенома, при использовании передовых технологий секвенирования ДНК определено, что суммарное количество генов кишечного микробиома в 150 раз превышает количество генов человека, способных кодировать более 3200 уникальных химических реакций [3, 4]. Функция обмена генетическим материалом с клетками человека дает возможность микроорганизмам приобретать рецепторы, присущие клеткам человека, что делает их «своими» для иммунной системы, и влиять на экспрессию генов макроорганизма.

Микробиота кишечника взрослого человека состоит в основном из *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [5]. В условиях микробного гомеостаза они приносят организму большую пользу. Диапазон возможностей полезной микрофлоры очень широк, хорошо изучен и подробно описан как в зарубежной, так и отечественной литературе [6–8].

Ключевыми возможностями являются следующие:

1. Колонизационная резистентность обеспечивает защиту от патогенной микрофлоры, предотвращая образование биопленок условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Для реализации этой функции используется конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, выработка органических кислот, перекиси водорода, бактериоцинов (экзотоксинов, обладающих антимикробной активностью, направленной против клеток-конкурентов) и некоторые другие механизмы.

2. Пищеварительная функция. Анаэробное пищеварение обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, не утилизированных в тонкой кишке. Микроорганизмы, для которых белок является основным питательным субстратом (*Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Megasphaera elsdenii* и *Selenomonas ruminantium*), активно участвуют в протеолизе, влияют на доступность и профиль аминокислот [9]. В частности, увеличение количества определенных видов *Prevotella* положительно сказывается на метаболизме таких аминокислот, как лизин, аланин, аспартат и глутамат, d-глутамин и d-глутамат. Некоторые виды бактерий, такие как

Streptococcus bovis, *Selenomonas ruminantium* и *Prevotella bryantii*, участвуют в биосинтезе аминокислот *de novo* [10].

Часть пищевых веществ может метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Микробиота также снабжает хозяина метаболическими предшественниками и биологически активными молекулами, которые не присутствуют в основном в рационе.

3. Синтетическая функция. Важная роль микробиоты заключается в синтезе девяти витаминов (группы В и К), которые организм должен получать из двух источников — из пищи или из пула продуктов жизнедеятельности микрофлоры [11]. Особенно активны в этом процессе *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus reuteri*. Важной частью этой функции является возможность синтезировать гормоны и биологически активные вещества, влияющие на физиологию внутренних органов и нервной системы.

4. Детоксикационная. Нормальная микрофлора способна кодировать широкий спектр ферментов, необходимых для биотрансформации ксенобиотиков, нитратов, лекарственных препаратов, предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов [12]. Облигатная микробиота обладает возможностью уменьшать синтез гистамина и тормозить декарбоксилирование гистидина.

5. Энергетическая функция. КЦЖК, производимые кишечной микрофлорой, могут покрывать до 10% от общей дневной потребности в энергии и до 90% энергии, необходимой колоноцитам и энтероцитам [13].

6. Важнейшей функцией микробиоты является влияние на метаболический гомеостаз и работу таких метаболически активных органов, как жировая ткань, мышцы и печень. Эта функция осуществляется в перекрестном диалоге с иммунной системой и играет ключевую роль в поддержании «метаболического здоровья» и адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды и питания на протяжении всей жизни человека [14]. Здоровая микробиота кишечника может модулировать метаболизм хозяина также эпигенетической регуляцией [15].

7. В современных реалиях наиболее востребованной функцией кишечной микробиоты является иммуномодулирующая. Иммунная система человека и микробиота связаны неразрывно. Именно микроорганизмы (цианобактерии) с помощью своих поверхностных структур (липополисахаридов), заселив 2 миллиарда лет тому назад мировой океан в виде сине-зеленых водорослей, положили эволюционное

начало врожденному иммунитету в виде формирования его ключевого рецептора (TLR4-рецептора). В 1998 году Брюс А. Бойтлер открыл, что TLR4-рецептор обладает эволюционно выработанной специализацией распознавания Гр(–) бактерий.

Взаимодействие иммунитета и микроорганизмов происходит в течение всей жизни человека, но особое значение оно имеет в первом полугодии жизни ребенка, когда происходит перегруппировка субпопуляций лимфоцитов. В результате влияния элементов клеточной стенки бактерий нормального микробиома кишечника на процессы их дифференцировки субпопуляция Th1-лимфоцитов (противоинфекционный иммунный ответ) начинает превалировать над Th2-лимфоцитами (поддерживают аллергические реакции), что снижает вероятность развития атопических состояний и способствует адекватному противостоянию инфекционным агентам. Состояние дисбиоза способствует значимому смещению в сторону Th1 и создает условия для формирования воспаления, которое может быть вовлечено в широкий круг острых и хронических заболеваний [16]. Одновременно происходит увеличение численности регуляторных Th3-лимфоцитов, контролирующих развитие оральной пищевой и микробиологической толерантности. Толерантность к нормальной микробиоте кишечника является важнейшим элементом гомеостаза кишечника, требующим обширной сети регуляторных иммунных клеток и толерогенных дендритных клеток. Важнейшей стратегией, применяемой иммунной системой для поддержания этого гомеостаза, является зондирование комменсальной микробиоты через сигнальный путь TLR-MyD88 [17]. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарная активность), так и системного иммунитета, и поддерживает тонус иммунной системы за счет постоянной антигенной «тренировки». При наличии достаточного количества симбионтных бактерий на слизистых оболочках создается многослойный защитный барьер, который сдерживает экспансию вирусов [18]. Это сдерживание происходит за счет разных механизмов: с помощью вырабатываемых симбионтами нуклеолитических ферментов (ДНКазы и РНКазы), способных растворять вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса, поддержки местного иммунитета путем выработки витаминов, КЦЖК, детоксикации, защиты энтероцитов от прямого взаимодействия с белками патогенных вирусов [19].

Общий состав и разнообразие микробиоты играют важную роль в модуляции иммунного ответа при вакцинации. Анализ причинно-следственных связей между микробиологическим составом и реактивностью показал, что определенные бак-

териальные виды или их специфические компоненты являются мощными модуляторами тех звеньев гуморального или клеточного иммунитета, которые отвечают за иммуногенность вакцин [20]. Микробиота способна также выступать в качестве природного адъюванта вакцины [21]. Убедительно доказано, что дополнительный прием пробиотиков (особенно в сочетании с пребиотиками) и метабиотиков при вакцинации против гриппа увеличивает иммуногенность прививки и удлиняет серопротекторный эффект. В частности, прием пробиотиков увеличивает популяцию бифидобактерий, усиливает врожденный иммунный ответ за счет повышения активности естественных клеток-киллеров и увеличивает титры антител в сыворотке против антигена гриппа [22].

Современные аналитические технологии на основании генетических показателей позволяют охарактеризовать состав микрофлоры на любом возрастном этапе развития. В ходе исследования таксономического распределения метагеномных сиквентов от рождения по 454-й день жизни было выявлено, что такие микроорганизмы, как актинобактерии, основными представителями которых являются бифидобактерии, появляются в микрофлоре ребенка в значительном количестве только на 92-й день жизни. Энтеробактерии начинают преобладать в микрофлоре кишечника только через полтора года. При этом на индивидуальную структуру микробиома и состав кишечной микробиоты у ребенка существенно влияют характер питания, заболевания и применение антибиотиков. Согласно российским исследованиям, формирование доминантных видов микроорганизмов при колонизации кишечника ребенка происходит в течение первого года жизни. У детей раннего возраста в микробиоте толстой кишки доминируют бифидобактерии, составляя до 95% общей популяции микроорганизмов. Исследования с использованием современных методов (секвенирование генов *16S* рНК, метод «молекулярного штрихкода», полимеразной цепной реакции, MALDI-TOF масс-спектрометрии) показали постепенную смену микробного пейзажа в ходе взросления человека. В частности, установлено значимое уменьшение частоты встречаемости видов *B. bifidum* и *B. breve* с возрастом и увеличение встречаемости вида *B. adolescentis* [23].

Нарушение нормальных микробных взаимоотношений вызывает далеко идущие последствия. Повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, закономерно сопутствующая дисбиотическим изменениям, способствует попаданию в кровотока патоген-ассоциированных и микроб-ассоциированных молекулярных паттернов, прежде всего, эндотоксинов Гр(–) кишечной микрофлоры. Их особенным патологическим эффектом

является формирование низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе хронических неинфекционных заболеваний: бронхолегочных, аллергических, эндокринных, психических и других [24, 25]. С абсолютной закономерностью отмечается ассоциация дисбиоза с аллергией и ожирением [26]. В текущем моменте представляются важными наблюдения по изменению микробиома кишечника при COVID-19. Некоторые особенности дисбиоза при COVID-19 настолько характерны, что позволяют прогнозировать тяжесть заболевания. Например, рост популяций *Coprobacillus*, *Clostridium*, *Collinsella aerofaciens/tanakaei*, *S. Infantis*, *M. morganii* при снижении *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides dorei* положительно коррелирует с титром вируса SARS-CoV-2 [27]. Высокоинформативным предиктором активности вируса SARS-CoV-2 у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, является рост *Rothia* [28]. Напротив, высокое содержание бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Alistipes onderdonkii* коррелирует с благоприятным прогнозом COVID-19. Хорошим прогностическим признаком является высокое содержание некоторых видов бактероидов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides ovatus* и др.), способных подавлять экспрессию ACE2 (рецепторную точку доступа для вируса) и препятствующих проникновению вирусов в организм через кишечник [29].

Микробиота кишечника чутко реагирует на внешние и внутренние воздействия, при этом риск неблагоприятного воздействия на кишечный микробиом с последующим развитием дисбиоза в современных условиях постоянно возрастает. Кишечный дисбиоз — самая реальная причина ослабления противоинфекционной защиты и формирования аллергического заболевания. Здоровье человека в большой степени зависит от состояния микробиоты кишечника, поэтому даже в здоровом организме баланс микроорганизмов надо поддерживать всю жизнь и своевременно восстанавливать в случаях нарушений.

Разработано множество способов восстановления микрофлоры кишечника. Используется широкий набор микрoэкологических средств (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, виобиотики, включая фагобиотики, а также генно-инженерные пробиотики и метабиотики), практикуется трансплантация микробиоты толстого кишечника [30]. В то же время для детей наиболее актуальной остается профилактика дисбиоза.

В связи с тем, что пополнение микробиологической ниши ЖКТ происходит естественным путем в процессе питания, пищевая коррекция признается наиболее физиологичным способом коррекции. С первых дней жизни именно пища становится главным конфигурантом кишечной микрофлоры.

Наиболее изучено влияние белкового и жирового компонентов рационов. Чрезмерное потребление белка стимулирует увеличение количества бактерий, для которых он является основным питательным субстратом (*Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Peptostreptococcus*, *Acidaminococcus*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus* и других видов семейства *Proteobacteria*) [31]. Усиленная ферментация непереваренных белковых остатков в толстой кишке сопровождается продукцией побочных продуктов, таких как аммиак, биогенные амины, соединения индола и фенолы. Эти соединения могут формировать и усиливать кишечный воспалительный ответ [32]. Размножающиеся белокзависимые микроорганизмы подавляют бактерии, ферментирующие углеводы (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Roseburia* и *Faecalibacterium*), что неизбежно приводит к ограничению выработки КЦЖК, и как следствие — к усилению синтеза провоспалительных цитокинов [33, 34].

На богатство и разнообразие кишечной микробиоты негативно влияют диеты с высоким содержанием общего жира и насыщенных жиров [35, 36]. При переходе на высокожировую рацион выраженные качественные и количественные изменения в составе микрофлоры кишечника могут происходить в самые сжатые сроки — буквально за один день [37]. В экспериментах на мышах показано, что у животных, которых переводили на «западный» рацион, происходило увеличение числа *Firmicutes*, а именно *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum* и *Catenibacterium mitsuokai*, и уменьшение доли *Bacteroidetes* по сравнению с мышами, получавшими пищу с низким содержанием жиров и богатую полисахаридами. Параллельный генный анализ кишечного микробиома выявил, что при переключении на «западный» рацион происходят краткосрочные изменения в геноме в виде обогащения генами, кодирующими АТФ-зависимый транспортер, относящийся к фосфотрансферазной системе. Микробиом, связанный с низкожировой диетой, обогащался генами, кодирующими расщепление N-гликанов, метаболизм сфинголипидов и деградацию гликозаминогликанов благодаря увеличению численности *Bacteroidetes*. В целом избыточное содержание в пище животных жиров и белка способствует увеличению числа бактероидов, а еда с большим количеством пищевых волокон — пролиферации бутират-продуцирующих фирмикутов [38].

Влиянию на микробиоту пищевых волокон (ПВ) посвящено огромное количество исследований. Концепция ПВ имеет длинную историю и восходит еще к временам Гиппократов, который в 430 году до н.э. описал слабительный эффект пшеничных отрубей. Однако сам термин «пищевые (диетические) волокна»

был впервые введен в научный обиход Е.Н. Hipsley в 1953 году, когда под ним стали понимать «остатки растительных клеток, способные противостоять гидролизу, осуществляемому пищеварительными ферментами человека». В 2000 году Американская ассоциация химиков-зерновиков дала более широкое определение: «Пищевое волокно — это съедобные части растений или аналогичные углеводы, устойчивые к перевариванию и адсорбции в тонком кишечнике человека, полностью или частично ферментируемые в толстом кишечнике» [39]. До 1980 года клетчатка и другие неферментируемые пищеварительными органами человека углеводы рассматривались в качестве балласта в рационе питания, в связи с чем искали способы избавиться от них различными технологическими процессами переработки растительного сырья. Поворотным моментом явился выход в Великобритании (1982) руководства по высоковолокнистой диете, в котором обсуждалась польза употребления непросеянной муки зерновых при достаточном содержании в рационе овощей и фруктов. В нашей стране роль ПВ в питании и сохранении гомеостаза стала рассматриваться с позиции новой и интересной проблемы нутрициологии с 1970–1980-х годов. В эти годы академик А.М. Уголев разработал теорию адекватного питания. В 1986 году он изложил представление о пяти потоках из кишечника во внутреннюю среду организма. «Пищевые волокна, — констатировал А.М. Уголев, — необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и макроорганизма в целом» [40].

Около 25 лет назад из обширной группы веществ, объединяемых термином «пищевые волокна», выделили особый класс, обозначенный как пребиотики [41]. Пребиотики представляют собой углеводы, состоящие из двух или более молекул, соединенных между собой бета-гликозидными связями. Отсутствие в ферментной системе человека бета-гликозидаз — ферментов, расщепляющих такие связи, делает пребиотики неперевариваемыми углеводами. Они гидролизуются бактериальными ферментами исключительно сахаролитической (нормальной) микрофлорой толстой кишки, поскольку являются их основным пищевым субстратом. КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат и молочная кислота) — конечные продукты бактериальной ферментации сложных углеводов. Свойство пребиотиков избирательно стимулировать рост полезной кишечной микрофлоры, прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл, и активировать ее метаболизм с успехом используется как для профилактики, так и для лечения дисбиоза [42, 43].

Критериями, позволяющими отнести то или иное вещество к пребиотикам, являются:

- устойчивость к действию пищеварительных ферментов;
- доступность для ферментации бактериями толстой кишки;
- способность преимущественно стимулировать рост определенных штаммов бактерий в толстой кишке.

В то же время в 2017 году экспертами Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) понятие «пребиотик» было расширено. Под ним стали понимать «субстрат, который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья» и который может быть неуглеводного происхождения [44]. Таким образом, на роль пребиотиков стали претендовать разнообразные спирты, олиго- и полисахариды, ферменты, пептиды, растительные и микробные экстракты и другие соединения. Однако считается, что из пребиотиков, поступающих через ЖКТ, только лактулоза, фруктоолигосахариды (ФОС), в том числе инулин, и галактоолигосахариды (ГОС) обладают доказанным пребиотическим эффектом. Пищевые волокна традиционно выделяются в отдельную подгруппу [45].

Пребиотики — важный компонент функциональных продуктов питания. В сочетании с оптимально подобранным нутриентным составом они способствуют развитию здоровой и снижению уровня условно-патогенной микробиоты.

Ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает пребиотики из олигосахаридов материнского молока (ОГМ). Они образуются исключительно в молочных железах кормящей женщины. Их синтез осуществляется с помощью ферментов (гликозил- и фукозилтрансфераз), присутствие которых в клетках молочной железы предопределено генетически и зависит от группы крови матери. Объясняется это тем, что названные ферменты кодируются генами, ответственными за синтез групповых антигенов крови. В ОГМ входят 5 моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, фукоза и сиаловая кислота (преимущественно в форме N-ацетилнейраминовой кислоты). Терминальный участок олигосахаридов грудного молока всегда представлен лактозой. Количество разных ОГМ потенциально может исчисляться тысячами, к настоящему времени описана структура более 200 из них. Нельзя исключить, что олигосахариды в молочных железах кормящей матери выполняют те же функции, что и в кишечнике ребенка, оказывая пребиотическое действие, антиадгезивный эффект, модулирующее влияние на эпителиальные клетки протоков, препятствуя тем самым избыточному росту патогенных микроорганизмов и защищая

женщину от развития воспалительных процессов в железе [46].

Попадая в ЖКТ младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки практически в неизменном виде. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты. Небольшая часть олигосахаридов (до 1%) всасывается в системную циркуляцию и экскретируется с мочой [47]. Специфические олигосахариды, такие как 2-фукозиллактоза (2'-fucosyllactose 2-FL), 3-сиалиллактоза (3'-sialyllactose 3-SL), 6-сиалиллактоза (6'-sialyllactose 6-SL), лакто-N-тетраоза (lacto-N-tetrose, LNT), обнаруживаются не только в кишечнике детей, но и в системной циркуляции.

Бифидогенные свойства пребиотиков легли в основу концепции пребиотического обогащения искусственных продуктов детского питания.

Продукты питания, произведенные с использованием современных технологий, содержат относительно мало пребиотических компонентов, в связи с чем возникает необходимость дополнительного введения их в рацион питания. Пребиотический эффект проявляется при ежедневном употреблении более 15–25 г ГОС, из которых треть расходуется на поддержание функции ЖКТ [48].

Галактоолигосахариды — олигомеры галактозы со степенью полимеризации от 3 до 10. Они синтезируются из лактозы с использованием дрожжевых и бактериальных β -галактозидаз. ГОС, синтезированные в лабораторных условиях, не воспроизводят весь спектр эффектов ОГМ на организм ребенка, однако они способны поддерживать хорошее функциональное состояние ЖКТ и обеспечивать становление иммунной системы [49].

Такие же свойства обнаружены и у фруктанов инулинового типа. ФОС представляют собой полимеры фруктозы с одной молекулой глюкозы в конце цепи. Длина углеводной цепи ФОС может быть различной — от 2 до 35 и более. Они могут быть синтезированы из сахарозы с использованием дрожжевых или бактериальных β -фруктозидаз или получены из инулина, выделяемого из растений семейства *Compositae*, в частности из цикория.

Большинство производителей детского питания в качестве пребиотического комплекса используют в своих продуктах смесь ГОС (90%) и ФОС (10%). В 2014 году Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов рекомендовало добавление scGOS/lcFOS в детские смеси в этой пропорции в количестве 0,8 г/100 мл [50]. Их сочетанное применение в составе продуктов детского питания может способствовать улучшению трофики кишечной

стенки и ее проницаемости, положительным изменениям в составе кишечной микрофлоры, снижению частоты запоров, нормализации процессов метаболизма в просвете кишки. Комбинация ГОС/ФОС преимущественно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл, однако помимо бифидобактерий эти пребиотики могут стимулировать рост и других микроорганизмов, в частности клостридий, стрептомицетов, колинселла и др. [51].

Пребиотики способствуют улучшению выживаемости симбионтных микроорганизмов в ЖКТ. Благодаря им естественные пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды: уровню оксигенации, pH и температуре в кишечнике [52]. В то же время наилучшего поддерживающего эффекта можно добиться сочетанным обогащением продуктов пребиотиками и пробиотиками. За счет их синергизма повышается эффективность в поддержке слизистого барьера кишечника, трофике колоноцитов и энтероцитов, колонизационного потенциала, регуляции транзита по ЖКТ [53]. Достижение сбалансированной комбинации бактериоидов, фирмикотов, протеобактерий и актинобактерий обеспечивает оптимальную работу иммунитета, улучшает сопротивляемость к инфекциям, в том числе вирусным [54, 55]. В состав детских молочных формул разрешено вводить только те пробиотические бактерии, которые получили статус GRAS (признанные безопасными) Администрации по питанию и медикаментам США и Европейского агентства по безопасности питания.

Ведущими отечественными исследователями проведено обобщение экспериментальных данных по влиянию пробиотиков на различные аспекты здоровья ребенка [56, 57]. По мнению авторов, к наиболее значимым из них относятся: 1) повышение целостности эпителиального барьера; 2) модуляция сигнальных путей взаимодействия кишечной микробиоты и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления; 3) индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции IFN γ и повышающих продукцию регуляторного цитокина IL-10; 4) индукция активности Т-регуляторных клеток с повышением продукции регуляторных цитокинов лимфоцитами; 5) стимуляция IgA продукции.

Большинство исследователей и практикующих врачей вполне обоснованно считают, что лучшим вариантом пробиотических продуктов являются кисломолочные [58, 59]. Они хорошо переносятся детьми всех возрастов, прекрасно перевариваются и усваиваются, снижают риск развития запоров. Дополнительную функциональность кисломолочным формулам, предназначенным для питания детей раннего возраста, придает сбалансированность по

макро- и микроэлементам. К функциональным пробиотическими продуктам здорового питания относятся не только кисломолочные формулы, но и все современные адаптированные формулы, а также злаковые блюда (каши).

Если профилактика кишечного дисбиоза с помощью функциональных пищевых продуктов уверенно вошла в медицинскую практику, то такому эффективному способу, как физическая нагрузка, уделяется незаслуженно мало внимания. Между состоянием мышечной системы и кишечной микробиотой существует достоверная связь, которая вписывается в концепцию «мышечно-кишечная ось». Умеренная физическая активность оказывает разнонаправленное и благотворное влияние на организм и относится к естественным саногенетическим механизмам. При физической нагрузке непосредственно в скелетных мышцах включаются сигнальные пути, которые в краткосрочной перспективе увеличивают активность митохондрий и ферментов, приводящих к усилению синтеза белка и накоплению гликогена, а в долгосрочной — вызывают изменения в метаболизме в клетках [60]. Оптимальная двигательная активность также оказывает благотворное влияние на микробиоту кишечника. Выявлено, что микробиом спортсменов прямо коррелирует с высоким разнообразием и повышенным уровнем бактериальных генов, участвующих в белковом и углеводном обмене и продукции КЦЖК [61]. Исследования, проведенные на велосипедистах, показали, что у них имеется более высокая активность бактерий, метаболизирующих углеводы (к ним относятся симбионтные бактерии), чем у «неспортивных» людей. Углеводы — это основной не прямой энергетический субстрат для скелетных мышц, поэтому их хранение в виде гликогена играет большую роль как при аэробных, так и при анаэробных нагрузках. Способность накапливать углеводы в виде гликогена влияет на биогенез и функцию митохондрий, а также действует как специфический регулятор сигнального пути, участвующего в тренировке физической толерантности [62].

Мышечно-кишечная ось — дорога с двусторонним движением, поэтому со своей стороны микробиота оказывает выраженное влияние на состояние мышц и работоспособность.

В экспериментах на животных продемонстрировано влияние микробиоты на анаболические процессы. Показано, что добавление штаммов *Lactobacillus* в питание экспериментальных животных приводит к уменьшению маркеров мышечной атрофии, а добавление *Lactobacillus plantarum* — к увеличению мышечной массы и силы [63]. Полученные данные были подтверждены исследованиями на людях. Так, 13-недельное употребление пробиотиков, включающих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*,

пожилыми людьми повышало у них выносливость и мышечную силу. Аналогично этому, значительное улучшение силы захвата кисти и уменьшение уровня мышечного истощения наблюдалось при употреблении фруктоолигосахаридов и инулина [64].

Важную роль в мышечной активности играют бактерии рода *Veillonella atypica*, утилизирующие лактат. Лактат способен проникать из сыворотки в просвет кишечника, где он превращается в пропионат и, возвратясь в циркуляцию, становится дополнительным источником энергии [65]. Количество этих бактериальных родов повышается в кишечнике высокоэффективных спортсменов и влияет на повышение физической работоспособности и значительное улучшение спортивных показателей [66].

Здоровая микробиота может оказывать положительное влияние на функционирование мышечной системы через биологически активные метаболиты, в частности, КЦЖК. Благотворное влияние КЦЖК на скелетные мышцы осуществляется через их способность регулировать секрецию кишечных гормонов, улучшать чувствительность к инсулину, стимулировать усвоение глюкозы скелетными мышцами и повышать липолиз [67–69].

Бутират к тому же играет ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки клеток. Он обладает противовоспалительными свойствами: стимулирует секрецию антимикробных пептидов, активирует Treg-лимфоциты, регулирует миграцию нейтрофилов, снижает активность TLR и последующую продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет лимфоцитарную и гранулоцитарную активность [70]. Прямая связь между КЦЖК и скелетными мышцами опосредуется мышечной АМФ-киназой и отложением белков в тканях скелетных мышц. Полагают, что КЦЖК активируют АМФК, увеличивая соотношение АМФ/АТФ [71]. Основными продуцентами бутирата являются бактерии рода *Roseburia*, *Clostridia* и *Eubacteria*.

В то же время чрезмерные физические нагрузки могут не только ограничивать наращивание мышечной массы, но и приводить к ее потере и снижению работоспособности. Оказалось, что вклад в этот негативный сценарий приносят условно патогенные и патогенные кишечные микроорганизмы. Первые исследования, пролившие свет на эту связь, были проведены на профессиональных спортсменах, подверженных значительным перегрузкам. Основное участие кишечной микробиоты в этом процессе сводится к следующему. При интенсивных физических упражнениях может возникать физиологическая гипоперфузия ЖКТ [72]. Она связана с тем, что во время силовых физических упражнений норадреналин высвобождается из нервных окончаний и связывается с α -адренорецепторами симпатической нервной системы, что вызывает ва-

зokonстрикцию в органах ЖКТ при одновременном расширении сосудов в других органах — сердце, легких, мышцах и коже.

Кишечные ворсинки чрезвычайно чувствительны к ишемии. Это связано с тем, что артериальный приток осуществляется со стороны основания ворсинки, поэтому парциальное содержание кислорода снижается по направлению снизу вверх. В то же время метаболическая потребность выше на вершине ворсинки, что делает ее очень чувствительной к гипоксии. При развитии ишемии кишки апикальная часть ворсинок становится местом максимальной концентрации активных оксидантов. Снижение кровотока в кишечнике на пике нагрузок может достигать 80% [73]. В частности, было показано, что час езды на велосипеде при 70% нагрузке вызывает появление субэпителиальных пространств — морфологических коррелятов барьерной дисфункции. Они сопровождаются потерей слизистого барьера и апоптозом клеток Панета, что, по сути, является разрушением защитного слоя кишки [74, 75].

Повторяющиеся эпизоды ишемии сопровождаются существенными изменениями профиля микробиоты с расцветом условно-патогенных микроорганизмов. Повышается количество бактерий, приводящих к уменьшению дисульфидных связей в слизи и разрушению гелеобразующих полимерных белковых сетей, секретируемых бокаловидными клетками. Нарушение стабильности слизистого слоя способствует транслокации патогенов и бактериальных токсинов в кровоток, которые запускают процесс, приводящий к системному воспалительному ответу, а также усилению процессов катаболизма, ухудшающих мышечную функцию [76, 77]. Гематологическим маркером повышенной проницаемости кишечника является нарастание уровня зонулина и белка, связывающего жирные кислоты (FABP2) [78].

Активную роль в формировании системного воспаления играет эндотоксин (ЭТ) Гр(–) бактерий таких видов, как *Escherichia* / *Shigella*, *Klebsiella* и *Citrobacter* [79]. При увеличении его концентрации и проникновении в системную циркуляцию в комплексе с ЭТ-связывающим белком он достигает рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов. Сигнал передается на TLR4 и далее внутрь клетки, где инициируется серия специфических клеточных реакций, что в итоге приводит к продукции провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в воспалительном ответе [80].

Дисбактериоз нарушает баланс между pro-Th17 и противовоспалительными Treg-лимфоцитами, что приводит к потере иммунной толерантности и еще более усиливает воспаление. Доказано, что неблагоприятные сдвиги в соотношении *Firmicutes* / *Bacteroidetes* коррелируют со снижением уровня тре-

нированности и способности к максимальному поглощению кислорода (VO_{2max}) [81].

Во время чрезмерной физической работы скелетных мышц происходит перепроизводство активных форм кислорода (АФК). Генерирование АФК вызывает перекисное окисление липидов и белков, разрушение компонентов мембран мышечных клеток, что в совокупности нарушает функцию мышц.

Здоровый кишечный микробиом может способствовать снижению окислительного стресса. Некоторые штаммы бактерий обладают антиоксидантными свойствами благодаря различным механизмам. Они включают в себя экспрессию антиоксидантных ферментов, модуляцию воспаления, вызванного провоспалительными цитокинами или наличием патогенов, и регуляцию метаболизма посредством большей абсорбции антиоксидантов. Такие виды бактерий, как *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus Lactis* и *Streptococcus thermophilus*, способны повышать активность супероксиддисмутазы. Роды *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Bifidobacterium* повышают в кишечнике уровень глутатиона, который играет решающую роль в удалении гидроксильного радикала [82, 83]. D. Martatelli и соавт., исследуя спортсменов, показали, что добавки пробиотических видов *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus paracasei* повышают уровень антиоксидантов в плазме и нейтрализуют выработку АФК в ответ на высокоинтенсивные упражнения. Уже после недели интенсивных физических тренировок пробиотики приводят к повышению антиоксидантного потенциала в плазме [84].

Выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами и способностью снижать воспалительный ответ, вызванный физическим стрессом, обладают бактерии рода *Actinobacteria*, такие как *Bifidobacterium* или *Collinsella* [85]. Семейства *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* уменьшают воспаление, влияя на секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, TGF- β и триптофан-2,3-диоксигеназы, вызывая стимуляцию регуляторных клеток Treg, а также Th1, Th2 и ингибируя лимфоциты-помощники Th17 [86].

Продemonстрировано улучшение мышечной адаптации на фоне использования добавок штаммов *Streptococcus thermophilus* FP4 и *Bifidobacterium breve* BR03. Прием этих пробиотиков снижает уровень IL-6 в крови уже через 48 ч после эксцентрической тренировки, связанной с растягиванием мышц [87]. Положительное влияние на параметры воспаления и мышечные функции было достигнуто употреблением *Lactobacillus plantarum* PS128 у триатлонистов [88]. Эффективность пробиотических добавок была также продемонстрирована Таунсендом и соавт., которые показали, что 12-недельное лечение *Bacillus subtilis* DE111 снижало уровни фактора некроза опухоли

(TNF- α) без изменения других параметров воспаления [89]. Комплексный пробиотик, включающий несколько штаммов (*Lactobacillus acidophilus* CUL-60, *Lactobacillus acidophilus* CUL-21, *Bifidobacterium bifidum* CUL-20 и *Bifidobacterium animalis*) в сочетании с фруктоолигосахаридами и добавлением α -липоевой кислоты существенно снижал уровень ЭТ в крови [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние бактериального гомеостаза, прежде всего, кишечной микробиоты, является центральной проблемой здоровья. Нарушение ее нормального функционирования, даже бессимптомное, нередко становится миной замедленного действия — предтечей тяжелых заболеваний. Возвращение патологически измененной микробной экологии кишечника к норме — процесс трудоемкий, а его результат зачастую неустойчивый. В этой связи приоритетными становятся технологии профилактики дисбиоза. В педиатрической практике на первый план выдвигается пищевая коррекция с использованием функциональных продуктов питания. К эффективным, но еще не полностью оцененным физиологическим методам, относится также постоянно действующая умеренная физическая нагрузка.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ткаченко А.Г. Стрессорные ответы бактериальных клеток как механизм развития толерантности к антибиотикам (обзор). Прикладная биохимия и микробиология. 2018; 54(2): 110–33. DOI: 10.7868/S0555109918020022.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016; 65(2): 330–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Morgan X.C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. Gastroenterology. 2014; 146(6): 1437–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
- Bik E.M., Ugalde J.A., Cousins J. et al. Microbial bio-transformations in the human distal gut. Brit J Pharmacol. 2018; 175(24): 4404–14. DOI: 10.1111/bph.14085.
- Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. J Vet Intern Med. 2018; 32(1): 9–25. DOI: 10.1111/jvim.14875.
- Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2(3): 233–43. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab25811>.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020.
- Mach N., Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. J. Sport Health Sci. 2017; 6(2): 179–97. DOI: 10.1016/j.jshs.2016.05.001.
- Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. Amino Acids. 2017; 49(12): 2083–90. DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3.
- Neis E., Dejong C., Rensen S. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. Nutrients. 2015; 7(4): 2930–46. DOI: 10.3390/nu7042930.
- Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019; 6. Публикация 3–10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf> (дата обращения: 16.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575.
- Ильина Е.Н., Майорова Е.М., Манолов А.И. и др. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений. Biomedical Chemistry: Research and Methods 2021; 4(1): 1–10, e00146. DOI: 10.18097/bmcr00146.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. Gut. 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
- Zmora N., Bashardes S., Levy M., Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. Cell Metabolism. 2017; 25(3): 506–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>.
- Devaux C.A., Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. Frontiers in microbiology. 2018; 9: 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>.
- Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat. Med. 2016; 22(7): 713–22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014; 157(1): 121–41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- Sharma L., Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease—Any role of SARS-CoV-2? Microorganisms. 2020; 8(11): 1744. DOI: 10.3390/microorganisms8111744. PMID:33172188.
- Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. Virus Res. 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. PMID: 32430279.

20. Ciabattini A., Olivieri R., Lazzeri E., Medaglini D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. *Frontiers in microbiology*. 2019; 10: 1305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01305>.
21. Булгакова С.В., Романчук Н.П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 206–33. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>.
22. Hiroyasu Akatsu. Exploring the Effect of Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Strengthening Immune Activity in the Elderly. *Vaccines (Basel)*. 2021; 8, 9(2): 136. DOI: 10.3390/vaccines9020136.
23. Чаплин А.В., Бржозовский А.Г., Парфёнова Т.В. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник РАМН*. 2015; 70(4): 435–40. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
24. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med*. 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
25. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(4): 776–81. DOI: 10.1111/jgs.13310.
26. Мазурина С.А., Максимова О.В., Гервасиева В.В. Особенности микробиоты кишечника детей с аллергическими заболеваниями и различной массой тела. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(4): 202–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\):202-206](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4):202-206).
27. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID: 32442562.
28. Marotz C., Belda-Ferre P., Ali F. et al. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital built environment. *Microbiome*. 2021; 8; 9(1): 132. DOI: 10.1186/s40168-021-01083-0.
29. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70(2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
30. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт; 2017.
31. Dallas D.C., Sanctuary M.R., Qu Y. et al. Personalizing protein nourishment. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2017; 57(15): 3313–31 DOI: 10.1080/10408398.2015.1117412.
32. Kårlund A., Gómez-Gallego C., Turpeinen A.M. et al. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients*. 2019; 11(4): 829. DOI: 10.3390/nu11040829.
33. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016; 65(1): 63–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
34. Crawford M., Whisner C., Al-Nakkash L., Sweazea K.L. Six-Week High-Fat Diet Alters the Gut Microbiome and Promotes Cecal Inflammation, Endotoxin Production, and Simple Steatosis without Obesity in Male Rats. *Lipids*. 2019; 54(2–3): 119–31. DOI: 10.1002/lipd.12131.
35. Wolters M., Ahrens J., Romani-Perez M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health — A systematic review conducted within the MyNew-Gut project. *Clin.Nutr*. 2019; 38(6): 2504–20. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.024.
36. Wan Y., Wang F., Yuan J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019; 68(8): 1417–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317609.
37. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559–63. DOI: 10.1038/nature12820.
38. Wang F., Yu T., Huang G. et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015; 25(8): 1195–1204. DOI: 10.4014/jmb.1410.10014.
39. DeVries J.W. On defining dietary fibre. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003; 62(1): 37–43. <https://doi.org/10.1079/PNS2002234>.
40. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Наука и технический прогресс. Л.: Наука; 1991.
41. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401–12. PMID: 7782892. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
42. Тарасенко Н.А., Филиппова Е.В. Кратко о пребиотиках: история, классификация, получение, применение. *Фундаментальные исследования*. 2014; 6(часть 1): 45–8.
43. Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 — In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Elsevier. 2016; 477–86. DOI: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
44. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) con-

- sensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
45. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M. et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
 46. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. *Педиатрия*. 2018; 97(4): 152–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160>.
 47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9): 1147–62. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
 48. Родная А.Б. Лодыгин А.Д. Храмцов А.Г. Биотехнологические основы получения и применения нового поколения пребиотиков — галактоолигосахариды. [Электронный ресурс]. Электронная библиотека БГУ. Режим доступа: <http://elbib.bsu.by/handle/123456789/188872>. Дата доступа: 28.02.2018.
 49. Ванденплас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Пребиотики в детских молочных смесях. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 31–7. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1260>.
 50. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12(7): 3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
 51. Dewulf E.M., Cani P.D., Claus S.P. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
 52. Prebiotics, probiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. Published online 2015 Jul 22. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 53. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016; 164: 144–151. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
 54. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец 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. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
 55. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 56. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Дубровская М.И. Современные концепции разработки и создания детских молочных смесей: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия*. 2019; 98(1): 201–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-201-209.
 57. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет. Медицинский совет. 2019; 17: 37–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44.
 58. Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е., Нетребенко О.К. Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(1): 41–8. DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990.
 59. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? Вопросы детской диетологии. 2021; 19(3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.
 60. Hearris M.A., Hammond K.M., Fell J.M. et al. Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*. 2018; 10(3): 298. DOI: 10.3390/nu10030298.
 61. Barton W., Penney N.C., Cronin O. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67(4): 625–33. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
 62. Spriet L.L. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism during Exercise. *Sports Med*. 2014; 44: 87–96. DOI: 10.1007/s40279-014-0154-1.
 63. Chen Y.M., Wei L., Chiu Y.S. et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016; 8(4): 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
 64. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruimboom L. et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(6): 932. DOI: 10.3390/ijms17060932.
 65. Kang C.Y., Halabi W.J., Luo R. et al. Laparoscopic colorectal surgery: A better look into the latest trends. *Archiv. Surg*. 2012; 147(8): 724–31. DOI: 10.1001/archsurg.2012.358.
 66. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A. et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.
 67. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839.
 68. Ticinesi A., Lauretani F., Tana C. et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: Implications for the gut-muscle axis

- hypothesis. *Exerc. Immunol. Rev.* 2019; 25: 84–95; PMID: 30753131.
69. Hernández M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
 70. Magnusson M.K., Isaksson S., Öhman L. The Anti-inflammatory Immune Regulation Induced by Butyrate Is Impaired in Inflamed Intestinal Mucosa from Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammation.* 2020; 43: 507–17. DOI: 10.1007/s10753-019-01133-8.
 71. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(9): 2325–40. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
 72. Ахмедов В.А., Гавриленко Д.А. Особенности влияния занятий различными видами спорта на органы желудочно-кишечного тракта. *Лечащий Врач.* 2021; 2(24): 26–9. DOI: 10.26295/OS.2021.13.29.005.
 73. Van Wijck K., Lenaerts K., Grootjans J. et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(2): G155-G168. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
 74. Coleman N. Gastrointestinal Issues in Athletes. *Curr. Sports Med. Rep.* 2019; 18(6): 185–7. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000599.
 75. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A. et al. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev. Diabet. Stud.* 2019; 15: 35–48. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.35.
 76. De Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front. Immunol.* 2014; 5: 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00060>.
 77. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
 78. Stevens B.R., Goel R., Seungbum K. et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut.* 2018; 67(8): 1555–7. DOI: 10.1136/gut-jnl-2017-314759.
 79. Xiao S., Fei N., Pang X. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
 80. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
 81. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L. et al. Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019; 29(3): 249–53. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0024.
 82. Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SC06 alleviates the oxidative stress of IPEC-1 via modulating Nrf2/Keap1 signaling pathway and decreasing ROS production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 101(7): 3015–26. DOI: 10.1007/s00253-016-8032-4.
 83. Persichetti E., De Michele A., Codini M., Traina G. Antioxidative capacity of *Lactobacillus fermentum* LF31 evaluated in vitro by oxygen radical absorbance capacity assay. *Nutrition.* 2014; 30(7–8): 936–8. DOI: 10.1016/j.nut.2013.12.009.
 84. Martarelli D., Verdenelli M.C., Scuri S. et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr. Microbiol.* 2011; 62(6): 1689–96. DOI: 10.1007/s00284-011-9915-3.
 85. Lamprecht M., Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med. Sport Sci.* 2012; 59: 47–56. DOI: 10.1159/000342169.
 86. Strzępa A., Szczepanik M. Influence of natural gut flora on immune response. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 908–20. DOI: 10.5604/17322693.1064563.
 87. Jäger R., Purpura M., Stone J.D. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients.* 2016; 8(10): 642. DOI: 10.3390/nu8100642.
 88. Huang W.C., Wei C.C., Huang C.C. et al. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients.* 2019; 11(2): 353. DOI: 10.3390/nu11020353.
 89. Townsend J., Bender D., Vantrease W. et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports.* 2018; 6(3), 70. DOI: 10.3390/sports6030070.
 90. Roberts J.D., Suckling C.A., Peedle G.Y. et al. An Exploratory Investigation of Endotoxin Levels in Novice Long Distance Triathletes, and the Effects of a Multi-Strain Probiotic/Prebiotic, Antioxidant Intervention. *Nutrients.* 2016; 8(11), 733. DOI: 10.3390/nu8110733

REFERENCES

1. Tkachenko A.G. Stressornyye otvety bakterial'nykh kletok kak mekhanizm razvitiya tolerantnosti k anti-

- biotikam (obzor). [Stress responses of bacterial cells as a mechanism for the development of tolerance to antibiotics (review)]. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2018; 54(2): 110–33. DOI: 10.7868/S0555109918020022. (in Russian).
2. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
3. Morgan X.C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1437–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
4. Bik E.M., Ugalde J.A., Cousins J. et al. Microbial bio-transformations in the human distal gut. *Brit J Pharmacol*. 2018; 175(24): 4404–14. DOI: 10.1111/bph.14085.
5. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018; 32(1): 9–25. DOI: 10.1111/jvim.14875.
6. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotiki, psikhobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. [Probiotics, psychobiotics and metabiotics: problems and prospects]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya* 2020; 2(3): 233–43. <https://doi.org/10.36425/rehab25811> (in Russian).
7. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. *Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina*. Moskva; 2020. (in Russian).
8. Mach N., Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J. Sport Health Sci*. 2017; 6(2): 179–97. DOI: 10.1016/j.jshs.2016.05.001.
9. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*. 2017; 49(12): 2083–90. DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3.
10. Neis E., Dejong C., Rensen S. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2930–46. DOI: 10.3390/nu7042930.
11. Morozov A.M., Minakova Yu.Ye., Protchenko I.G. Vliyaniye mikroflory na sintez vitaminov (obzor literatury). [Influence of microflora on the synthesis of vitamins (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2019; 6. Publikatsiya 3–10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf> (data obrashcheniya: 16.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575 (in Russian).
12. Il'ina Ye.N., Mayorova Ye.M., Manolov A.I. i dr. Mikrobiom kishchnika i metabolism lekarstvennykh soyedineniy. [Gut microbiome and drug metabolism]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods* 2021; 4(1): 1–10, e00146. DOI: 10.18097/bmcrm00146 (in Russian).
13. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65(2): 330–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
14. Zmora N., Bashardes S., Levy M., Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metabolism*. 2017; 25(3): 506–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>
15. Devaux C.A., Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>.
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med*. 2016; 22(7): 713–22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
17. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121–41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
18. Sharma L., Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2? *Microorganisms*. 2020; 6, 8(11): 1744. DOI: 10.3390/microorganisms8111744. PMID:33172188.
19. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. PMID: 32430279.
20. Ciabattini A., Olivieri R., Lazzeri E., Medaglini D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. *Frontiers in microbiology*. 2019; 10: 1305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01305>.
21. Bulgakova S.V., Romanchuk N.P. Immunnyy gomeostaz: novaya rol' mikro- i makroelementov, zdorovoy mikrobioty. [Immune homeostasis: a new role for micro and macro elements, healthy microbiota]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6(10): 206–33. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22> (in Russian).
22. Hiroyasu Akatsu. Exploring the Effect of Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics in Strengthening Immune Activity in the Elderly. *Vaccines (Basel)*. 2021; 8, 9(2): 136. DOI: 10.3390/vaccines9020136.
23. Chaplin A.V., Brzhozovskiy A.G., Parfonova T.V. i dr. Izucheniye vidovogo raznoobraziya bakteriy roda [Study of the species diversity of bacteria of the genus *Bifidobacterium* of the intestinal microflora using the MALDI-TOF mass spectrometry method]. *Bifidobacterium kishchnoy mikroflory s ispol'zovaniyem metoda MALDI-TOF mass-spektrometrii*. *Vestnik RAMN*. 2015; 70(4): 435–40. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1409 (in Russian).
24. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney

- disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
25. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(4): 776–81. DOI: 10.1111/jgs.13310.
 26. Mazurina S.A., Maksimova O.V., Gervazyeva V.B. Osobennosti mikrobioty kishechnika detey s allergicheskimi zabolevaniyami i razlichnoy massoy tela. [Features of the intestinal microbiota in children with allergic diseases and different body weights]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(4): 202–6. [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\):202-206](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4):202-206) (in Russian).
 27. Zuo T., Zhang F., Lui GCY. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID: 32442562
 28. Marotz C., Belda-Ferre P., Ali F. et al. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital built environment. *Microbiome.* 2021; 8; 9(1): 132. DOI: 10.1186/s40168-021-01083-0.
 29. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
 30. Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. Sankt-Peterburg: Kraft Publ.; 2017. (in Russian).
 31. Dallas D.C., Sanctuary M.R., Qu Y. et al. Personalizing protein nourishment. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(15): 3313–31 DOI: 10.1080/10408398.2015.1117412.
 32. K  r  lund A., G  mez-Gallego C., Turpeinen A.M. et al. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients.* 2019; 11(4): 829. DOI: 10.3390/nu11040829.
 33. Wu G.D., Compher C., Chen E.Z. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut.* 2016; 65(1): 63–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
 34. Crawford M., Whisner C., Al-Nakkash L., Sweazea K.L. Six-Week High-Fat Diet Alters the Gut Microbiome and Promotes Cecal Inflammation, Endotoxin Production, and Simple Steatosis without Obesity in Male Rats. *Lipids.* 2019; 54(2–3): 119–31. DOI: 10.1002/lipd.12131.
 35. Wolters M., Ahrens J., Romani-Perez M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health — A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin.Nutr.* 2019; 38(6): 2504–20. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.024.
 36. Wan Y., Wang F., Yuan J. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019; 68(8): 1417–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317609.
 37. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559–63. DOI: 10.1038/nature12820.
 38. Wang F., Yu T., Huang G. et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015; 25(8): 1195–1204. DOI: 10.4014/jmb.1410.10014.
 39. DeVries J.W. On defining dietary fibre. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2003; 62(1): 37–43. <https://doi.org/10.1079/PNS2002234>.
 40. Ugolev A.M. Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya. [Theory of adequate nutrition and trophology]. Nauka i tekhnicheskii progress. Leninograd: Nauka Publ.; 1991. (in Russian).
 41. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125(6): 1401–12. PMID: 7782892. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
 42. Tarasenko N.A., Filippova Ye.V. Kratko o prebiotikakh: istoriya, klassifikatsiya, polucheniye, primeneniye. [Briefly about prebiotics: history, classification, production, application]. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2014; 6(chast' 1): 45–8. (in Russian).
 43. Skalkam M.L., Wiese M., Nielsen D.S., van Zanten G. Chapter 33 — In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion.* Elsevier. 2016; 477–86. DOI: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00033-2.
 44. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
 45. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M. et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
 46. Makarova Ye.G., Netrebenko O.K., Ukraintsev S.Ye. Oligosakharidy grudnogo moloka: istoriya otkrytiya, struktura i zashchitnyye funktsii. [Breast milk oligosaccharides: history of discovery, structure and protective functions]. *Pediatriya.* 2018; 97(4): 152–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160> (in Russian).
 47. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9): 1147–62. doi: 10.1093/glycob/cws074.
 48. Rodnaya A.B., Lodygin A.D., Khramtsov A.G. Biotehnologicheskiye osnovy polucheniya i primeneniya

- novogo pokoleniya prebiotikov — galaktooligosakharidy. [Biotechnological bases for obtaining and using a new generation of prebiotics — galactooligosaccharides]. [Electronic resource]. Elektronnaya biblioteka BGU. Rezhim dostupa: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/188872>. Data dostupa: 28.02.2018. (in Russian).
49. Vandenplas L., Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A. Prebiotiki v detskikh molochnykh smesyakh. [Prebiotics in infant formula]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14(1): 31–7. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1260> (in Russian).
 50. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12(7): 3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
 51. Dewulf E.M., Cani P.D., Claus S.P. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
 52. Prebiotics, probiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. Published online 2015 Jul 22. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 53. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016; 164: 144–151. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007.
 54. Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V. i dr. Rezul'taty prospektivnogo sravnitel'nogo otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu effektivnosti yogurta, obogashchennogo prebiotikami i probiotikami, u detey rannego vozrasta, perezhivavshikh ostruyu respiratornuyu infektsiyu. [Results of a prospective, comparative, open, randomized study of the efficacy of prebiotic- and probiotic-enriched yogurt in young children with acute respiratory infection]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (in Russian).
 55. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 56. Netrebenko O.K., Ukraintsev S.Ye., Dubrovskaya M.I. Sovremennyye kontseptsii razrabotki i sozdaniya detskikh molochnykh smesey: vchera, segodnya, zavtra. [Modern concepts for the development and creation of infant formula: yesterday, today, tomorrow]. *Pediatrics*. 2019; 98(1): 201–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-201-209. (in Russian).
 57. Komarova O.N., Khavkin A.I. Vliyaniye funktsional'nykh ingrediyehtov produktov detskogo pitaniya na immunitet. [Influence of functional ingredients of baby food products on immunity]. *Meditsinskiy sovet*. 2019; 17: 37–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44. (in Russian).
 58. Makarova Ye.G., Klepikova T.V., Ukraintsev S.Ye., Netrebenko O.K. Detskiye kislomolochnyye smesi s probiotikami: obosnovannost' primeneniya s pozitivnyimi funktsional'nogo pitaniya. [Infant fermented milk formulas with probiotics: validity of use from the position of functional nutrition]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019; 18(1): 41–8. DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990 (in Russian).
 59. Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Kislomolochnyye probioticheskiye produkty — pishcha ili lekarstvo? [Fermented milk probiotic products — food or medicine?] *Voprosy detskoy diyetologii*. 2021; 19(3): 58–68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68 (in Russian).
 60. Hearn M.A., Hammond K.M., Fell J.M. et al. Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*. 2018; 10(3): 298. DOI: 10.3390/nu10030298.
 61. Barton W., Penney N.C., Cronin O. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67(4): 625–33. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
 62. Spriet L.L. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism during Exercise. *Sports Med*. 2014; 44: 87–96. DOI: 10.1007/s40279-014-0154-1.
 63. Chen Y.M., Wei L., Chiu Y.S. et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016; 8(4): 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
 64. Buigues C., Fernández-Garrido J., Pruimboom L. et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(6): 932. DOI: 10.3390/ijms17060932.
 65. Kang C.Y., Halabi W.J., Luo R. et al. Laparoscopic colorectal surgery: A better look into the latest trends. *Archiv. Surg*. 2012; 147(8): 724–31. DOI: 10.1001/archsurg.2012.358.
 66. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A. et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.
 67. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839.
 68. Ticinesi A., Lauretani F., Tana C. et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: Implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc. Immunol. Rev*. 2019; 25: 84–95. PMID: 30753131.
 69. Hernández M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight

- Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
70. Magnusson M.K., Isaksson S., Öhman L. The Anti-inflammatory Immune Regulation Induced by Butyrate Is Impaired in Inflamed Intestinal Mucosa from Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammation*. 2020; 43: 507–17. DOI: 10.1007/s10753-019-01133-8.
 71. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(9): 2325–40. DOI: 10.1194/jlr.R036012.
 72. Akhmedov V.A., Gavrilenko D.A. Osobennosti vliyaniya zanyatiy razlichnymi vidami sporta na organy zheludochno-kishechnogo trakta. [Features of the influence of various sports on the organs of the gastrointestinal tract]. *Lechashchiy Vrach*. 2021; 2(24): 26–9. DOI: 10.26295/OS.2021.13.29.005 (in Russian).
 73. Van Wijck K., Lenaerts K., Grootjans J. et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303(2): G155-G168. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
 74. Coleman N. Gastrointestinal Issues in Athletes. *Curr. Sports Med. Rep.* 2019; 18(6): 185–7. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000599.
 75. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A. et al. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev. Diabet. Stud.* 2019; 15: 35–48. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.35.
 76. De Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B. et al. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front. Immunol.* 2014; 5: 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00060>.
 77. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
 78. Stevens B.R., Goel R., Seungbum K. et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*. 2018; 67(8): 1555–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759.
 79. Xiao S., Fei N., Pang X. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
 80. Salguero M., Al Obaide M., Singh R. et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exper. Ther. Med.* 2019; 18(5): 3461–9. DOI: 10.3892/etm.2019.7943.
 81. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L. et al. Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019; 29(3): 249–53. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0024.
 82. Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SC06 alleviates the oxidative stress of IPEC-1 via modulating Nrf2/Keap1 signaling pathway and decreasing ROS production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 101(7): 3015–26. DOI: 10.1007/s00253-016-8032-4.
 83. Persichetti E., De Michele A., Codini M., Traina G. Antioxidative capacity of *Lactobacillus fermentum* LF31 evaluated in vitro by oxygen radical absorbance capacity assay. *Nutrition*. 2014; 30(7–8): 936–8. DOI: 10.1016/j.nut.2013.12.009.
 84. Martarelli D., Verdenelli M.C., Scuri S. et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr. Microbiol.* 2011; 62(6): 1689–96. DOI: 10.1007/s00284-011-9915-3.
 85. Lamprecht M., Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med. Sport Sci.* 2012; 59: 47–56. DOI: 10.1159/000342169.
 86. Strzępa A., Szczepanik M. Influence of natural gut flora on immune response. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 908–20. DOI: 10.5604/17322693.1064563.
 87. Jäger R., Purpura M., Stone J.D. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients*. 2016; 8(10): 642. DOI: 10.3390/nu8100642.
 88. Huang W.C., Wei C.C., Huang C.C. et al. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients*. 2019; 11(2): 353. DOI: 10.3390/nu11020353.
 89. Townsend J., Bender D., Vantrease W. et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports*. 2018; 6(3), 70. DOI: 10.3390/sports6030070.
 90. Roberts J.D., Suckling C.A., Peedle G.Y. et al. An Exploratory Investigation of Endotoxin Levels in Novice Long Distance Triathletes, and the Effects of a Multi-Strain Probiotic/Prebiotic, Antioxidant Intervention. *Nutrients*. 2016; 8(11), 733. DOI: 10.3390/nu8110733.