

Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия

А.И.Хавкин¹⁻³, В.П.Новикова⁴, А.Ю.Вашура⁵, Т.А.Ковтун^{5,6}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация;

³Белгородский государственный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация;

⁶АО «ПРОГРЕСС», Москва, Российская Федерация

Открытие оси «кишечная микробиота – кость» послужило основой создания стратегий, направленных на сохранение минеральной плотности костей. Пробиотики и пребиотические комплексы в сочетании с минеральным матриком кости постепенно становятся новым методом лечения остеопороза. Целью обзора литературы явилось рассмотрение роли микробиоты кишечника в остеокластогенезе и процессах заживления костей, механизмов влияния и возможных путей воздействия на микробиоту для улучшения костного метаболизма.

Ключевые слова: ось «кишечная микробиота – кость», остеогенез, остеопороз, микробиота, нутритивная поддержка, детское питание, инулин

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Вашура А.Ю., Ковтун Т.А. Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 66–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-66-74

Gut-bone axis: current concepts of interactions

A.I.Khavkin¹⁻³, V.P.Novikova⁴, A.Yu.Vashura⁵, T.A.Kovtun^{5,6}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation;

³Belgorod State Research University, Belgorod, Russian Federation;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation;

⁶JSC PROGRESS, Moscow, Russian Federation

The discovery of the gut-bone axis promoted the development of treatment strategies aimed to preserve bone mineral density. Probiotics and probiotic complexes in combination with bone mineral matrix are gradually becoming a new treatment method for osteoporosis. This literature review aims to explore the role of gut microbiota in osteoclastogenesis, bone healing, mechanisms of its effects, and possible ways to modify the microbiota in order to improve bone metabolism.

Key words: gut microbiota-bone axis, osteogenesis, osteoporosis, microbiota, nutritional support, baby formula, inulin

For citation: Khavkin A.I., Novikova V.P., Vashura A.Yu., Kovtun T.A. Gut-bone axis: current concepts of interactions. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(5): 66–74. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-66-74

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института Белгородского государственного исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 21.10.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Chief Researcher, Department of Gastroenterology, Academician Yu.E.Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics; Professor of the Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases of the Medical Institute of the Belgorod State Research University

Address: 62 Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 21.10.2022, accepted for publication 28.10.2022

Костная ткань является специализированной разновидностью плотной соединительной ткани, которая состоит из клеток и межклеточного вещества [1]. Клеточный состав костной ткани представлен остеобластами, основной функцией которых является создание остеоида (органического матрикса кости), остеокластами – специализированными макрофагами, происходящими из стволовой кровяной клетки и выполняющими функцию резорбции кости, остеоцитами, поддерживающими нормальное состояние костного матрикса и баланс кальция и фосфора в организме, и эндостальными клетками – пролиферирующими клетками костного мозга [2–5]. За счет деятельности остеокластов и остеобластов костная ткань постоянно находится в состоянии обновления (динамическое равновесие моделирования и ремоделирования ткани). Цикл ремоделирования включает инициацию, резорбцию, обращение и формирование кости [6]. У человека ежегодно обновляется от 2–4 до 10% костной массы, а за 10–20 лет обновляется практически весь скелет [7]. Остеобласты и остеокласты также координируют состояние минерализованного матрикса кости, который является резервуаром ионов и факторов роста, высвобождающихся в процессе метаболизма [1]. Костный метаболизм регулируется гормонами: паратгормоном, кальцитонином (гормоном рецептора витамина D), половыми гормонами, глюкокортикоидами, соматотропным гормоном, инсулином и большим количеством цитокинов и других паракринных факторов, секретируемых клетками костной ткани. Активаторами резорбции являются интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, факторы некроза опухоли- α и - β , а также макрофагальный колониестимулирующий фактор. И наоборот – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста- β понижают костную резорбцию [1]. Остеокластогенез опосредован остеобластами, экспрессирующими лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ -B (RANK-L) [8]. RANK, функциональный рецептор-активатор ядерного фактора κ -B, является известным индуктором остеокластов. RANK-L и костимулирующие сигналы управляют остеокластогенезом в присутствии макрофагальноколониестимулирующего фактора (M-CSF) [9]. Обнаружено также, что остеопротегерин является конкурентным антагонистом RANK и связывается с RANK-L, идентифицируя его как ингибитор остеокластогенеза [10].

Дисбаланс между остеобластами и остеокластами при повышении активности последних приводит к формированию низкой минеральной плотности костей и их плохому заживлению при травмах [11]. Снижение T-балла минеральной плотности костной ткани при денситометрии на 2,5 или более стандартных отклонений (SD) в сравнении со средней плотностью здоровых людей соответствующего возраста и этнической принадлежности по определению Всемирной организации здравоохранения называется остеопорозом. Остеопения, которая также характеризуется снижением костной массы, но в меньшей степени, определяется при T-показателе, более значимом, чем 1,0, но менее чем на 2,5 SD ниже определенного среднего значения [12].

Другими показателями состояния костной ткани являются биохимические маркеры, наиболее значимыми из которых являются продукты деградации коллагена I типа – C-тело

пептиды (S-CTX, CrossLapsTM), β -CrossLapsTM и α -CrossLapsTM, а также остеокальцин [13]. В силу анатомофизиологических особенностей костного метаболизма у детей остеопороз у них бывает редко, однако при этом нарушения костного метаболизма типичны для сопутствующих соматических заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта [14–20]. Недавние исследования позволили открыть механизм влияния кишечной микробиоты, всегда измененной при гастроэнтерологических заболеваниях, на метаболизм костной ткани [16, 21–25]. Была сформирована концепция оси «кишечная микробиота – кость» [23, 26]. В то время как ось кишечник–мозг в настоящее время является признанным компонентом многих болезненных процессов, ось мозг–кишечник–кость только начинает изучаться, предлагая потенциально новые цели и методы лечения дисбаланса клеток костной ткани, которые могут привести к изменениям остеокластогенеза и заживления костей, остеопорозу и остеопении [26, 27].

Цель данного обзора – рассмотреть роль микробиоты кишечника человека в остеокластогенезе и процессе заживления костей, механизм влияния и возможные пути воздействия на микробиоту для улучшения костного метаболизма.

Материалы и методы. Используя ключевые слова: кишечная микробиота, костный метаболизм, остеопороз, пробиотики, пребиотики, диета, был проведен поиск работ, опубликованных с 2010 по 2021 г. в базах данных Pubmed, World Wide Science и e-library.

Результаты. Человеческое тело колонизировано богатыми и разнообразными микробными сообществами, состоящими из бактерий, вирусов, грибов и простейших, составляющих микробиом [27]. Самое представительное микробное сообщество проживает в кишечнике. Эти микробы начинают взаимодействовать с организмом плода начиная с самых ранних этапов внутриутробного развития, когда он подвергается воздействию материнского микробиома [28]. После рождения кишечник быстро колонизируется микробиотой, и микробиом формируется в течение первых нескольких лет жизни [27, 28]. Хотя состав микробиоты кишечника человека обычно остается относительно стабильным во взрослом возрасте, он может подвергаться изменениям под воздействием различных факторов, включая генетические особенности, нутритивные, возрастные, климато-географические, иммунные и использование некоторых лекарственных средств [27–34]. Подсчитано, что в кишечнике чело века существует >1500 различных видов микробов [35]. Комбинация уникальных геномов, соответствующих каждому из этих видов, составляет метагеном кишечника, который, по оценкам, содержит в 450 раз больше генов, чем геном человека [36]. Предыдущие исследования показали, что микробиом кишечника участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая функции кишечника, выработку и поглощение питательных веществ, рост хозяина, энергетическое регулирование метаболизма, иммунный ответ, влияние на мозговые функции и воспалительные процессы [37–42].

Кроме того, было обнаружено, что количественные и качественные изменения в составе кишечной микробиоты (дисбиоз кишечника) связаны с патогенезом значительного

числа заболеваний, таких как ожирение, диабет 1-го и 2-го типов, функциональные и воспалительные заболевания кишечника, бронхиальная астма, колоректальный рак, болезнь Паркинсона, ревматоидный артрит и др. [43, 44]. Данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на влияние микробиома на регуляцию костной массы, развитие заболеваний костей (таких как остеопороз) и воспалительных заболеваний суставов, характеризующихся потерей костной массы [45]. Большинство исследований проведено на безмикробных (GF) мышах [46–48], либо у традиционно выращенных мышей при манипуляции с кишечной микробиотой [49–60]. Так, в исследовании Sjogren et al. сравнивали мышей GF с обычно выращенными мышами или мышами GF, колонизированными нормальной микробиотой при отлучении от груди (в возрасте 3 нед.). Было обнаружено, что присутствие микробиоты приводит к снижению трабекулярной и кортикальной костной массы. Более низкая костная масса у традиционно выращенных мышей была связана с увеличением числа остеокластов как *in vivo*, так и *in vitro*, что предполагает более активную резорбцию кости [46]. В то же время Schwarzer et al. предположили, что микробиота кишечника оказывает анаболическое действие на кости. Сравнивая мышей GF с обычно выращенными мышами, они продемонстрировали увеличение длины бедренной кости, а также костной массы у обычных мышей [49]. Несмотря на различия в результатах, связанных с разными методическими подходами и использованием разных по генетике моделей, все исследователи демонстрируют различия в состоянии костной ткани при различном состоянии микробиоты [45]. Подавление кишечной микробиоты антибиотиками у мышинных моделей варьировало по эффекту на ремоделирование костей, развитие и рост костей, а также механическую прочность кости в зависимости от возраста лечения,

пола и конкретного режима антибиотиков и продолжительности их приема [49–53].

Многочисленные исследования с моделями гормонального дефицита, вызванного либо хирургической овариэктомией (Ovx), либо ингибированием половых гормонов, моделями остеопороза, индуцированного сахарным диабетом 1-го типа, моделями модификации микробиоты вследствие голодания на фоне пробиотического лечения разными штаммами *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei* DSM13434, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus plantarum* либо смесью штаммов, в т.ч. VSL #3, свидетельствуют о том, что наблюдаемый эффект пробиотического лечения может зависеть от отдельных видов, содержащихся в пробиотике, схемы и продолжительности лечения, исследуемого костного компартмента, а также используемой модели остеопороза [54–60].

Проведенные экспериментальные исследования позволили предположить несколько механизмов, объясняющих, как микробиом кишечника может влиять на кость на расстоянии. Потенциальная модель остеопороза, связанного с кишечной микробиотой, представлена на рис. 1 [23].

К настоящему времени рассматриваются следующие механизмы воздействия микробиоты на здоровье костной ткани:

- повышение растворимости неорганических солей для улучшения их всасывания через стенку кишечника [61]. Наличие неорганических солей, таких как фосфат, имеет решающее значение для осаждения костных минералов остеобластами и гомеостаза костной ткани [62]. Этот эффект может быть частично обусловлен превращением минеральной комплексной фитиновой кислоты в неорганический фосфат и производное миоинозитолфосфата за счет действия микробной фитазы [63, 64];

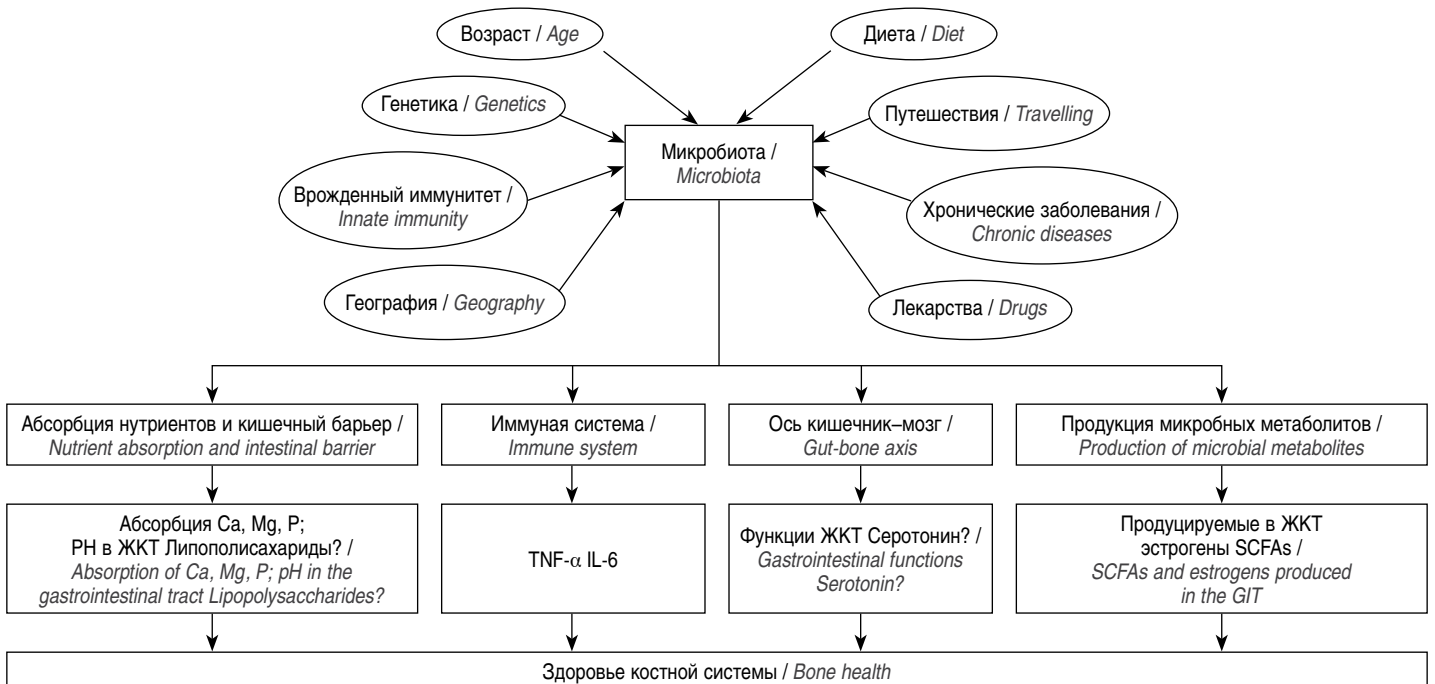


Рис. 1. Потенциальная модель остеопороза, связанного с кишечной микробиотой [23].

Fig. 1. Potential model of osteoporosis associated with intestinal microbiota [23].

- **пролиферация энтероцитов и колоноцитов, что улучшает абсорбцию нутриентов и минералов в кишечнике.** Кроме того, было задокументировано, что повышенный метаболизм колоноцитов способствует развитию облигатных анаэробов, которые, как известно, метаболизируют клетчатку, тем самым увеличивая продукцию короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), что имеет решающее значение для костного гомеостаза [65];

- **восстановление и поддержание эпителиального барьера кишечника.** Барьерная функция кишечника является неотъемлемым компонентом в реализации защиты внутренней среды организма [66]. Полноценный эпителиальный барьер кишечника предотвращает гиперпроницаемость, которая связана с поврежденными белками плотных соединений [67, 68], что, в свою очередь, приводит к повышению уровней воспалительных цитокинов, обусловленному системным воспалением, гиперактивацией остеокластов и деградацией костей [69];

- **поддержка остеоиммунитета через метаболиты микробиоты.** SCFA, продуцируемые кишечной микробиотой, оказывают противовоспалительное действие, ингибируя активацию RANKL-активированных В-клеток, уменьшая воспаление низкой интенсивности и аутоиммунное воспаление [70]. Кроме того, SCFA, в частности пропионат и бутират, перепрограммируют остеокласты путем снижения регуляции TRAF6 и NFATc1 для ингибирования остеокластогенеза и резорбции кости, эффективно увеличивая плотность костной ткани без непосредственного изменения остеобластов [71];

- **снижение окислительного стресса [72].** Документально подтверждено, что окислительный стресс вызывает чрезмерный апоптоз остеоцитов, который порождает дисбаланс в пользу остеокластогенеза, что приводит к увеличению ремоделирования, оборота и потери костной массы [73]. Отдельные пробиотические штаммы могут нивелировать окислительный стресс, производя несколько антиоксидантных молекул (например, глутатион, фолат и экзополисахарид) [74, 75];

- **модуляция иммунного ответа на микробиоту [76].** При дисбиозе иммунная система реагирует увеличением циркулирующих остеокластогенных цитокинов за счет действия Т-клеток. Этот дегенеративный процесс отсутствует при зубиозе [77];

- **стимуляция генетических изменений в эпителиальных клетках кишечника [69].** Механизм этих влияний до конца не изучен, но недавно было показано, что виды *Bifidobacterium lactis* потенцируют процессы регуляции активности циклооксигеназы-1 (Cox-1) и снижают экспрессию гена Cox-2 в модели клеточной культуры Caco-2. Считается, что этот результат приводит к уменьшению повреждения тканей и воспаления [70];

- **повышение антимутагенной активности [78].** Некоторые виды молочнокислых бактерий могут связывать мощные мутагены, такие как пирролизаты и гетероциклические амины, в кишечнике для снижения мутагенной активности этих соединений. Уменьшение повреждения ДНК уменьшает воспаление, защищает стенку кишечника, увеличивает всасывание минералов и подавляет остеопороз [79–81];

- **увеличение экспрессии кальций-связывающих белков в стенке кишечника.** Увеличение экспрессии гена *calbindinD9k* в стенке кишечника может увеличить способность погло-

щать кальций, эффективно подавлять деградацию кости и способствовать отложению костной ткани путем подавления действия паратиреоидного гормона [82, 83]. Кроме того, усиленная абсорбция кальция и ингибирование активности паратиреоидного гормона и выработки инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) могут также модифицировать развитие остеокластов и остеобластов [84, 85];

- **модуляция факторов роста и гормонов (ИФР-1).** Микробиота кишечника секретирует множество молекул [86]. Так, она способствует производству ИФР-1 через SCFA-опосредованный путь [87]. Известно, что ИФР-1 стимулирует дифференцировку остеобластов, остеокластов и хондроцитов. Микробиота кишечника может также усиливать деградацию костей посредством кортизол-опосредованного взаимодействия [86, 88]. Однако доказательства носят косвенный характер, а точный механизм неясен. Микробиота кишечника также модулирует выработку серотонина в кишечнике, молекулы, которого взаимодействует с костными клетками и действуют как регулятор костной массы [89].

С другой стороны, изучение клинических исследований, в которых оценивалось количество и разнообразие бактериальных популяций в кишечнике пациентов с остеопорозом, показало, что у взрослых с остеопорозом уменьшается разнообразие организмов, с увеличением таких видов, как *Fusobacterium*, *Dialister*, *Faecalibacterium* и *Tolomonas*, и уменьшением *Bacteroides* и *Roseburia* spp. [90–92]. Эти данные подтверждают существование двунаправленной оси кишечник–кость (рис. 2) [12], формирующей новые страте-

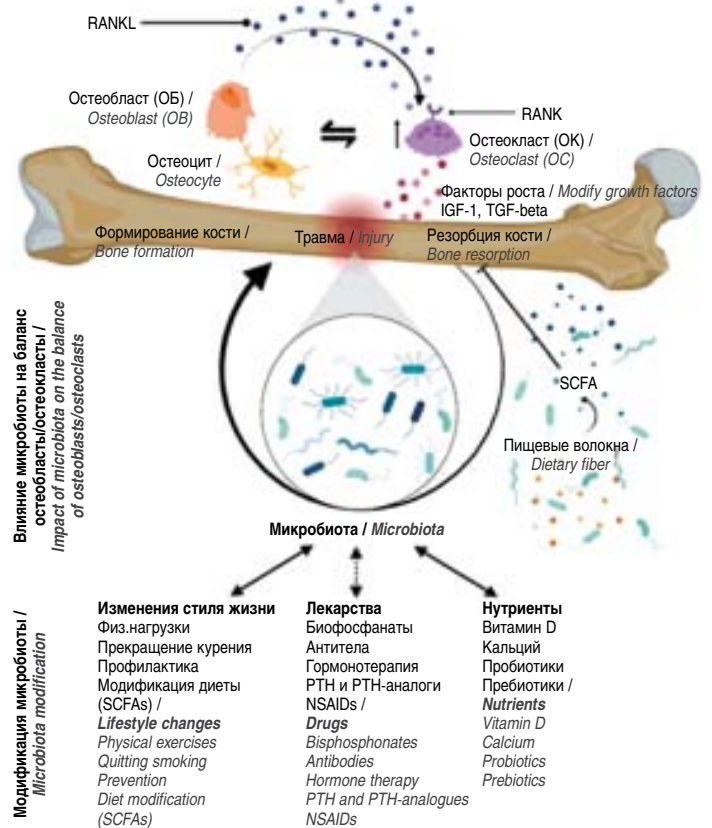


Рис. 2. Ось кишечник–кость. [12].

Fig. 2. Gut-bone axis. [12].

гии коррекции нарушений минеральной плотности костей и остеопороза путем модификации диеты, назначения пребиотиков и пробиотиков [93].

Модификация диеты и назначение нутрицевтиков легко доступны и являются относительно недорогой рекомендацией, которую клиницисты должны рассматривать в качестве мер первой линии в клиническом лечении остеопении и остеопороза. Было показано, что повышенное потребление кальция, дополненного витамином D, снижает скорость потери минералов в костной ткани без вреда для кишечной микробиоты [94]. Дополнительный элементарный кальций (обычно от 500 до 1000 мг/день) следует принимать в разделенных дозах во время еды пациентами с недостаточным потреблением кальция с пищей, повышая их общее потребление кальция примерно до 1200 мг/день [95]. Общее потребление кальция (диета плюс добавки) не должно регулярно превышать 2000 мг/сутки из-за возможности побочных эффектов, включая нефролитиаз, сердечно-сосудистые заболевания, диспепсию, дисрегуляцию железа и гормонов щитовидной железы и запоры [96]. Тем не менее добавки кальция сами по себе не могут значительно снизить риск переломов [97]. Существуют споры относительно дозировки витамина D. Однако известно, что витамин D₃ (холекальциферол) способствует усвоению кальция в тонкой кишке [98], поэтому обеспечение адекватных уровней необходимо [99]. В диету важно включать достаточное количество пищевых волокон, поскольку их микробная ферментация продуцирует SCFAs, которые являются регуляторами метаболизма остецитов и костной массы. Было обнаружено, что пребиотики и пробиотики помогают при различных хронических воспалительных заболеваниях, и появляется все больше доказательств того, что они также улучшают метаболизм кальция и здоровье костей [100].

Пребиотические добавки. Доказательства пользы пробиотиков для здоровья костей начинают подкрепляться строгими научными клиническими исследованиями [101, 102]. Прием добавок с *Bacillus subtilis*, лактобациллами и введение мультиштаммовых пробиотиков показали благотворное влияние не только на микробиоту кишечника человека, но и на маркеры костного метаболизма, кратковременную профилактику потери костной массы поясничного отдела позвоночника [103–106]. В то же время существуют противоречивые результаты относительно того, могут ли пробиотики предотвратить потерю минеральной плотности костной ткани в долгосрочной перспективе [105]. Показано также, что взаимодействие между пребиотиками на основе лактозы и пробиотиками уменьшает остеопороз через множественные механизмы [101, 107, 108]. В одном из исследований у подростков пребиотическое вмешательство привело к большему накоплению костной массы [109], но эта связь с изменениями в микробиоме кишечника не была изучена. В исследовании Lambert et al. обнаружено, что пероральные пробиотики в сочетании с экстрактом красного клевера (содержащим изофлавоновый агликон) значительно уменьшают потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогена, уменьшают степень остеопороза, способствуют выработке полезного метаболита эстрогена и стимулируют выработку эстрогена. Добавление комплекса пробиотиков + экстракта

красного клевера вместе с кальцием, магнием и кальцитонином более эффективно, чем добавление только этого комплекса [110].

Пребиотические добавки. Показано влияние пребиотиков на процессы в пищеварительном тракте как через механизм коррекции композиции микробиоты, так и благодаря прямому воздействию на иммунную и эндокринную системы [28]. Основная группа пребиотиков относится к углеводам, а наиболее известные из них – фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Пребиотики также включают полиолы, фенольные соединения, ненасыщенные жирные кислоты – конъюгированную линолевую кислоту и SCFAs. Клетчатка считается хорошим источником пребиотиков, но только некоторые из ее соединений соответствуют критериям пребиотика. Термин для углеводов, которые являются основным источником энергии для кишечной микробиоты, – это доступные микробиоте углеводы (MACs) [43]. В этом контексте, с целью нутритивного влияния, в том числе и на костный метаболизм, особенно у детей, большой интерес представляют продукты детского питания, обогащенные пребиотиками, которые входят в состав функционального питания из-за его положительного воздействия на желудочно-кишечный тракт. В качестве примера можно привести продукты детского питания – детские быстрорастворимые, обогащенные пребиотиками, витаминами и минеральными веществами каши «ФрутоНяня», выпускаемые для питания детей раннего возраста. В ассортименте присутствуют безмолочные гипоаллергенные быстрорастворимые обогащенные каши «ФрутоНяня», рисовая и гречневая, низкая иммуногенность которых доказана клинически [111].

Таким образом, открытие оси «кишечная микробиота – кость» предлагает новые перспективы сохранения минеральной плотности костей. Пробиотики и пребиотические комплексы в сочетании с минеральным матриком кости могут стать потенциальным новым методом лечения остеопороза.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Шупина МИ, Нечаева ГИ, Шупин ДВ, Надей ЕВ, Семенкин АА. Метаболизм костной ткани и остеопороз. Лечащий врач. 2015. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436324> / Shupina MI, Nechaeva GI, Shupin DV, Nadei EV, Seminkin AA. Metabolizm kostnoi tkani i osteoporoz. Lechaschi vrach. 2015. Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436324> (In Russian).
2. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:629–48. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308
3. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? Am J Pathol. 2007 Feb;170(2):427–35. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060834

4. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008 Apr;42(4):606-15. DOI: 10.1016/j.bone.2007.12.224
5. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol*. 2009 Jan;174(1):239-47. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080627
6. Kohli N, Ho S, Brown SJ, Sawadkar P, Sharma V, Snow M, et al. Bone remodelling *in vitro*: Where are we headed? – A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials *in vitro*. *Bone*. 2018 May;110:38-46. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.015
7. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Dec;5(12):667-76. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.217
8. Park-Min KH. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jul;75(14):2519-2528. DOI: 10.1007/s00018-018-2817-9
9. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1
10. Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest*. 2019 Jul 15;129(8):3018-3028. DOI: 10.1172/JCI128521
11. Li WF, Hou SX, Yu B, Jin D, Férec C, Chen JM. Genetics of osteoporosis: perspectives for personalized medicine. *Per Med*. 2010 Nov;7(6):655-668. DOI: 10.2217/pme.10.55
12. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 31;22(17):9452. DOI: 10.3390/ijms22179452
13. Кузьмина ДА, Воронцов ПВ. Биохимические методы оценки костного метаболизма. маркеры и их клиническое значение. Медицина: теория и практика. 2018;3(S):99-106. / Kusmina DA, Vorontsov PV. Biochemical methods of assessment of bone metabolism. Markers and their clinical value. *Medicine: theory and practice*. 2018;3(S):99-106. (In Russian).
14. Нестеренко ЗВ, Бойцова ЕВ, Маталыгина ОА, Трухманов МС, Шабалов АМ, Шестакова МД, и др. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения костно-мышечной системы у детей. Учебно-методические рекомендации для студентов 3-го курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека педиатрического университета. 2019. / Nesterenko ZV, Boitsova EV, Matalygina OA, Trukhmanov MS, Shabalov AM, Shestakova MD, et al. *Anatomo-fiziologicheskie osobennosti, metody obsledovaniya, semiotika i sindromy porazheniya kostno-myshechnoi sistemy u detei. Uchebno-metodicheskie rekomendatsii dlya studentov 3-go kursa peditricheskogo fakul'teta. Ser. Biblioteka peditricheskogo universiteta*. 2019. (In Russian).
15. Тимофеева СП, Булатова ЕМ, Шабалов АМ, Барашева ОВ. Оценка минеральной костной прочности у детей Санкт-Петербурга с помощью ультразвуковой остеоденситометрии. В сборнике: Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. X Российский форум с международным участием. Материалы конференции. 2016. / Timofeeva SP, Bulatova EM, Shabalov AM, Barasheva OV. *Otsenka mineral'noi kostnoi prochnosti u detei Sankt-Peterburga s pomoshch'yu ul'trazvukovoi osteodensitometrii. V sbornike: Zdorov'e detei: profilaktika i terapiya sotsial'no-znachimyykh zabolevaniy. X Rossiiskii Forum s mezhdunarodnym uchastiem. Materialy Konferentsii*. 2016. (In Russian).
16. Костик ММ, Мнускина ММ, Макарова ИН, Кузьмина ДА, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Костная масса и костный метаболизм у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;14(3):19-23. / Kostik MM, Mnutkina MM, Makarova IN, Kuz'mina DA, Shcheplyagina LA, Larionova VI. *Kostnaya massa i kostnyi metabolizm u detei s yuvenil'nyim idiopaticeskim artritom. Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(3):19-23. (In Russian).
17. Kostik MM, Kuzmina DA, Novikova VP, Larionova VI, Scheplyagina LA. Caries in adolescents in relation to their skeletal status. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar;28(3-4):399-405. DOI: 10.1515/jpem-2014-0165
18. Габрусская ТВ, Ревнова МО, Кузьмина ДА, Костик ММ. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;7:71-81. / Gabrussskaya TV, Revnova MO, Kuzmina DA, Kostik MM. *Assessment of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;7:71-81. (In Russian).
19. Фомичева ТА, Балашов АЛ. Дисплазия соединительной ткани. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(3):30-41. / Fomicheva TA, Balashov AL. *Connective tissue disorders. University Therapeutic Journal*. 2020; 2(3):30-41. (In Russian).
20. Новикова ВП, Кузьмина ДА, Гузеева ОД. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011;47(4.1):248-254. / Novikova VP, Kuzmina DA. *Chronic gastritis and pathology of bone tissue in children. Postgraduate Doctor*. 2011;47(4.1):248-254. (In Russian).
21. Барышникова НВ, Гурова ММ, Иванова ИИ, Кузьмина ДА, Мельникова ИЮ, Новикова ВП, и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Санкт-Петербург. 2014. / Baryshnikova NV, Gurova MM, Ivanova II, Kuz'mina DA, Mel'nikova IYu, Novikova VP, et al. *Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khronicheskom gastrite. Sankt-Peterburg*. 2014. (In Russian).
22. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):443-479. DOI: 10.1007/s00223-017-0339-3
23. Chen YC, Greenbaum J, Shen H, Deng HW. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3635-3646. DOI: 10.1210/jc.2017-00513
24. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 6;20(22):5525. DOI: 10.3390/ijms20225525
25. Ding K, Hua F, Ding W. Gut Microbiome and Osteoporosis. *Aging Dis*. 2020 Mar 9;11(2):438-447. DOI: 10.14336/AD.2019.0523
26. Zhang YW, Li YJ, Lu PP, Dai GC, Chen XX, Rui YF. The modulatory effect and implication of gut microbiota on osteoporosis: from the perspective of "brain-gut-bone" axis. *Food Funct*. 2021 Jul 7;12(13):5703-5718. DOI: 10.1039/d0fo03468a
27. Шаповалова НС, Новикова ВП. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33-50. / Shapovalova NS, Novikova VP. *The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33-50. (In Russian).
28. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. *Медпрактика*. 2020. / Bel'mer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, i dr. *Kishechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya. Medpraktika*. 2020. (In Russian).
29. Blekhan R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, Spector TD, Keinan A, Ley RE, Gevers D, Clark AG. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol*. 2015 Sep 15;16(1):191. DOI: 10.1186/s13059-015-0759-1
30. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb 4;26:26164. DOI: 10.3402/mehd.v26.26164
31. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222-7. DOI: 10.1038/nature11053
32. Fiebigler U, Bereswill S, Heimesaat MM. Dissecting the Interplay Between Intestinal Microbiota and Host Immunity in Health and Disease: Lessons Learned from

- Germfree and Gnotobiotic Animal Models. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2016 Dec 1;6(4):253-271. DOI: 10.1556/1886.2016.00036
33. Idle MS, Connor BA. The Traveling Microbiome. Curr Infect Dis Rep. 2016 Sep;18(9):29. DOI: 10.1007/s11908-016-0536-7
34. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012 Aug 30;488(7413):621-6. DOI: 10.1038/nature11400
35. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, Rasmussen S, Li J, Sunagawa S, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. Nat Biotechnol. 2014 Aug;32(8):822-8. DOI: 10.1038/nbt.2939
36. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. 2014 Aug; 32(8):834-41. DOI: 10.1038/nbt.2942
37. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):497-505. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.40
38. O'Connor EM. The role of gut microbiota in nutritional status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Sep;16(5):509-16. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283638eb3
39. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414
40. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):242-9. DOI: 10.1038/nature11552
41. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014 Mar 27;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
42. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. 2017 Jan;112(Pt B):399-412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
43. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Медпрактика. 2020. / Bel'mer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, i dr. Kischechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya. Medpraktika. 2020. (In Russian)
44. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5): 116-125. / Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Microbiota and human diseases: dietary correction. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(5): 116-125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125 (In Russian).
45. Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Gut microbiome and bone. Joint Bone Spine. 2019 Jan;86(1):43-47. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.02.008
46. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. J Bone Miner Res. 2012 Jun; 27(6):1357-67. DOI: 10.1002/jbmr.1588
47. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. J Clin Invest. 2016 Jun 1;126(6):2049-63. DOI: 10.1172/JCI86062
48. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Nov 22;113(47):E7554-E7563. DOI: 10.1073/pnas.1607235113
49. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, Machuca-Gayet I, Srutkova D, Hermanova P, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. Science. 2016 Feb 19;351(6275):854-7. DOI: 10.1126/science.aad8588
50. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012 Aug 30; 488(7413):621-6. DOI: 10.1038/nature11400
51. Lundberg R, Toft MF, August B, Hansen AK, Hansen CH. Antibiotic-treated versus germ-free rodents for microbiota transplantation studies. Gut Microbes. 2016;7(1):68-74. DOI: 10.1080/19490976.2015.1127463
52. Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. Nat Commun. 2015 Jun 30;6:7486. DOI: 10.1038/ncomms8486
53. Guss JD, Horsfield MW, Fontenele FF, Sandoval TN, Luna M, Apoorva F, et al. Alterations to the Gut Microbiome Impair Bone Strength and Tissue Material Properties. J Bone Miner Res. 2017 Jun;32(6):1343-1353. DOI: 10.1002/jbmr.3114
54. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J Cell Physiol. 2014 Nov;229(11):1822-30. DOI: 10.1002/jcp.24636
55. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, Andersson A, Windahl SH, Farman HH, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. PLoS One. 2014 Mar 17;9(3):e92368. DOI: 10.1371/journal.pone.0092368
56. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, Karimi G, Hwei AN, Abdul-Majeed S, et al. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. Biomed Res Int. 2015;2015:897639. DOI: 10.1155/2015/897639
57. Parvaneh K, Jamaluddin R, Karimi G, Erfani R. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density. ScientificWorldJournal. 2014 Jan 22;2014:595962. DOI: 10.1155/2014/595962
58. hang J, Motyl KJ, Irwin R, MacDougald OA, Britton RA, McCabe LR. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. Endocrinology. 2015 Sep;156(9):3169-82. DOI: 10.1210/EN.2015-1308
59. Storelli G, Defaye A, Erkosar B, Hols P, Royet J, Leulier F. *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. Cell Metab. 2011 Sep 7;14(3):403-14. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.07.012
60. Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, Barratt MJ, Venkatesh S, Ilkaveya O, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. Science. 2016 Feb 19;351(6275):10.1126/science.aad3311aad3311. DOI: 10.1126/science.aad3311
61. Bongers A, van den Heuvel EGHM. Prebiotics and the Bioavailability of Minerals and Trace Elements. Food Reviews International. 2003;19(4):397-422. DOI: 10.1081/FRI-120025482
62. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. Bone Res. 2020 Jun 8;8:23. DOI: 10.1038/s41413-020-0099-y
63. Pallauf J, Rimbach G. Nutritional significance of phytic acid and phytase. Arch Tierernahr. 1997;50(4):301-19. DOI: 10.1080/17450399709386141
64. Nath A, Molnár MA, Csighy A, Kószegi K, Galambos I, Huszár KP, et al. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. Medicina (Kaunas). 2018 Dec 3;54(6):98. DOI: 10.3390/medicina54060098
65. Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. Science. 2018 Nov 30;362(6418):eaat9076. DOI: 10.1126/science.aat9076
66. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinale et développement du système immunitaire [Gut microbiota and development of the immune system]. Med Sci (Paris). 2016 Nov;32(11):961-967. French. DOI: 10.1051/medsci/20163211011
67. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. Anim Sci J. 2020 Jan-Dec;91(1):e13357. DOI: 10.1111/asj.13357

68. Хавкин АИ, Богданова НМ, Новикова ВП. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31-38. / Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38 (In Russian).
69. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 1;11(3):234-50. DOI: 10.1038/nrd3669
70. Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. Int Immunopharmacol. 2007 Jan;7(1):70-7. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015
71. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. Nat Commun. 2018 Jan 4;9(1):55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4
72. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016 Dec;160(4):461-466. DOI: 10.5507/bp.2016.052
73. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017 May-Aug;14(2):209-216. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
74. Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. Nutrients. 2017 May 19;9(5):521. DOI: 10.3390/nu9050521
75. Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, Vanhoutvin SA, Fischer MA, Kodde A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. Clin Nutr. 2009 Feb;28(1):88-93. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.11.002
76. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. DOI: 10.1038/nri.2016.42
77. Yu M, Pal S, Paterson CW, Li JY, Tyagi AM, Adams J et al. Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells. J Clin Invest. 2021 Feb 15;131(4):e143137. DOI: 10.1172/JCI143137
78. Cuevas-González PF, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, Aguilar-Toalá JE, Hall FG, Urbizo-Reyes UC, et al. Protective role of lactic acid bacteria and yeasts as dietary carcinogen-binding agents – a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(1):160-180. DOI: 10.1080/10408398.2020.1813685
79. Morotomi M, Mutai M. *In vitro* binding of potent mutagenic pyrolysates to intestinal bacteria. J Natl Cancer Inst. 1986 Jul;77(1):195-201.
80. Kim HS, Hur SJ. Changes in Carcinogenic Heterocyclic Amines during *in Vitro* Digestion. J. Heterocycl. Chem. 2019;56:759-764. DOI: 10.1002/jhet.3397
81. Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health. Curr Osteoporos Rep. 2015 Apr;13(2):125-30. DOI: 10.1007/s11914-015-0257-0
82. Fukushima A, Aizaki Y, Sakuma K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2012;58(4):287-91. DOI: 10.3177/jnsv.58.287
83. Wang L, Shen S, Mao H, Chen C, Zhao J, Han C, et al. [Effects of calcium on the structure of intestinal microbiota in ovariectomized rats]. Wei Sheng Yan Jiu. 2021 Mar;50(2):267-273. Chinese. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.017
84. Yan J, Charles JF. Gut Microbiota and IGF-1. Calcif Tissue Int. 2018 Apr;102(4):406-414. DOI: 10.1007/s00223-018-0395-3
85. Wang Y, Nishida S, Elalieh HZ, Long RK, Halloran BP, Bikle DD. Role of IGF-1 signaling in regulating osteoclastogenesis. J Bone Miner Res. 2006 Sep;21(9):1350-8. DOI: 10.1359/jbmr.060610
86. Yan J, Charles JF. Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? Curr Osteoporos Rep. 2017 Aug;15(4):376-384. DOI: 10.1007/s11914-017-0382-z



Гипоаллергенность продуктов прикорма «ФрутоНяня»* доказана клинически!



Клиническое исследование в НИЦД с 2011 по 2020 годы провела * 23 продукта прикорма «ФрутоНяня»: сок яблочный осветленный для питания детей раннего возраста, сок грушевый, осветленный для питания детей раннего возраста, сок яблочно-грушевый с мякотью для питания детей раннего возраста, сок яблочный прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблоч и слив прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблоч и вишни сладкой прямого отжима для питания детей раннего возраста, пюре яблочное натуральное для питания детей раннего возраста, пюре грушевое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре яблочно-грушевое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре картофельное из кожуры брокколи для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из цветной капусты для питания детей раннего возраста, пюре тыква для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из кабачков для питания детей раннего возраста, пюре из явса крошка для питания детей раннего возраста, пюре из явса видный для питания детей раннего возраста, каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста.

* Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Перед введением прикорма необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. Регистратора АО «БПФРСС». Реклама.



87. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Nov 22;113(47):E7554-E7563. DOI: 10.1073/pnas.1607235113
88. Soldi S, Tagliacarne SC, Valsecchi C, Perna S, Rondanelli M, Ziviani L, et al. Effect of a multistrain probiotic (Lactoflorene® Plus) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms. *Neurobiol Stress*. 2018 Nov 7;10:100138. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.11.001
89. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):415-425. DOI: 10.1007/s00223-017-0331-y
90. Xu Z, Xie Z, Sun J, Huang S, Chen Y, Li C, et al. Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Apr 21;10:160. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00160
91. He J, Xu S, Zhang B, Xiao C, Chen Z, Si F, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 May 11;12(9):8583-8604. DOI: 10.18632/aging.103168
92. Zhao H, Chen J, Li X, Sun Q, Qin P, Wang Q. Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Lett*. 2019 Sep;593(18):2655-2664. DOI: 10.1002/1873-3468.13527
93. Bizzoca D, Solarino G, Vicenti G, Moretti L, Nappi VS, Belluati A, et al. Novel directions in the study of osteoporosis: focus on gut microbiota as a potential therapeutic target. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 3):29-35.
94. Wang L, Shen S, Mao H, Chen C, Zhao J, Han C, et al. [Effects of calcium on the structure of intestinal microbiota in ovariectomized rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2021 Mar;50(2):267-273. Chinese. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.017
95. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5
96. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):354-68. DOI: 10.1111/joim.12394
97. Cerani A, Zhou S, Forgetta V, Morris JA, Trajanoska K, Rivadeneira F, et al. Genetic predisposition to increased serum calcium, bone mineral density, and fracture risk in individuals with normal calcium levels: mendelian randomisation study. *BMJ*. 2019 Aug 1;366:l4410. DOI: 10.1136/bmj.l4410
98. Uenishi K, Tokiwa M, Kato S, Shiraki M. Stimulation of intestinal calcium absorption by orally administered vitamin D₃ compounds: a prospective open-label randomized trial in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):723-732. DOI: 10.1007/s00198-017-4351-2
99. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019 Feb 1;8(2):R27-R43. DOI: 10.1530/EC-18-0432
100. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):443-479. DOI: 10.1007/s00223-017-0339-3
101. Nath A, Molnár MA, Csighy A, Kőszegi K, Galambos I, Huszár KP, et al. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 3;54(6):98. DOI: 10.3390/medicina54060098
102. Rizzoli R, Biver E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Jun;18(3):273-284. DOI: 10.1007/s11914-020-00591-6
103. Takimoto T, Hatanaka M, Hoshino T, Takara T, Tanaka K, Shimizu A, Morita H, Nakamura T. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37(4):87-96. DOI: 10.12938/bmfh.18-006
104. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, Lorentzon M. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med*. 2018 Sep;284(3):307-317. DOI: 10.1111/joim.12805
105. Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli MR, Yekaninejad MS, Rostamian A, Keshavarz SA. Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Bone Health in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *J Am Coll Nutr*. 2017 Sep-Oct;36(7):497-506. DOI: 10.1080/07315724.2017.1318724
106. Jansson PA, Curiaç D, Ahrén IL, Hansson F, Niskanen TM, Sjögren K, et al. Probiotic Treatment Using a Mix of Three *Lactobacillus* Strains for Lumbar Spine Bone Loss in Postmenopausal Women: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:154-162. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30068-2
107. Abboud M, Papandreou D. Gut Microbiome, Probiotics and Bone: An Updated Mini Review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 11;7(3):478-481. DOI: 10.3889/oamjms.2019.047
108. Kwon Y, Park C, Lee J, Park DH, Jeong S, Yun CH, et al. Regulation of Bone Cell Differentiation and Activation by Microbe-Associated Molecular Patterns. *Int J Mol Sci*. 2021 May 28;22(11):5805. DOI: 10.3390/ijms22115805
109. Park CY, Weaver CM. Calcium and bone health: influence of prebiotics. *Funct Food Rev*. 2011;3:62-72.
110. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Sep;106(3):909-920. DOI: 10.3945/ajcn.117.153353
111. Турти ТВ, Макарова СГ, Зимина ЕП. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):52-56. / Turti TV, Makarova SG, Zimina YeP. Allergy prevention in children during the introduction of complementary feeding products. *Current Pediatrics (Voprosy sovremennoi pediatrii)*. 2014;13(6):52-56. (In Russian).

Информация о соавторах:

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Вашура Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва
ORCID: 0000-0002-4296-3345
E-mail: avashura@gmail.com

Ковтун Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, медицинский советник АО «ПРОГРЕСС»
ORCID: 0000-0002-0303-6899
E-mail: tatianakovtundoc@gmail.com

Information about co-authors:

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of introduction to paediatric diseases with the course of baby care, head of the laboratory of medico-social problems in paediatrics, Saint Petersburg State Paediatric Medical University
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Andrey Yu. Vasura, MD, PhD, nutritionist, head of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
ORCID: 0000-0002-4296-3345
E-mail: avashura@gmail.com

Tatyana A. Kovtun, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Medical Advisor of JSC "PROGRESS"
ORCID: 0000-0002-0303-6899
E-mail: tatianakovtundoc@gmail.com