

Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты

А.И.Хавкин^{1,2}, В.П.Новикова³, Н.В.Евдокимова³

¹Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обзор посвящен вопросам взаимодействия диалекта микробиота–макроорганизм в условиях биологического равновесия, которое является основой поддержания гомеостаза организма человека в целом. Хроническое воспаление низкой интенсивности (ХВНИ) – феномен, реализующийся в рамках этого взаимодействия в условиях дисбиоза различного генеза. В норме бактериальные эндотоксины – конечные эффекторы ХВНИ, которые участвуют в созревании компонентов иммунной системы, обуславливая в дальнейшем ее способность к нейтрализации и элиминации патогенов. Однако измененная проницаемость кишечного барьера с последующей транслокацией микробов в несвойственные им эпителии может обусловить ХВНИ. В обзоре представлены несколько возможных вариантов воздействия на микробиоту кишечника и, соответственно, на ХВНИ: с помощью использования пробиотиков, пребиотиков, ограничительных рационов питания и кисломолочных пробиотических продуктов.

Ключевые слова: диета, пробиотики, пребиотики, кишечная микробиота, хроническое воспаление низкой интенсивности

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(1): ??? DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-

Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota

A.I.Khavkin^{1,2}, V.P.Novikova³, N.V.Evdokimova³

¹Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

This review focuses on the interaction between the microbiota and macroorganism in conditions of biological equilibrium, which is the basis of maintaining human homeostasis in general. Low-grade chronic inflammation (LGCI) is realized within this interaction in dysbiosis of various genesis. Bacterial endotoxins are normally the final effectors of LGCI, which are involved in the maturation of the immune system's components, further determining its ability to neutralize and eliminate pathogens. However, altered intestinal permeability with subsequent microbial translocation to unrelated epitopes may cause LGCI. The review presents several possible options for affecting the gut microbiota and thus LGCI: through the use of probiotics, prebiotics, restrictive diets, and fermented probiotic food products.

Key words: diet, probiotics, prebiotics, gut microbiota, low-grade chronic inflammation

For citation: Khavkin A.I., Novikova V.P., Evdokimova N.V. Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2022; 20(1): ??? (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
Телефон: (498) 699-5310
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 27.12.2021 г., принята к печати

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Address: 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
Phone: (498) 699-5310
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 27.12.2021, accepted for publication

Человек и его микробиота – единая система, становление которой начинается еще во внутриутробном периоде и продолжается на всех этапах роста и развития ребенка [1, 2]. Состояние ее биологического равновесия с макроорганизмом и другими микрокомпонентами лежит в основе поддержания гомеостаза [1, 3, 4]. Бактериальные эндотоксины участвуют в созревании компонентов иммунной системы, обуславливая в дальнейшем способность к нейтрализации и элиминации патогенов. В то же время измененная в силу разных причин проницаемость кишечного барьера и следующая за этим транслокация микробов в несвойственные им эпителии могут стать причиной воспаления различной интенсивности [5]. В случае дисбиоза – это хроническое воспаление низкой интенсивности (ХВНИ).

Известно, что фрагменты микробов формируют так называемые PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные образы, по которым иммунная система распознает потенциальную угрозу. К ним относятся флагеллин, пептидогликан, липотейхоевая кислота и липополисахарид. Контакт PAMPs с рецепторами (PRRs), распознающими патоген-ассоциированные образы, запускает воспалительную (защитную) реакцию [6]. Помимо флагеллина, пептидогликана, липотейхоевой кислоты и липополисахарида, в развитии ХВНИ могут принять участие и микробные метаболиты. Важно отметить, что помимо физиологического аспекта, то есть готовности организма к защите внутренней среды, ХВНИ может явиться причиной тяжелых заболеваний [7–9]. В этом контексте разработка стратегий купирования ХВНИ путем коррекции количественных и качественных показателей микробиоты с помощью диеты, пребиотиков и пробиотиков – весьма актуальное и перспективное направление [10].

Цель обзора – систематизировать опубликованные современные данные, посвященные возможностям диеты, использованию пре- и пробиотиков в коррекции ХВНИ.

Материалы и методы. С использованием ключевых слов «кишечная микробиота», «воспаление низкой интенсивности», «пробиотики», «пребиотики», «диета» был проведен поиск работ, опубликованных с 2010 по 2021 г. в базах данных Pubmed, World Wide Science и E-library.

Результаты. Концепция о тесной взаимосвязи между дисбиозом кишечника, сопровождающимся повышенной кишечной проницаемостью, и ХВНИ, лежащим в основе метаболических нарушений и ожирения, сегодня уже ни у кого не вызывает сомнений [11–15]. Поэтому изменение микробиоты может уменьшить воспаление и улучшить метаболический статус [16].

Роль пробиотиков

Важная роль в коррекции количественных и качественных характеристик микробиоты отводится пробиотикам. Доказано, что прием каждого из пробиотических штаммов *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* I-2494, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4270 и *Lactobacillus rhamnosus* I-3690 нивелировал негативные эффекты от применения диеты с высоким содержанием жиров. При этом снижалась интенсивность увеличения массы тела, улучшался метаболизм глюкозы и уменьшались проявления неалкогольной жировой болезни печени. Это можно объяснить тем, что уменьшение

провоспалительных макрофагов в жировой ткани приводило к снижению продукции провоспалительных цитокинов в ней. Кроме того, показано, что прием *B. animalis* subsp. *lactis* I-2494 значительно снижает экспрессию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в печени и жировой ткани, а также снижает концентрацию липополисахарида в сыворотке [17] и, соответственно, ХВНИ. Также пробиотики могут модулировать ХВНИ путем ингибирования ядерного пути NF- κ B и, соответственно, снижения содержания цитокинов [18]. Например, введение *Lactobacillus plantarum* 299v привело к снижению уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6). Ферментированное молоко, содержащее *Lactobacillus helveticus* R389, снижает секрецию IL-6, вызывая секрецию противовоспалительного IL-10. Прием бактерии *Akkermancia muciniphila*, которая расщепляет муцин, способствовал увеличению вязкости слизи и снижал концентрацию липополисахарида в сыворотке. Мета-анализ, включивший более четырех десятков исследований, показал, что прием пробиотиков значительно снижает уровень сывороточного С-реактивного белка (СРБ), TNF- α , IL-6, IL-12 и IL-4 с одновременным увеличением IL-10 [19]. Кроме того, преимущества приема пробиотиков были отмечены при метаболическом синдроме, патологии печени, ишемической болезни сердца, ревматоидном артрите и др. [20].

Роль пребиотиков

Помимо доказанных эффектов пробиотиков на течение ХВНИ, показано и влияние на этот процесс пребиотиков – как через механизм коррекции композиции микробиоты, так и благодаря прямому воздействию на иммунную систему [21]. Основная группа пребиотиков – углеводы, а наиболее известные – фруктоолигосахариды (ФОС) и галактоолигосахариды (ГОС). Пребиотики также включают полиолы, фенольные соединения, ненасыщенные жирные кислоты – конъюгированную линолевую кислоту и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). 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, – доступные микробиоте углеводы (МАС) [22].

Фруктоолигосахариды представляют собой короткоцепочечные фруктаны, состоящие из 2–10 остатков фруктофуранозы, связанных β -связями. Природные источники ФОС включают лук, картофель, пшеницу, артишоки, бананы, спаржу и мед [23]. Добавка ФОС в основном стимулирует рост *Bifidobacteria* spp. и *Lactobacillus* spp. [20, 24, 25]. Группа исследователей под руководством Gu J. провела исследование, оценивающее влияние использования ФОС на состав кишечной микробиоты мышей. Было замечено, что относительная численность актинобактерий значительно увеличилась, особенно *Bifidobacterium* и *Coprococcus*, в то время как уровень *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* уменьшился [26]. Другое исследование, проведенное на моделях мышей, показало, что ФОС приводят к снижению воспалительных параметров, таких как IL-6 и TNF- α . Сообщалось о значительно более высокой концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в сыворотке и кале в группе, использовавшей этот пребиотик [27].

Галактоолигосахариды состоят из молекул галактопиранозила и содержатся в чечевице, нуте, молоке млекопитающих. Положительное влияние ГОС на микробиоту кишечника особенно заметно в группе новорожденных и младенцев. ГОС (наряду с ФОС) являются ингредиентом, добавляемым в молочные формулы из-за его положительного воздействия на количество молочнокислых бактерий – *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [28, 29]. Однако положительное влияние ГОС на эти бактерии было продемонстрировано во всех возрастных группах. Этот пребиотик способствовал уменьшению количества патогенных *Clostridium*. Прием смеси с ГОС увеличивал концентрацию IL-10 и IL-8 и уменьшал IL-1 β [30]. Потребление ГОС группой пожилых пациентов в течение 10 нед. в дозе 5,5 г/сутки вызывало изменение состава их кишечной микробиоты. Увеличение количества *Lactobacillus*, *Enterococcus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Clostridium coccooides* было замечено в группе ГОС по сравнению с плацебо. Кроме того, уменьшилось количество *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Desulfovibrio* spp. и *Clostridium histolyticum*. Было замечено, что прием ГОС вызывал увеличение активности НК-клеток и увеличение продукции IL-10. Напротив, концентрация IL-1 β , IL-6 и TNF- α была снижена, что указывает на противовоспалительный эффект ГОС [31]. Наиболее полезными являются пребиотики, содержащие как ФОС, так и ГОС, из-за их положительного воздействия на микробиоту кишечника.

Инулин – полисахарид, состоящий из молекул фруктозы, связанных β -1,2-гликозидной связью. Он содержится в артишоке, чесноке, луке и др. Инулин входит в состав функционального питания из-за его положительного воздействия на желудочно-кишечный тракт. Так, в ходе двухнедельного исследования оценивали влияние диеты, богатой овощами, содержащих большое количество инулина (среднее потребление инулина 15 г/день), на микробиом кишечника. Отмечено трехкратное увеличение количества бактерий рода *Bifidobacterium* и тенденция к снижению количества бактерий семейства *Oxalobacteraceae*. Через 3 нед. после окончания эксперимента содержание бактерий в кале вернулось к исходным значениям [32]. Ramnani et al. оценили эффект от приема 5 г инулина в день в виде блюд с топинамбуром: уровень бифидобактерий, *Lactobacillus* были значительно выше в группе, получавшей инулин [33]. Анализ эффективности рационов, включающих инулин цикория, топинамбур, и рационов без инулина показал, что у пациентов, потреблявших инулин, соотношение *Bacteroides/Prevotella* было ниже, чем в группе плацебо, а потенциально патогенные *C. histolyticum* и *Clostridium lituseburense* реже выделялись в группе инулина [34]. Потребление 12 г/сутки инулина, полученного из цикория, в течение 4 нед. у пациентов с запорами привело к увеличению количества *Anaerostipes* spp. и *Bifidobacterium*, а сокращение популяции *Bilophila* было связано со снижением частоты запоров [35]. Потребление инулина снижает экспрессию генов, кодирующих провоспалительные IL-1 β , IL-6, TLR4, маркера дендритных клеток (CD11c) и Ikk-киназы ϵ (IKK ϵ) [36]. Прием инулина при сахарном диабете 2-го типа привел к снижению уровней липополисахарида, IL-6 и TNF- α и увеличению концентрации IL-10. Также отмечено увеличение относительной численности *Cyanobacteria* и *Bacteroides* и уменьшение численности *Ruminiclostridium*, *Cyanobacteria* и *Bacteroides*,

что положительно коррелировало с IL-10. Количество бактерий *Deferribacteres*, *Tenericutes*, *Mucispillum* и *Ruminiclostridium* коррелировало с IL-6 и TNF- α [37].

Резистентный крахмал состоит из α -связанных молекул глюкозы, устойчивых к гидролизу в тонкой кишке из-за устойчивости к пищеварительным амилазам. Он обнаружен в цельнозерновых и бобовых, крахмале с высоким содержанием амилозы и ретроградном крахмале (например, крахмал в вареном, а затем охлажденном картофеле) [38]. При сравнении эффектов диеты с высоким содержанием некрахмальных полисахаридов с диетой с высоким содержанием резистентного крахмала наблюдалось значительное увеличение количества *Ruminococcus bromii* в группе резистентного крахмала [39]. При оценке влияния добавок с резистентным крахмалом, полученным из картофеля, на состав кишечной микробиоты продемонстрировано значительное увеличение количества *Bifidobacterium* во всех возрастных группах. Кроме того, отмечалось повышение концентрации КЦЖК (бутирата) в стуле по сравнению с плацебо [40]. Исследования, проведенные среди пациентов с хроническим заболеванием почек, показали положительное влияние потребления резистентного крахмала на состав кишечной микробиоты. Отмечено увеличение количества *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и *R. bromii* [41]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров и добавками резистентного крахмала было показано снижение количества *Helicobacter*, *Ruminiclostridium*, *Tyzzera*, *Oscillibacter*, *Coprococcus* 1, *Lachnoclostridium* и *Desulfovibrio*. В группе резистентного крахмала наблюдалось снижение липополисахарида в сыворотке и кале, снижение экспрессии IL-2 в толстой кишке и IL-4 и TNF- α в печени. Прием резистентного крахмала увеличивает концентрацию КЦЖК в толстой кишке, нивелируя тем самым ХВНИ [42].

Конъюгированная линолевая кислота и полиненасыщенные жирные кислоты также классифицируются как пребиотики. Конъюгированная линолевая кислота содержится в молоке, молочных продуктах и мясе, а ПНЖК – в маслах и рыбе. При оценке влияния приема конъюгированной линолевой кислоты на микробиоту кишечника мышей был продемонстрирован значительный рост бактерий *Bacteroides/Prevotella* и муцин-деградирующих *A. muciniphila* [43]. Добавки с эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК), докозагексаеновой кислотой (ДГК), потребление растительных масел или рыбы способствуют увеличению количества *Bifidobacterium*, *Oscillospira* и *Akkermansia*. В некоторых исследованиях было обнаружено меньшее количество энтеробактерий и выявлялись такие патогенные бактерии, как *Escherichia*, *Streptococcus* и *Clostridium* [44]. Younge et al. оценили влияние рыбьего жира и сафлорового масла на состав кишечной микробиоты недоношенных детей с энтеростомой. Сообщалось о большем бактериальном разнообразии после приема ПНЖК. В то же время снизились уровни *Streptococcus*, *Clostridium* и многих патогенных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* [45]. Потребление ω -3 ПНЖК влияет на плотность кишечного барьера и течение ХВНИ. Было отмечено, что более высокое потребление ЭПК и ДГК беременными женщинами связано с более низкой концентрацией зонулина в сыворотке [46]. Потребление ω -3 ПНЖК подавляет выработку провоспалительных цитокинов, индуцированную липо-

полисахаридом и активацией ядерного фактора NF-κB, то есть ПНЖК способствуют высвобождению IL-10, тем самым уменьшая воспаление в кишечнике, способствуя индукции регуляторных Т-клеток и снижая продукцию IL-17 [47]. Несбалансированное потребление ω-3/ω-6 ПНЖК приводит к дисбиозу кишечника, особенно к значительному увеличению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что в дальнейшем может стать причиной избыточного увеличению массы тела и ожирения [20]. Высокое потребление ω-6 ПНЖК способствует увеличению доли продуцирующих липополисахарид и провоспалительных бактерий [48].

Полифенолы также входят в группу пребиотиков, среди них фенольные кислоты, флавоноиды, стильбены и лигнаны. Эти соединения содержатся в овощах, фруктах, чае, кофе и вине и обладают антиоксидантными, противовоспалительными и противораковыми свойствами [49]. Исследования показывают, что полифенолы также положительно влияют на состав микробиоты кишечника. Они способствуют росту *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* и подавляют рост потенциально патогенных бактерий, таких как *Staphylococcus* spp. Moreno-Indias et al. провели исследование, оценивающее влияние полифенолов красного вина на микробиоту пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Полифенолы красного вина уменьшили количество *E. coli* и *Enterobacter cloacae* и увеличили количество фекальных *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*. Кроме того, рост *Bifidobacterium*, вызванный употреблением красного вина, был связан со снижением уровня липополисахарида в плазме [50]. Введение мышам чая улун, богатого полифенолами, в течение 4 нед. позволило увеличить разнообразие кишечных бактерий и значительно увеличить количество *Bacteroidetes* при уменьшении количества *Firmicutes* [51].

Роль рационального питания и ограничительных диет

Средиземноморская диета признана здоровым стилем питания, снижающим риски большого числа алиментарно-зависимых заболеваний. Рацион питания основан на потреблении цельного зерна, бобовых, свежих овощей и фруктов, оливкового масла, орехов, рыбы, молочных и кисломолочных продуктов, красного вина и небольшого количества мяса. Позитивные эффекты включают гиполипидемический, противовоспалительный, антиоксидантный и антиканцерогенный. При этом влияние на метаболизм макроорганизма (например, при ожирении и инсулинорезистентности) опосредовано микробиотой кишечника, в том числе путем снижения эндотоксинемии и купирования ХВНИ, изменением количественно-качественных характеристик микробиоты: увеличением бактерий рода *Bacteroides* и *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Parabacteroides distasonis* и *F. prausnitzii* [52–54]. Диетическое вмешательство при избыточной массе тела и ожирении приводит к увеличению количества *F. prausnitzii*, а снижение *Ruthenibacterium lactatiformans*, *Flavonifractor plautii*, *Parabacteroides merdae*, *Ruminococcus torques* и *Ruminococcus gnavus*, ведет к повышению концентрации КЦЖК в кале. Также в популяции с большим бактериальным разнообразием имеет место более низкий уровень высокочувствительного СРБ [55]. При сравнении влияния средиземноморской диеты и «западной

диеты» на микробиом кишечника было выявлено значительное увеличение *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis* и *A. muciniphila* в группе средиземноморской диеты, а снижение содержания арахидоноилэтаноламида в плазме отражает противовоспалительное действие за счет улучшения качества кишечного барьера [56]. Средиземноморская диета ведет к снижению уровня липополисахарида в сыворотке крови у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы за счет фруктов и бобовых [57].

Вегетарианская диета. Несколько исследований доказали, что вегетарианская и веганская диеты могут оказывать позитивное влияние на здоровье. В ряде случаев исключение продуктов животного происхождения снижает риск развития сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических и метаболических заболеваний. Рацион на основе продуктов растительного происхождения, так же как и средиземноморская диета, влияет на состав кишечной микробиоты: количество бифидобактерий, кишечной палочки и энтеробактерий было ниже, чем у тех, кто употребляет мясо, а соотношение *Prevotella/Bacteroides* выше [58–60]. При вегетарианской диете увеличивается количество *Bacteroidetes* и уменьшается *Firmicutes*, повышается уровень *F. prausnitzii* и *Clostridium clostridioforme*, что важно для профилактики и лечения ожирения [61]. При определении концентрации КЦЖК у вегетарианцев и употребляющих животную пищу существенных различий не выявлено. Однако pH кала и уровень аммиака у веганов были ниже [62]. Также у приверженцев растительной пищи выявлено больше бутиратпродуцирующих бактерий (*Roseburia* и *Faecalibacterium*), что обусловило низкий уровень липополисахарида, СРБ, TNF-α и снизило риск ХВНИ [63].

Безглютеновая диета, как правило, назначается при целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену. При несоблюдении безглютеновой диеты у пациентов развивается дисбиоз кишечника. Уровни патогенных грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella*, *Prevotella* и *Serratia*, повышены, а уровни *Bifidobacteria* и *Firmicutes* снижены [64]. У пациентов, использующих безглютеновую диету, имеется меньшее видовое разнообразие бактерий, например *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, однако концентрация КЦЖК аналогична показателям у здоровых людей [65]. У пациентов с клиническими проявлениями целиакии, даже при соблюдении безглютеновой диеты, количество *Prevotella* было выше вместе с меньшим количеством *Bacteroidetes* и *Firmicutes* по сравнению с микробиотой у людей без симптомов [64]. Использование безглютеновой диеты здоровыми людьми уменьшает количество *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *F. prausnitzii* и увеличивает количество *E. coli* и *Enterobacteriaceae* [20, 64].

Пищевые волокна (целлюлоза, пектины, декстрины, воски и лигнаны) в рационе обуславливают преимущество перед «западной диетой». Не перевариваясь в пищеварительном тракте, они ферментируются гидролазами кишечных бактерий, стимулируя их рост, и являются субстратом для синтеза постбиотиков, таких как КЦЖК [66]. Систематический обзор и мета-анализ 59 исследований показал увеличение количества *Bifidobacterium* spp. при потреблении пищевых волокон, а увеличение количества *Lactobacillus* spp. было отмечено в 28 исследованиях [67].

При этом имело место выраженное разнообразие микробиоты по сравнению с рационом с высоким содержанием жиров и низким содержанием клетчатки. Признаки ХВНИ (СРБ, IL-6 и TNF- α) были значительно выше на фоне диеты с низким содержанием клетчатки [20].

Ферментированные молочные продукты. Особо перспективным направлением в профилактике и/или контроле ХВНИ представляется использование в рационе ферментированных молочных продуктов. Так, в эксперименте был обнаружен повышенный уровень кишечного IgA после введения в рацион продукта, содержащего *L. rhamnosus* и *B. lactis*, а также инулин и олигофруктозу в качестве пребиотиков. В этом исследовании [68, 69] пациенты в возрасте от 8 до 18 мес. после курса антибактериальной терапии получали кисломолочный продукт детского питания по 200 мл 1 раз в сутки в течение 3 мес. Анализ полученных данных показал, что у всех детей увеличилась концентрация sIgA слюны, причем в основной группе на фоне диетотерапии с использованием йогурта она достигла средних или высоких значений. Средний показатель sIgA в группе сравнения был достоверно ниже, чем у детей, получавших йогурт ($p < 0,05$). У детей, получавших диетотерапию с включением в рацион йогурта, в 6 раз увеличилась концентрация лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не изменился. Рост уровня лизоцима можно объяснить усилением синтеза эндогенного лизоцима клетками слизистой кишечника под воздействием пробиотического штамма бактерий, содержащегося в кисломолочном продукте ($p < 0,05$) [70–74]. Сопоставимые результаты были получены авторами при введении в рацион биолакта «ФрутоНяня», содержащего инулин, *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus*. В то же время применение диеты, обедненной ферментированными продуктами, вызывало значительное снижение содержания лактобактерий и КЦЖК в стуле [75–78].

Заключение

Изменение качественных и количественных характеристик микробиоты кишечника, повышенная проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта могут способствовать хроническому воспалительному процессу низкой интенсивности, приводить к нарушению метаболизма макроорганизма, служить причиной дебюта или усугублять течение существующих болезней. Коррекция состава и функционального состояния микробиоты с помощью диеты, функционального питания, пребиотиков и пробиотиков может восстановить нарушенный баланс и привести к купированию или уменьшению ХВНИ.

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

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Verges MC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Jun 30;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome*. 2020 Aug 20;8(1):119.
2. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под ред. Бельмера СВ, Хавкина АИ. Второе издание, переработанное и дополненное. М., 2020, 472 с.
3. Барышникова НВ, Гурова ММ, Иванова ИИ, Кузьмина ДА, Мельникова ИЮ, Новикова ВП, и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под ред. Суворова АН, Новиковой ВП, Мельниковой ИЮ. СПб., 2014, 210 с.
4. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Vercher, CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731
5. Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. The Characteristics and Function of Bacterial Lipopolysaccharides and Their Endotoxic Potential in Humans. *Int Rev Immunol*. 2016 May 3;35(3):189-218. DOI: 10.3109/08830185.2015.1087518
6. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-1482. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.007
7. 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. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125
8. Parisi F, Milazzo R, Savasi VM, Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 9;22(4):1732. DOI: 10.3390/ijms22041732
9. Xu Y, Liu X, Liu X, Chen D, Wang M, Jiang X, et al. The Roles of the Gut Microbiota and Chronic Low-Grade Inflammation in Older Adults With Frailty. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 1;11:675414. DOI: 10.3389/fcimb.2021.675414. eCollection 2021.
10. Bujtor M. Can dietary intake protect against low-grade inflammation in children and adolescents? *Brain Behav Immun Health*. 2021 Oct 28;18:100369. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100369. eCollection 2021.
11. Новикова ВП, Гурова ММ, Хавкин АИ. Микробиота кишечника и ожирение. В кн.: *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция*. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. М., 2019, с. 336-347.
12. Новикова ВП, Барышникова НВ. Микробиота ЖКТ и ожирение у детей. В кн.: *Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей*. СПб., 2018, с. 83-93.
13. Алешина ЕИ, Ахметов ИИ, Барышникова НВ, Белоусова ЛН, Воронцова ЛВ, Гурова ММ, и др. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб., 2016, 302 с.
14. Гурова ММ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(3):4-10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314
15. Vorontsov PV, Gurova MM, Novikova VP, Procopova NE. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019;12(S1):193.
16. Ильенко ЛИ, Марьяновский АА, Бельмер СВ, Денисова СН, Сенцова ТЕ, Кисляк ОА, и др. Комплексный подход к снижению массы тела у детей и подростков с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. 2-е издание, исправленное и дополненное М., 2018, 232 с.
17. ISAPP. Minimum Criteria for Probiotics; International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics: Sacramento, CA, USA, 2018.

18. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7):e0132121. DOI: 10.1371/journal.pone.0132121
19. Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Moghaddam AS, Parohan M, Larijani B, et al. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2020 Mar;59(2):633-649. DOI: 10.1007/s00394-019-01931-8
20. Potrykus M, Czaja-Stolc S, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Intestinal Microbiota as a Contributor to Chronic Inflammation and Its Potential Modifications. *Nutrients*. 2021 Oct 28;13(11):3839. DOI: 10.3390/nu13113839
21. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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 Aug;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
22. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. DOI: 10.1038/nature16504
23. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Jan 29;2(3):nzy005. DOI: 10.1093/cdn/nzy005
24. Tanabe K, Nakamura S, Moriyama-Hashiguchi M, Kitajima M, Ejima H, Imori C, et al. Dietary fructooligosaccharide and glucomannan alter gut microbiota and improve bone metabolism in senescence-accelerated mouse. *J Agric Food Chem*. 2019 Jan 23;67(3):867-874. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05164
25. Souza DDS, Tahan S, Weber TK, De Araujo-Filho HB, De Moraes MB. Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial assessing the effect of fructooligosaccharides in infants with constipation. *Nutrients*. 2018 Nov 1;10(11):1602. DOI: 10.3390/nu10111602
26. Gu J, Mao B, Cui S, Liu X, Zhang H, Zhao J, et al. Metagenomic Insights into the Effects of Fructooligosaccharides (FOS) on the Composition of Luminal and Mucosal Microbiota in C57BL/6J Mice, Especially the Bifidobacterium Composition. *Nutrients*. 2019;11:2431. DOI: 10.3390/nu11102431
27. Yu R, Yin Y, Cao M, Ye D, Zhang Y, Zhou Q et al. Fructo-oligosaccharides lower serum lipid levels and suppress high-fat/high-sugar diet-induced inflammation by elevating serum and gut levels of short-chain fatty acids. *J Int Med Res*. 2020 Apr;48(4):300060519896714. DOI: 10.1177/0300060519896714
28. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 17;114(3):E367-E375. DOI: 10.1073/pnas.1606722113
29. Salli K, Hirvonen J, Siitonen J, Ahonen I, Angenius H, Maukonen J. Selective Utilization of the Human Milk Oligo-saccharides 2'-Fucosyllactose, 3-Fucosyllactose, and Difucosyllactose by Various Probiotic and Pathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2021 Jan 13;69(1):170-182. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06041
30. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus S, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galactooligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br J Nutr*. 2015 Aug 28;114(4):586-95. DOI: 10.1017/S0007114515001889
31. Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, Tzortzis G, Gibson GR. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1438-46. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26242
32. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, Kalala G, Broers V, Zamariola G, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1683-1695. DOI: 10.1093/ajcn/nqz001
33. Ramnani P, Gaudier E, Bingham M, Van Bruggen P, Tuohy KM, Gibson GR. Prebiotic effect of fruit and vegetable shots containing Jerusalem artichoke inulin: A human intervention study. *Br J Nutr*. 2010 Jul;104(2):233-40. DOI: 10.1017/S000711451000036X
34. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T, et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007;98:540-549.
35. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Br J Nutr*. 2007 Sep;98(3):540-9. DOI: 10.1017/S0007114507730751
36. Li LL, Wang YT, Zhu LM, Liu ZY, Ye CQ, Qin S. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. *Sci Rep*. 2020 Jan 22;10(1):978. DOI: 10.1038/s41598-020-58048-w
37. Li K, Zhang L, Xue J, Yang X, Dong X, Sha L, et al. Dietary inulin alleviates diverse stages of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in db/db mice. *Food Funct*. 2019 Apr 17;10(4):1915-1927. DOI: 10.1039/c8fo02265h
38. Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane JL, Hollis J, Li L, et al. Resistant starch: Promise for improving human health. *Adv Nutr*. 2013 Nov 6;4(6):587-601. DOI: 10.3945/an.113.004325
39. Abell GC, Cooke CM, Bennett CN, Conlon MA, McOrist AL. Phylotypes related to *Ruminococcus bromii* are abundant in the large bowel of humans and increase in response to a diet high in resistant starch. *FEMS Microbiol Ecol*. 2008 Dec;66(3):505-15. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2008.00527.x
40. Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, et al. A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):797-807. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.025
41. Snelson M, Kellow NJ, Coughlan MT. Modulation of the gut microbiota by resistant starch as a treatment of chronic kidney diseases: Evidence of efficacy and mechanistic insights. *Adv Nutr*. 2019 Mar 1;10(2):303-320. DOI: 10.1093/advances/nmy068
42. Zhang Y, Chen L, Hu M, Kim JJ, Lin R, Xu J et al. Dietary type 2 resistant starch improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet. *Aging (Albany NY)*. 2020 May 25;12(10):9173-9187. DOI: 10.18632/aging.103187
43. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. *PLoS One*. 2015 Apr 27;10(4):e0125091. DOI: 10.1371/journal.pone.0125091
44. Cao W, Wang C, Chin Y, Chen X, Gao Y, Yuan S, et al. DHA-phospholipids (DHA-PL) and EPA-phospholipids (EPA-PL) prevent intestinal dysfunction induced by chronic stress. *Food Funct*. 2019 Jan 22;10(1):277-288. DOI: 10.1039/c8fo01404c
45. Younge N, Yang Q, Seed PC. Enteral High Fat-Polyunsaturated Fatty Acid Blend Alters the Pathogen Composition of the Intestinal Microbiome in Premature Infants with an Enterostomy. *J Pediatr*. 2017 Feb;181:93-101.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.053
46. Mokkala K, Røytiö H, Munukka E, Pietilä S, Ekblad U, Rönnemaa T, et al. Gut microbiota richness and composition and dietary intake of overweight pregnant women are related to serum zonulin concentration, a marker for intestinal permeability. *J Nutr*. 2016 Sep;146(9):1694-700. DOI: 10.3945/jn.116.235358
47. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm*. 2021 Jan 2;2021:8879227. DOI: 10.1155/2021/8879227
48. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Kim KJ, Kang JX. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci Rep*. 2015 Jun 11;5:11276. DOI: 10.1038/srep11276
49. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem*. 2019 Nov 30;299:125124. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125124

50. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1775-87. DOI: 10.1039/c5fo00886g
51. Cheng M, Zhang X, Zhu J, Cheng L, Cao J, Wu Z, et al. A metagenomics approach to the intestinal microbiome structure and function in high fat diet-induced obesity mice fed with oolong tea polyphenols. *Food Funct.* 2018 Feb 21;9(2):1079-1087. DOI: 10.1039/c7fo01570d
52. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 23;20(19):4716. DOI: 10.3390/ijms20194716
53. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Mar 2;73(3):318-326. DOI: 10.1093/gerona/glx227
54. Bailey MA, Holscher H. Microbiome-mediated effects of the mediterranean diet on inflammation. *Adv Nutr.* 2018 May 1;9(3):193-206. DOI: 10.1093/advances/nmy013
55. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut.* 2020 Jul;69(7):1258-1268. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320438
56. Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, et al. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: Possible links with gut micro-biome, insulin resistance and inflammation. *Eur J Nutr.* 2021 Oct;60(7):3703-3716. DOI: 10.1007/s00394-021-02538-8
57. Pastori D, Carnevale R, Nocella C, Novo M, Santulli M, Cammisotto V, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: Effect of adherence to mediterranean diet. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 5;6(6):e005784. DOI: 10.1161/JAHA.117.005784
58. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Medicina (Kaunas).* 2020 Feb 22;56(2):88. DOI: 10.3390/medicina56020088
59. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Nov 22;57(17):3640-3649. DOI: 10.1080/10408398.2016.1138447
60. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: Results from a post-hoc analysis. *Int J Obes (Lond).* 2019 Jan;43(1):149-157. DOI: 10.1038/s41366-018-0093-2
61. Trefflich I, Dietrich S, Braune A, Abraham K, Weikert C. Short- and Branched-chain fatty acids as fecal markers for microbiota activity in vegans and omnivores. *Nutrients.* 2021 May 26;13(6):1808. DOI: 10.3390/nu13061808
62. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28;17(12):1519-28. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1519
63. Franco-De-Moraes AC, Pittito BDA, Fernandes GDR, Gomes EP, Pereira ADC, Ferreira SRG. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Aug 15;9:62. DOI: 10.1186/s13098-017-0261-x
64. Ситкин СИ, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Хавкин АИ. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(2):116-122. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122
65. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients.* 2020 Jun 19;12(6):1832. DOI: 10.3390/nu12061832
66. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, Fleith M, Van Lieshout L, Mejbourn H, et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev.* 2017 Dec;30(2):149-190. DOI: 10.1017/S095442241700004X
67. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly J, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jun 1;107(6):965-983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041
68. Комарова ОН, Хавкин АИ. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(5):80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
69. Хавкин АИ, Федотова ОБ, Вольнец ГВ, Кошкарлова ЮА, Пенкина НА, Комарова ОН. 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
70. Богданова НМ, Хавкин АИ, Колобова ОЛ. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(3):160-168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
71. Хавкин АИ, Вольнец ГВ, Федотова ОБ, Соколова ОВ, Комарова ОН. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. *Трудный пациент.* 2019;17(1-2):28-36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005
72. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(6):155-165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165
73. Хавкин АИ. *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота. *Вопросы детской диетологии.* 2018;16(2):42-51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51
74. Комарова ОН, Хавкин АИ. Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(5):33-39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39
75. Хавкин А, Блат С. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2011;56(1):159-74.
76. 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. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38
77. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Кисломолочные пробиотические продукты – пища или лекарство? *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(3):58-68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68
78. Хавкин АИ, Васи МН, Завьялова АН, Новикова ВП. Переваривание белков, казоморфины и кисломолочные продукты. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(5):125-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-125-132

References

- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Verges MC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020 Jun 30;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome.* 2020 Aug 20;8(1):119.
- Belmer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, et al. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Edited by Belmer SV, Khavkin AI. Moscow, 2020, 472 p. (In Russian).
- Baryshnikova NV, Gurova MM, Ivanova II, Kuzmina DA, Melnikova IYu, Novikova VP, et al. Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis. Edited by Suvorov AN, Novikova VP, Mel'nikova IYu. St. Petersburg, 2014, 210 p. (In Russian).

4. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Vercher, CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731
5. Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. The Characteristics and Function of Bacterial Lipopolysaccharides and Their Endotoxic Potential in Humans. *Int Rev Immunol*. 2016 May 3;35(3):189-218. DOI: 10.3109/08830185.2015.1087518
6. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-1482. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.007
7. Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):116-125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125 (In Russian).
8. Parisi F, Milazzo R, Savasi VM, Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 9;22(4):1732. DOI: 10.3390/ijms22041732
9. Xu Y, Liu X, Liu X, Chen D, Wang M, Jiang X, et al. The Roles of the Gut Microbiota and Chronic Low-Grade Inflammation in Older Adults With Frailty. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 1;11:675414. DOI: 10.3389/fcimb.2021.675414. eCollection 2021.
10. Bujtor M. Can dietary intake protect against low-grade inflammation in children and adolescents? *Brain Behav Immun Health*. 2021 Oct 28;18:100369. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100369. eCollection 2021.
11. Novikova VP, Gurova MM, Khavkin AI. Gut microbiota and obesity. In: *Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction*. Belmer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, et al. Mosocw, 2019, pp. 336-347. (In Russian).
12. Novikova VP, Baryshnikova NV. Gastrointestinal microbiota and obesity in children. In: *Multidisciplinary problems of obesity in children*. St. Petersburg, 2018, pp. 83-93. (In Russian).
13. Aleshina EI, Akhmetov II, Baryshnikova NV, Belousova LN, Vorontsova LV, Gurova MM, et al. Gastrointestinal tract and obesity in children. *St. Petersburg, 2016*, 302 p. (In Russian).
14. Gurova MM, Novikova VP, Khavkin AI. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology (Dokazatel'naya gastroenterologiya)*. 2018;7(3):4-10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314 (In Russian).
15. Vorontsov PV, Gurova MM, Novikova VP, Procopeva NE. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019;12(S1):193. (In Russian).
16. Ilenko LI, Maryanovskii AA, Belmer SV, Denisova SN, Sentsova TE, Kislyak OA, et al. A comprehensive approach to weight loss in children and adolescents with overweight, obesity and metabolic syndrome. *Moscow, 2018*, 232 p. (In Russian).
17. ISAPP. Minimum Criteria for Probiotics; International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics: Sacramento, CA, USA, 2018.
18. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7):e0132121. DOI: 10.1371/journal.pone.0132121
19. Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Moghaddam AS, Parohan M, Larijani B, et al. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2020 Mar;59(2):633-649. DOI: 10.1007/s00394-019-01931-8
20. Potrykus M, Czaja-Stolc S, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Intestinal Microbiota as a Contributor to Chronic Inflammation and Its Potential Modifications. *Nutrients*. 2021 Oct 28;13(11):3839. DOI: 10.3390/nu13113839
21. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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 Aug;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
22. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. DOI: 10.1038/nature16504
23. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Jan 29;2(3):nzy005. DOI: 10.1093/cdn/nzy005
24. Tanabe K, Nakamura S, Moriyama-Hashiguchi M, Kitajima M, Ejima H, Imori C, et al. Dietary fructooligosaccharide and glucomannan alter gut microbiota and improve bone metabolism in senescence-accelerated mouse. *J Agric Food Chem*. 2019 Jan 23;67(3):867-874. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05164
25. Souza DDS, Tahan S, Weber TK, De Araujo-Filho HB, De Moraes MB. Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial assessing the effect of fructooligosaccharides in infants with constipation. *Nutrients*. 2018 Nov 1;10(11):1602. DOI: 10.3390/nu10111602
26. Gu J, Mao B, Cui S, Liu X, Zhang H, Zhao J, et al. Metagenomic Insights into the Effects of Fructooligosaccharides (FOS) on the Composition of Luminal and Mucosal Microbiota in C57BL/6J Mice, Especially the Bifidobacterium Composition. *Nutrients*. 2019;11:2431. DOI: 10.3390/nu11102431
27. Yu R, Yin Y, Cao M, Ye D, Zhang Y, Zhou Q et al. Fructo-oligosaccharides lower serum lipid levels and suppress high-fat/high-sugar diet-induced inflammation by elevating serum and gut levels of short-chain fatty acids. *J Int Med Res*. 2020 Apr;48(4):300060519896714. DOI: 10.1177/0300060519896714
28. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 17;114(3):E367-E375. DOI: 10.1073/pnas.1606722113
29. Salli K, Hirvonen J, Siitonen J, Ahonen I, Angenius H, Maukonen J. Selective Utilization of the Human Milk Oligo-saccharides 2'-Fucosyllactose, 3-Fucosyllactose, and Difucosyllactose by Various Probiotic and Pathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2021 Jan 13;69(1):170-182. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06041
30. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus S, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galactooligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br J Nutr*. 2015 Aug 28;114(4):586-95. DOI: 10.1017/S0007114515001889
31. Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, Tzortzis G, Gibson GR. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1438-46. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26242
32. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, Kalala G, Broers V, Zamariola G, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1683-1695. DOI: 10.1093/ajcn/nqz001
33. Ramnani P, Gaudier E, Bingham M, Van Bruggen P, Tuohy KM, Gibson GR. Prebiotic effect of fruit and vegetable shots containing Jerusalem artichoke inulin: A human intervention study. *Br J Nutr*. 2010 Jul;104(2):233-40. DOI: 10.1017/S000711451000036X
34. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T, et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007;98:540-549.
35. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Br J Nutr*. 2007 Sep;98(3):540-9. DOI: 10.1017/S0007114507730751
36. Li LL, Wang YT, Zhu LM, Liu ZY, Ye CQ, Qin S. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. *Sci Rep*. 2020 Jan 22;10(1):978. DOI: 10.1038/s41598-020-58048-w

37. Li K, Zhang L, Xue J, Yang X, Dong X, Sha L, et al. Dietary inulin alleviates diverse stages of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in db/db mice. *Food Funct.* 2019 Apr 17;10(4):1915-1927. DOI: 10.1039/c8fo02265h
38. Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane JL, Hollis J, Li L, et al. Resistant starch: Promise for improving human health. *Adv Nutr.* 2013 Nov 6;4(6):587-601. DOI: 10.3945/an.113.004325
39. Abell GC, Cooke CM, Bennett CN, Conlon MA, McOrist AL. Phylotypes related to *Ruminococcus bromii* are abundant in the large bowel of humans and increase in response to a diet high in resistant starch. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008 Dec;66(3):505-15. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2008.00527.x
40. Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, et al. A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clin Nutr.* 2018 Jun;37(3):797-807. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.025
41. Snelson M, Kellow NJ, Coughlan MT. Modulation of the gut microbiota by resistant starch as a treatment of chronic kidney diseases: Evidence of efficacy and mechanistic insights. *Adv Nutr.* 2019 Mar 1;10(2):303-320. DOI: 10.1093/advances/nmy068
42. Zhang Y, Chen L, Hu M, Kim JJ, Lin R, Xu J et al. Dietary type 2 resistant starch improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet. *Aging (Albany NY).* 2020 May 25;12(10):9173-9187. DOI: 10.18632/aging.103187
43. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. *PLoS One.* 2015 Apr 27;10(4):e0125091. DOI: 10.1371/journal.pone.0125091
44. Cao W, Wang C, Chin Y, Chen X, Gao Y, Yuan S, et al. DHA-phospholipids (DHA-PL) and EPA-phospholipids (EPA-PL) prevent intestinal dysfunction induced by chronic stress. *Food Funct.* 2019 Jan 22;10(1):277-288. DOI: 10.1039/c8fo01404c
45. Younge N, Yang Q, Seed PC. Enteral High Fat-Polyunsaturated Fatty Acid Blend Alters the Pathogen Composition of the Intestinal Microbiome in Premature Infants with an Enterostomy. *J Pediatr.* 2017 Feb;181:93-101.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.053
46. Mokkala K, Røytiö H, Munukka E, Pietilä S, Ekblad U, Rönnemaa T, et al. Gut microbiota richness and composition and dietary intake of overweight pregnant women are related to serum zonulin concentration, a marker for intestinal permeability. *J Nutr.* 2016 Sep;146(9):1694-700. DOI: 10.3945/jn.116.235358
47. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* 2021 Jan 2;2021:8879227. DOI: 10.1155/2021/8879227
48. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Kim KJ, Kang JX. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci Rep.* 2015 Jun 11;5:11276. DOI: 10.1038/srep11276
49. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 2019 Nov 30;299:125124. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125124
50. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1775-87. DOI: 10.1039/c5fo00886g
51. Cheng M, Zhang X, Zhu J, Cheng L, Cao J, Wu Z, et al. A metagenomics approach to the intestinal microbiome structure and function in high fat diet-induced obesity mice fed with oolong tea polyphenols. *Food Funct.* 2018 Feb 21;9(2):1079-1087. DOI: 10.1039/c7fo01570d
52. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 23;20(19):4716. DOI: 10.3390/ijms20194716
53. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Mar 2;73(3):318-326. DOI: 10.1093/gerona/glx227
54. Bailey MA, Holscher H. Microbiome-mediated effects of the mediterranean diet on inflammation. *Adv Nutr.* 2018 May 1;9(3):193-206. DOI: 10.1093/advances/nmy013
55. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut.* 2020 Jul;69(7):1258-1268. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320438
56. Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, et al. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: Possible links with gut micro-biome, insulin resistance and inflammation. *Eur J Nutr.* 2021 Oct;60(7):3703-3716. DOI: 10.1007/s00394-021-02538-8
57. Pastori D, Carnevale R, Nocella C, Novo M, Santulli M, Cammisotto V, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: Effect of adherence to mediterranean diet. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 5;6(6):e005784. DOI: 10.1161/JAHA.117.005784
58. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, et al. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Medicina (Kaunas).* 2020 Feb 22;56(2):88. DOI: 10.3390/medicina56020088
59. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Nov 22;57(17):3640-3649. DOI: 10.1080/10408398.2016.1138447
60. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: Results from a post-hoc analysis. *Int J Obes (Lond).* 2019 Jan;43(1):149-157. DOI: 10.1038/s41366-018-0093-2
61. Trefflich I, Dietrich S, Braune A, Abraham K, Weikert C. Short- and Branched-chain fatty acids as fecal markers for microbiota activity in vegans and omnivores. *Nutrients.* 2021 May 26;13(6):1808. DOI: 10.3390/nu13061808
62. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28;17(12):1519-28. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1519
63. Franco-De-Moraes AC, Pitiito BDA, Fernandes GDR, Gomes EP, Pereira ADC, Ferreira SRG. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Aug 15;9:62. DOI: 10.1186/s13098-017-0261-x
64. Sitkin SI, Avalueva EB, Oreshko LS, Khavkin AI. Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):116-122. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122 (In Russian).
65. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients.* 2020 Jun 19;12(6):1832. DOI: 10.3390/nu12061832
66. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, Fleith M, Van Lieshout L, Mejbörn H, et al. Dietary fibre in Europe: Current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev.* 2017 Dec;30(2):149-190. DOI: 10.1017/S095442241700004X
67. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly J, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jun 1;107(6):965-983. DOI: 10.1093/ajcn/ngy041
68. Komarova ON, Havkin AI. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017;62(5):80-86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86 (In Russian).

69. Khavkin AI, Fedotova OB, Volynets GV, Koshkarova YuA, Penkina NA, Komarova ON. The Results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2019;17(1):29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russian).
70. Bogdanova NM, Khavkin AI, Kolobova OL. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):160-168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168 (In Russian).
71. Khavkin AI, Volynets GV, Fedotova OB, Sokolova OV, Komarova ON. The use of dairy products in children's diet: experience and prospects. *Trudnyj Pacient (Difficult Patient)*. 2019;17(1-2):28-36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 (In Russian).
72. Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Fermented milk products and child health. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):155-165. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165 (In Russian).
73. Khavkin AI. *Lactobacillus rhamnosus* GG and intestinal microbiota. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(2):42-51. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51 (In Russian).
74. Komarova ON, Khavkin AI. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Vopr. prakt. pediátr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018;13(5):33-39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39 (In Russian).
75. Blat SF, Khavkin AI. Enteric microbiocenosis and immunity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(1):159-74. (In Russian).
76. Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology*

and Pediatrics. 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38 (In Russian).

77. Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Probiotic fermented dairy products – food or medication? *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2021;19(3):58-68. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68 (In Russian).

78. Khavkin AI, Vasia MN, Zavyalova AN, Novikova VP. Protein digestion, casomorphins, and fermented dairy products. *Vopr. prakt. pediátr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021;16(5):125-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-125-132 (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 Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Евдокимова Нина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
ORCID: 0000-0001-9812-6899

Information about co-authors:

Valeria P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Nina V. Evdokimova, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
ORCID: 0000-0001-9812-6899

Питьевые йогурты «ФрутоНяня» полезные кисломолочные продукты для детей старше 8 месяцев*

Обогащены пребиотиками (инулином) и пробиотиками Bifidobacterium (BB-12™)**

Клинически доказано — ежедневное употребление питьевых йогуртов «ФрутоНяня» способствует*:**

- комфортному пищеварению
- укреплению иммунитета
- гармоничному физическому развитию.

* Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке.
** Бифидобактерии BB-12™ и Chr. HANSEN BB-12® принадлежат Chr. Hansen A/S.
*** По данным проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности, переносимости и безопасности использования в питании продукта «Йогурт питьевой под товарным знаком «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками у детей от 8 до 18 месяцев (IV фаза)» АНО «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» 2018 год.
Реклама.