

Обзорная статья / Review article

УДК 664.154/613.292

DOI: 10.31208/2618-7353-2022-17-17-29

## ЛАКТУВЕТ – БИФИДОГЕННАЯ ПИЩЕВАЯ ДОБАВКА БУДУЩЕГО

### *LACTUVET – THE FOOD SUPPLEMENT OF THE FUTURE*

<sup>1</sup>Андрей Г. Храмов, доктор технических наук, профессор, академик РАН

<sup>2</sup>Николай Я. Дыкало, кандидат технических наук

<sup>1</sup>Сергей С. Школа, аспирант

<sup>1</sup>Анастасия И. Еремина, аспирант

<sup>1</sup>Георгий С. Анисимов, кандидат технических наук

<sup>2</sup>Александр В. Рудковский, технолог

<sup>1</sup>Andrey G. Khrantsov, doctor of technical sciences, professor, academician of RAS

<sup>2</sup>Nikolai Y. Dykalo, candidate of technical sciences

<sup>1</sup>Sergey S. Shkola, graduate student

<sup>1</sup>Anastasia I. Eremina, graduate student

<sup>1</sup>Georgy S. Anisimov, candidate of technical sciences

<sup>2</sup>Alexander V. Rudkovskii, technologist

<sup>1</sup>Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

<sup>2</sup>АО Молочный комбинат «Ставропольский», Ставрополь

<sup>1</sup>North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

<sup>2</sup>JSC «Dairy Company Stavropolskiy», Stavropol, Russia

**Контактное лицо:** Храмов Андрей Георгиевич, доктор технических наук, профессор, академик РАН, профессор-консультант кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем, Северо-Кавказский федеральный университет; 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; e-mail: akhramtsov@ncfu.ru; тел.: 89624477823; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5188-4657>.

**Формат цитирования:** Храмов А.Г., Дыкало Н.Я., Школа С.С., Еремина А.И., Анисимов Г.С., Рудковский А.В. ЛактуВет – бифидогенная пищевая добавка будущего // Аграрно-пищевые инновации. 2022. Т. 17, № 1. С. 17-29. <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2022-17-17-29>.

**Principal Contact:** Andrey G. Khrantsov, Dr Technical Sci., Professor, Academician of RAS and Professor-consultant of the Department of Applied Biotechnology, Institute of Life Science, North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin st., Stavropol, 355009, Russian Federation; e-mail: akhramtsov@ncfu.ru; tel.: +79624477823; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5188-4657>.

**How to cite this article:** Khrantsov A.G., Dykalo N.Y., Shkola S.S., Eremina A.I., Anisimov G.S., Rudkovskii A.V. LactuVet – the food supplement of the future. *Agrarian-and-food innovations*. 2022;17(1):17-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2022-17-17-29>.

### Резюме

**Цель.** В настоящей статье показано взаимное усиление положительных эффектов лактулозы и кальция, обуславливающее уникальность «ЛактуВет» как в пищевой, так и животноводческой отраслях.

**Обсуждение.** В умеренных и высоких (30-60 г/день) дозах лактулоза вот уже много лет используется для лечения запоров и печеночной энцефалопатии. Намного реже она применяется в малых дозах (1-10 г/день) в качестве пребиотического средства. Представителем функционального пребиотического продукта, содержащего относительно низкую концентрацию лактулозы, может служить «ЛактуВет», вырабатываемый из мелассы пищевой кристаллической лактозы. Кроме лактулозы «ЛактуВет» содержит около 3,5% кальция в сухом остатке.

**Заключение.** «ЛактуВет» – первая отечественная добавка, содержащая не только лактулозу, но и другие биологически значимые для человека нутриенты, в значительной степени расширяющие и усиливающие ее функциональные возможности. Относительно низкая цена открывает возможность для его массового применения.

**Ключевые слова:** пищевая добавка, пребиотик, микрофлора, кальций

#### **Abstract**

**Aim.** This article describes mutual positive effects of lactose and calcium, which determines the uniqueness of "LactuVet" both in food and livestock industries.

**Discussion.** In moderate to high doses (30-60 g / day), lactulose has been used for many years to treat constipation and hepatic encephalopathy. Less often it is used in small doses as a prebiotic agent (1-10 g / day). "LactuVet" is a functional prebiotic product containing a relatively low concentration of lactulose, produced from crystalline lactose molasses. In addition to lactulose, "LactuVet" contains about 3.5% calcium.

**Conclusion.** "LactuVet" is the first domestic supplement containing not only lactulose, but also other nutrients that are biologically significant for humans, greatly expanding and enhancing its functionality. The relatively low price opens up the possibility for its mass application.

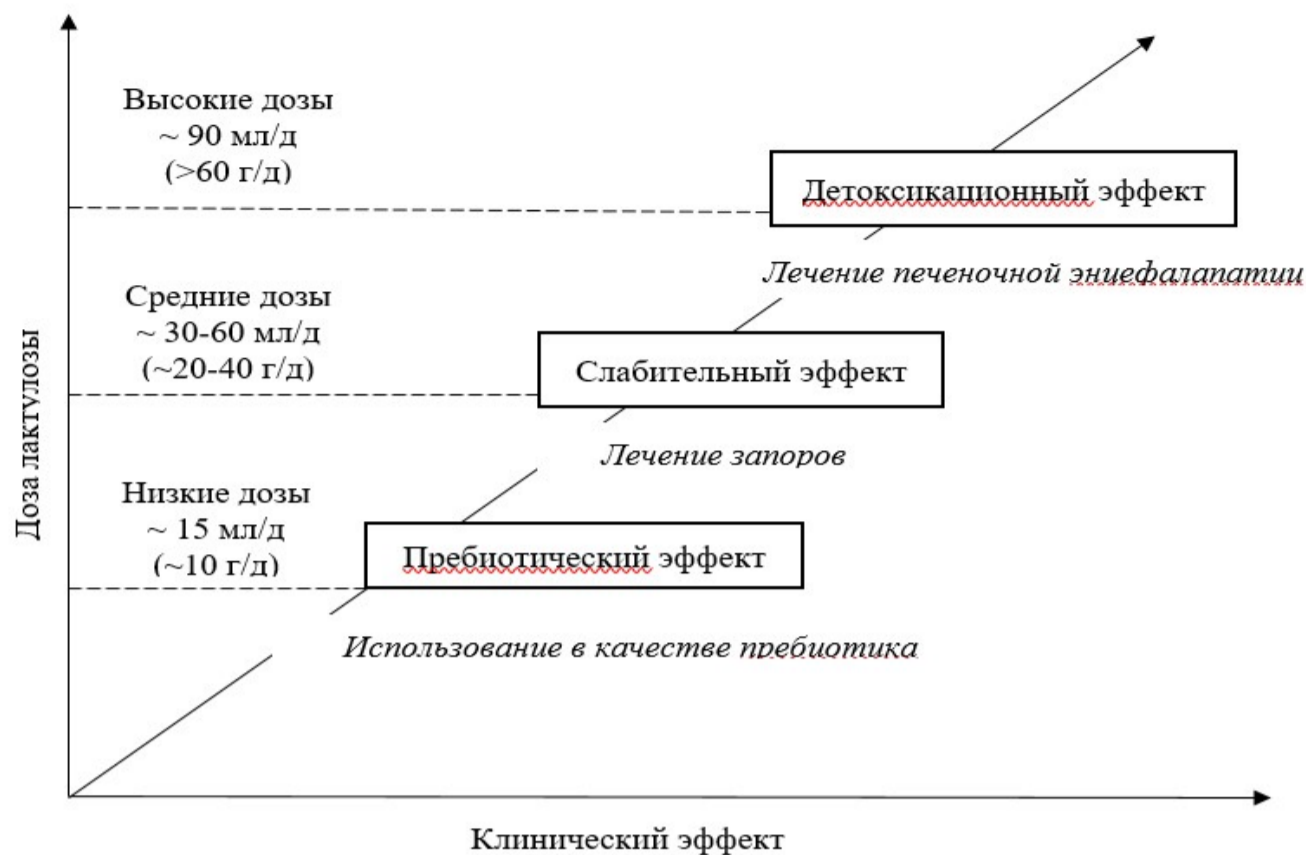
**Keywords:** food additive, prebiotic, microflora, calcium

**Введение.** Среди огромного разнообразия пищевых добавок, производимых современной пищевой индустрией, особое место может занять новая их разновидность – **пребиотические пищевые добавки**, содержащие в своем составе **ЛАКТУЛОЗУ (бифидогенный фактор)**. Этот дисахарид, являющийся специфическим изомером лактозы (молочный сахар), обладает мощным стимулирующим действием по отношению к полезной для человека микрофлоре, в основном к бифидобактериям и лактобациллам [1, 2]. Доминирование последних в микробиоте приводит к подавлению патогенов и генерации в просвет кишечника чрезвычайно полезных для человека органических соединений, являющихся продуктами их жизнедеятельности (постбиотиками). Это положение особенно актуально и значимо для обеспечения активного долголетия «хомосапиенс – человека разумного» и в период любой пандемии, в т.ч. и «современной напасти» – COVID-19. Достаточно обширная практика, накопленная к настоящему времени в борьбе с COVID-19, свидетельствует о необходимости применения в тяжелых случаях, совместно с аппаратом ИВЛ, концентратов лактулозы для обеспечения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта.

В умеренных и высоких (30-60 г/день) дозах лактулоза вот уже много лет используется для лечения запоров и печеночной энцефалопатии [3]. Намного реже она применяется в малых дозах (1-10 г/день) в качестве пребиотического средства.

На рисунке 1 представлена градация доз лактулозы, обеспечивающих тот или иной положительный результат при системном применении.

В последних работах, посвященных лактулозе [4, 5], авторы на основании анализа большого количества клинических испытаний сделали вывод о перспективности ее применения в малых дозах (порядка 2-10 г/день) в виде пищевых добавок. Эту форму реализации пребиотика они обосновывают полной безопасностью лактулозы в заявленных дозах для массового потребителя с различным социальным и физиологическим статусом. Из значимых положительных эффектов применения таких доз лактулозы авторы особое внимание уделяют повышенной концентрации в просвете толстого кишечника некоторых метаболитов полезной микрофлоры, таких, например, как короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, масляная, муравьиная и др.).



**Рисунок 1.** Диапазон доз лактулозы, обеспечивающих выраженный терапевтический эффект

**Figure 1.** The range of lactulose doses that provide a pronounced therapeutic effect:

доза лактулозы / *dose of lactulose*; использование в качестве пребиотика / *use as a prebiotic*;  
низкие дозы / *low-doses*; пребиотический эффект / *prebiotic effect*;  
лечение запоров / *constipation treatment*; средние дозы / *average doses*;  
слабительный эффект / *laxative effect*;  
лечение печеночной энцефалопатии / *treatment of hepatic encephalopathy*;  
высокие дозы / *high doses*; детоксикационный эффект / *detox effect*

Последние, в особенности ацетат и бутират, являются важным респираторным (энергетическим) субстратом для кишечных эпителиальных клеток (эпителиоцитов), которые усиливают барьерную функцию кишечника и модулируют защитный иммунный ответ [6, 7, 8, 9]. Они также могут играть ключевую роль в профилактике и лечении метаболического синдрома кишечника; снижают риск появления рака толстой кишки [6, 8, 10], поддерживают гомеостаз кишечника за счет снижения рН и в целом усиливают «стойкость» иммунитета. Последнее обстоятельство может предотвратить вызванные воспалительными процессами такие болезни, как аллергическая астма, ожирение, диабет 2-го типа, болезнь Паркинсона, ревматоидный артрит, остеоартрит и остеопороз [11, 12, 13].

Лактулоза, применяемая в малых дозах, опосредованно усиливает абсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  через слизистую в кровь [14, 15]. Механизм этого явления основан, с одной стороны, на снижении рН и соответствующем повышении степени диссоциации солей кальция и магния, с другой – усилении их транспорта через слизистую с помощью витамина К, продуцируемого симбионтной микрофлорой [16]. В целом противовоспалительное действие лактулозы и усиление абсорбции кальция могут иметь важное значение для «здоровья» костей [17, 18], в частности, существенно снизить риск потери костной массы, связанной с возрастом или менопаузой у женщин [19, 20, 21, 22, 23].

Идея использования относительно низких доз лактулозы базируется на следующих тезисах:

- достигается высокий темп роста в микробиоте нормофлоры с присущим ей в доминантном состоянии положительным эффектом, но без возникновения диареи и вздутия живота;
- максимально снижается риск нежелательных побочных явлений для особых групп людей (беременные женщины, инвалиды и т.д.);

– исключается необходимость применения в технологиях лактулозы высокоэффективных, но токсичных катализаторов и, соответственно, последующей глубокой очистки;

– возможность использования лактулозы для массового потребления в удобном для этого ценовом диапазоне.

В настоящее время из-за нарастания кризиса в антибиотикотерапии массовое потребление лактулозы, как мощного пребиотика с широким спектром положительных свойств, становится все более актуальным [24, 25]. В этом плане показательным примером является Япония, которая в 1992 году юридически признала лактулозу в качестве необходимого средства для поддержания здоровья нации – уже более 500 продуктов массового питания в этой стране содержат в своем составе лактулозу. В результате, несмотря на огромную скученность населения, японцы относительно легко переносят пандемию COVID-19 и даже благополучно провели летнюю Олимпиаду-2020.

В России попытка использовать лактулозу в составе пищевых продуктов была предпринята в начале нулевых годов 21 века (Фелицата-Холдинг, кефир «Божья коровка»). Попытка, к нашему великому сожалению, провалилась по двум причинам: во-первых, массовый потребитель был плохо осведомлен о полезных свойствах лактулозы, более того, относился с недоверием к ней, особенно в составе традиционного, всеми любимого продукта – кефира; во-вторых, отпугивала существенная наценка по сравнению с традиционным аналогом.

Принципиально новый способ организации массового потребления лактулозы в малых дозах может быть реализован через производство пищевых добавок, содержащих этот пребиотик в умеренных или высоких концентрациях, расфасованных в упаковочную тару однократного применения с заявленной дневной дозой лактулозы от 2 до 10 г. Наиболее приемлемая форма таких пищевых добавок – сухой порошок [26].

**Обсуждение.** В 2020 г. в данной парадигме творческим коллективом СКФУ и молкомбината «Ставропольский» по настойчивой просьбе ветспециалистов СтГАУ была разработана технология сухого концентрата с лактулозой под брендом «ЛактуВет». В качестве исходного сырья использовалась осадочная меласса, получаемая из маточного раствора по специальной технологии, тесно увязанной с технологией кристаллической пищевой лактозы, освоенной комбинатом на промышленном уровне. Состав сертифицированного оригинального продукта – мелассы молочной сухой с лактулозой бренда «ЛактуВет» по основным компонентам представлен в таблице 1.

**Таблица 1.** Состав сухого концентрата «ЛактуВет»

**Table 1.** The composition of the dry concentrate "LaktuVet"

Показатели <i>Indicators</i>	Содержание в 100 г сухого вещества, г <i>Content in 100 g of dry matter, g</i>
Массовая доля сухих веществ, в том числе: <i>Mass fraction of dry substances, including:</i>	97,0
Лактоза <i>Lactose</i>	25-30
Лактулоза <i>Lactulose</i>	14,5-21,0
Минеральные вещества <i>Mineral substances</i>	23-27
Азотистые вещества <i>Nitrogenous substances</i>	0,2-0,4
Органические кислоты <i>Organic acids</i>	3,4-4,2
Прочие <i>Others</i>	12-18

При анализе представленных в таблице 1 данных обращает на себя внимание то, что наряду с лактулозой «ЛактуВет» содержит большое количество минеральных веществ и обогащен кальцием в наиболее усвояемой хелатной форме. В таблице 2 представлена градация последних по катионам и анионам.

**Таблица 2.** Катионный и анионный состав «ЛактуВет»

**Table 2.** Cationic and anionic composition of "LaktuVet"

Показатели <i>Indicators</i>	Содержание в 100 г сухого вещества, г <i>Content in 100 g of dry matter, g</i>
Минеральные вещества, в том числе: <i>Mineral substances, including:</i>	23,0-27,0
Натрий <i>Natrium</i>	0,9±0,3
Калий <i>Potassium</i>	1,5±0,4
Кальций <i>Calcium</i>	3,1±0,7
Магний <i>Magnesium</i>	1,8±0,3
Всего катионов <i>Total cations</i>	7,3±0,7
Фосфор <i>Phosphorus</i>	1,3±0,3
Анионы органических кислот <i>Anions of organic acids</i>	16,1±0,9
Всего анионов <i>Total anions</i>	17,4±0,9

Из приведенных в таблице 2 данных важно отметить высокую концентрацию в «ЛактуВет» солей кальция и магния: в целом эти катионы составляют около 70% от массы всех катионов или около 5 г на 100 г сухого вещества. Если учесть, что лактулоза усиливает перенос этих катионов в кровотоки, то можно позиционировать «ЛактуВет» не только в качестве пребиотической пищевой добавки, но и как источник кальция и магния с высокой степенью усвоения. Это обстоятельство расширяет спектр функциональных свойств «ЛактуВет», позволяя использовать его для профилактики различных видов остеопороза, от которого страдает около 70% взрослого населения. «ЛактуВет», содержащий в своем составе не только лактулозу, но и, как было отмечено выше, огромный спектр других низкомолекулярных нутриентов исходного молока, большая часть которых обладает выраженной биологической активностью, может стать великолепным сырьем для производства косметических средств. Действительно, кожу человека населяют в основном симбионтные человеку пропионовокислые бактерии. Вещества, выделяющиеся в процессе их жизнедеятельности, особенно под воздействием лактулозы, обеспечивают в норме хорошее функциональное состояние кожи, в частности, ее чистоту и высокую упругость. Особенно интересно в этом плане было бы проследить влияние постбиотиков на эпителиальные клетки. В этом плане даже столь простое применение «ЛактуВет» в виде масок, доступное большинству женщин, могло бы принести взрывной положительный эффект.

Уместно также отметить, что при умеренных значениях pH (5,0-7,0) и относительно высоких температурах (до 100°C) лактулоза в полной мере сохраняет свои функциональные свойства. Следовательно, «ЛактуВет» может быть введен в состав практически любого пищевого продукта на любой стадии его производства.

В таблице 3 приведена зависимость положительных эффектов «ЛактуВет» от его характеристик.

**Таблица 3.** Положительные эффекты сухой добавки «ЛактуВет» при её системном употреблении

**Table 3.** Positive effects of the dry supplement "LaktuVet" with its systemic use

№	Характеристики <i>Characteristics</i>	Полезные эффекты <i>Positive effects</i>
1.	Изготовлен в виде сухого порошка <i>Made in dry powder form</i>	Удобство в транспортировке и хранении
2.	Содержит 15-20 г чистой лактулозы в 100 г сухого вещества  <i>Contains 15-20 g of pure lactulose per 100 g of dry matter</i>	Достаточно для массового использования в составе пищевых продуктов с расчетной дозой пребиотика от 2 до 10 г/день. Эти значения дозы чистой лактулозы обеспечивают мощную стимуляцию полезной микрофлоры. Последняя обеспечивает устойчивость против патогенов, а следовательно, и к инфекционным заболеваниям. Ферментация лактулозы кишечными бактериями обуславливает генерацию ими множества полезных метаболитов, в частности, короткоцепочечных жирных кислот. Последние, в особенности ацетат и бутират, являются важным энергетическим субстратом для эпителиальных клеток, за счет чего происходит усиление иммунного ответа. Короткоцепочечные жирные кислоты играют важную роль в профилактике и лечении метаболического синдрома расстройств кишечника и колоректального рака. За счет снижения рН кишечника они также обеспечивают его гомеостаз  <i>Sufficient for mass use in the composition of food products with a calculated prebiotic dose of 2 to 10 g per day. These dose values of pure lactulose provide a powerful stimulation of beneficial microflora. The latter provides resistance against pathogens and, consequently, to infectious diseases. Fermentation of lactulose by intestinal bacteria causes the generation of many useful metabolites, in particular, short-chain fatty acids. The latter, especially acetate and butyrate, are an important energy substrate for epithelial cells, due to which the immune response is enhanced. Short-chain fatty acids play an important role in the prevention and treatment of the metabolic syndrome of bowel disorders and colorectal cancer. By lowering the pH of the intestine, they also ensure its homeostasis</i>
3.	Содержит, в пересчете на чистое вещество, не менее 3,1 г кальция и 1,8 г магния в 100 г сухого вещества  <i>Contains, in terms of pure substance, not less than 3.1 g of calcium and 1.8 g of magnesium per 100 g of dry matter</i>	Лактулоза в значительной мере повышает степень всасывания кальция и магния, а также других важных минералов, например, цинка и железа. Это, наряду с противовоспалительным действием пребиотика, повышает плотность костной массы и защищает от возрастного или связанного с менопаузой остеопороза. Высокая степень всасывания сложных минералов в кровоток усиливает омолаживающий эффект лактулозы: за счет улучшения структурного фактора кожи под действием кальция, благодаря же железу и цинку, участвующих в сперматогенезе, повышается потенция  <i>Lactulose significantly increases the absorption of calcium and magnesium, as well as other important minerals such as zinc and iron. This, along with the anti-inflammatory effects of the prebiotic, increases bone density and protects against age-related or menopause-related osteoporosis. The high degree of absorption of complex minerals into the bloodstream enhances the rejuvenating effect of lactulose: due to the improvement of the structural factor of the skin under the action of calcium, due to the iron and zinc involved in spermatogenesis, the potency increases</i>



Таблица 3. Продолжение

Table 3. Continuation

№	Характеристики <i>Characteristics</i>	Полезные эффекты <i>Positive effects</i>
4.	Относительно высокое содержание низкомолекулярных биологически активных веществ молока, естественным образом перешедших в «ЛактуВет» благодаря технологии его получения  <i>Relatively high content of low molecular weight biologically active substances of milk, which naturally passed into "LactuVet" due to the technology of its production</i>	Низкомолекулярные пептиды и свободные аминокислоты являются уникальными органическими соединениями. В зависимости от вида они селективно усиливают функционирование отдельных органов и тканей. По сравнению с сывороточными белками пептиды обладают терапевтической активностью. В этой связи возникает возможность успешного применения «ЛактуВет» в составе кремов, масок и пр., а также в качестве питающих кожу всего тела добавок для специализированных ванн  <i>Low molecular weight peptides and free amino acids are unique organic compounds. Depending on the type, they selectively enhance the functioning of individual organs and tissues. Compared to whey proteins, peptides have therapeutic activity. In this regard, there is a possibility of successful use of "LactuVet" in the composition of creams, masks, etc., as well as additives nourishing the skin of the whole body for specialized baths</i>
5.	Нейтральный вкус и запах  <i>Neutral taste and smell</i>	Возможность варьирования массы добавляемого в пищевые продукты «ЛактуВет» в широком диапазоне – от минимального значения, обеспечивающего потребление 2 г чистой лактулозы в день, до максимального, обеспечивающего потребление 10 г лактулозы в день в расчетном рационе по данному продукту  <i>Possibility of varying the mass of "LactuVet" added to food products in a wide range – from the minimum value, providing the consumption of 2 g of pure lactulose per day, to the maximum, providing the consumption of 10 g of lactulose per day in the calculated diet for this product</i>
6.	Низкая себестоимость  <i>Low cost</i>	Обеспечивает получение прибыли при значительном колебании цен. Наиболее оптимальная цена «ЛактуВет» должна быть сопоставима с ценой сухого обезжиренного молока. В этом случае масштабное использование «ЛактуВет» в составе традиционных пищевых продуктов не должно приводить к наценке на новый продукт по сравнению с аналогом  <i>Provides profit in case of significant price fluctuations. The most optimal price of "LactuVet" should be comparable to the price of skimmed milk powder. In this case, the large-scale use of LactuVet as part of traditional food products should not lead to a markup on the new product compared to its analogue.</i>

Уникальные функциональные свойства пребиотика лактулозы и широкий спектр хороших производственных показателей делают «ЛактуВет» уникальной пищевой добавкой для России. Необходимость широкомасштабного применения лактулозы становится все более очевидной.

Подключение государства к продвижению лактулозы, как наиболее сильного пребиотика в мире на частном примере масштабирования «ЛактуВет», своевременно и необходимо, особенно если учесть тотальный санкционный прессинг коллективного Запада против нашей страны. Эта поддержка должна быть системной и многоуровневой и в целом базироваться на концепции президента РФ В.В. Путина о сохранении и преумножении народа России в рамках национального проекта «Демография», изложенной в Указе от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года. Наиболее эффективно было бы придать лактулозе и пищевым добавкам с достаточно высоким ее содержанием особый статус продуктов функционального назначения для

поддержания здоровья нации, что обосновано в монографии [27]. Начать можно с «ЛактуВета» и реализации заявленного проекта-гранта СКФУ+МКС по организации отечественного производства пребиотика № 1 в мире – **ЛАКТУЛОЗЫ**. Пока же наблюдается полная импортозависимость с ежегодной закупкой из-за рубежа более 3500 тонн сиропа и 200 тонн порошка (кристаллической) лактулозы на сумму более 4,0 млрд. руб.

**Заключение.** В заключение следует обратить внимание и подчеркнуть, что «ЛактуВет» – первая отечественная добавка, содержащая не только лактулозу, но и другие биологически значимые для человека нутриенты, в значительной степени расширяющие и усиливающие ее функциональные возможности. Так, уже 10-15 г «ЛактуВет», включенные в дневной рацион школьников и детсадовцев, помогли бы на долгие годы системно сформировать в них высокий биологический потенциал выживания. Относительно низкая цена открывает возможность для его массового применения либо непосредственно, либо в составе пищевых продуктов. Как будет реализована эта возможность – покажет время.

#### Список источников

1. Рябцева С.А., Храмцов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С., Чукло А.О., Шпак М.А. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 5-20. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10012>.
2. Keisuke Yoshida, Rika Hirano, Yohei Sakai, Moonhak Choi, Mikiyasu Sakanaka, Shin Kurihara, Hisakazu Iino, Jin-zhong Xiao, Takane Katayama, Toshitaka Odamaki Bifidobacterium response to lactulose ingestion in the gut relies on a solute-binding protein-dependent ABC transporter // Communications Biology. 2021. Vol. 4, iss. 1. Article number: 541. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02072-7>.
3. Конн Г.О., Либертал М.М. Синдромы печеночной комы и лактулоза. Москва: Медицина, 1983. 516 с.
4. Tarkan Karakan, Kieran Michael Tuohy, Gwendolyn Janssen-van Solingen Low-Dose Lactulose as a Prebiotic for Improved Gut Health and Enhanced Mineral Absorption // Frontiers in Nutrition. 2021. Issue 8. Article number: 672925. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.672925>.
5. Yohei Sakai, Nobuo Seki, Hirokazu Hamano, Hiroshi Ochi, Fumiaki Abe, Fumiko Shimizu, Kazuya Masuda, Hisakazu Iino A study of the prebiotic effect of lactulose at low dosages in healthy Japanese women // Bioscience of Microbiota Food and Health. 2018. Vol. 38, iss. 2. P. 69-72. <http://doi.org/10.12938/bmfh.18-013>.
6. Pool-Zobel B.L., Selvaraju V., Sauer J., Kautenburger T., Kiefer J., Richter K.K. et al. Butyrate may enhance toxicological defence in primary, adenoma and tumor human colon cells by favourably modulating expression of glutathione S-transferases genes, an approach in nutrigenomics // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26. P. 1064-1076. <http://doi.org/10.1093/carcin/bgi059>.
7. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., Gonzalez M.J., Quera R., Dijkstra G. et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases // Front. Immunol. 2019. Issue 10. Article number: 277. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486>.
8. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.-J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy



- metabolism // *Journal of Lipid Research*. 2013. Vol. 54, iss. 9. P. 2325-2340. <http://doi.org/10.1194/jlr.R036012>.
9. Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics // *Journal of Applied Microbiology*. 2008. Vol. 104, iss. 2. P. 305-344.
  10. Sauer J., Richter K.K., Pool-Zobel B.L. Physiological concentrations of butyrate favorably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells // *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007. Vol. 18, issue 11. P. 736-745. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.12.012>.
  11. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A., Lillis J.A., Soniwala S., Dadourian G.H. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity // *JCI Insight*. 2018. Vol. 8, issue 3. Article number: e95997. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.95997>.
  12. Biver E., Berenbaum F., Valdes A.M., Araujo de Carvalho I., Bindels L.B., Brandi M.L. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO) // *Ageing Research Reviews*. 2019. Vol. 55. Article number: 100946. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100946>.
  13. Byrne C.S., Chambers E.S., Morrison D.J., Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis // *International Journal of Obesity*. 2015. Vol. 39, iss. 9. P. 1331-1338. <http://doi.org/10.1038/ijo.2015.8>.
  14. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G., Schrezenmeir J. Effects of prebiotics on mineral metabolism // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. Vol. 73, iss. 2. P. 459s-464s. <http://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.459s>.
  15. Van den Heuvel E.G.H.M., Weidauer T. Role of the non-digestible carbohydrate lactulose in the absorption of calcium // *Med Sci Monit*. 1999. Issue 5. P. 1231-1237.
  16. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами В<sub>12</sub> и К // *Вопросы современной педиатрии*. 2005. Т. 4, № 5. С. 74-76.
  17. D'Amelio P., Sassi F. Gut microbiota, immune system, and bone // *Calcif Tissue Int*. 2018. Vol. 102, iss.4. P. 415-425. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0331-y>.
  18. Tatsuya Ishizu, Eri Takai, Suguru Torii and Motoko Taguchi Prebiotic Food Intake May Improve Bone Resorption in Japanese Female Athletes: A Pilot Study // *Sports*. 2021. Vol. 9, iss. 6. Article number: 82. <https://doi.org/10.3390/sports9060082>.
  19. Hardy R., Cooper M.S. Bone loss in inflammatory disorders // *Journal of Endocrinology*. 2009. Vol. 201, iss. 3. P. 309-320. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0568>.
  20. Tousen Y., Matsumoto Y., Nagahata Y., Kobayashi I., Inoue M., Ishimi Y. Resistant starch attenuates bone loss in ovariectomised mice by regulating the intestinal microbiota and bone-marrow inflammation // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, iss. 2. Article number: 297. <https://doi.org/10.3390/nu11020297>.
  21. 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 // *Agric Food Chem*. 2019. Vol. 67, iss. 3. P. 867-874. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05164>.
  22. Liu H., Gu R., Zhu Y., Lian X., Wang S., Liu X. et al. D-mannose attenuates bone loss in mice via Treg cell proliferation and gut microbiota-dependent anti-inflammatory effects //

- Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2020. Vol. 11. P. 1-17. <https://doi.org/10.1177/2040622320912661>.
23. Mukherjee S., John S. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Jul. 19.
24. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // *Drugs*. 1997. Vol. 53, iss. 6. P. 930-942. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753060-00003>.
25. Young V.B. and Schmidt T.M. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the composition of the Fecal Microbiota // *Journal of Clinical Microbiology*. 2004. Vol. 42, iss. 3. P. 1203-1206. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1203-1206.2004>.
26. Ярцева Н.В., Долганова Н.В., Алексанян И.Ю., Нугманов А.Х.-Х. Пребиотик «Лактулоза Премиум» как перспективная функциональная добавка в рыбный фарш // *Индустрия питания*. 2020. Т. 5, № 3. С. 25-34. <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2020-5-3-3>.
27. Горлов И.Ф., Сложенкина М.И. Применение лактулозосодержащих препаратов в животноводстве и при переработке животноводческой продукции: монография. Волгоград: Сфера, 2020. 152 с.

### References

1. Ryabtseva S.A., Khrantsov A.G., Budkevich R.O., Anisimov G.S., Chuklo A.O., Shpak M.A. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. *Vo-prosy` pitaniya = Problems of nutrition*. 2020;89(2):5-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10012>.
2. Keisuke Yoshida, Rika Hirano, Yohei Sakai, Moonhak Choi, Mikiyasu Sakanaka, Shin Kurihara, Hisakazu Iino, Jin-zhong Xiao, Takane Katayama, Toshitaka Odamaki Bifidobacterium response to lactulose ingestion in the gut relies on a solute-binding protein-dependent ABC transporter. *Communications Biology*. 2021;4(1):541. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02072-7>.
3. Conn G.O., Libertal M.M. Syndromes of hepatic coma and lactulose. Moscow: Medicine Publ.; 1983. 516 p. (In Russ.).
4. Tarkan Karakan, Kieran Michael Tuohy, Gwendolyn Janssen-van Solingen Low-Dose Lactulose as a Prebiotic for Improved Gut Health and Enhanced Mineral Absorption. *Frontiers in Nutrition*. 2021;(8):672925. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.672925>.
5. Yohei Sakai, Nobuo Seki, Hirokazu Hamano, Hiroshi Ochi, Fumiaki Abe, Fumiko Shimizu, Kazuya Masuda, Hisakazu Iino A study of the prebiotic effect of lactulose at low dosages in healthy Japanese women. *Bioscience of Microbiota Food and Health*. 2018;38(2):69-72. <http://doi.org/10.12938/bmfh.18-013>.
6. Pool-Zobel B.L., Selvaraju V., Sauer J., Kautenburger T., Kiefer J., Richter K.K. et al. Butyrate may enhance toxicological defence in primary, adenoma and tumor human colon cells by favourably modulating expression of glutathione S-transferases genes, an approach in nutrigenomics. *Carcinogenesis*. 2005;(26):1064-1076. <http://doi.org/10.1093/carcin/bgi059>.
7. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., Gonzalez M.J., Quera R., Dijkstra G. et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation

- and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;(10):277. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486>.
8. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.-J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research.* 2013;54(9):2325-2340. <http://doi.org/10.1194/jlr.R036012>.
  9. Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *Journal of Applied Microbiology.* 2008;104(2):305-344.
  10. Sauer J., Richter K.K., Pool-Zobel B.L. Physiological concentrations of butyrate favorably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2007;18(11):736-745. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.12.012>.
  11. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A., Lillis J.A., Soniwala S., Dadourian G.H. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight.* 2018;8(3):e95997. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.95997>.
  12. Biver E., Berenbaum F., Valdes A.M., Araujo de Carvalho I., Bindels L.B., Brandi M.L. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Research Reviews.* 2019;(55):100946. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100946>.
  13. Byrne C.S., Chambers E.S., Morrison D.J., Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity.* 2015;39(9):1331-1338. <http://doi.org/10.1038/ijo.2015.8>.
  14. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G., Schrezenmeir J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2001;73(2):459s-464s. <http://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.459s>.
  15. Van den Heuvel E.G.H.M., Weidauer T. Role of the non-digestible carbohydrate lactulose in the absorption of calcium. *Med Sci Monit.* 1999;(5):1231-1237.
  16. Belmer S.V. The role of intestinal microflora in providing the body with folic acid, vitamins B<sub>12</sub> and K. *Voprosy` sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2005;4(5):74-76. (In Russ.).
  17. D'Amelio P., Sassi F. Gut microbiota, immune system, and bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):415-425. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0331-y>.
  18. Tatsuya Ishizu, Eri Takai, Suguru Torii and Motoko Taguchi Prebiotic Food Intake May Improve Bone Resorption in Japanese Female Athletes: A Pilot Study. *Sports.* 2021;9(6):82. <https://doi.org/10.3390/sports9060082>.
  19. Hardy R., Cooper M.S. Bone loss in inflammatory disorders. *Journal of Endocrinology.* 2009;201(3):309-320. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0568>.
  20. Tousen Y., Matsumoto Y., Nagahata Y., Kobayashi I., Inoue M., Ishimi Y. Resistant starch attenuates bone loss in ovariectomised mice by regulating the intestinal microbiota and bone-marrow inflammation. *Nutrients.* 2019;11(2):297. <https://doi.org/10.3390/nu11020297>.
  21. 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. *Agric Food Chem.* 2019;67(3):867-874. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05164>.

22. Liu H., Gu R., Zhu Y., Lian X., Wang S., Liu X. et al. D-mannose attenuates bone loss in mice via Treg cell proliferation and gut microbiota-dependent anti-inflammatory effects. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2020;(11):1-17. <https://doi.org/10.1177/2040622320912661>.
23. Mukherjee S., John S. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Jul. 19.
24. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs*. 1997;53(6):930-942. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753060-00003>.
25. Young V.B. and Schmidt T.M. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the composition of the Fecal Microbiota. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42(3):1203-1206. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1203-1206.2004>.
26. Yartseva N.V., Dolganova N.V., Aleksanian I.Yu., Nugmanov A.X.-X. Prebiotic "Lactulose premium" as a promising functional additive in minced fish. *Industriya pitaniya = Food Industry*. 2020;5(3):25-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.29141/2500-1922-2020-5-3-3>.
27. Gorlov I.F., Slozhenkina M.I. The use of lactulose-containing drugs in animal husbandry and in the processing of animal products: monograph. Volgograd: Sphera Publ.; 2020. 152 p. (In Russ.)

**Вклад авторов:** Николай Я. Дыкало, Георгий С. Анисимов отвечали за литературный обзор и проведение научных исследований. Сергей С. Школа, Анастасия И. Еремина и Александр В. Рудковский осуществляли подбор статистических данных, их обработку и оформление в табличном формате. Андрей Г. Храмцов – разработка концепции исследования, общее руководство, редакция материала. Авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут ответственность за плагиат и самоплагиат.

*Author's contribution:* Nikolai Ya. Dykalo and Georgy N. Anisimov were responsible for the literary review and conducting scientific research. Sergey S. Shkola, Anastasia I. Eremina and Alexander V. Rudkovskii carried out the selection of statistical data, their processing and formatting in tabular format. Andrey G. Khramtsov – research concept development, general management, editorial staff of the material. The authors participated equally in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism and self-plagiarism.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что никакого конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи не существует.

*Conflict of interest.* The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

**Информация об авторах (за исключением контактного лица):**

**Дыкало Николай Яковлевич** – инженер, АО Молочный комбинат «Ставропольский»; 355037, Россия, Ставрополь, ул. Доваторцев, д. 36; e-mail: mokostav@mail.ru;

**Школа Сергей Сергеевич** – аспирант, Северо-Кавказский федеральный университет; 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1;

**Еремина Анастасия Игоревна** – аспирант, Северо-Кавказский федеральный университет; 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; e-mail: eremina93@yandex.ru;

**Анисимов Георгий Сергеевич** – доцент кафедры «Технология молока и молочных продуктов», Северо-Кавказский федеральный университет; 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; e-mail: ags88@mail.ru;

**Рудковский Александр Владимирович** – технолог, АО Молочный комбинат «Ставропольский»; 355037, Россия, Ставрополь, ул. Доваторцев, д. 36; e-mail: RAV08@MAIL.RU.

***Information about the authors (excluding the contact person):***

***Nikolai Ya. Dykalo*** – Engineer, Dairy Company Stavropolskiy; 36, Dovatorsev st., Stavropol, 355037, Russian Federation; e-mail: mokostav@mail.ru;

***Sergey S. Shkola*** – Graduate Student, North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin st., Stavropol, 355009, Russian Federation;

***Anastasia I. Eremina*** – Graduate Student, North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin st., Stavropol, 355009, Russian Federation; e-mail: eremina93@yandex.ru;

***Georgy S. Anisimov*** – Associate Professor of the Department "Technology of Milk and Dairy Products", North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin st., Stavropol, 355009, Russian Federation; e-mail: ags88@mail.ru;

***Alexander V. Rudkovskii*** – Technologist, Dairy Company Stavropolskiy; 36, Dovatorsev st., Stavropol, 355037, Russian Federation; e-mail: RAV08@MAIL.RU.

Статья поступила в редакцию / *The article was submitted*: 28.12.2021;  
одобрена после рецензирования / *approved after reviewing*: 04.03.2022;  
принята к публикации / *accepted for publication*: 11.03.2022