

УДК 57.083.1+57.082.13+576.8.095.38

О.А. Полтавская, Н.К. Коваленко

Институт микробиологии и вирусологии НАН Украины,
ул. Академика Заболотного, 154, Киев, Д03680, Украина,
тел.: +38(044) 526 23 29, e-mail: poltavska@ukr.net

ПРЕБИОТИКИ УГЛЕВОДНОЙ ПРИРОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

В последние годы большое внимание уделяется биологически активным добавкам – «пребиотикам», избирательно стимулирующим рост и метаболическую активность пробиотических микроорганизмов тем самым оказывая общее благотворное действие на макроорганизм в целом. Данный обзор освещает современное состояние вопроса о пребиотиках углеводной природы, их влияние на состояние макроорганизма. В работе нашли своё отражение те виды пребиотических препаратов, которые получили официальное признание на основании предклинических и клинических исследований. Показано, что в настоящее время «пребиотическое» направление в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности интенсивно развивается. В современной стратегии коррекции дисбактериоза кишечника ведущая роль отводится препаратам-пребиотикам. В то же время, до сих пор остаются нерешенными вопросы научного обоснования разработки пребиотиков, что ограничивает возможность их интенсивного производства и использования.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, нормобиота кишечника.

Согласно современным данным, кишечник является основным местом колонизации более 400 видов микроорганизмов [30].

Основными представителями микробиоты кишечника человека в норме являются бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки, которые составляют 99% от всего пула кишечных микроорганизмов. Среди них важную роль в организме человека играют лактобактерии и бифидобактерии [22]. В результате многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что лактобактерии и бифидобактерии участвуют в регуляции процесса пищеварения, синтезируют

© О.А. Полтавская, Н.К. Коваленко, 2013



витамины, снижают уровень холестерина и концентрацию аминов в крови, действуют как иммуномодуляторы, обладают противоопухолевой активностью, способствуют расщеплению атеросклеротических бляшек и очищению стенок сосудов [55].

В последние годы большое внимание уделяется биологически активным добавкам, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность пробиотических микроорганизмов. Они получили название «пребиотики». Термин предложен в середине 1990-х гг. Gibson G.R. и Roberfroid M.V. [22]. Согласно этой концепции, «пребиотики» — это физиологически функциональные пищевые ингредиенты, которые при систематическом употреблении в составе пищевых продуктов обеспечивают благоприятное воздействие на организм человека за счет избирательной стимуляции роста и /или повышения биологической активности нормальной микробиоты кишечника. Пребиотик не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами, адсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта и должен являться питательным субстратом для бифидо- и лактобактерий, заселяющих толстый кишечник человека. Благодаря селективной стимуляции роста нормальной микробиоты, пребиотики активизируют метаболические процессы в макроорганизме, способствуя проявлению антагонизма по отношению к патогенной и условно патогенной микробиоте.

Исходно к пребиотикам относили, главным образом, неперевариваемые в кишечнике низкомолекулярные углеводы. Однако последующие многочисленные исследования показали, что пребиотический эффект присущ многим соединениям [39]. Так, в настоящее время большинство пребиотиков, обладающих способностью стимулировать рост бифидобактерий, относятся к нейтральным сахарам. Различают также белковые и витаминные пребиотики, менее популярные, по сравнению с углеводными.

Область научных исследований пребиотических веществ в последние несколько лет значительно расширилась. Список субстанций, обладающих пребиотическим эффектом, постоянно пополняется.

Целью данной работы было изложить современное состояние вопроса о пребиотиках углеводной природы, которые получили официальное признание на основании предклинических и клинических исследований, и их влиянии на состояние макроорганизма.

Лактулоза — наиболее известный пребиотик, который практически не разлагается ферментами макроорганизма и не всасывается в тонком кишечнике. Лишь около 0,25–2,0% её усваивается в неизменном виде. Лактулоза широко известна во всём мире как слабительный препарат. В двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Kokke F.T. et al. показали положительный эффект после применения лактулозы при запорах у детей [33]. Аналогичные данные



получили Van der Spoel J.I. et al. В испытаниях с участием взрослых пациентов [58]. Этот дисахарид хорошо зарекомендовал себя в США как высокоэффективный препарат при комплексном лечении заболеваний печени. Изучен механизм его действия [2]. Показано улучшение качества жизни и когнитивных функций у пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией [60]. По данным Cummings J.H., лактулоза эффективна при заболеваниях мочевыводящих путей, желчнокаменной болезни, гиперхолестеринемии и др. [14]. В последнее время лактулозу все шире используют для производства лекарственных средств, пищевых и функциональных продуктов питания.

Лактитол (лактит) — это углеводородный спирт (4-О-альфа-D-галактопиранозил-D-глюцитол). Лактитол обладает меньшей, чем лактулоза, выраженностью побочных эффектов в организме человека (метеоризм, вздутие, флатуленция). Его используют в слабительных препаратах в качестве основного компонента, а также в комплексе с другими компонентами [4].

Ballongue J. et al. показали эффект лактулозы и лактитола на 36 здоровых добровольцах в сравнении с плацебо [4]. Установлено, что лактулоза приводит к более выраженным изменениям микробиоценоза по сравнению с лактитолом: увеличивается количество представителей нормальной микробиоты, снижается содержание гнилостных микроорганизмов. Кроме того, наблюдалось снижение активности проканцерогенных ферментов (азоредуктазы, 7 альфа-дегидроксилазы, β -глюкуронидазы, нитратредуктазы и уреазы; значительно увеличивается содержание короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и снижается содержание фенола, крезола, индола и скатола [3].

Инулин — наиболее изученный и наиболее широко используемый в пищевой промышленности пребиотик. Он является фруктозаном и при его полном гидролизе образуется фруктоза. Состоит инулин из одной молекулы α -глюкозы и разного количества молекул фруктозы, соединенных между собой β -(2-1) связью. Существует несколько типов инулинов, которые различаются длиной полимерной цепи: низкомолекулярный инулин (средняя степень полимеризации 10-20) и высокомолекулярный инулин (средняя степень полимеризации 20-60). Чем выше средняя степень полимеризации, тем выше биологическая активность инулина [31].

Олигофруктоза (ОФ) относится к производным инулина и представляет собой смесь олигосахаридов, состоящих из глюкозы и нескольких остатков фруктозы, связанных друг с другом β -(2-1) гликозидной связью. Общее число фруктозных единиц в молекуле олигофруктозы в целом колеблется между 2 и 8.

Инулин и ОФ применяются при лечении воспалительных кишечных расстройствах, раке, при нарушениях кальциевого обмена в организме, в педиатрии, при лечении ожирения. Эффективность их применения подтверждена клиническими исследованиями [31]. Кроме того, инулин и ОФ



способствуют стимуляции иммунной системы макроорганизма. В опытах на лабораторных животных показано, что употребление этих сахаров стимулирует фагоцитарную активность макрофагов [31].

β-Галактоолигосахара (β-ГОС) представляют собой сложные углеводы животного происхождения, присутствующие в женском молоке. Они являются классическим «бифидус-фактором», стимулирующим рост бифидобактерий. Состоят из молекул галактозы и глюкозы и представляют собой структуру с длиной цепи от 3 до 10 молекул сахаров, причем в ее молекулярном строении преобладает галактоза [35].

В последние годы появились сообщения о проведении клинических исследований β-ГОС с участием не только детей, но и взрослых. Так, Shadid R. et al. показали, что прием β-ГОС женщинами, находящимися в третьем триместре беременности, стимулирует пролиферацию нормальной микрофлоры матери и новорожденного, но в то же время не оказывает влияния на стимуляцию иммунитета плода [50].

Интересен тот факт, что влияние β-ГОС на рост микроорганизмов зависит от способа его получения. В клинических исследованиях [16] доказано, что использование в качестве добавки к пище β-ГОС, полученных с применением β-галактозидазы пробиотического штамма *B. bifidum*, значительно сильнее влияет на увеличение количества бифидобактерий кишечника, чем β-ГОС, полученных с использованием промышленных β-галактозидаз.

Vulevic J. et al. показали, что использование β-ГОС здоровыми людьми пожилого возраста стимулирует рост нормальной кишечной микрофлоры и иммунный ответ. Показано, что β-ГОС имеет потенциал в качестве терапевтического средства при синдроме раздраженной кишки [59]. Silk D.V. et al. показали бифидогенный эффект и перспективность применения β-ГОС в лечении синдрома раздраженной кишки [52].

Изомальтулоза (палатиноза) — (6-О-α-D-глюкопиранозид-D-фруктоза) используется в качестве пребиотика в начале 2000-х гг. [29]. Наряду с существующими данными о способности изомальтулозы оказывать пребиотический эффект *in vitro* [1], появились сообщения об эффективном ее применении как пребиотической добавки в рационе питания людей, страдающих сердечнососудистыми заболеваниями, атеросклерозом, нарушением обмена веществ [5, 57, 68]. Кроме того, в экспериментах на животных показано, что употребление изомальтулозы в сульфатированной форме оказывает противоопухолевый эффект [65].

Нерастворимый крахмал (НК) — это модифицированный вид крахмала с повышенной ферментативной устойчивостью, который стабилен в кислой среде и при высоких температурах [41]. Содержание амилозы в НК достигает 60–70%, тогда как ее содержание в обычном крахмале — всего 30%, что обеспечивает его устойчивость к амилолизису. НК разделяют на 5 классов [55].



Он широко используется при создании продуктов функционального питания. Его пребиотические свойства изучены достаточно хорошо [4], однако данных о влиянии на организм человека недостаточно. В экспериментах на животных показано, что употребление НК способствует регенерации слизистой оболочки кишечника, уменьшает риск возникновения опухолей разной этиологии [36], улучшает гликемический контроль [51], уменьшает риск возникновения ишемической травмы печени [43], стимулирует иммунный ответ [55].

Ксилоолигосахариды (КОС) — это смесь дисахаридов и трисахаридов, состоящих из 2–8 молекул ксилозы, соединенных β -1,4-гликозидной связью [68]. По сравнению с вышеописанными пребиотиками, КОС менее изучены. В настоящее время существуют сведения об эффективности КОС при желудочно-кишечных патологиях [46,53]. Они эффективны при поддержании уровня железа в печени [32], предотвращают адгезию патогенных микроорганизмов (*in vitro*) [17], способны стимулировать иммунную систему путем синтеза интерферона и образования макрофагов и Т-лимфоцитов [70]. Применение КОС также перспективно в животноводстве и птицеводстве [69].

Олигосахариды сои (ОС) представлены, в основном, двумя углеводами: раффинозой и стахиозой. Раффиноза (α -D-галактопиранозил-(1-6)- α -D-глюкопиранозил-(1-5)- β -D-фруктофуранозид) — трисахарид, содержащий по одной молекуле D-галактозы, D-глюкозы и D-фруктозы. Стахиоза (маннеотетроза, дигалактозилсахароза) состоит из остатков двух молекул галактозы, молекулы глюкозы и молекулы фруктозы.

Результаты исследований ОС, в основном получены *in vitro* или на животных. Так, Faber T.A. et al. На модели бройлерных цыплят, инфицированных *Eimeria acervulina*, показали, что употребление ОС способствовало увеличению потребления корма, быстрому набору веса, а также увеличению продукции дуоденальных цитокинов [19]. Xie S. et al. установили, что потребление ОС крысами способствует предотвращению у них атеросклероза путем нормализации уровня липидов в крови, регуляции вазоактивных веществ и защиты от окислительного стресса [66]. Piastowska-Ciesielska A.W. et al. наблюдали увеличение плотности костей у крыс [47]. В клинических исследованиях Cha Y.S. et al. На добровольцах с избыточным весом, потреблявших 9,9 г ферментированной соевой пасты, наблюдалось снижение веса и содержания висцерального жира [7].

Маннан-олигосахариды (МОС) — углеводы, содержащие маннан — полимер маннозы. МОС широко используют как БАДы в птицеводстве и свиноводстве [12,19].

Исследования последних лет показали, что этот олигосахарид также обладает пребиотическими свойствами. Установлено, что добавление МОС в основной корм свиней способствует стимуляции иммунного ответа [9], улучшает пищеварение и положительно влияет на рост поросят



[44]. Добавление МОС в рацион питания птицы способствует улучшению эпителиального барьера энтероцитов [10].

Гуммиарабика (ГА) — это пищевые волокна из смолы акации. Молекула ГА представляет собой высокомолекулярный гетерополисахарид (около 350–850 kDa), содержащий остатки галактозы, рамнозы, глюкуроновой кислоты, арабинозы, до 3% белков, а также калий, кальций, магний. Пребиотические свойства ГА обнаружены Calame W. et al. В исследовании с участием здоровых женщин [6]. Авторы показали, что ГА эффективен как пребиотик при 10-ти граммах суточного употребления. В ходе исследования не наблюдалось значительного побочного действия, а эффективность ГА была выше, чем при употреблении инулина.

Полидекстроза (ПД) — полисахарид, состоящий из остатков глюкозы, используется как пищевая добавка, для которой не предусмотрена определенная суточная дозировка. ПД — универсальный ингредиент. Его применяют и как наполнитель, и как источник растворимых пищевых волокон с пребиотическим действием.

ПД положительно влияет на нормальную микробиоту и в целом на макроорганизм [27, 28]. Costabile A. et al. установили, что при употреблении ПД улучшается пищеварение, снижается дискомфорт в области живота [13]. В то же время Hengst C. et al. указывают, что употребление ПД взрослыми здоровыми людьми в той же дозе способствует лишь снижению рН содержимого кишечника и значительному уменьшению количества желчных кислот и нейтральных стиролов. Кроме того, авторы не отмечали никаких изменений в работе кишечника, в составе нормальной микробиоты и концентрации короткоцепочечных жирных кислот [26]. Witaicenis A. et al. показали на модели колита у крыс, что при приеме ПД имеет место противовоспалительный эффект, способствующий снижению миелопероксидазной активности, содержания глутатиона. Кроме того, ПД препятствует распространению очага поражения [64].

Арабиноксилан-олигосахариды (АКОС) — олигосахариды, являющиеся производными арабиноксилана, гидролиз которого приводит к формированию АКОС, характеризующихся средней степенью полимеризации и средней степенью замещения арабинозы.

Neuvinck A.M. et al. На модели лабораторных мышей показали, что АКОС обладает выраженными пребиотическими свойствами: проявляет бифидогенный эффект, который сопровождается улучшением функций кишечного барьера и снижением циркулирующих воспалительных маркеров [41,42].

Geraylou Z. et al. На модели сибирского осетра (*Acipenser baerii*) изучили влияние АКОС с различной степенью полимеризации (АКОС-32-0,30 и АКОС-3-0,25) на состав нормальной микробиоты и иммунный ответ макроорганизма [21]. Показано, что оба типа АКОС нормализуют состав микробиоты и способствуют повышению выживаемости осетров. Авторы отмечают, что степень положительного эффекта АКОС на здо-



ровые осетровых рыб зависит от степени полимеризации данного олигосахарида.

Cloetens L. et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование на здоровых волонтерах, принимавших по 10 г АКОС или плацебо ежедневно в течение 3-х недель. Показано, что АКОС проявляет бифидогенный эффект [11]. Ежедневное употребление здоровыми волонтерами 180 г пшенично-ржаного хлеба с добавлением АКОС положительно влияет на состав нормальной микробиоты (бифидогенный эффект) и на пищеварение в целом [15,61].

Grootaert C. et al. провели сравнительные исследования АКОС и инулина в качестве стимуляторов микробиоты кишечника. Установлено, что расщепление инулина происходит в восходящем отделе толстой кишки, в то время как АКОС усваивается в подвздошной ее части. Кроме того, показано, что инулин способствует изменению микробного метаболизма путем коррекции состава микробного сообщества. В то же время, АКОС воздействует на микробный метаболизм путем «включения» АКОС-расщепляющих ферментов, при этом практически не влияет на состав кишечной микробиоты [23].

Арабиногалактан (АГ) — полисахарид, состоящий из молекул арабинозы и галактозы. В природе существует 2 класса АГ — растительного и микробного происхождения. В основе АГ — высокоразветвленная молекула с 3,6-галактановым остовом. Боковые цепи состоят из комбинации галактозы с цепочками 3, 4, 6-; 2, 3, 6-; 3, 6-; 3, 4-; и 3-связанных β -галактозных и β -арабиногалактозных остатков. Соотношение галактоза:арабиногалактоза приблизительно 6:1. Также могут присутствовать следовые количества глюкуроновой кислоты. АГ часто связаны с белками (арабиногалактановые белки), которые выполняют роль межклеточных сигнальных молекул [56].

Наибольшее содержание АГ отмечено в растениях рода лиственничных (*Larix occidentalis*). АГ является пищевой добавкой Е-409 (стабилизатором). Yang L.C. et al. На моделях мышей линии BALB /C и крыс показали, что водный экстракт АГ, полученный из цветков *Anoectochilus formosanus* (*Orchidaceae*), снижает рН кишечного содержимого, повышает содержание свободного кальция в химусе и сыворотке крови и уже на 3-й день приема в дозе 20 мг /кг способствует стимуляции роста бифидобактерий и лактобацилл кишечника, но подавляет рост *Clostridium perfringens* и не влияет на жизнеспособность бактерий рода *Escherichia* [67]. В исследованиях Udani J.K. et al. показано, что АГ обладает иммуномодулирующим эффектом. Волонтеры, вакцинированные ранее против *Streptococcus pneumoniae*, и принимавшие 4,5 г АГ в сутки в течение 72 дней, имели значительно более высокий уровень IgG, по сравнению с принимавшими плацебо. В то же время, авторы не отмечали влияния АГ на уровень IgA слюны, на количество белых кровяных телец, вос-



палительных цитокинов и комплемента. У пациентов не было отмечено никаких побочных реакций на приём АГ [56].

Морские водоросли являются одним из наиболее богатых природных ресурсов по содержанию биологически активных веществ. Вещества, выделенные из водорослей, проявляют различную биологическую активность: антимикробную, противовирусную, антиоксидантную, противовоспалительную, антикоагулянтную, апоптолитическую активности [8, 45]. В то же время их пребиотические свойства практически не изучены. В настоящее время наиболее перспективными глюканами водорослей считаются ламинарин, фукоидан и альгинат.

Ламинарин — низкомолекулярный полисахарид, содержащийся в основном в бурых водорослях. Ламинарин относится к семейству 1-3- β -D-глюканов и имеет линейную структуру с невысокой степенью ветвления. Он состоит из (1,3)- β -D-глюкопиранозных остатков, в которых присутствуют несколько 6-О-ответвлений в главной цепи и несколько β -(1,6)-межцепочечных связей, однако структура ламинарина зависит от вида природного источника [38].

Фукоидан (фукан, фукозан, фукана сульфат) — водорастворимый полисахарид с разветвленной структурой, содержащий в основном L-фукозу и сульфатированные эфиры, а также маннозу, галактозу, глюкозу, ксилозу, уроновые кислоты и даже ацетильные группы и протеины. Фукоидан содержится в бурых водорослях и теле некоторых морских беспозвоночных (устрицы, морской огурец) [37].

McDonnell P. et al. изучили влияние ламинарина и фукоидана, отдельно и в комплексе, на общее состояние животных и их нормальную микробиоту. Показано, что у поросят, употреблявших ламинарин, наблюдалась стимуляция роста и нормализация микробиоценоза кишечника [40].

Альгинат — высокомолекулярный полисахарид бурых водорослей, представляющий собой линейный гетерополисахарид, состоящий из остатков β -1,4-D-маннуровой кислоты и α -L-гулуриновой кислоты [63].

В исследованиях Lynch M.B. et al. [38] показано, что ламинарин и фукоидан способствуют увеличению количества бактерий родов *Bifidobacterium* ($P < 0,01$), *Enterobacterium* ($P < 0,05$) и *Lactobacillus* в толстом кишечнике свиней. Выявлено, что у животных, потреблявших ламинарин, наблюдалось снижение содержания энтеробактерий. Авторы высказывают предположение о перспективе использования ламинарина и фукоидана в качестве пребиотической кормовой добавки в свиноводстве.

Wang Y. et al. показали, что альгинатные олигосахариды, полученные в результате ферментативного гидролиза альгината, стимулируют рост *B. bifidum* ATCC 29521 и *B. longum* SMU 27001. В исследованиях *in vivo* показано, что альгинатные олигосахариды способны избирательно стимулировать рост нормальной микробиоты кишечника крыс, а также способствуют уменьшению количества энтеробактерий и энтерококков. Авторы отмечают отсутствие побочных эффектов, что свидетельствует



о возможном включении альгинатных олигосахаридов в группу пребиотических препаратов [63].

Пектиновые олигосахарды (ПОС) — производные пектина, который является обязательным компонентом всех зеленых растений, входит в состав многих фруктов и овощей, некоторых водорослей. ПОС широко используются в качестве загустителей и биологически активных добавок.

Piemontese P. et al. показали положительное пребиотическое влияние ПОС, используемых в рационе питания детей. Все антропометрические и физиологические показатели младенцев (8–52 недели) значительно отличались от контрольных групп [48]. Fanago S. et al. также показали, что ПОС, добавленные в детское питание в концентрации 20%, хорошо переносятся детьми, однако не оказывали видимого эффекта на кишечную микробиоту [20].

Nishimura N. et al. В экспериментах на крысах линии Спраг-Дуули показали, что употребление пектина (5% от суточного корма) в течение 7 дней способствует повышению содержания H_2 в толстом кишечнике, снижению активности аланин- и аспартат- аминотрансферазы, а также соотношения окисленный глутатион:общий глутатион. В то же время соотношение в печени восстановленный глутатион:общий глутатион и восстановленный глутатион:окисленный глутатион значительно возросло. Эти данные свидетельствуют о способности пектина облегчать ишемическую травму печени [43].

Таким образом, в настоящее время «пребиотическое» направление в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности интенсивно развивается. Появляются новые поколения пребиотических препаратов, а также открывается пребиотический эффект уже давно существующих на рынке нутриентов углеводной природы. Современная стратегия коррекции дисбактериоза кишечника может быть сформулирована, как «стимуляция размножения собственной нормобиоты хозяина путем естественного восстановления симбиотического равновесия в системе «хозяин-микробиота», где ведущая роль отводится препаратам-пребиотикам.

Современные данные молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что микроорганизмы, и представители нормобиоты в частности, имеют богатый ферментативный аппарат, обеспечивающий усвоение широкого спектра сложных углеводов. У некоторых видов микроорганизмов он может составлять до 10% всего генома [55]. Ввиду этого, поиск и изучение веществ, обладающих пребиотическим эффектом, исследование их влияния на макроорганизм, ставит на новый уровень представление о функциональном питании.

В настоящее время все больше привлекает внимание разработка синбиотических препаратов, которые представляют собой комплекс пробиотиков и пребиотиков [49]. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что синбиотики благотворно влияют на здоровье человека и избирательно стимулируют рост и активацию метаболизма



индигенных микроорганизмов. Добавление пребиотиков в продукты питания и создание синбиотических препаратов способствует жизнестойкости пробиотических бактерий и увеличению количества полезных для человека микроорганизмов. Они стимулируют рост и функциональную активность как пробиотических микроорганизмов, поступающих с продуктами питания, так и индигенной нормальной микробиоты. Синбиотические препараты способствуют проявлению иммуногенных свойств полезных микроорганизмов за счет увеличения продукции ими бактериальных метаболитов с иммуномодулирующими свойствами (пептидогликаны, липополисахариды, тейхоевые кислоты).

В последние годы предложено еще одно направление применения пребиотических субстанций — микро- и нанокапсулирование — новая технология выпуска медицинских препаратов основанная на использовании «систем умных переносчиков» («smart carrier systems»), способных контролировать доставку и дозировку по времени биоактивного материала, обеспечивая более оптимальную дозировку препарата и минимизацию побочных эффектов [25]. В этом плане пребиотики являются идеальными ингредиентами для капсулирования пероральных препаратов, в том числе и пробиотиков, ввиду их безвредности для макроорганизма, с одной стороны, и природной способности защищать инкапсулированное вещество в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, с другой [25, 62].

Несмотря на позитивный эффект пребиотических веществ, а также широкие перспективы их использования, до сих пор остаются нерешенными вопросы научного обоснования разработки пребиотиков, что ограничивает возможность их интенсивного производства и использования. Это связано с тем, что на данный момент большинство исследований, касающихся пребиотиков, ограничены лишь экспериментами *in vitro*. В то же время, для подтверждения позитивного эффекта на нормальную микробиоту и на макроорганизм в целом необходимо проведение рандомизированных предклинических и клинических исследований с высоким уровнем достоверности.

В научной литературе практически отсутствуют сведения о безопасности применения новых пребиотиков, в том числе, для людей разных возрастных групп. Проведение подобных исследований крайне необходимо, поскольку существуют единичные сведения об их небезопасности [29].

Необходимо отметить, что многие клинические исследования включают в себя использование целого комплекса олигосахаридов, что делает невозможным определение роли отдельно взятого пребиотика в оказываемом эффекте [24].

При создании препарата-пребиотика необходимо учитывать, что строение молекулы одного и того же поли- или олигосахариды может варьировать (степень полимеризации, степень и тип ветвления и т.п.), и этот факт имеет большое значение для эффективной утилизации данного пребиотика микроорганизмами [34].



Анализ литературы показывает, что в будущем применение препаратов-пробиотиков будет возрастать, а само направление пребиотической терапии будет развиваться. Будут разрабатываться новые пребиотические субстанции, а их использование станет более специфичным, с учетом заболевания, возрастной группы пациентов и т.п.

О.А. Poltavska, N.K. Kovalenko

Institute of Microbiology and Virology, NASU, 154, Zabolotnogo str., Kyiv, D03680, Ukraine,
tel.:+380445262329, e-mail: poltavska@ukr.net

THE CARBOHYDRATE PREBIOTICS AND PROSPECTS OF THEIR USE

Summary

Recently much attention is paid to the biologically active additives — «prebiotics», which selectively stimulate the growth and metabolic activity of probiotic microorganisms beneficially effecting on the whole macroorganism. This review highlights the current state of the question of the carbohydrate prebiotics and their effects on the macroorganism. The work reflects only those types of prebiotic products that have received an official recognition on the base of preclinical and clinical studies. It is shown that nowadays «prebiotic» trend in medicine, veterinary medicine and the food industry is developing intensively. In the modern strategy of intestinal dysbiosis correction prebiotics play a leading role. At the same time, there are many unresolved questions concerning the scientific study of prebiotics' elaboration, which limit the possibility of their intensive production and use.

Key words: prebiotics, probiotics, normal intestinal microbiota.

О.А. Полтавська, Н.К. Коваленко

Інститут мікробіології і вірусології НАН України,
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, Д03680, Україна,
тел.: +38(044) 526 23 29, e-mail: poltavska@ukr.net

ПРЕБІОТИКИ ВУГЛЕВОДНОЇ ПРИРОДИ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Реферат

В останні роки велика увага приділяється біологічно активним до-
бавкам — «пребіотикам», що вибірково стимулюють ріст і метаболічну
активність пробіотичних мікроорганізмів, і тим самим здійснюють за-



гальну позитивну дію на макроорганізм в цілому. Даний огляд висвітлює сучасний стан питання про пребіотики вуглеводної природи, їх вплив на стан макроорганізму. У роботі знайшли своє відображення лише ті види пребіотичних препаратів, які отримали офіційне визнання на підставі доклінічних і клінічних досліджень. Показано, що в даний час «пребіотичний» напрям у медицині, ветеринарії та харчовій промисловості інтенсивно розвивається. У сучасній стратегії корекції дисбактеріозу кишечника провідна роль відводиться препаратам — пребіотикам. Водночас, досі залишаються невирішеними питання наукового обґрунтування розробки пребіотиків, що обмежує можливість їх інтенсивного виробництва і використання.

Ключові слова: пребіотики, пробіотики, нормобіота кишечника.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божко О.Ю., Шуваева Г.П., Корнеева О.С. Изучение пребиотических свойств заменителя сахара изомальтулозы в условиях *in vitro* // Соврем. пробл. наукообраз.-2011.-№5.-http: //www.science-education.ru /99-4920. 0421100037\0282
2. Agrawal A., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — 107, № 7. — P. 1043–1050.
3. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity. // Scand.J.Gastroenterol.— 1997.— № 32, Suppl. 222.— P. 41–44.
4. Bird A.R., Conlon M.A., Christophersen C.T., Topping D.L. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics // Benef. Microbes. — 2010. — 1, № 4. — P. 423–431.
5. Bracken R.M., Page R., Gray B., Kilduff L.P., West D.J., Stephens J.W., Bain S.C. Isomaltulose improves glycemia and maintains run performance in type 1 diabetes // Med. Sci. Sports Exerc. — 2012. — 44, № 5. — P. 800–808.
6. Calame W., Weseler A.R., Viebke C., Flynn C., Siemensma A.D. Gum arabic establishes prebiotic functionality in healthy human volunteers in a dose-dependent manner // Br. J. Nutr. — 2008. — 100, № 6. — P. 1269–1275.
7. Cha Y.S., Yang J.A., Back H.I., Kim S.R., Kim M.G., Jung S.J., Song W.O., Chae S.W. Visceral fat and body weight are reduced in overweight adults by the supplementation of Doenjang, a fermented soybean paste // Nutr. Res. Pract. — 2012. — 6, № 6. — P. 520–526.
8. Chandini S.K., Ganesan P., Bhaskar N. In vitro antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India // Food Chem. — 2008. — № 107. — P. 707–713.



9. *Che T.M., Johnson R.W., Kelley K.W., Dawson K.A., Moran C.A., Pettigrew J.E.* Effects of mannan oligosaccharide on cytokine secretions by porcine alveolar macrophages and serum cytokine concentrations in nursery pigs // *J. Anim. Sci.*-2012. — 90, № 2. — P. 657–668.
10. *Cheled-Shoval S.L., Amit-Romach E., Barbakov M., Uni Z.* The effect of *in ovo* administration of mannan oligosaccharide on small intestine development during the pre- and posthatch periods in chickens // *Poult. Sci.* — 2011. — 90, № 10. — P. 2301–2310.
11. *Cloetens L., Broekaert W.F., Delaedt Y., Ollevier F., Courtin C.M., Delcour J.A., Rutgeerts P., Verbeke K.* Tolerance of arabinoxylan-oligosaccharides and their prebiotic activity in healthy subjects: a randomised, placebo-controlled cross-over study // *Br. J. Nutr.* — 2010. — 103, № 5. — P. 703–713.
12. *Corrigan A., Horgan K., Clipson N., Murphy R.A.* Effect of dietary prebiotic (mannan oligosaccharide) supplementation on the caecal bacterial community structure of turkeys // *Microb. Ecol.* — 2012. — 64, № 3. — P. 826–836.
13. *Costabile A., Fava F., Ruytiц H., Forssten S.D., Olli K., Klievink J., Rowland I.R., Ouwehand A.C., Rastall R.A., Gibson G.R., Walton G.E.* Impact of polydextrose on the faecal microbiota: a double-blind, crossover, placebo-controlled feeding study in healthy human subjects // *Br. J. Nutr.* — 2012. — 108, № 3. — P. 471–481.
14. *Cummings J.H., Mac Farlane G.T.* Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism // *Clinical nutrition.* — 1997. — 16, № 1. — P. 3–11.
15. *Damen B., Cloetens L., Broekaert W.F., Franzois I., Lescroart O., Trogh I., Arnaut F., Welling G.W., Wijffels J., Delcour J.A., Verbeke K., Courtin C.M.* Consumption of breads containing in situ-produced arabinoxylan oligosaccharides alters gastrointestinal effects in healthy volunteers // *J. Nutr.* — 2012. — 142, № 3. — P. 470–477.
16. *Depeint F., Tzortzis G., Vulevic J., Panson K., Gibson G.R.* Prebiotic evaluation of a novel galactooligosaccharide mixture produced by the enzymatic activity of *Bifidobacterium bifidum* NCIMB 41171, in healthy humans: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled intervention study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — 87, № 3. — P. 785–791.
17. *Ebersbach T., Andersen J.B., Bergstrom A., Hutkins R.W., Licht T.R.* Xylo-oligosaccharides inhibit pathogen adhesion to enterocytes in vitro // *Res. Microbiol.* — 2012. — 163, № 1. — P. 22–27.
18. *Faber T.A., Dilger R.N., Iakiviak M., Hopkins A.C., Price N.P., Fahey G.C. Jr.* Ingestion of a novel galactoglucomannan oligosaccharide-arabinoxylan (GGMO-AX) complex affected growth performance and fermentative and immunological characteristics of broiler chicks challenged



with *Salmonella typhimurium* // *Poult. Sci.* — 2012. — 91, № 9. — P. 2241–2254.

19. *Faber T.A., Dilger R.N., Hopkins A.C., Price N.P., Fahey G.C.* Effects of oligosaccharides in a soybean meal-based diet on fermentative and immune responses in broiler chicks challenged with *Eimeria acervulina* // *Poult. Sci.* — 2012. — 91, № 12. — P. 3132–3140.

20. *Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G., Kock R., Vigi V.* Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — 41, № 2. — P. 186–190.

21. *Geraylou Z., Souffreau C., Rurangwa E., D'Hondt S., Callewaert L., Courtin C.M., Delcour J.A., Buyse J., Ollevier F.* Effects of arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) on juvenile Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) performance, immune responses and gastrointestinal microbial community // *Fish Shellfish Immunol.* — 2012. — 33, № 4. — P. 718–724.

22. *Gibson G.R., Roberfroid M.B.* Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — 125. — P. 1401–1412.

23. *Grootaert C., Van den Abbeele P., Marzorati M., Broekaert W.F., Courtin C.M., Delcour J.A., Verstraete W., Van de Wiele T.* Comparison of prebiotic effects of arabinoxylan oligosaccharides and inulin in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem // *FEMS Microbiol. Ecol.* — 2009. — 69, № 2. — P. 231–242.

24. *Grøber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C.P., Riedler J., Boehm G., Wahn U.; MIPS 1 Working Group.* Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — 126, № 4. — P. 791–797.

25. *Heidarpour F., Mohammadabadi M.R., Zaidul I.S.M., Maherani B., Saari N., Hamid A.A., Abas F., Manap M.Y.A., Mozafari M.R.* Use of prebiotics in oral delivery of bioactive compounds: a nanotechnology perspective // *Pharmazie.* — 2011. — № 66. — P. 319–324.

26. *Hengst C., Ptok S., Roessler A., Fechner A., Jahreis G.* Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2009. — 60, Suppl. 5. — P. 96–105.

27. *Herfel T.M., Jacobi S.K., Lin X., Walker D.C., Jouni Z.E., Odle J.* Safety evaluation of polydextrose in infant formula using a suckling piglet model // *Food Chem. Toxicol.* — 2009. — 47, № 7. — P. 1530–1537.

28. *Herfel T.M., Jacobi S.K., Lin X., Fellner V., Walker D.C., Jouni Z.E., Odle J.* Polydextrose enrichment of infant formula demonstrates prebiotic characteristics by altering intestinal microbiota, organic acid concentrations, and cytokine expression in suckling piglets // *J. Nutr.* — 2011. — 141, № 12. — P. 2139–2145.



29. *Jacobasch G., Dongowski G., Florian S., Möller-Schmehl K., Raab B., Schmiedl D.* Pectin does not inhibit intestinal carcinogenesis in APC-deficient Min ⁺/+ mice // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — 56, № 4. — 1501–1510.
30. *Jochym K., Kapusniak J., Barczynska R., Slizewska K.* New starch preparations resistant to enzymatic digestion // *J. Sci. Food Agric.* — 2012. — 92, № 4. — P. 886–891.
31. *Kelly G.* Inulin-type prebiotics: a review. (Part 2) // *Altern. Med. Rev.* — 2009. — 14, № 1. — P. 36–55.
32. *Kobayashi Y., Ohbuchi T., Fukuda T., Wakasugi E., Yasui R., Hamada M., Yokoyama M., Kuwahata M., Kido Y.* Acidic xylooligosaccharide preserves hepatic iron storage level in adult female rats fed a low-iron diet // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 2011. — 57, № 4. — P. 292–297.
33. *Kokke F.T., Scholtens P.A., Alles M.S., Decates T.S., Fiselier T.J., Tolboom J.J., Kimpfen J.L., Benninga M.A.* A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — № 47(5). — P. 592–597.
34. *Lahtinen S.J., Knoblock K., Drakoularakou A., Jacob M., Stowell J., Gibson G.R., Ouwehand A.C.* Effect of molecule branching and glycosidic linkage on the degradation of polydextrose by gut microbiota // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2010. — 74, № 10. — P. 2016–2021.
35. *Lamsal B.P.* Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides // *J. Sci. Food Agric.* — 2012. — 92, № 10. — P. 2020–2028.
36. *Le Leu R.K., Hu Y., Brown I.L., Woodman R.J., Young G.P.* Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats // *Carcinogenesis.* — 2010. — 31, № 2. — P. 246–251.
37. *Li B., Lu F., Wei X., Zhao R.* Fucoidan: Structure and Bioactivity // *Molecules* 2008. — 13. — P. 1671–1695.
38. *Lynch M.B., Sweeney T., Callan J.J., O'Sullivan J.T., O'Doherty J.V.* The effect of dietary Laminaria-derived laminarin and fucoidan on nutrient digestibility, nitrogen utilization, intestinal microflora and volatile fatty acid concentration in pigs // *J. Sci. Food Agric.* — 2010. — № 90. — P. 430–437.
39. *Marzorati M., Verhelst A., Luta G., Sinnott R., Verstraete W., Van de Wiele T., Possemiers S.* *In vitro* modulation of the human gastrointestinal microbial community by plant-derived polysaccharide-rich dietary supplements // *Int. J. Food Microbiol.* — 2010. — 139, № 3. — P. 168–176.
40. *McDonnell P., Figat, S., O'Doherty J.V.* The effect of dietary laminarin and fucoidan in the diet of the weanling piglet on performance,



selected fecal microbial populations and volatile fatty acid concentrations // *Animal*. — 2010. — № 4. — P. 579–585.

41. *Neyrinck A.M., Possemiers S., Druart C., Van de Wiele T., De Backer F., Cani P.D., Larondelle Y., Delzenne N.M.* Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides /Prevotella in diet-induced obese mice // *PLoS One*. — 2011. — 6, № 6. — P. 1–12(e20944).

42. *Neyrinck A.M., Van H e V.F., Piront N., De Backer F., Toussaint O., Cani P.D., Delzenne N.M.* Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice // *Nutr. Diabetes*.-2012. — № 2,e28. — P. 1–9.

43. *Nishimura N., Tanabe H., Sasaki Y., Makita Y., Ohata M., Yokoyama S., Asano M., Yamamoto T., Kiriya S.* Pectin and high-amylose maize starch increase caecal hydrogen production and relieve hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats // *Br .J. Nutr.* — 2012. — 107, № 4. — P. 485–492.

44. *Nochta I., Halas V., Tossenberger J., Babinszky L.* Effect of different levels of mannan-oligosaccharide supplementation on the apparent ileal digestibility of nutrients, N-balance and growth performance of weaned piglets // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. — 2010. — 94, № 6. — P. 747–756.

45. *O'Sullivan L., Murphy B., McLoughlin P., Duggan P., Lawlor P.G., Hughes H., Gardiner G.E.* Prebiotics from Marine Macroalgae for Human and Animal Health Applications // *Mar. Drugs*. — 2010. — № 8. — P. 2038–2064.

46. *Passariello A., Terrin G., Cecere G., Micillo M., De Marco G., Di Costanzo M., Cosenza L., Leone L., Nocerino R., Canani R.B.* Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 35, № 7. — P. 782–788.

47. *Piastowska-Ciesielska A.W., Gralak M.A.* Influence of a low dose of dietary soybean on bone properties and mineral status in young rats // *Biofactors*. —2010. — 36, № 6. — P. 451–458.

48. *Piemontese P., Giannm M.L., Braegger C.P., Chirico G., Gr ber C., Riedler J., Arslanoglu S., van Stuijvenberg M., Boehm G., Jelinek J., Roggero P.; MIPS 1 Working Group.* Tolerance and safety evaluation in a large cohort of healthy infants fed an innovative prebiotic formula: a randomized controlled trial // *PLoS One*. — 2011. — 6, № 11. — P. 1-9.

49. *Rafter J., Caderni G., Clune Y., Hughes R., Karlsson P.C., Klinder A., O'Riordan M., O'Sullivan G.C., Pool-Zobel B., Rechkemmer G., Roller M., Rowland I., Salvadori M., Thijs H., Van Loo J., Watzl B., Collins J.K.*



Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — 85, № 2. — P. 488–496.

50. *Shadid R., Haarman M., Knol J., Theis W., Beermann C., Rjosk-Dendorfer D., Schendel D.J., Koletzko B.V., Krauss-Etschmann S.* Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity — a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — 86, № 5. — P. 426–437.

51. *Shen L., Keenan M.J., Raggio A., Williams C., Martin R.J.* Dietary-resistant starch improves maternal glycemic control in Goto-Kakizaki rat // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — 55, № 10. — P. 1499–1508.

52. *Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R.* Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — 29, № 5. — P. 508–518.

53. *Tateyama I., Hashii K., Johno I., Iino T., Hirai K., Suwa Y., Kiso Y.* Effect of xylooligosaccharide intake on severe constipation in pregnant women // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 2005. — 51, № 6. — P. 445–448.

54. *Tenorio M.D., Espinosa-Martos I., Prestamo G., Ruperez P.* Soybean whey enhance mineral balance and caecal fermentation in rats // *Eur. J. Nutr.* — 2010. — 49, № 3. — P. 155–163.

55. *Therapeutic Microbiology: Probiotics and related strategies* / Edited by J. Versalovic and M. Wilson. — Washington; DC: ASM Press, 2008. — 420 p.

56. *Udani J.K., Singh B.B., Barrett M.L., Singh V.J.* Proprietary arabinogalactan extract increases antibody response to the pneumonia vaccine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study in healthy volunteers // *Nutr. Journ.* — 2010. — 9, № 32. — P. 1–7.

57. *van Can J.G., van Loon L.J., Brouns F., Blaak E.E.* Reduced glycaemic and insulinaemic responses following trehalose and isomaltulose ingestion: implications for postprandial substrate use in impaired glucose-tolerant subjects // *Br. J. Nutr.* — 2012. — 108, № 7. — P. 1210–1217.

58. *van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M., Kuiper M.A., van Roon E.N., Zandstra D.F., van der Voort P.H.* Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* — 2007. — 35, № 12. — P. 2726–2731.

59. *Vulevic J., Drakoularakou A., Yaqoob P., Tzortzis G., Gibson G.R.* 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. — 88, № 5. — P. 1438–1446.

60. *Wakim-Fleming J.* Hepatic encephalopathy: Suspect it early in patients with cirrhosis // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* — 2011. — 78. — P. 597–605.



61. *Walton G.E., Lu C., Trogh I., Arnaut F., Gibson G.R.* A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers // *Nutr. J.*-2012. — 11, № 36. — P. 1–11.

62. *Wang X., Li X., Chen L., Xie F., Yu L., Li B.* Preparation and characterization of octenyl succinate starch as a delivery carrier for bioactive food components // *Food Chem.* — 2011. — № 126. — P. 1218–1225.

63. *Wang Y., Han F., Hu B., Li J., Yu W.* *In vivo* prebiotic properties of alginate oligosaccharides prepared through enzymatic hydrolysis of alginate // *Nutrition Research.* — 2006. — 26. — P. 597–603.

64. *Witaicenis A., Fruet A.C., Salem L., Di Stasi L.C.* Dietary polydextrose prevents inflammatory bowel disease in trinitrobenzenesulfonic acid model of rat colitis // *J. Med. Food.* — 2010. — 13, № 6. — P. 1391–1396.

65. *Xiao C.L., Tao Z.H., Guo L., Li W.W., Wan J.L., Sun H.C., Wang L., Tang Z.Y., Fan J., Wu W.Z.* Isomalto oligosaccharide sulfate inhibits tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in nude mice // *BMC Cancer.* — 2011. — 11, № 150. — P. 1–11.

66. *Xie S., Zhu J., Zhang Y., Shi K., Shi Y., Ma X.* Effects of soya oligosaccharides and soya oligopeptides on lipid metabolism in hyperlipidaemic rats // *Br. J. Nutr.* — 2012. — 108, № 4. — P. 603–10.

67. *Yang L.C., Lin W.C., Lu T.J.* Characterization and prebiotic activity of aqueous extract and indigestible polysaccharide from *Anoectochilus formosanus* // *J. Agric. Food Chem.* — 2012. — 60, № 35. — P. 8590–8599.

68. *Yen C.H., Tseng Y.H., Kuo Y.W., Lee M.C., Chen H.L.* Long-term supplementation of isomalto-oligosaccharides improved colonic microflora profile, bowel function, and blood cholesterol levels in constipated elderly people — a placebo-controlled, diet-controlled trial // *Nutrition.* — 2011. — 27, № 4. — P. 445–450.

69. *Zhou E., Pan X.* Application study of xylo-oligosaccharide in layer production // *Modern Appl. Sci.* — 2009. — Vol. 3, № 1. — P. 103–107.

70. *Int. Patent* WO 2, 005, 039, 597. Immunomodulating oligosaccharides, and therapeutic use there of. Stahl B., M'Rabet L., Vos A.P. — Publ. 2005.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2013 р.

