

Для корреспонденции

Рябцева Светлана Андреевна – доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Адрес: 355009, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

Телефон: (8652) 95-68-08

E-mail: ryabtseva07@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9803-8709>

Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С., Чухло А.О., Шпак М.А.

Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы

Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose

Ryabtseva S.A., Khramtsov A.G., Budkevich R.O., Anisimov G.S., Chuklo A.O., Shpak M.A.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», 355009, г. Ставрополь, Российская Федерация

North-Caucasus Federal University, 355009, Stavropol, Russian Federation

Открытие лактулозы как бифидогенного фактора стало предпосылкой появления концепции пребиотиков. В настоящее время лактулоза – наиболее изученный в плане медицинского применения олигосахарид с высоким пребиотическим индексом. Несмотря на новые данные, основанные на современных методах молекулярной биологии, генетики и биоинформатики, механизмы действия лактулозы в значительной степени неизвестны.

Цель данного обзора – обобщение и анализ современных представлений о биологической активности, вероятных механизмах действия лактулозы и ее применении в питании человека.

Результаты. Кратко описаны структура лактулозы, методы ее определения и получения. К перспективным способам получения лактулозы относится ферментативный синтез из лактозы с использованием β-галактозидазы или эпимеразы. Представлена информация о физиологических эффектах лактулозы и механизмах ее действия на организм человека. Обобщены работы, подтвердившие способность лактулозы стимулировать рост бифидобактерий и оказывать влияние на метаболизм микробиоты кишечника. Представлены результаты исследований способности лактулозы оказывать антиоксидантный и антиканцерогенный эффекты. Описаны механизмы положительного влияния пребиотика на усвоение минеральных веществ, усиление абсорбции кальция и магния в организме человека. Показаны влияние лактулозы на иммунитет и возможность ее применения для снижения содержания глюкозы в крови больных сахарным диабетом 2 типа. Систематизированы основные направ-

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (договор МОН 03.G25.31.0241).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С., Чухло А.О., Шпак М.А. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 5–20. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012

Статья поступила в редакцию 15.11.2019. **Принята в печать** 16.03.2020.

Funding. The research was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (agreement MON 03.G25.31.0241).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ryabtseva S.A., Khramtsov A.G., Budkevich R.O., Anisimov G.S., Chuklo A.O., Shpak M.A. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (2): 5–20. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012 (in Russian)

Received 15.11.2019. **Accepted** 16.03.2020.

ления применения лактулозы в производстве пищевых продуктов. Приведены данные, подтверждающие возможность использования лактулозы как фактора роста пробиотиков, а также защитного агента для повышения выживаемости некоторых заквасочных культур. Представлена краткая информация о дозах и формах применения лактулозы в медицине. Установлена зависимость эффектов лактулозы от ее дозы, а также от состояния и возраста пациентов.

Заключение. Определены перспективные направления применения лактулозы в комбинации с пробиотиками, другими пребиотиками, использования ее в качестве инкапсулирующего агента для витаминов и других ингредиентов функционального питания. В связи с этим актуально изучение взаимодействия лактулозы с компонентами сложных по составу продуктов.

Ключевые слова: лактулоза, пребиотик, физиологические эффекты, механизмы действия, применение

The discovery of lactulose as a bifidogenic factor became the background for the appearance of the prebiotics concept. Currently, lactulose is the most studied in terms of medical use oligosaccharide with a high prebiotic index. The exact mechanisms of action of lactulose remain largely unknown despite a number of new researches based on modern methods of molecular biology, genetics, and bioinformatics.

The aim of this review to summarize and analyze the actual information about biological activity, probable mechanisms of action, and possible uses of lactulose in human nutrition.

Results. The structure of lactulose, methods for its determination and preparation are briefly described. Promising methods for producing lactulose include enzymatic synthesis from lactose using β -galactosidase or epimerase. Information on the physiological effects of lactulose and the mechanisms of its action on the human organism is presented. The works confirming the ability of lactulose to stimulate the growth of bifidobacteria and to influence the metabolism of the intestinal microbiota are summarized. The results of studies of the ability of lactulose to have antitoxic and anticarcinogenic effects are presented. The mechanisms of the positive effect of the prebiotic on the absorption of minerals, increased absorption of Ca and Mg in the human organism are described. The effect of lactulose on immunity and the possibility of its use to reduce the glucose blood level in patients with type 2 diabetes mellitus are shown. The main directions of the use of lactulose in food production are systematized. The data confirming the possibility of using lactulose as a growth factor for probiotics, as well as a protective agent to increase the survival of some starter cultures, are presented. Brief information on the doses and forms of lactulose apply in medicine is presented. The dependence of the effects of lactulose on the dose, health condition and age of patients has been established.

Conclusion. Perspective directions of lactulose using in combination with probiotics, other prebiotics, and as an encapsulating ingredient for vitamins and other functional nutrition ingredients are determined. In this regard, the study of lactulose interaction with the components of complex products is relevant.

Keywords: lactulose, prebiotic, physiological effects, mechanisms of action, application

Концепция пребиотиков возникла более 20 лет назад из идеи бифидус-фактора и оказала глубокое воздействие на представления о здоровом питании. В настоящее время в мире не существует общепринятого определения понятия «пребиотик», оно продолжает совершенствоваться в соответствии с новыми данными микробиологии, физиологии, генетики и других наук. Согласно недавно опубликованному согласованному заявлению Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP), пребиотиком называют вещество, которое выборочно используется микроорганизмами организма-хозяина, принося пользу его здоровью [1].

Пребиотики могут быть классифицированы по химической структуре и способу производства. Неперевариваемые олигосахариды являются общепризнан-

ными пребиотиками, причем к наиболее изученным, промышленно производимым и широко применяемым веществам этой группы относятся фруктаны, галакто-олигосахариды (ГОС) и лактулоза [2].

Впервые назвал лактулозу бифидус-фактором австрийский педиатр F. Retuely, который обнаружил способность этого углевода активизировать развитие бифидобактерий в кишечнике детей, находившихся на искусственном вскармливании, и опубликовал результаты своих исследований в 1957 г. [3]. Через 2 года появилась статья, в которой была показана возможность использования лактулозы для регуляции запоров у взрослых [4].

Открытие этого ученого стало началом изучения свойств и механизмов действия лактулозы и предпосылкой появления концепции пребиотиков. В 1966 г.

J. Bircher и соавт. показали эффективность применения лактулозы для лечения системной порталльной энцефалопатии [5]. 30-летию выхода этой статьи был посвящен Международный симпозиум «Лактулоза – лекарство с многообещающим будущим», участники которого представили доказательства возможности использования лактулозы для предупреждения и лечения хронических запоров, диарей, колитов, печеночной и почечной недостаточности, остеопороза, сальмонеллеза, сахарного диабета, послеоперационных осложнений и других патологических состояний [6].

Результаты клинических исследований стали основой стандартизации и промышленного получения лактулозы как фармацевтического препарата – впервые в Японии (1975 г.) и США (1977 г.), а затем утверждения этого дисахарида в качестве ингредиента здорового питания (FOSHU – Foods for Specified Health Uses, Япония, 1992). Лактулозу стали применять сначала в Японии в смесях – заменителях женского молока и бифидосодержащих кисломолочных напитках, а затем и в других странах в различных функциональных пищевых продуктах. Как следствие, мировое производство лактулозы увеличилось с 20 тыс. тонн в 1994 г. до 45 тыс. тонн в 2009 г. [7, 8].

К началу XX в. была накоплена значительная база данных, подтверждающих возможность применения лактулозы в медицине [9–11] и для получения продуктов детского, диетического и лечебного питания [7, 12]. В нашей стране систематизация и анализ научно-технической информации о свойствах, получении и применении этого углевода были проведены к 2007 г., когда в Москве под эгидой Международной молочной федерации состоялся международный симпозиум «Лактоза и ее производные» [13].

Лактулоза не встречается в природе и считается синтетическим дисахаридом, который можно получить из лактозы, используя недорогое вторичное молочное сырье. Это один из немногих пребиотиков, промышленное производство которого было организовано в России, причем отечественные научные исследования и технологические разработки создали основу для использования лактулозы в широком спектре пищевых продуктов [13]. В то же время спрос на этот уникальный дисахарид пока обеспечивают иностранные фирмы, а его применение у нас в стране ограничено узкими областями [14].

За прошедшее десятилетие интерес к лактулозе в мире продолжал расти, что подтверждается публикационной активностью. Общее число публикаций со словом «lactulose» в системе PubMed достигло 3844, причем в последнее время находится на уровне 140–170 статей в год [15]. Появился ряд работ, основанных на современных методах молекулярной биологии, генетики и биоинформатики, позволяющих дополнить полученные ранее знания.

Цель данного обзора – обобщение и анализ современных представлений о биологической активности, вероятных механизмах действия лактулозы и ее применении в питании человека.

Структура, методы определения и способы получения лактулозы

Лактулоза – углевод, относящийся к классу олигосахаридов, подклассу дисахаридов, имеющий название β -D-галактопиранозил-(1,4)- β -D-фруктофураноза (β -D-Gal-(1-4)- β -D-Fru). Структура молекулы лактулозы показана на рис. 1 [16, 17].

Лактулоза является изомером лактозы [β -D-галактопиранозил-(1,4)-D-глюкопиранозы], имеет такую же брутто-формулу ($C_{12}H_{22}O_{11}$) и, соответственно, молекулярную массу (342,3), но лучше растворяется в воде: при 20 °C растворимость лактозы составляет 16,1%, а лактулозы – 58,1%. Химически чистая лактулоза представляет собой белый кристаллический порошок без запаха со сладким вкусом (в 2 раза слаще лактозы) [7].

Лактулоза проявляет свойства редуцирующего углевода, дает качественную реакцию Селиванова на кетозу, восстанавливает раствор Фелинга при нагревании, в отличие от лактозы не окисляется гипоиодитом и бромом. На физико-химических свойствах лактулозы основаны традиционные методы ее определения, включая поляриметрический, спектрофотометрические и хроматографические. В научных исследованиях чаще всего применяют высокоэффективную жидкостную хроматографию с рефрактометрическим детектором, к преимуществам которой относятся высокая селективность, точность, скорость и эффективность разделения углеводов в сложных смесях [13]. Для определения лактулозы также могут быть использованы биосенсорные датчики, отличающиеся высокой чувствительностью, однако они пока не нашли широкого применения и продолжают совершенствоваться [18].

Промышленное производство лактулозы основано на изомеризации лактозы в щелочных средах, в результате которой происходит LA-трансформация ее глюкозного остатка во фруктозный. Процесс должен протекать при высокой температуре, поэтому он сопровождается образованием побочных продуктов реакций мелано-

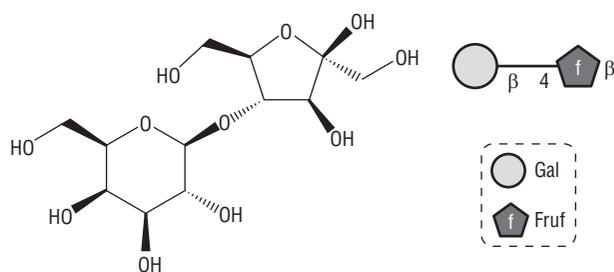


Рис. 1. Структура молекулы лактулозы (Gal – галактоза, Fru – фруктофураноза)

Fig. 1. The structure of the lactulose molecule (Gal – galactose, Fru – fructofuranose)

идинообразования и карамелизации. Кроме того, при использовании в качестве щелочных реагентов гидроксидов натрия или кальция даже в оптимальных условиях изомеризуется около 30% исходной лактозы. Для удаления оставшейся лактозы обычно применяют длительную многоступенчатую кристаллизацию. Внесение в реакционную смесь алюминатов и боратов позволяет достигать более высокого выхода лактулозы (70–80% исходной лактозы), однако для гарантированного удаления этих токсичных веществ необходима селективная ионообменная очистка. Все дополнительные операции выделения и очистки лактулозы существенно повышают стоимость готового продукта и отрицательно влияют на экологию [13].

Совершенствование технологии лактулозы в настоящее время связано с использованием электрохимической активации растворов лактозы, мембранных и/или биотехнологических методов. Особый интерес представляет ферментативный синтез лактулозы, преимущества которого по сравнению с традиционными реагентными технологиями обусловлены возможностью проведения процесса в более мягких условиях (при низких температурах и близких к нейтральным значениям pH), высокой специфичностью и биоразлагаемостью ферментов [19, 20].

Физиологические эффекты лактулозы и механизмы ее действия на организм человека

Основное, наиболее изученное свойство лактулозы – способность проходить верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека в нерасщепленном виде и, достигая толстой кишки, стимулировать рост бифидобактерий. Лактулоза не используется микроорганизмами слизистой рта, вызывающими кариес. Этот углевод устойчив к кислой среде желудка и желчи, не гидролизуется в тонкой кишке из-за отсутствия необходимых для этого ферментов, поэтому не повышает уровень глюкозы в крови и имеет калорийность около 2 ккал/г (в 2 раза ниже, чем у сахарозы). Попадая в толстую кишку, лактулоза вызывает изменения в составе отдельных популяций микробиоты и их метаболизме, которые могут благотворно воздействовать на организм человека [7, 9, 11, 19].

При объяснении пребиотических эффектов неперевариваемых олигосахаридов выделяют 2 уровня их действия. Первый (уровень кишечника, основной, доказанный многочисленными исследованиями *in vitro* и *in vivo*) обусловлен селективной ферментацией пребиотиков некоторыми сахаролитическими микроорганизмами кишечника, их размножением и особенностями метаболизма. Второй (системный уровень, воздействие на весь организм) связан как с прямым воздействием пребиотиков, так и с влиянием продуктов их ферментации на другие органы и системы организма [21, 22]. Такое деление условно, но позволяет структурировать большой объем информации о лактулозе и используется далее.

Влияние лактулозы на состав и метаболизм микробиоты кишечника

Лактулоза может оказывать благоприятное воздействие на состояние кишечника, прежде всего благодаря бифидогенному эффекту. Уже в первых публикациях о лактулозе было показано, что при добавлении 1% этого дисахарида в адаптированные смеси для искусственного вскармливания детей популяционный уровень бифидобактерий в фекалиях от почти нулевого значения восстанавливался до 80–98% общего количества микроорганизмов, а показатель pH снижался до 5,0. Это соответствовало составу микрофлоры и pH кишечника младенцев, вскармливаемых материнским молоком. Исключение лактулозы из диеты приводило к снижению количества бифидобактерий, а показатель pH стула детей вновь повышался до нейтральных значений [3, 4].

Позже пребиотические свойства лактулозы были доказаны в клинических исследованиях с участием взрослых людей. А. Terada и соавт. установили, что при ежедневном потреблении 3 г лактулозы здоровыми взрослыми людьми в течение 1 нед относительное содержание бифидобактерий повысилось с 8,3 до 47,4%, показатель pH в проксимальном отделе толстой кишки снизился с 7,0 до 6,3, а содержание влаги в фекалиях увеличилось с 74,7 до 79%. При этом наблюдалось снижение количества представителей семейств *Bacteroidaceae* (с 80,3 до 45,6%) и *Enterobacteriaceae*, лецитиназаположительных клостридий, в том числе *Clostridium perfringens*, стрептококков, стафилококков и бацилл. Изменения в составе микрофлоры сопровождались уменьшением концентрации продуктов белкового распада, особенно индола, фенола и аммиака, а также снижением активности глюкуронидазы, нитроредуктазы и азоредуктазы – ферментов с потенциальным канцерогенным и мутагенным действием [11].

За прошедшие годы было опубликовано большое количество работ, подтвердивших способность лактулозы стимулировать рост бифидобактерий и оказывать влияние на метаболизм микробиоты кишечника. Результаты этих исследований систематизированы в обзорных работах [7–13, 19]. Недавно проведенное рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с участием 52 здоровых японских женщин показало, что пероральный прием 2 г лактулозы в день приводил к существенному увеличению количества и процентного содержания бифидобактерий в фекалиях, их смягчению, снижению напряжения при дефекации и увеличению ее частоты без усиления метеоризма и других побочных эффектов [23]. Более того, включение в рацион даже 1 г/сут лактулозы может оказывать аналогичное действие [24].

В настоящее время для объяснения наблюдаемых при употреблении лактулозы явлений применяют несколько взаимосвязанных механизмов (рис. 2). Используя лактулозу как источник энергии и углерода, сахаролитические микроорганизмы, прежде всего бифидобактерии и лактобациллы, быстро размножаются в толстой



Рис. 2. Взаимосвязь основных механизмов действия лактулозы

Fig. 2. The relationship of the main mechanisms of lactulose action

кишке. Они начинают успешно конкурировать с другими группами микроорганизмов, в том числе протеолитическими, условно-патогенными и патогенными микробами, за питательные вещества. Адгезия бифидобактерий и лактобацилл к слизистой оболочке кишечника также предотвращает ее колонизацию нежелательной микрофлорой [9, 16, 19].

Бактерии, способные гидролизовать лактулозу до моносахаридов (галактозы и фруктозы), затем расщепляют их до низкомолекулярных соединений – органических кислот и газов. Основными метаболитами бифидобактерий являются уксусная и молочная кислоты в соотношении 3:2, кроме того, образуются пропионовая и масляная кислоты, водород и метан [9, 11]. При ферментации лактулозы гомоферментативными лактобациллами образуется молочная кислота, при гетероферментативном брожении могут выделяться также углекислый газ, уксусная кислота, этиловый спирт. Следствием активизации роста и метаболизма сахаролитической микрофлоры являются снижение активной кислотности и повышение осмотического давления кишечного содержимого, что приводит к удержанию влаги, увеличению объема и смягчению фекалий, облегчению их выведения [7, 10]. Выделяющиеся газы также стимулируют перистальтику кишечника, но могут быть и причиной метеоризма [19, 21].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), к которым относятся уксусная, пропионовая и масляная кислоты, находятся в кишечнике в форме ацетатов, пропионатов и бутиратов и выполняют в организме важнейшие функции. В частности, бутираты являются источниками энергии для эпителиальных клеток кишечника, способствуют их росту, регенерации и активизации синтеза муцина, что в целом улучшает состояние слизистой оболочки кишки [19, 21, 22].

В работе [25] проведена сравнительная оценка способности различных пребиотиков [фруктоолигосахаридов (ФОС), инулина, лактулозы, ксилоолигосахаридов, ГОС, соевых олигосахаридов и изомальтоолигосахаридов] к ферментации кишечной микрофлорой в модельной периодической культуре *in vitro* через 5 и 24 ч. Все олигосахариды были добавлены в концентрации 1%. Установлено, что внесение в культуру ксилоолигосахаридов и лактулозы приводило к наибольшему увеличению количества бифидобактерий, а ФОС – лактобацилл. Добавление всех олигосахаридов вызывало рост кластридий через 5 ч, но через 24 ч во всех опытах было зафиксировано снижение их количества. Концентрация КЦЖК была самой высокой при использовании лактулозы и ГОС. Внесение лактулозы привело к значимому увеличению концентрации лактатов и ацетатов через 5 и 24 ч, пропионатов через 24 ч ферментации и незначительному увеличению концентрации бутиратов. Образование газа через 24 ч культивирования было самым низким в опыте с изомальтоолигосахаридами и самым высоким – с инулином, в случае использования лактулозы объем выделившегося газа был на уровне такового при применении ФОС, ксило- и соевых олигосахаридов [25]. Рассчитанные по этим результатам в работе [26] пребиотические индексы (PI) позволяют выстроить исследованные олигосахариды в ряд, в котором на первом месте стоит лактулоза (PI=4,9), затем соевые олигосахариды (PI=4,36), изомальтоолигосахариды (PI=3,95), ГОС (PI=3,76), ФОС (PI=2,31), ксилоолигосахариды (PI=2,19), инулин (PI=1,85).

Если бифидогенное действие лактулозы однозначно доказано многочисленными исследованиями, в том числе с использованием современных генетических методов, то данные о влиянии лактулозы на молочнокислые микроорганизмы неоднозначны. Добавление 0,065%

лактозулы в рецептуру смеси для питания младенцев позволило достичь у них такого же состава кишечной микрофлоры по количеству не только бифидобактерий, но и лактобацилл, как у детей на естественном вскармливании [7]. В опытах *in vitro* добавление 1% лактулозы приводило к незначительному снижению содержания лактобацилл через 5 и 24 ч ферментации [25]. Исследования *in vivo* с участием здоровых взрослых людей не выявили значимого влияния приема 3 г/сут лактулозы на рост количества лактобацилл в фекалиях [11]. При дозе потребления лактулозы 20 г/сут наблюдалось активное развитие не только бифидобактерий, но и лактобацилл: значение IgN выросло с 6,3 до 8,2, в то время как в группе плацебо только – до 6,4 [27]. Наблюдалось значимое увеличение содержания молочной и уксусной кислот и снижение содержания пропионовой и масляной кислот по сравнению с группой, получавшей плацебо. При этом количество потенциально патогенных и гнилостных микроорганизмов было существенно ниже, чем в группе плацебо; отмечено также, что лактулоза в целом приводила к более выраженным изменениям в составе и метаболизме микробиоты, чем лактитол [27].

Изучение фекальной микробиоты ограничивает понимание механизмов влияния лактулозы на кишечный метаболит в целом, тем более что главным местом ее бактериальной ферментации считается проксимальный отдел толстой кишки [28]. Преодолеть такие ограничения в какой-то степени позволяет моделирование, которое все шире используется при изучении эффектов пребиотиков.

В работе [29] методом компьютерного моделирования *in silico* было выявлено 90 штаммов 29 родов бактерий ЖКТ с генами, ответственными за синтез ферментов, катализирующих гидролиз лактулозы. В дальнейшем в образцах фекалий человека с использованием традиционного чашечного метода культивирования было идентифицировано 96 штаммов, относящихся к 18 видам 9 родов, которые могли бы использовать лактулозу в качестве единственного источника углерода [29]. В то же время приведенные ранее результаты исследований *in vivo* показывают, что бифидобактерии обладают преимуществами в скорости ферментации лактулозы в толстой кишке по сравнению с другими группами микроорганизмов.

Применение контролируемой компьютером динамической модели проксимального отдела толстой кишки позволило установить, что пребиотический эффект лактулозы зависит от дозы пребиотика [30]. Значимое увеличение относительного количества бифидобактерий и лактобацилл в условиях *in vitro* наблюдалось при введении в модель лактулозы начиная с 3 г/сут. Установлено коррелирующее с дозой лактулозы усиление роста *Bifidobacterium* spp., а также снижение количества *Prevotella* spp. и *Ruminococcus* spp. [30]. В работе отмечено, что наиболее выражено влияние лактулозы на увеличение концентрации ацетатов, существенно уже при использовании 2 г/сут и достигает максимума при добавлении 5 г/сут лактулозы. Обнаружено также уве-

личение концентрации бутиратов (прием 3–5 г/сут лактулозы) и снижение концентрации пропионатов (2–5 г/сут) по сравнению с контролем. Авторы пришли к выводу, что лактулоза в количестве 5 г/сут после 5 дней исследования приводила к формированию сбалансированной комменсальной микробиоты с увеличением количества микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* spp., *Anaerostipes* spp. и к полезным изменениям метаболизма КЦЖК [30].

Стимулирование развития сахаролитической микрофлоры лактулозой приводит к подавлению некоторых видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Возможность использования лактулозы для предупреждения и лечения сальмонеллеза была впервые установлена К. Hoffmann в 1975 г. [31]. Недавно было подтверждено снижение риска развития колиэнтерита, обусловленного *Clostridium difficile*, у больных циррозом печени, принимающих лактулозу [32]. Это может быть обусловлено не только конкуренцией за адгезию и формированием кислой среды в кишечнике, но и способностью бифидобактерий и лактобацилл образовывать бактериоцины и антимикробные пептиды. Другие возможные механизмы связаны с прямым воздействием лактулозы – ее способностью блокировать сайты рецепторов, используемых патогенами для прикрепления к поверхности эпителиальных клеток [33], а также с улучшением функционирования слизистой оболочки кишки [34].

Вышеописанные механизмы действия лактулозы позволяют использовать ее в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Так, введение в рацион пациентов с язвенным колитом 10 г лактулозы в качестве адьювантной терапии позволило значительно улучшить качество их жизни по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение [35]. Доказательства клинической эффективности и безопасности лактулозы для лечения синдрома раздраженного кишечника представлены в недавно опубликованном обзоре, в котором рассмотрены различные аспекты, включая основные симптомы, абдоминальную боль, время дефекации, частоту и консистенцию стула, качество жизни и нежелательные явления [36].

Влияние лактулозы на системном уровне

Антитоксический эффект

Влияние лактулозы на снижение образования и всасывания аммиака, оказывающего общетоксическое и проканцерогенное действие, доказано многочисленными исследованиями [5, 8–10, 19]. Предотвращение гипераммониемии позволяет снизить нагрузку на печень здоровых людей и жизненно важно для пациентов с недостаточностью ее функции, особенно осложненной нарушениями деятельности мозга (портальной системной энцефалопатией). Рандомизированные клинические испытания лактулозы при лечении печеночной энцефалопатии обобщены в ряде обзоров с использованием метаанализа [37–39]. Это один из наиболее изученных

эффектов лактулозы, который может быть объяснен несколькими механизмами. Рост количества бифидобактерий и лактобацилл сопровождается усиленным поглощением ими аммиака в качестве источника азота для синтеза белка. Формирование кислой среды в кишечнике способствует подавлению роста продуцирующих уреазу бактерий, гидролизующих мочевины до аммиака. Кроме того, в кислой среде аммиак (NH_3) переходит в неадсорбируемую ионизированную форму (NH_4^+) и выводится из организма [5, 10, 21].

Доказано влияние лактулозы на снижение концентрации других токсичных продуктов белкового распада, в том числе аминов и фенольных соединений. Прием лактулозы в дозе 3 г/сут в течение 2 нед значительно снижал уровень индола и фенола в фекалиях взрослых здоровых людей, в то время как снижение концентрации скатола и р-крезола не достигало уровня статистической значимости [11]. Более выраженное, статистически значимое снижение содержания фекального фенола, крезола, индола и скатола наблюдалось через 4 нед приема 20 г/сут лактулозы [27]. Особенно это важно для пациентов, страдающих хроническим заболеванием почек, так как р-крезол и индол являются уремическими токсинами [28].

Установлена возможность применения лактулозы в качестве лекарственного средства при лечении воспалительных заболеваний печени и послеоперационных осложнений, основной причиной которых считается проникновение из просвета ЖКТ в крово- или лимфоток грамотрицательных микроорганизмов и компонентов их клеток, играющих роль эндотоксинов [40, 41]. Действие лактулозы в этом случае, вероятно, связано с нормализацией профиля КЦЖК [34].

Антиканцерогенный эффект, влияние на метаболизм желчных кислот и концентрацию холестерина

В 1992 г. было показано влияние лактулозы на снижение активности ферментов, связанных с канцерогенезом [11]. Позже эти данные были подтверждены в совместном французско-швейцарском исследовании. В нем было установлено, что следствием использования лактулозы в питании здоровых взрослых добровольцев было существенное снижение в их фекалиях активности азоредуктазы, β -глюкуронидазы, 7α -гидроксилазы, нитроредуктазы и уреазы [27]. От азоредуктазы зависит образование канцерогенных фенил- и нафтиламинов. 7α -дегидроксилаза участвует в трансформации первичных желчных кислот во вторичные, которые из-за их способности вызывать окислительный/нитрозативный стресс и тем самым повреждать ДНК являются этиологическими факторами развития онкозаболеваний ЖКТ (особенно рака толстой кишки). β -Глюкуронидаза осуществляет гидролиз глюкуронидов, при котором образуются токсичные вещества. Нитроредуктаза играет роль в продукции реактивных нитрозо- и N-гидроксисоединений, которым приписывают мутагенные свойства. Уреаза конвертирует мочевины в токсичный аммоний, оказывающий проканцерогенное действие. Снижение актив-

ности комплекса этих ферментов под воздействием приема лактулозы подтверждает ее антиканцерогенные свойства [9, 28].

Недавно были опубликованы результаты молекулярного моделирования, позволившие предложить лактулозу в качестве шаблона для создания противоопухолевых препаратов на основе конструирования ингибиторов галектинов, которые играют роль в прогрессировании опухоли посредством вовлечения в пролиферацию, метастазирование, ангиогенез, уклонение от иммунитета и формирование лекарственной устойчивости [42].

В ряде исследований сообщалось о значимом снижении уровня вторичной желчной дезоксихолевой кислоты (ДХК) в кале здоровых людей после 4–12 нед приема терапевтической дозы (30–60 г/сут) лактулозы [43, 44]. Возможные механизмы такого эффекта связаны с подкислением содержимого правой половины ободочной кишки, которое приводит к ингибированию бактериальной 7α -дегидроксилазы, снижению растворимости и биодоступности ДХК для пассивной неионной диффузии из толстой кишки. Следствием этого является снижение риска развития не только онкологических заболеваний, но и желчнокаменной болезни [44].

ДХК влияет на уровень холестерина в сыворотке крови и может повышать риск атеросклероза. На липидный обмен в печени также влияют КЦЖК. Влияние лактулозы, которая существенно увеличивает выработку ацетата в кишечнике, и L-рамнозы, способствующей повышению уровня пропионата, на липидный профиль крови и липидный обмен в печени в сравнении с D-глюкозой было исследовано в полурандомизированном перекрестном исследовании с участием здоровых мужчин [45]. Установлено, что содержание общего холестерина в крови натощак не зависело от вида сахара, но концентрация триацилглицеридов (ТАГ) после употребления лактулозы и L-рамнозы была на 10% ниже, чем до употребления, в то время как прием D-глюкозы приводил к повышению уровня ТАГ в сыворотке крови на 11%. Кроме того, скорость синтеза ТАГ была более низкой в исследованиях с лактулозой и L-рамнозой, суточное потребление которых составляло соответственно 2,62 и 2,42 г/сут, нежели в исследованиях с D-глюкозой (2,96 г/сут). Авторы пришли к выводу, что эти результаты согласуются с предполагаемым ингибированием синтеза ТАГ с помощью КЦЖК, но не подтверждают ведущую роль пропионата [45].

Влияние лактулозы на усвоение минеральных веществ

В экспериментах на крысах исследовано влияние лактулозы (10% массы корма), сорбита (10%) и лактозы (12%) на усвоение кальция, магния и фосфора [46]. Установлено, что все 3 добавки способствуют более активной абсорбции и усвоению кальция, а лактулоза и сорбит – еще и магния по сравнению с контрольной группой животных. При этом рН содержимого слепой кишки был существенно ниже, а его масса выше в группах с добавкой лактулозы и сорбита. Количество

бифидобактерий значительно увеличилось только при использовании лактулозы, и никаких различий между общим количеством бактерий и количеством лактобацилл во всех 4 группах не наблюдалось [46]. Позже влияние лактулозы (как отдельно, так и в комбинации с *Bifidobacterium longum*) на улучшение усвоения кальция и повышение прочности костей крыс при остеопорозе было подтверждено другой группой исследователей [47].

Положительное влияние лактулозы на обмен кальция было подтверждено в исследованиях с участием людей [48]. Для оценки влияния лактулозы (2–4 г/сут) на абсорбцию минеральных веществ в клиническом исследовании с двойным слепым рандомизированным перекрестным анализом с участием здоровых мужчин были использованы стабильные изотопы кальция и магния и метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой [49]. Авторы делают вывод, что лактулоза усиливает абсорбцию кальция и магния у взрослых мужчин, не вызывая побочных эффектов [49].

Возможные механизмы влияния пребиотиков на усвоение минеральных веществ и профилактику остеопороза могут быть связаны с трансформацией нерастворимых неорганических солей в растворимые (при реакциях с образующимися КЦЖК), что увеличивает их всасывание в кишечнике; с поддержанием и защитой абсорбционной поверхности в кишечнике; увеличением синтеза кальций-связывающих белков и др. [50].

Иммунологические и другие эффекты лактулозы

Небольшое количество (0,25–2%) лактулозы может всасываться в ЖКТ, вызывая непосредственный иммунологический эффект [9], причем у здоровых людей этот дисахарид адсорбируется меньше, чем у людей с заболеваниями ЖКТ [28]. Внутривенное введение лактулозы крысам с гепатитом почти полностью предотвращало некроз клеток и воспалительные реакции печени [41]. Показан ДНК-защитный эффект лактулозы на крысах с ассоциированной микрофлорой человека, подвергнутых воздействию диметилгидразина [51]. Установлена возможность применения лактулозы (в дозировке 60 г/сут в течение 30 дней) для активизации иммунитета, подавленного циррозом печени [52] или инфекционными заболеваниями, у пожилых людей [53].

Одним из гипотетических механизмов прямого действия пребиотиков является их влияние на свободные радикалы. При моделировании кадмий-индуцированного окислительного стресса обнаружено, что *in vitro* лактулоза оказывает протективное действие, оказывая влияние на состояние мембран эритроцитов. Обработка кадмием вызывает гибель клеток – эриптоз, обусловленный рядом биохимических нарушений в транспорте ионов в клетку. Предварительная обработка эритроцитов раствором лактулозы повышает «шероховатость» мембраны, выявляемую атомно-силовой микроскопией, и увеличивает активность Na^+/K^+ -АТФазы мембраны эритроцита. Благодаря этому эффекту снижается вероятность структурных изменений клеток при последующем действии раствора кадмия [54, 55].

Применение лактулозы (27–33 г/сут в течение 10 дней) при лечении больных сахарным диабетом 2 типа позволило снизить концентрацию глюкозы в их крови [56]. В другом краткосрочном перекрестном клиническом исследовании показано, что при включении в диету пациентов с ожирением печени, содержащего 8,2 г лактулозы (замена части рациона с такой же калорийностью, всего 11 штук в день в течение 2 дней), наблюдалось снижение содержания глюкозы в крови на $0,53 \pm 0,5$ ммоль/л, а инсулина на $74,6 \pm 45,2$ мкмоль/л без тенденции к гипогликемии после еды [57]. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного перекрестного двухэтапного исследования влияния приема лактулозы в разной форме (кристаллы или сироп) и дозе (10 и 20 г) на концентрацию глюкозы в крови здоровых добровольцев [58]. Несмотря на то что кристаллический препарат содержал 1,5%, а сироп – 26,45% других углеводов, кривые зависимости концентрации глюкозы в крови от времени после приема 10 и 20 г лактулозы в обеих формах были практически идентичны кривым, полученным после приема воды. Авторы делают вывод о безопасности применения лактулозы людьми с нарушенной толерантностью к глюкозе [58].

Показан профилактический эффект лактулозы в отношении инфекций мочеполовых путей [59]. С помощью лактулозы можно предупреждать вагинальные и кишечные микозы [60]. В недавно проведенном исследовании установлено, что в культурах *in vitro* лактулоза стимулирует развитие лактобацилл влагалища (*Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. vaginalis* и *L. jensenii* RC-28), но не вызывает роста возбудителей кандидозов *Candida albicans* или микроорганизмов, связанных с бактериальным вагинозом (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*), поэтому может считаться перспективным пребиотиком для восстановления вагинальной микробиоты [61].

Безопасность и возможные побочные эффекты

Лактулоза используется в медицине при лечении запоров около 60 лет и более 50 лет в лечении портальной системной энцефалопатии. В последнем случае пациенты принимают высокие дозы лактулозы в течение длительного времени и находятся под регулярным медицинским наблюдением. В некоторых работах упоминается о таких побочных явлениях, как повышенное газообразование (метеоризм) и диарея, которые обычно развиваются при назначении высоких доз лактулозы (10–20 г/сут) в начале лечения и исчезают в дальнейшем или после корректировки дозы [9, 10]. Однако за прошедшие годы не получено данных о токсическом, тератогенном или мутагенном действии лактулозы ни в опытах на животных, ни в клинических исследованиях с участием здоровых людей, ни в лечебной практике [16, 19]. Все это подтверждает безопасность применения лактулозы как при лечении заболеваний, связанных с нарушением нормальной микробиоты, так и для их профилактики в питании здоровых людей.

Применение лактулозы в пищевой промышленности и биотехнологии

Если к концу XX в. основным направлением применения лактулозы считалась медицина [9], то к 2016 г. объемы ее производства в качестве функционального ингредиента для продуктов здорового питания составили более 70% всего рынка лактулозы, который в целом оценивается на уровне 50 тыс. тонн в год [62].

Стимулом к расширению ассортимента пищевых продуктов с этим пребиотиком стало его признание в качестве пищевого ингредиента в ряде стран. В 2012 г. в Европейском союзе был принят список разрешенных утверждений о положительном влиянии продуктов на здоровье, в который лактулоза включена как вещество, способствующее ускорению транзита пищи в кишечнике (полезный эффект достигается при однократном приеме 10 г лактулозы в день) [63].

В соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) лактулоза может быть использована в форме кристаллов белого цвета без запаха со сладким вкусом или концентрата (однородной вязкой жидкости со сладковатым или кисло-сладким вкусом и цветом от светло-желтого до темно-желтого) в качестве пребиотика в молочных продуктах или продуктах детского питания на молочной основе.

Лактулозу применяют не только как пребиотик с физиологическими эффектами для обогащения различных пищевых продуктов, но и благодаря ее функционально-технологическим свойствам (рис. 3) [9, 19].

Первыми промышленно производимыми продуктами с лактулозой стали адаптированные смеси для детского питания и функциональные кисломолочные напитки [7]. Затем лактулозу стали добавлять в различные напитки, хлебобулочные, кондитерские изделия и даже в мясные продукты [13, 19]. Однако основной областью применения лактулозы являются разнообразные молочные продукты [64, 65]. Направления применения лактулозы в пищевой промышленности России показаны на рис. 4 [66].

Применение лактулозы в молочной промышленности изучено наиболее глубоко как в научном, так и в технологическом плане. Если в производстве молока и смесей для детского питания на молочной основе лактулозу используют в качестве пребиотика, то в заквасках и кисломолочных продуктах она может выполнять и другие функции, например фактора роста пробиотиков и защитного агента (криопротектора) для повышения их выживаемости. Установлено стимулирующее влияние лактулозы на развитие в молоке *Bifidobacterium bifidum* [67] и *B. lactis* [68]. Внесение лактулозы позволило повысить выживаемость *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* и *L. casei* в замороженном йогурте [69], а также *L. rhamnosus* и *B. bifidum* в йогуртах при хранении при 4 °С в течение 5 нед [70]. Опубликованы данные об успешном применении лактулозы в качестве углевода, защищающего пробиотики *L. acidophilus* и *L. reuteri* от воздействия желчных кислот [71].

Защитный эффект лактулозы установлен в отношении заквасочной микрофлоры для сметаны (*Lactococcus lactis* spp.) и йогурта (*Streptococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*) [72]. Добавление лактулозы приводило

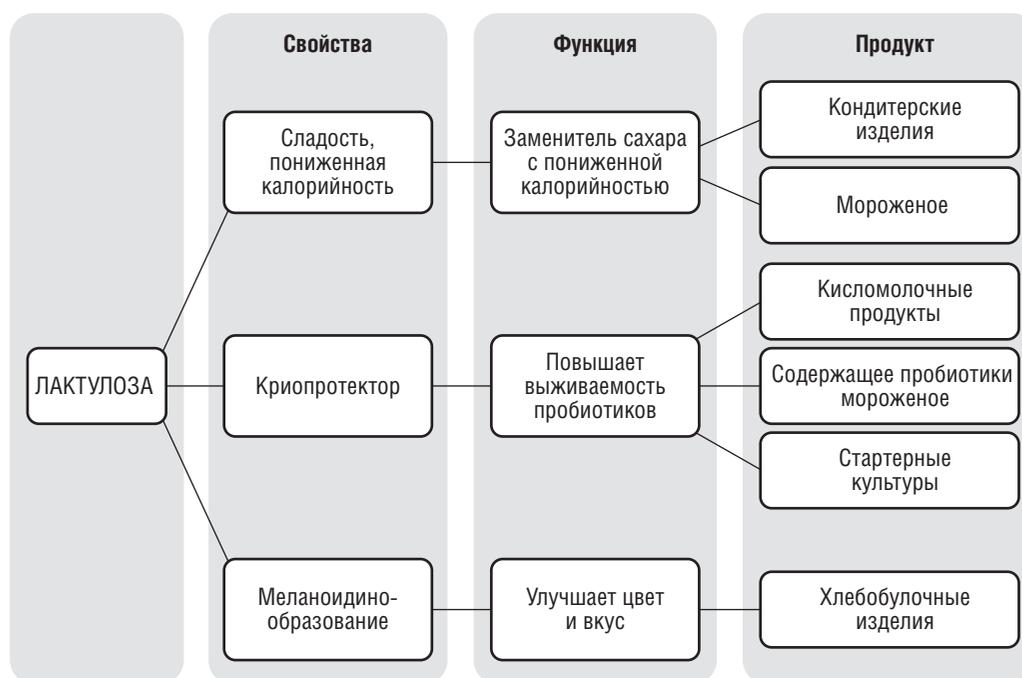


Рис. 3. Функционально-технологические свойства лактулозы и примеры их использования в различных пищевых продуктах

Fig. 3. Functional and technological properties of lactulose and examples of their use in various foods



Рис. 4. Направления применения лактулозы в производстве пищевых продуктов в России

Fig. 4. Directions for the use of lactulose in food production in Russia

к существенному увеличению выживаемости этих культур в условиях холодильного хранения, замораживания, сублимационной сушки и последующего хранения высушенных образцов. Возможно, это связано с тем, что исследованные микроорганизмы обладают ферментативной активностью по отношению к лактулозе и образуют в процессе метаболизма больше экзополисахаридов. Показано, что добавление лактулозы в концентрации 1–3% способствует увеличению значений напряжения сдвига и эффективной вязкости сгустка, что проявляется в формировании более однородной и плотной консистенции кисломолочных продуктов. При этом лактулоза не оказывает существенного влияния на закономерности кислотообразования, продолжительность сквашивания и постокисление сметаны и йогурта, а также на метаболизм лактозы и галактозы в этих продуктах [72].

В результате исследования влияния лактулозы на выживаемость *L. acidophilus* в ферментированном мороженом установлено, что внесение 1–3% лактулозы в смесь приводит к существенному повышению количества жизнеспособных клеток культуры при фризеровании смеси и хранении мороженого при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 8 мес [73].

В медико-биологических исследованиях на примере микрофлоры кишечника мышей при дисбактериозе, вызванном антибиотиком широкого спектра действия, и микрофлоры кишечника волонтеров установлены бифидогенные свойства и иммуностимулирующее действие обогащенных лактулозой продуктов [74]. Недавно

разработана технология кисломолочных кефирных биопродуктов, содержащих лактулозу, пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*), а также иммуноглобулин, и показана способность этих продуктов ингибировать рост и размножение *Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis* № 878 (035), *Escherichia coli* 3912/41, *Shigella sonnei* (S-форма) [75]. Полученные результаты позволяют предположить, что разработанные продукты можно применять с целью профилактики и коррекции нарушений кишечной микрофлоры и дисбиотических нарушений, в том числе острых кишечных инфекций.

В последнее десятилетие активно ведутся работы в области биотехнологии производных лактулозы, обладающих полезными физиологическими эффектами и функционально-технологическими свойствами. В реакции гидролиза лактулоза действует в качестве донора галактозильного фрагмента, но в последующей реакции переноса является его акцептором, что позволяет синтезировать новый вид соединений ГОС на основе лактулозы. Они представляют собой новый тип соединений с улучшенной пребиотической активностью по сравнению с лактулозой или ГОС [20].

Лактулоза может быть использована в синтезе других новых соединений – лактулозных α -галактоолигосахаридов, ГОС, манноолигосахаридов, ФОС, ксилоолигосахаридов, галактопиранозил-глицерина или дигалактозил-глицерина, а также сложных эфиров (бутирата и пальмитата лактулозы), с потенциалом применения в качестве пребиотиков, ароматических

предшественников или эмульгаторов [20]. Перспективно применение лактулозы в качестве системы доставки лекарств и/или нутрицевтиков при их инкапсулировании для защиты от нежелательных воздействий при обработке, хранении и прохождении через ЖКТ [65].

Применение лактулозы в медицине

К началу XXI в. лактулоза была зарегистрирована как фармацевтический препарат в более чем 100 странах [9]. В настоящее время в Регистре лекарственных средств России лактулоза как действующее вещество относится к фармакологическим группам «Слабительные средства», «Средства, нормализующие микрофлору кишечника» и «Другие метаболиты» [16]. Лактулоза применяется при следующих заболеваниях: запор (в том числе хронический); необходимость размягчения стула в медицинских целях (при геморрое, необходимости хирургической операции на толстой кишке и/или анальном отверстии, болевом синдроме после удаления геморроидальных узлов, в послеоперационном периоде); печеночная энцефалопатия, включая кому и прекому (лечение и профилактика); гипераммониемия; дисбактериоз кишечника; энтерит, вызванный сальмонеллами, шигеллами, сальмонеллоносительство; синдром гнилостной диспепсии (у детей раннего возраста в результате острых пищевых отравлений) [16].

В России зарегистрировано 13 торговых названий и 155 препаратов лактулозы, значительная часть которых реализуется в форме сиропов, содержащих другие сахара [16]. Лактулоза внесена в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (в группе лекарств при боли и паллиативном уходе) [76]. Список разрешенных лекарственных средств Европейского медицинского агентства включает более 200 наименований фармпродуктов с активной субстанцией лактулоза, с национальными номерами авторизации [77].

Лактулоза используется в медицине также для определения времени кишечного транзита (тест на содержание водорода в выдыхаемом воздухе) при диагностике дефицита лактазы и избыточного бактериального роста в тонкой кишке [9].

Заключение

Открытие лактулозы как бифидогенного фактора стало предпосылкой появления концепции пребиотиков. В настоящее время лактулоза – наиболее изученный в плане медицинского применения олигосахарид с высоким пребиотическим индексом. Длительная история применения лактулозы при лечении запоров и печеночной энцефалопатии подтверждает ее безопасность и эффективность для нормализации микробиоты кишечника и ее метаболизма. Новые данные о физиологических эффектах лактулозы показывают возможность

ее использования для улучшения функционирования всего организма. Многообещающим можно считать появление работ о применении этого пребиотика в качестве шаблона для антиканцерогенных комплексов.

Доказано, что основой действия лактулозы является ее способность поступать в толстую кишку нерасщепленной и ферментироваться там сахаролитическими микроорганизмами. Однако точные механизмы того, как лактулоза препятствует способности патогенов образовывать колонии и инфицировать слизистую, влиять на модуляцию местного и системного иммунных ответов, облегчать всасывание и усвоение пищевых веществ, остаются в значительной степени неизвестными.

Результаты клинических испытаний лактулозы при различных заболеваниях показывают зависимость эффектов от ее дозы, состояния и возраста пациентов. Способность этого углевода стимулировать развитие бифидобактерий в толстой кишке проявляется уже при низких дозах (1–2 г/сут) без побочных эффектов, что может быть использовано в профилактических целях в ежедневном рационе питания. При высоких уровнях потребления лактулозы (свыше 10 г/сут), используемых для достижения лечебного эффекта, наблюдаются также рост лактобацилл, более выраженное снижение pH фекалий, изменение в соотношении КЦЖК и других метаболитов, повышается риск метеоризма и диареи. Изменения в микробиоте фекалий могут не полностью отражать процессы, вызванные лактулозой в проксимальном отделе толстой кишки, главным месте ее бактериальной ферментации. Необходимо проведение комплексных исследований с использованием современных методов, включая компьютерное моделирование и генетический анализ, чтобы понять, какие микроорганизмы, кроме бифидобактерий, участвуют в метаболизме лактулозы *in vivo*, в том числе за счет перекрестного питания и образования КЦЖК, функциональных белков, экзополисахаридов и других веществ. Особый интерес представляют КЦЖК как нейроактивные вещества, которые также могут влиять на мозг и поведение человека.

Лактулоза признана мультифункциональным пищевым ингредиентом, позволяющим производителям расширить ассортимент продуктов, обладающих полезными для здоровья свойствами и пользующихся популярностью; ускорить некоторые технологические процессы (например, ферментации), повысить выживаемость стартерных культур при длительном хранении и замораживании; частично заменить сахарозу некариогенным пребиотиком с пониженной калорийностью, улучшить консистенцию, вкус и запах продуктов. Благодаря этому лактулоза находит все более широкое применение в производстве не только молочных продуктов, но и кондитерских изделий, напитков, диетических и диабетических продуктов и биологически активных добавок к пище. В то же время решение о расширении ассортимента обогащаемых лактулозой продуктов для ежедневного массового потребления должно приниматься на основе гарантий их высокого качества

и безопасности, с учетом результатов современных исследований влияния лактулозы на биоразнообразие кишечной микробиоты.

В перспективе особый интерес может представлять комбинирование лактулозы с пробиотиками, другими пребиотиками, использование ее в качестве инкапсулирующего ингредиента для витаминов и других ингредиентов функционального питания. Однако взаимодействие лактулозы с другими компонентами сложных по составу продуктов, которое может оказывать влияние на их физиологические свойства, недостаточно изучено.

Согласно новому исследованию Global Info Research, мировой рынок лактулозы будет продолжать расти. К сожалению, спрос на лактулозу в России пока удовлетворяют в основном зарубежные производители. Учитывая устойчивый рост интереса потребителей к продуктам здорового питания, а также необходимость обеспечения продовольственной и фармацевтической безопасности России, организация отечественного производства лактулозы становится актуальной задачей. Этот пребиотик является наиболее ценным производным лактозы, поэтому возрождение ее промышленного производства открывает новые возможности в решении данной проблемы.

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация):

Рябцева Светлана Андреевна (Svetlana A. Ryabtseva) – доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: ryabtseva07@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9803-8709>

Храмцов Андрей Георгиевич (Andrey G. Khramtsov) – академик РАН, доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: akhramtcov@ncfu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5421-400X>

Будкевич Роман Олегович (Roman O. Budkevich) – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ «Нано-биотехнология и биофизика»

E-mail: budkev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8777-8592>

Анисимов Георгий Сергеевич (Georgiy S. Anisimov) – кандидат технических наук, директор Центра биотехнологического инжиниринга

E-mail: ags88@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9257-9571>

Чукло Алена Олеговна (Alena O. Chuklo) – аспирант кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: alena.o.dolgova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4279-3016>

Шпак Мария Александровна (Maria A. Shpak) – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии машиностроения и технологического оборудования Инженерного института

E-mail: shpack.marysia@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0119-9061>

Литература

- Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. 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. Vol. 14. P. 491–502.
- Храмцов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О. и др. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 1. С. 5–17.
- Petuely F. Der Bifidusfaktor // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1957. Vol. 82. P. 1957–1960.
- Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur regulation der darmträgheit des erwachsenen mit hilfe der lactulose (bifidusfaktor) // *Wien. Klin. Wochenschr.* 1959. Vol. 71. P. 865–869.
- Bircher J., Muller J., Guggenheim P., Haemmerli U.P. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose // *Lancet.* 1966. Vol. 1. P. 890–892.
- Lactulose. A drug with promising future // *Symposium – Abstracts «Lactulose – 30 years after».* Witten, Germany, 1996.
- Tamura Y., Mizota T., Schimamura S. Lactulose and its application to the food and pharmaceutical industries // *Bull. Int. Dairy Fed.* 1994. Vol. 289. P. 43–53.
- Playne M.J., Crittenden R.G. Galacto-oligosaccharides and others products derived from lactose // *Adv. Dairy Chem.* 2009. Vol. 3. P. 121–201.
- Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose // *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41. P. 17–25.
- Конн Г.О., Либертал М.М. Синдромы печеночной комы и лактулоза. Москва : Медицина, 1983. 516 с.
- Terada A., Hara H., Kataoka M., Mitsuoka T. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora // *Microb. Ecol. Health Dis.* 1992. Vol. 5. P. 43–50.
- Храмцов А.Г., Рябцева С.А., Евдокимов И.А. и др. О применении лактулозы в продуктах детского диетического и лечебного питания // *Вопросы питания.* 1997. № 2. С. 25–26.
- Синельников Б.М., Храмцов А.Г., Евдокимов И.А. и др. Лактоза и ее производные. Санкт-Петербург : Профессия, 2007. 786 с.

14. Мурзин И.И. Российский рынок пребиотиков: Бизнес пищевых ингредиентов [Электронный ресурс]. 2011. URL: <http://bfi-online.ru/index.html?kk=014e7d714f&msg=2226> (дата обращения: 09.10.19)
15. Lactulose [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lactulose> (date of access November 8, 2019)
16. Регистр лекарственных средств России. Лактулоза [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1041.htm (дата обращения: 16.10.2019)
17. Lactulose [Electronic resource] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11333> (date of access September 10, 2019)
18. Wu J., Jiang P., Chen W. et al. Design and application of a lactulose biosensor // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 459–494.
19. Ait-Aissa A., Aider M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. Practical and critical review // *Int. J. Food Sci. Technol.* 2014. Vol. 49. P. 1245–1253.
20. Silvério S.C., Macedo E.A., Teixeira J.A. et al. Biocatalytic approaches using lactulose: end product compared with substrate // *Compr. Rev.* 2016. Vol. 15. P. 878–896.
21. Roberfroid M., Gibson G. R., Hoyles L. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. P. 1–63.
22. Rastall R.A., Gibson G.R. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2015. Vol. 32. P. 42–46.
23. Sakai Y., Seki N., Hamano K. et al. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial // *Benef. Microbes.* 2019. Vol. 27. P. 1–12.
24. Sakai Y., Seki N., Hamano H., Ochi H. et al. A study of the prebiotic effect of lactulose at low dosages in healthy Japanese women // *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019. Vol. 38, N 2. P. 69–72.
25. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R. et al. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides // *J. Appl. Microbiol.* 2001. Vol. 91. P. 878–887.
26. Palframan R., Gibson G.R., Rastall R.A. Development of a quantitative tool for the comparison of the prebiotic effect of dietary oligosaccharides // *Lett. Appl. Microbiol.* 2003. Vol. 37. P. 281–284.
27. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity // *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 32. P. 41–44.
28. Ruzkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans // *Anaerobe.* 2019. Vol. 59. P. 100–106.
29. Mao B., Li D., Zhao J. et al. In vitro fermentation of lactulose by human gut bacteria // *J. Agric. Food Chem.* 2014. Vol. 62. P. 10 970–10 977.
30. Bothe M.K., Maathuis A.J.H., Bellmann S. et al. Dose-dependent prebiotic effect of lactulose in a computer-controlled in vitro model of the human large intestine // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. P. 767–776.
31. Hoffmann K. Behandlung von gesunden Salmonellen-Ausscheiden mit Lactulose // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1975. Vol. 100. P. 1429–1431.
32. Agarwalla A., Weber A., Davey S. et al. Lactulose is associated with decreased risk of *Clostridium difficile* infection in decompensated cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. P. 953–954.
33. Shoaf-Sweeney K.D., Hutkins R.W. Adherence, anti-adherence and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host // *Adv. Food Nutr. Res.* 2009. Vol. 55. P. 101–161.
34. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á. et al. Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system // *Medicina (Kaunas).* 2018. Vol. 54, N 2. P. 18.
35. Hafer A., Krämer S., Duncker S. et al. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study // *BMC Gastroenterol.* 2007. Vol. 7. P. 36.
36. Chen H.B., Su X.Y. Efficacy and safety of lactulose for the treatment of irritable bowel syndrome // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98, N 39. P. 17 295–17 298.
37. Luo M., Li L., Lu C.Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23, N 12. P. 1250–1257.
38. Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding // *Rev. Assoc. Méd. Bras.* 1992. Vol. 62, N 3. P. 243–247.
39. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B. et al. Lactulose improves cognition, quality of life and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: a multi-center randomized controlled trial // *J. Dig. Dis.* 2019. Vol. 20. P. 547–556.
40. Liehr H., Englisch G., Rasenack U. Lactulose – a drug with antiendotoxin effect // *Hepatogastroenterology.* 1980. Vol. 27, N 5. P. 356–360.
41. Liehr H., Heine W.D. Treatment of endotoxemia in galactosamine hepatitis by lactulose administered intravenously // *Hepatogastroenterology.* 1981. Vol. 28, N 6. P. 296–298.
42. Kishor C., Ross R.L., Blanchard H. Lactulose as a novel template for anticancer drug development targeting galectins // *Chem. Biol. Drug Des.* 2018. Vol. 92, N 4. P. 1801–1808.
43. Van Berge Henegouwen G.P., Van der Werf S.D.J., Ruben A.Th. Effect of lactulose on biliary lipid composition // *J. Hepatol.* 1986. Vol. 3. P. 328–332.
44. Nagengast F.M., Hectors M.P.C., Buys W.A.M, Tongeren J.H.M.V. Inhibition of secondary bile acid formation in the large intestine by lactulose in healthy subjects of two different age groups // *Eur. J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 18. P. 56–61.
45. Vogt J.A., Ishii-Schrade K.B., Pencharz P.B. et al. L-rhamnose and lactulose decrease serum triacylglycerols and their rates of synthesis, but do not affect serum cholesterol concentrations in men // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 2160–2166.
46. Suzuki K., Endo Y., Uehara M. et al. Effect of lactose, lactulose and sorbitol on mineral utilization and intestinal flora // *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.* 1985. Vol. 38. P. 39–42.
47. Igarashi C., Iiyama Y., Kato R., Tomita M. et al. Effect of *Bifidobacterium longum* and lactulose on the strength of bone in ovariectomized osteoporosis model rats // *Bifidus.* 1994. Vol. 7. P. 139–147.
48. 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. Vol. 5, N 6. P. 1231–1237.
49. Seki N., Hamano H., Iiyama Y., Asano Y. et al. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2007. Vol. 53. P. 5–12.
50. Nath A., Molnár M.A., Csighy A., Koszegi K. et al. Biological activities of lactose-based prebiotics and symbiosis with probiotics on controlling osteoporosis, blood-lipid and glucose levels // *Medicina (Kaunas).* 2018. Vol. 54, N 6. P. 98–100.
51. Rowland I.R., Bearn C.A., Fischer R., Pool-Zobel B.L. The effect of lactulose on DNA damage induced by 1,2-dimethylhydrazine in the colon of human-flora-associated rats // *Nutr. Cancer.* 1996. Vol. 26. P. 37–47.
52. Vendemiale G., Palasciano G., Cirelli F. et al. Crystalline lactulose in the therapy of hepatic cirrhosis: evaluation of clinical and immunological parameters: preliminary results // *Drug Res.* 1992. Vol. 42, N II. P. 969–972.
53. Fulton J.D. Infection limitation with lactulose therapy // *J. Clin. Exp. Gerontol.* 1988. Vol. 10, N 3. P. 117–124.
54. Будкевич Р.О., Евдокимов И.А. Действие пищевой лактулозы *in vitro* на мембрану и активность НА/К-АТ фазы эритроцитов // *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология.* 2012. № 2–3. С. 39–41.
55. Будкевич Р.О., Евдокимов И.А., Емельянов С.А. и др. Биологическая активность концентратов пищевой лактулозы *In vitro* по данным морфометрии эритроцитов методом атомно-силовой микроскопии // *Вестник Северо-Кавказского федерального университета.* 2011. № 4. С. 115–118.
56. Genovese S., Riccardi G., Rivellese A.A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non-insulin dependent diabetic patients // *Diabetes Nutr. Metab.* 1992. Vol. 5. P. 295–297.

57. Bianchi G., Ronchi M., Marchesini G. Effect of lactulose on carbohydrate metabolism and diabetes mellitus // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1997. Vol. 222. P. 62–64.
58. Steudle J., Schon C., Wargenau M., Pauly L. et al. Blood glucose response after oral intake of lactulose in healthy volunteers: a randomized, controlled, cross-over study // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 9. P. 22–30.
59. Battle M., Martin T., Fulton J. Lactulose may help prevent urinary tract infections // *Br. Med. J.* 2001. Vol. 323. P. 930–937.
60. Baumjohann H., Schumann C., Rentz B. Rezidivierende Vaginal- und darmmycosen – mit lactulose zu behandeln // *Notabene Med.* 1991. Vol. 6. P. 273–275.
61. Collins S.L., McMillan A., Seney S. et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiota // *Appl. Environ. Microbiol.* 2018. Vol. 84, N 5. P. 2200–2217.
62. Illanes A., Guerrero C., Vera C. et al. *Lactose-Derived Prebiotics*. Academic Press, 2016. 312 p.
63. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health // *Official Journal of the European Union* [Electronic resource]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:EN:PDF> (date of access February 12, 2020)
64. Рябцева С.А. Лактулоза в кисломолочных продуктах: новые разработки // *Переработка молока*. 2012. № 10. С. 56–58.
65. Nooshkam M., Babazadeh A., Jooyandeh H. Lactulose: properties, techno-functional food applications, and food grade delivery system // *Trends Food Sci. Technol.* 2018. Vol. 80. P. 23–24.
66. Продукты, обогащенные лактулозой [Электронный ресурс]. URL: <http://www.felizata.ru/produce.php/> (дата обращения: 10.10.19)
67. Özer D., Serdar A., Barbaros O. Effect of inulin and lactulose on survival of *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium bifidum* Bb-02 in acidophilus-bifidus yoghurt // *Food Sci. Technol. Int.* 2005. Vol. 11. P. 19–24.
68. De Souza Oliveira R.P., Rodrigues Florence A.C., Perego P. et al. Use of lactulose as prebiotic and its influence on the growth, acidification profile and viable counts of different probiotics in fermented skim milk // *Int. J. Food Microbiol.* 2011. Vol. 145, N 1. P. 22–27.
69. Awad R.A., Hagrass A.E., Salama W.M. et al. Lactulose production from milk permeate and its performance in healthy functional frozen yoghurt // *World J. Dairy Food Sci.* 2014. Vol. 9, N 1. P. 1–9.
70. Tabatabaie F., Mortazavi A. Influence of Lactulose on the survival of probiotic strains in yoghurt // *World Appl. Sci. J.* 2008. Vol. 3, N 1. P. 88–90.
71. Adebola O.O., Corcoran O., Morgan W.A. Synbiotics: the impact of potential prebiotics inulin, lactulose and lactobionic acid on the survival and growth of lactobacilli probiotics // *J. Funct. Foods*. 2014. Vol. 10. P. 75–84.
72. Shpak M., Ryabtseva S. Lactulose effect on viability of starter cultures // *JHED (Journal of Hygienic Engineering and Design)*. 2019. Vol. 27. P. 162–167.
73. Ахмедова В.Р., Рябцева С.А., Шпак М.А. Научное обоснование способа получения кисломолочного мороженого с пребиотическими компонентами // *Техника и технология пищевых производств*. 2015. № 4. С. 5–11.
74. Контарева В.Ю., Крючкова В.В. Кисломолочные биопродукты с бифидогенными свойствами: технология производства и профилактика дисбактериоза в эксперименте: монография. пос. Персиановский: Изд-во ДГАУ, 2011. 104 с. ISBN 978-5-98252-136-1.
75. Контарева В.Ю., Крючкова В.В. Исследование влияния обогащенных кефирных продуктов на развитие энтеробактерий // *Техника и технология пищевых производств*. 2017. № 4 (47). С. 54–59.
76. WHO Model List of Essential Medicines. 21th List [Electronic resource]. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>. (date of access October 22, 19)
77. Lactulose [Electronic resource]. 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lactulose-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001821/201605_en.pdf. (date of access October 22, 19)

References

1. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502.
2. Khramcov A.G., Ryabtseva S. A., Budkevich R.O., et al. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, selection criteria and comparative assessment, classification. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (1): 5–17. (in Russian)
3. Petuely F. Der Bifidusfaktor. *Dtsch Med Wochenschr.* 1957; 82: 1957–60.
4. Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der darmträgheit des erwachsenen mit hilfe der lactulose (bifidusfaktor). *Wien Klin Wochenschr.* 1959; 71: 865–9.
5. Bircher J., Muller J., Guggenheim P., Haemmerli U.P. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet.* 1966; 1: 890–2.
6. Lactulose. A drug with promising future. In: Symposium – Abstracts «Lactulose – 30 years after». Witten, Germany, 1996.
7. Tamura Y., Mizota T., Schimamura S. Lactulose and its application to the food and pharmaceutical industries. *Bull Int Dairy Fed.* 1994; 289: 43–53.
8. Playne M.J., Crittenden R.G. Galacto-oligosaccharides and others products derived from lactose. *Adv Dairy Chem.* 2009; 3: 121–201.
9. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. *Eur J Nutr.* 2002; 41: 17–25.
10. Konn G.O., Libertal M.M. Syndromes of hepatic coma and lactulose. Moscow: Meditsina, 1983: 516 p. (in Russian)
11. Terada A., Hara H., Kataoka M., Mitsuoka T. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora. *Microb Ecol Health Dis.* 1992; 5: 43–50.
12. Khramtsov A.G., Ryabtseva S.A., Evdokimov I.A., et al. On the use of lactulose in children's dietary and therapeutic nutrition products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1997; (2): 25–6. (in Russian)
13. Sinel'nikov B.M., Khramtsov A.G., Evdokimov I.A., et al. Lactose and its derivatives. Saint Petersburg: Professiya, 2007: 786 p. (in Russian)
14. Murzin I.I. The Russian prebiotics market: food ingredients business [Electronic resource]. 2011. URL: <http://bfi-online.ru/index.html?kk=014e7d714f&msg=2226> (date of access October 09, 2019) (in Russian)
15. Lactulose [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lactulose> (date of access November 8, 2019)
16. The register of medicines of Russia. Lactulose [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1041.htm (date of access October 16, 2019) (in Russian)
17. Lactulose [Electronic resource] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11333>. (date of access September 10, 2019)
18. Wu J., Jiang P., Chen W., et al. Design and application of a lactulose biosensor. *Sci Rep.* 2017; 7: 459–94.
19. Ait-Aissa A., Aider M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. Practical and critical review. *Int J Food Sci Technol.* 2014; 49: 1245–53.
20. Silvério S.C., Macedo E.A., Teixeira J.A., et al. Biocatalytic approaches using lactulose: end product compared with substrate. *Compr Rev.* 2016; 15: 878–96.

21. Roberfroid M., Gibson G. R., Hoyles L., et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104: 1–63.
22. Rastall R.A., Gibson G.R. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Curr Opin Biotechnol.* 2015; 32: 42–6.
23. Sakai Y., Seki N., Hamano K., et al. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes.* 2019; 27: 1–12.
24. Sakai Y., Seki N., Hamano H., Ochi H., et al. A study of the prebiotic effect of lactulose at low dosages in healthy Japanese women. *Biosci Microbiota Food Health.* 2019; 38 (2): 69–72.
25. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R., et al. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J Appl Microbiol.* 2001; 91: 878–87.
26. Palframan R., Gibson G.R., Rastall R.A. Development of a quantitative tool for the comparison of the prebiotic effect of dietary oligosaccharides. *Lett Appl Microbiol.* 2003; 37: 281–4.
27. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 41–4.
28. Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019; 59: 100–6.
29. Mao B., Li D., Zhao J., et al. In vitro fermentation of lactulose by human gut bacteria. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 10 970–7.
30. Bothe M.K., Maathuis A.J.H., Bellmann S., et al. Dose-dependent prebiotic effect of lactulose in a computer-controlled in vitro model of the human large intestine. *Nutrients.* 2017; 9: 767–76.
31. Hoffmann K. Behandlung von gesunden Salmonellen-Ausscheiden mit Lactulose. *Dtsch Med Wochenschr.* 1975; 100: 1429–31.
32. Agarwalla A., Weber A., Davey S., et al. Lactulose is associated with decreased risk of *Clostridium difficile* infection in decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 953–4.
33. Shoaf-Sweeney K.D., Hutkins R.W. Adherence, anti-adherence and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host. *Adv Food Nutr Res.* 2009; 55: 101–61.
34. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á., et al. Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system. *Medicina (Kaunas).* 2018; 54 (2): 18.
35. Hafer A., Krämer S., Duncker S., et al. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 36.
36. Chen H.B., Su X.Y. Efficacy and safety of lactulose for the treatment of irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (39): 17 295–8.
37. Luo M., Li L., Lu C.Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23 (12): 1250–7.
38. Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Méd Bras.* 1992; 62 (3): 243–7.
39. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B., et al. Lactulose improves cognition, quality of life and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: a multi-center randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019; 20: 547–56.
40. Liehr H., Englisch G., Rasenack U. Lactulose – a drug with anti-endotoxin effect. *Hepatogastroenterology.* 1980; 27 (5): 356–60.
41. Liehr H., Heine W.D. Treatment of endotoxemia in galactosamine hepatitis by lactulose administered intravenously. *Hepatogastroenterology.* 1981; 28 (6): 296–8.
42. Kishor C., Ross R.L., Blanchard H. Lactulose as a novel template for anticancer drug development targeting galectins. *Chem Biol Drug Des.* 2018; 92 (4): 1801–8.
43. Van Berge Henegouwen G.P., Van der Werf S.D.J., Ruben A.Th. Effect of lactulose on biliary lipid composition. *J Hepatol.* 1986; 3: 328–32.
44. Nagengast F.M., Hectors M.P.C., Buys W.A.M., Tongeren J.H.M.V. Inhibition of secondary bile acid formation in the large intestine by lactulose in healthy subjects of two different age groups. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18: 56–61.
45. Vogt J.A., Ishii-Schrade K.B., Pencharz P.B., et al. L-rhamnose and lactulose decrease serum triacylglycerols and their rates of synthesis, but do not affect serum cholesterol concentrations in men. *J Nutr.* 2006; 136: 2160–6.
46. Suzuki K., Endo Y., Uehara M., et al. Effect of lactose, lactulose and sorbitol on mineral utilization and intestinal flora. *J Jpn Soc Nutr Food Sci.* 1985; 38: 39–42.
47. Igarashi C., Iiyama Y., Kato R., Tomita M., et al. Effect of *Bifidobacterium longum* and lactulose on the strength of bone in ovariectomized osteoporosis model rats. *Bifidus.* 1994; 7: 139–47.
48. 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 (6): 1231–7.
49. Seki N., Hamano H., Iiyama Y., Asano Y., et al. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53: 5–12.
50. Nath A., Molnár M.A., Csighy A., Koszegi K., et al. Biological activities of lactose-based prebiotics and symbiosis with probiotics on controlling osteoporosis, blood-lipid and glucose levels. *Medicina (Kaunas).* 2018; 54 (6): 98–100.
51. Rowland I.R., Bearn C.A., Fischer R., Pool-Zobel B.L. The effect of lactulose on DNA damage induced by 1,2-dimethylhydrazine in the colon of human-flora-associated rats. *Nutr Cancer.* 1996; 26: 37–47.
52. Vendemiale G., Palasciano G., Cirelli F., et al. Crystalline lactulose in the therapy of hepatic cirrhosis: evaluation of clinical and immunological parameters: preliminary results. *Drug Res.* 1992; 42 (II): 969–72.
53. Fulton J.D. Infection limitation with lactulose therapy. *J Clin Exp Gerontol.* 1988; 10 (3): 117–24.
54. Budkevich R.O., Evdokimov I.A. The effect of in vitro food lactulose on the membrane and the activity of NA/K-AT causes red blood cells. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Pischevaya tehnologiya [News of Higher Educational Institutions. Food Technology].* 2012; (2-3): 39–41. (in Russian)
55. Budkevich R.O., Evdokimov I.A., Emel'yanov S.A., et al. The biological activity of in vitro food lactulose concentrates according to erythrocyte morphometry by atomic force microscopy. *Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University].* 2011; (4): 115–8. (in Russian)
56. Genovese S., Riccardi G., Rivellese A.A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab.* 1992; 5: 295–7.
57. Bianchi G., Ronchi M., Marchesini G. Effect of lactulose on carbohydrate metabolism and diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997; 222: 62–4.
58. Stuedle J., Schon C., Wargenau M., Pauly L., et al. Blood glucose response after oral intake of lactulose in healthy volunteers: a randomized, controlled, cross-over study. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2018; 9: 22–30.
59. Battle M., Martin T., Fulton J. Lactulose may help prevent urinary tract infections. *Br Med J.* 2001; 323: 930–7.
60. Baumjohann H., Schumann C., Rentz B. Rezidivierende vaginal- und darmmycosen – mit lactulose zu behandeln. *Notabene Med.* 1991; 6: 273–5.
61. Collins S.L., McMillan A., Seney S., et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2018; 84 (5): 2200–17.
62. Illanes A., Guerrero C., Vera C., et al. Lactose-Derived Prebiotics. Academic Press, 2016: 312 p.
63. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Official Journal of the European Union [Electronic resource]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:EN:PDF> (date of access February 12, 2020)

64. Ryabtseva S.A. Lactulose in fermented milk products: new developments. *Pererabotka moloka [Processing of Milk]*. 2012; (10): 56–8. (in Russian)
65. Nooshkam M., Babazadeh A., Jooyandeh H. Lactulose: properties, techno-functional food applications, and food grade delivery system. *Trends Food Sci Technol*. 2018; 80: 23–4.
66. Products enriched with lactulose [Electronic resource] URL: <http://www.felizata.ru/produce.php/> (date of access October 10, 19) (in Russian)
67. Özer D., Serdar A., Barbaros O. Effect of inulin and lactulose on survival of *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium bifidum* Bb-02 in acidophilus-bifidus yoghurt. *Food Sci. Technol. Int.* 2005; 11: 19–24.
68. De Souza Oliveira R.P., Rodrigues Florence A.C., Perego P., et al. Use of lactulose as prebiotic and its influence on the growth, acidification profile and viable counts of different probiotics in fermented skim milk. *Int J Food Microbiol*. 2011; 145 (1): 22–7.
69. Awad R.A., Hagrass A.E., Salama W.M., et al. Lactulose production from milk permeate and its performance in healthy functional frozen yoghurt. *World J Dairy Food Sci*. 2014; 9 (1): 1–9.
70. Tabatabaie F., Mortazavi A. Influence of Lactulose on the survival of probiotic strains in yoghurt. *World Appl Sci J*. 2008; 3 (1): 88–90.
71. Adebola O.O., Corcoran O., Morgan W.A. Synbiotics: the impact of potential prebiotics inulin, lactulose and lactobionic acid on the survival and growth of lactobacilli probiotics. *J Funct Foods*. 2014; 10: 75–84.
72. Shpak M., Ryabtseva S. Lactulose effect on viability of starter cultures. *JHED (Journal of Hygienic Engineering and Design)*. 2019; 27: 162–7.
73. Akhmedova V.R., Ryabtseva S.A., Shpak M.A. Scientific substantiation of a method for producing fermented milk ice cream with prebiotic components. *Tekhnika i tekhnologiya pischevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]*. 2015; (4): 5–11. (in Russian)
74. Kontareva V.Yu., Kryuchkova V.V. Sour milk biological products with bifidogenic properties: production technology and prevention of dysbiosis in the experiment: Monograph. pos. Persianovskiy: Izdatel'stvo DGAU, 2011: 104 p. (in Russian)
75. Kontareva V.Yu., Kryuchkova V.V. Study of the effect of enriched kefir products on the development of enterobacteria. *Tekhnika i tekhnologiya pischevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]*. 2017; 4 (47): 54–9. (in Russian)
76. WHO Model List of Essential Medicines. 21th List [Electronic resource]. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>. (date of access October 22, 19)
77. Lactulose [Electronic resource]. 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lactulose-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00001821/201605_en.pdf. (date of access October 22, 19)