

О синергидных взаимодействиях бифидобактерий и витаминов для поддержания здоровья беременной и плода

И.Ю.Торшин^{1,2}, О.А.Громова^{1,2}, Н.К.Тетруашвили³, А.Л.Унанян⁴

¹Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)

Коррекция профиля микробиома, проводимая посредством приема внутрь веществ-пребиотиков и пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий, важна не только для нутрициальной поддержки беременности, но и для долгосрочной поддержки здоровья матери и ребенка. В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа всей имеющейся научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимодействий пробиотических бифидобактерий и различных витаминов (витаминов группы В, витаминов А, С, Е, D и др.). Показано, что витамины характеризуются определенными пребиотическими свойствами. И наоборот, пробиотические бифидобактерии могут синтезировать значительные количества витаминов (прежде всего фолатов и других витаминов группы В). На примере анализа генома и протеома конкретного пробиотического штамма BB-12 бифидобактерии *Bifidobacterium lactis* проведено детальное рассмотрение молекулярных механизмов взаимодействия этого штамма с витаминами и микроэлементами.

Ключевые слова: пробиотики, микробиота, штамм *B. lactis* BB-12, беременность, докозагексаеновая кислота, витамин D, фолиевая кислота, синергизм витаминов и бифидобактерий

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Унанян А.Л. О синергидных взаимодействиях бифидобактерий и витаминов для поддержания здоровья беременной и плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(5): 102–113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-102-113

Synergistic interactions between bifidobacteria and vitamins for health support of a pregnant women and the fetus

I.Yu.Torshin^{1,2}, O.A.Gromova^{1,2}, N.K.Tetruashvili³, A.L.Unanyan⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

²M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Correction of the microbiota profile using prebiotics and probiotic strains of bifidobacteria and lactobacilli is important not only for the nutritional support during pregnancy, but also for the long-term health support of the mother and child. In this study, we performed systematic computer analysis of all available fundamental and clinical studies assessing interactions between probiotic bifidobacteria and various vitamins (B vitamins, vitamins A, C, E, D, etc.). We found that vitamins produce substantial amounts of vitamins (primarily folates and other B vitamins). Using the example of genome and proteome analysis of the probiotic strain BB-12 of *Bifidobacterium lactis*, we assessed molecular mechanisms underlying interactions of this strain with vitamins and trace elements.

Key words: probiotics, microbiota, BB-12 strain of *B. lactis*, pregnancy, docosahexaenoic acid, vitamin D, folic acid, synergy of vitamins and bifidobacterial

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Unanyan A.L. Synergistic interactions between bifidobacteria and vitamins for health support of a pregnant women and the fetus. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(5): 102–113. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-102-113

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Статья поступила ???.2020 г., принята к печати ???.2020 г.

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

The article was received ???.2020, accepted for publication ???.2020

Становление оптимальной микробиоты в системе «мать–плацента–плод» и адекватная обеспеченность витаминами являются базисными факторами здоровья матери и новорожденного. Микробиота кишечника занимает лидирующую позицию и составляет по объему до 90% всего микробиома женщины, расположенного в различных органах и системах (кожа, ротовая полость, дыхательная, мочевыделительная система, матка, влагалище и др.) [1].

До 60% женщин входят в беременность с нарушениями профиля микробиома кишечника, урогенитального тракта и матки. Матка, являющаяся местом имплантации эмбриона и развития плода, характеризуется микробиотой, включающей *Bacteroides* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* sp., а также бифидо- и лактобактерии. Несколько исследований продемонстрировали связь между составом микробиоты плаценты и некоторыми патологическими состояниями беременности [2]. Если ранее считалось, что плод развивается в абсолютно стерильных условиях, то более современные данные свидетельствуют о наличии микробиотических симбионтов/комменсалов (преимущественно рода *Enterococcus* и *Staphylococcus*) в меконии и в околоплодных водах даже при нормальном течении беременности [3]. В целом, та или иная бактериальная ДНК обнаружена в 95–100% образцов тканей матки и плаценты [4].

Бактериальная колонизация плода продолжается в момент разрыва плодных оболочек незадолго до изгнания плода и резко усиливается при прохождении через родовые пути (в основном путем вдыхания и/или проглатывания микробиоты влагалища, бактерий с кожи матери и др.). Ключевым этапом колонизации новорожденного тем или иным паттерном микробиоты являются первые недели жизни и, прежде всего, период лактации [5]. Неонатальная антибактериальная терапия, как известно, негативно сказывается на состоянии микробиома ребенка и ассоциирована с повышенным риском развития экземы, аллергии, бронхиальной астмы в последующей жизни ребенка [6].

Микробиом кишечника является основным источником микроорганизмов для формирования микробиомов других органов и тканей. Микробиом кишечника человека содержит в среднем 100 трлн бактерий, многие из которых производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК: масляная, пропионовая и др.) и синтезируют витамины. Эти полезные вещества всасываются из кишечника, поддерживают функцию эпителия кишечника и затем с током крови достигают других тканей и органов [7].

Микробиом кишечника оказывает барьерное действие против патогенных микроорганизмов, поддерживает местный иммунитет, дополняет метаболизм организма хозяина (например, участвует в выработке витаминов и детоксикации) и выполняет множество других полезных функций. Поэтому коррекция профиля микробиома является не только одной из важных нутрициальных технологий беременности, но и важна для развития нормальной беременности, оптимального формирования плода и формирования здоровой микробиоты будущего ребенка, способствующей формированию его здоровья на многие годы вперед.

Коррекция микробиома при беременности осуществляется посредством приема внутрь пребиотиков (особых олигосахаридов и других молекул, способствующих росту нормофизиологической микробиоты) и пробиотиков – живых микроорганизмов, подселение которых в кишечник способствует оздоровлению микробиома кишечника беременной и, следовательно, других органов и тканей. Наиболее исследованными эффектами пробиотиков являются (1) повышение уровней КЦЖК в кишечном транзите, (2) нормализация углеводного метаболизма и липидного профиля, (3) профилактика и сокращение продолжительности диареи, связанной с приемом антибиотиков, (4) лечение синдрома раздраженного кишечника и запоров, (5) профилактика и терапия урогенитальных, острых респираторных и других инфекционных заболеваний [8], (6) предотвращение развития аллергических и атопических заболеваний у новорожденных, (7) пробиотики способствуют снижению концентрации токсических метаболитов в кишечнике, провоцирующих хроническое воспаление и развитие опухолей, (8) снижают риск аутизма [9] и других патологических состояний [10].

У беременных прием пробиотиков уравнивает активность Т-хелперов типов Th1 и Th2 (что препятствует развитию пищевой аллергии, атопического дерматита, экземы, псориаза) и восстанавливает баланс Th2 и Th17 в легких (в результате чего снижается риск формирования бронхиальной астмы у детей) [11]. Прием пробиотиков беременными улучшает состояние плода (вес при рождении, зрелость, снижение риска недоношенности [12]), баллы по шкале Апгар, эффективность и безопасность антибиотикотерапии [13]. У детей прием пробиотиков предотвращает развитие экземы, аллергических и атопических заболеваний. Всемирная ассоциация врачей-аллергологов рекомендует превентивное назначение пробиотиков [14] и витамина D всем беременным с целью профилактики аллергических заболеваний у новорожденных и у детей более старшего возраста.

Особое место среди пробиотиков для поддержки микробиоты кишечника и влагалища беременных занимают препараты на основе бифидобактерий. Микробиом кишечника, стимулируемый бифидобактериальными пробиотиками, усиливает метаболизм аминокислот, сахаров, ксенобиотиков, увеличивает биосинтез витаминов и способствует расширению разнообразия полисахаридов, перевариваемых микробиотой [15]. Такие метаболиты кишечной микробиоты как КЦЖК, производные индолов и триптамин, витамины и антибактериальные белки бактериоцины участвуют во взаимодействии между женщиной и ее микробиотой, тем самым поддерживая собственные барьерные функции и иммунитет. Пробиотики на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* улучшают выработку КЦЖК, способствуют обезвреживанию токсичных индолов и активации иммунной системы женщин [16]. Пробиотические бифидобактерии вносят важный вклад в синтез витаминов группы B, метаболизм аминокислот, полисахаридов и желчных кислот [17].

Пробиотики целесообразно дополнять омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), витаминами группы B, D₃ и другими микронутриентами синергидного дей-

ствия [10]. В частности, комбинации пробиотиков и витаминов изучаются как перспективные средства защиты от респираторно-вирусных заболеваний, особенно при переохлаждении [18]. Систематического анализа комплекса синергидных взаимодействий между витаминами и таким важным классом пробиотиков, как бифидобактерии, до сих пор не было проведено.

В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа всей имеющейся научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимодействий бифидобактерий и различных витаминов. По запросу «(bifidobacterium OR bifidobacteria) AND vitamin» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 210 ссылок, которые анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [19, 20]. Анализ публикаций дополнен результатами исследования генома конкретного пробиотического штамма BB-12 бифидобактерии *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, на примере которого проводится детальное рассмотрение молекулярных механизмов взаимодействия бифидобактерий с витаминами.

Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы по бифидобактериям и витаминам

В ходе систематического анализа литературы были выделены 56 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по взаимодействиям витаминов и бифидобактерий от контрольной выборки публикаций (210 статей, случайно выбранных из 10960 статей, найденных по запросу «(bifidobacterium OR bifidobacteria) AND vitamin»). Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила выделить наиболее информативные термины, описывающие взаимные влияния бифидобактерий и витаминов (рисунок).

Анализ диаграммы методом метрических сгущений [21] показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие публикации по синергизму бифидобактерий и витаминов, сгруппировались в три взаимосвязанных кластера: «Кластер 1. Воспаление», «Кластер 2. Обмен фолатов» и «Кластер 3. Витамин D и другие витамины» (рисунок).

Кластер 3. Витамин D и другие витамины / Cluster 3. Vitamin D and other vitamins

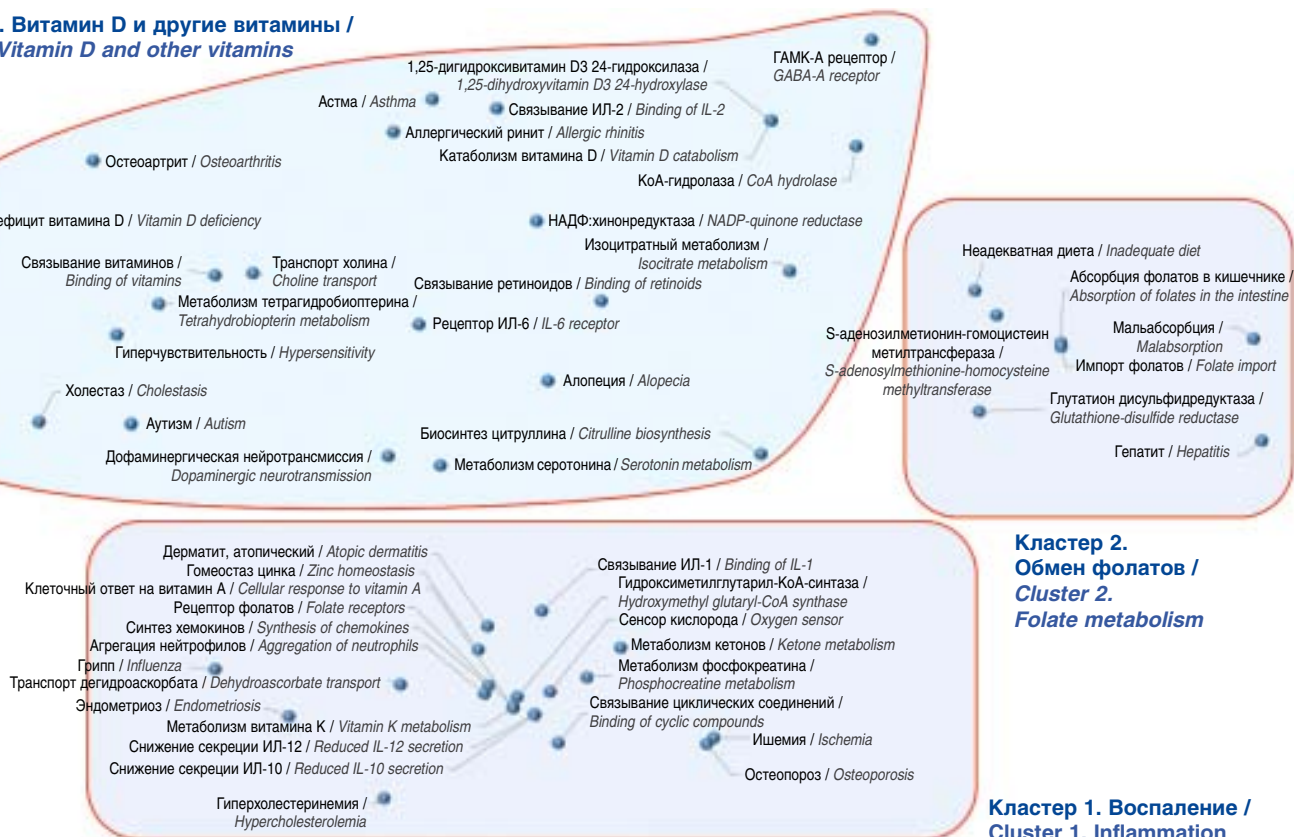


Рисунок. Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной физиологии взаимодействий бифидобактерий и витаминов. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов; коды GO приводятся в тексте статьи.

Figure. Metric diagram demonstrating the map of molecular physiology of interactions between bifidobacteria and vitamins. The distance between points (corresponding to specific terms) is inversely proportional to the frequency of simultaneous use of these terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more common joint use of the two terms is). Biological activities according to the international nomenclature GO (Gene Ontology) are shown in the figure without codes; GO codes are given in the text of the article.

Наиболее выраженным был кластер 1 «Воспаление», включивший разнообразные патологии, ассоциированные с хроническим воспалением (ишемия/гипоксия, остеопороз/остеопения, атопический дерматит, эндометриоз) и с соответствующими молекулярно-физиологическими процессами (GO:0046950 Метаболизм кетонов, GO:0070488 Агрегация нейтрофилов, GO:0032602 Синтез хемокинов, GO:2001183 Снижение секреции ИЛ-12, GO:0004421 Гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза). Эти процессы зависят от обеспеченности определенными витаминами и микроэлементами (GO:0042373 Метаболизм витамина К, GO:0061714 Рецептор фолатов, GO:0070837 Транспорт дегидроаскорбата, GO:0071299 Клеточный ответ на витамин А, GO:0055069 Гомеостаз цинка, GO:0004421 Гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза).

Исследования синергидных взаимодействий фолатов и бифидобактерий формируют отдельный «Кластер 2. Обмен фолатов». Многие штаммы бифидобактерий синтезируют фолиевую кислоту, улучшают абсорбцию фолатов (GO:0098829) в кишечнике и поступление их в клетки (GO:1904447 Импорт фолатов), тем самым способствуя компенсации недостаточности фолатов вследствие неадекватной диеты. Фолаты необходимы, в частности, для синтеза S-аденозилметионина, который является важным субстратом для обезвреживания гомоцистеина посредством S-аденозилметионин-гомоцистеин метилтрансферазы (GO:0008898) и необходим для профилактики дисфункции печени (гепатит, в т.ч. стеатогепатит).

Синергидные взаимодействия бифидобактерий с витамином D (GO:1902118 Связывание кальцидиола, GO:0030342 1,25-дигидроксивитамин D₃, 24-гидроксилаза, GO:0042369 Катаболизм витамина D), витамином К (GO:0003960 НАДФ:хинонредуктаза), витамином А (GO:0005501 Связывание ретиноидов), витамином B5 (GO:0016289 КоА-гидролаза) и другими (GO:0019842 Связывание витаминов (белками/ферментами), GO:0046146 Метаболизм тетрагидробиоптерина) формируют кластер достаточно обширных взаимодействий («Кластер 3. Витамин D и другие витамины»). Данный кластер включает разнородные клинические проявления, характерные и для матери, и для новорожденного (анемия, аутизм, астма, гиперчувствительность, алопеция, аллергический ринит), и метаболические процессы (GO:0006102 Изоцитратный метаболизм, GO:0015871 Транспорт холина, GO:0019240 Биосинтез цитруллина), в т.ч. связанные с метаболизмом нейротрансмиттеров (GO:0042428 Метаболизм серотонина, GO:0051583 Дофаминергическая нейротрансмиссия, GO:1902711 ГАМК-А рецептор) и воспалением (GO:0004915 Рецептор ИЛ-6, GO:0019976 Связывание ИЛ-2).

Далее последовательно рассмотрены синергидные взаимодействия витаминов и бифидобактерий. Молекулярные основы синергизма бифидобактерий с витаминами и микроэлементами представлены на примере анализа генома и протеома пробиотического штамма BB-12 бифидобактерии *B. lactis*.

Витамины группы В

Витамины группы В – одни из наиболее изученных синергистов бифидобактерий. Дефицит витаминов группы В при-

водит к повышенному риску развития инфекционных, аллергических и воспалительных заболеваний у беременных, нарушают программу развития плода. Витамины группы В синтезируются лакто- и бифидобактериями, так что состав и функция кишечной микробиоты вносит определенный вклад в обеспеченность витаминами группы В [22].

В эксперименте у крыс олигосахариды пищи ослабляли вызванные стрессом нарушения иммунореактивности и метаболизма витаминов группы В бифидобактерий кишечника [23]. Стресс увеличивал концентрации ИЛ-6 в крови и усиливал воспалительную реакцию спленцитов на бактериальные липополисахариды. Дотации пребиотических олигосахаридов усиливал *de novo* синтез витаминов группы В, ослабляли вызванное стрессором обострение выработки ИЛ-6.

Обеспеченность организма матери витаминами группы В способствует повышению стабильности микробиома кишечника. Геномная реконструкция и прогнозирование метаболических фенотипов *in silico* для основных витаминов группы В (В₁, В₂, РР, В₅, В₆, биотин, фолаты и В₁₂), показала, что для значительной пропорции микробиоты кишечника (более 20% от общего числа бактерий) жизненно необходим по крайней мере один из перечисленных выше витаминов группы В, который должен поступать из рациона и/или от других бактерий микробиома кишечника [24]. В эксперименте дотации крысам витаминов (В₆, В₁₂, фолатов, D, E) и микроэлементов (Fe, Zn, Se) в сочетании с инулином увеличивали количество бактерий типов *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, а также способствовали повышению содержания IgA в кишечном транзите и снижали концентрации общего холестерина и мочевой кислоты в крови [25].

Витамины группы В могут проявлять самостоятельные пребиотические свойства. Например, дотации пребиотических олигосахаридов цыплятам-бройлерам улучшили прибавку в весе и увеличили количество бифидобактерий слепой кишки у цыплят. Эффект олигосахаридной диеты был менее очевиден, когда бройлерам давали вдвое больше рекомендованного количества витаминно-минерального премикса [26], который, таким образом, частично воспроизводил эффекты пребиотических олигосахаридов.

И наоборот, ферментированное молоко с высоким содержанием витаминов группы В (фолаты, рибофлавин, цианкобаламин) производится посредством переработки обычного молока лакто- и бифидобактериями [27]. Известно, что большинство пробиотических штаммов лактобактерий потребляют фолаты, которые необходимы для роста лактобактерий. Среди бифидобактерий, наоборот, были обнаружены многочисленные штаммы, продуцирующие фолаты, включая штамм *B. lactis* BB-12 [28]. Прием пробиотических штаммов *Bifidobacterium* здоровыми добровольцами ($n = 23$) приводил к значительному увеличению концентрации фолиевой кислоты в кишечном транзите [29].

Рибофлавин (витамин В₂) – предшественник основных флавиновых коферментов флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). Сравнительный анализ геномов выявил гены флавинового метаболизма в штаммах бифидобактерий-коммесалов человека, которые осуществляют биосинтез рибофлавина [30]. Известно, что при бере-

менности дотации витамина В₂ существенно снижают риск врожденных пороков развития конечностей, сердечно-сосудистых пороков, однако влияние на микробиом витамина В₂ у беременных почти не изучено. Дотации витамина В₂ дозозависимо модулировали состав кишечной микробиоты бройлеров, причем самая высокая доза витамина В₂ была наиболее эффективной для увеличения количества полезных для здоровья бифидобактерий и для биосинтеза масляной кислоты [31].

Витамин В₆ (пиридоксин) участвует в процессах трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот; превращения триптофана, серосодержащих аминокислот. Пиридоксин улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение. Дефицит пиридоксина сопряжен с повышенной частотой судорог, парестезий, с тревожным состоянием психики, рвотой, кариесом зубов. Клинические исследования и мета-анализы показали, что регулярное употребление витамина В₆ уменьшает риск (1) рассасывания эмали зубов и кариеса у беременных, (2) дефектов нервной трубки плода и дефектов конечностей, (3) преэклампсии, (4) низкого веса плода при рождении [32].

Витамин В₆ в синергизме с другими витаминами жизненно необходим для поддержки не менее 20% микробиома ЖКТ [24]. Дотации витамина В₆ в составе витаминно-минеральных премиксов в эксперименте способствуют колонизации ЖКТ лактобактериями, бифидобактериями и актинобактериями [25], улучшают липидограмму крови и, в целом, проявляют пребиотические эффекты [26].

Фолаты. Кормление крыс молоком с фолиевой кислотой увеличивает количество бифидобактерий в слепой и в толстой кишке. И наоборот, в эксперименте потребление фолат-продуцирующих бифидобактерий увеличивает уровень фолиевой кислоты в печени [33]. Установлено 76 штаммов бифидобактерий, которые способны вырабатывать фолиевую кислоту. При этом экзогенная фолиевая кислота не оказывает никакого отрицательного воздействия на дополнительную эндогенную выработку фолиевой кислоты бифидобактериями [34]. Бифидобактерии в гастрорезистентных капсулах, потребляемые пациентами, находящимися на гемодиализе, снижали гипергомоцистеинемию, уровни индоксилсульфата и триглицеридов в крови. Снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови связано, по всей видимости, с поступлением фолиевой кислоты, продуцируемой именно бифидобактериями [35].

Витамин РР. В эксперименте у крыс дотации никотинамида увеличивали количество лакто- и бифидобактерий в кишечнике, улучшали показатели роста, функцию митохондрий печени и повышали содержание металлотионеина в печени [36].

Биотин. При выращивании на среде, содержащей изомальтоолигосахариды, некоторые штаммы бифидобактерий начинают производить и секретировать биотин [37].

Другие витамины

Витамин А. У детей в грудном возрасте (6–15 нед.) и у детей в возрасте 2 лет ($n = 306$) установлены положительные ассоциации между концентрацией ретинола в плазме

крови с количеством актинобактерий, к которым относятся и бифидобактерии [38]. Поскольку бифидобактерии самостоятельно не могут продуцировать витамин А, такой результат может быть следствием повышения усвоения витамина А из пищевого транзита в тонком кишечнике на фоне приема бифидобактерий.

Витамины-антиоксиданты С и Е. *In vitro* смесь витаминов С, экстракта винограда и экстракта зеленого чая улучшает выживаемость пробиотических бифидо- и лактобактерий [39]. В эксперименте на мышах пробиотик *B. lactis* BB-12 в сочетании с антиоксидантными витаминами Е и С и противовоспалительной докозагексаеновой омега-3 полиненасыщенной кислотой (ДГК) снижал тяжесть воспаления легких в модели аэрозольного повреждения частицами с диаметром менее 2,5 мкм [40]. Дотации лакто- и бифидобактерий совместно с витамином С детям значительно снизили частоту инфекций верхних дыхательных путей (33%, $p = 0,002$), количество дней с симптомами заболевания ($p = 0,006$) и количество дней использования антибиотиков, обезболивающих, лекарств от кашля или капель от насморка ($-6,6$, 95% ДИ $-12,97 \dots -0,3$, $p = 0,040$) [41].

Витамин К. Менахиноны являются биологически активными формами витамина К. 2-амино-3-карбокси-1,4-нафтохинон стимулирует рост бифидобактерий, действуя как медиатор переноса электронов для регенерации НАДФ(+) [42]. Микрофлора кишечника грудных детей с дефицитом витамина К ($n = 10$) показала более низкое общее количество бифидобактерий, чем у здоровых младенцев ($n = 10$), тогда как в больших количествах присутствовали бактероиды, вейлонеллы и энтерококки. Исследование 90 штаммов кишечных микроорганизмов *in vitro* показало, что наибольшей способностью продуцировать менахиноны характеризуются штаммы *Bacteroides fragilis*, а наименьшей – *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus* [43].

Витамин D. Дефицит витамина D изменяет микробиом кишечника, снижая выработку витаминов группы В. В результате возникает недостаточность пантотеновой кислоты, что отрицательно влияет на иммунитет и стимулирует развитие провоспалительных состояний, ассоциированных с атеросклерозом и с аутоиммунными реакциями [44]. У пациентов с туберкулезом легких (который, как правило, протекает на фоне глубокого дефицита витамина D) снижается микробиотический синтез витаминов и аминокислот на фоне снижения размера популяции бифидобактерий и увеличения популяций *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Phascolarctobacterium*, продуцирующих пропионат [45]. При заболеваниях печени у беременных отмечается снижение уровня бифидобактерий в кишечнике. При гепатите В отмечаются более низкие уровни бифидобактерий в кишечном транзите, что коррелирует с дефицитом витамина D и с более высокими уровнями провоспалительного ИЛ-17А [46].

Перспективно применение препаратов витамина D для поддержки бифидобактерий микробиома. Высокие дозы витамина D (50000 МЕ/нед) изменяют состав микробиома кишечника, повышая размер популяции *Bifidobacterium* на 20%, бактероидов-комменсалов – на 72% ($p < 0,0001$) [47].

Интересно отметить, что современным трендом в разработке вакцин против аллергии, который противостоит широкораспространенному редукционистскому подходу к вакцинации, является использование адъювантов, которые должны усиливать ответы регуляторных Т-клеток Th1 и CD4⁺. Такими адъювантами являются, в частности, 1,25-дигидроксивитамин D₃ и определенные пробиотические штаммы бифидо- и лактобактерий [48].

Результаты анализа генома и протеома штамма BB-12 бифидобактерии *B. lactis*

Штаммы бифидобактерий различаются по своим пробиотическим свойствам и синергизму с витаминами. Эти различия, обусловленные геномными композициями тех или иных штаммов, связаны не только с выживаемостью штаммов при прохождении через солянокислую среду желудка, но и с молекулярным характером синергизма штамма с витаминами.

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 был исходно выделен из колоноскопических образцов здоровых доноров, которые не употребляли пробиотические продукты (т.е. BB-12 является эндогенным симбионтом человека). Аннотированная нуклеотидная последовательность генома *B. lactis* BB-12 депонирована в GenBank под инвентарным номером CP001853 и содержит 1642 гена, из которых примерно для 70% известна функция соответствующего белка/фермента протеома [49].

Протеом *B. lactis* BB-12 содержит белки, которые важны для реализации пробиотических эффектов штамма [50–55]. Прежде всего следует отметить белки, способствующие адгезии бактерий штамма BB-12 к эпителию кишечника (BIF_00998 белок адгезии коллагена, белки бактериальных фимбрий – длинных волокнистых структур, которые служат в качестве адгезионных якорей, облегчающих прикрепление бактерий к клеткам эпителия и друг к другу с образованием биопленок). Таким образом, штамм BB-12 может создавать своего рода «защитную пленку», отграничивающую эпителий кишечника от токсического воздействия кишечного транзита.

Поддержание биопленки штамма BB-12 на эпителии ЖКТ способствует положительному влиянию штамма на моторную функцию ЖКТ беременной [54], что важно для детоксикации системы «мать–плацента–плод». Прием 1 или 10 млрд КОЕ *B. lactis* BB-12 взрослыми участниками ($n = 248$) в течение 4 нед. позволил снизить частоту запоров почти в 2 раза [54]. Прием BB-12 (10 млрд КОЕ/сут, 12 нед.) детьми 4–10 мес. ($n = 201$) способствовал снижению частоты диареи в 2,6 раза (95% ДИ 1,7...4,2) и продолжительности периодов диареи в 1,6 раза (95% ДИ 1,2...4,3) [55].

Кроме того, *Bifidobacterium* BB-12 секретирует ряд белков, способствующих снижению воспаления в организме человека. Иммуномодулирующее действие штамма BB12 облегчает воспалительную реакцию у пациентов с экземой и усиливает фагоцитоз *Escherichia coli* sp. лейкоцитами, снижение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Белки протеома *Bifidobacterium* BB-12 с потенциальными иммуногенными свойствами включают гликозидгидролазу NLP/P60, которая стимулирует активацию Akt (протеинкиназное семей-

ство белков) в эпителии и ингибирует апоптоз, индуцированный ФНО- α , белки BIF_00825 и BIF_01398, которые провоцируют антителообразование и др. [50–53].

Рандомизированное исследование здоровых добровольцев 25–45 лет ($n = 211$) показало, что прием BB-12 (1 млрд КОЕ/сут, 6 нед.) способствует повышению эффективности и безопасности вакцинации против гриппа. Прием BB-12 способствовал достоверному повышению вакцин-специфичных уровней антител IgG, IgG1, IgG3 в плазме крови ($p = 0,001$) и увеличению числа участников, у которых уровни выросли в 2 раза и более ($p < 0,001$) [51]. Прием BB-12 (10 млрд КОЕ/сут, 6 мес.) детьми 1–2 мес. ($n = 109$) через соску-дозатор с замедленной секрецией пробиотических бактерий позволил достоверно снизить частоту заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями на 31% по сравнению с контролем (О.Р. 0,69, 95% ДИ 0,53...0,89, $p = 0,014$) [52].

Анализ генома и протеома штамма *Bifidobacterium* BB-12 методом функциональных взаимосвязей [56] позволил установить наличие в протеоме этого штамма 192 аннотированных белков, так или иначе взаимодействующих с жизненно необходимыми для развития нормальной беременности и оптимального формирования плода микронутриентами. Каждый из этих белков либо связывает микронутриентные ко-факторы, либо участвует в метаболизме микронутриентов: витаминов В₁, В₂, В₂, В₅, В₆, Н, РР, фолатов, кофермента Q₁₀, микроэлементов (железо, магний, марганец, цинк), оротата и пиколината (табл. 1). Перечисленные микронутриенты участвуют в широчайшем круге метаболических процессов, важных для микробиоты беременной и плода: метаболизм аминокислот, сахаров, цикл Кребса, биосинтез белка, пиримидинов и клеточной стенки бифидобактерий, метилирование ДНК, биосинтез изопреноидов, терпеноидов, стероидов, аутоиндуктора-2 бифидобактерий (медиатор кворумной сигнализации бактерий) и др. (табл. 1).

Среди описанных в табл. 1 синергидных взаимодействий следует особо выделить ферменты протеома бифидобактерий *B. lactis* BB12, участвующие в обмене таких микронутриентов (табл. 2), как витамин В₁ (тиаминфосфатсинтаза), витамин В₂ (ФМН аденилтрансфераза, НАД-зависимая флавиноксидоредуктаза), витамин В₅ (киназа дефосфокофермента А), витамин В₆ (пиридоксаль-5'-фосфатсинтаза, пиридоксалькиназа, белок гомеостаза пиридоксальфосфата, 1-дезоксид-Д-ксилоулозо-5-фосфатсинтаза), фолаты (метилентетрагидрофолатредуктаза, S-аденозилметионинсинтаза, дигидрофолатредуктаза, метионинсинтаза) и др. (табл. 2). Подчеркнем, что эти ферменты, синтезируемые штаммом *Bifidobacterium* BB-12, могут перерабатывать как витамины, поступающие экзогенно (с пищей или в составе витаминных комплексов), так и витаминов, продуцируемые непосредственно самой бифидобактерией и другими симбионтами микробиоты.

Среди 67 ферментов, продуцируемых штаммом *B. lactis* BB-12, активность которых так или иначе связана с витаминами группы В (табл. 1), 27 ферментов нуждаются в производном витамина В₆ – пиридоксальфосфатном ко-факторе (табл. 3). Эти 27 В₆-зависимых ферментов затрагивают

метаболизм практически всех аминокислот (лизина, аланина, метионина, цистеина, аспартата, лейцина, изолейцина, валина, селеноцистеина, селеноцистина, треонина, глицина, ароматических аминокислот, обезвреживание гомоцистеина) в бифидобактериях. Иначе говоря, если в пищевом транзите представлено достаточное количество витамина B₆,

то активность этих 27 ферментов у самого штамма BB-12 будет оптимальной.

Таким образом, противовоспалительные и антиаллергические эффекты пробиотика *B. lactis* BB12 могут эффективно дополняться действием различных микронутриентов. Синергидное действие пробиотика BB-12 и витаминов будет

Таблица 1. Микронутриенты и соответствующие ко-факторы в метаболизме бифидобактерий штамма *B. lactis* BB-12 (по результатам анализа генома и протеома штамма BB-12)

Table 1. Micronutrients and corresponding cofactors in the metabolism of the BB-12 strain of *B. lactis* (according to the results of genome and proteome analysis of BB-12)

Кофактор белков / Protein cofactor	Микронутриент / Micronutrient	Число генов, белков / Number of genes, proteins	Основные биологические роли в <i>B. lactis</i> BB-12 / Main biological roles of <i>B. lactis</i> BB-12
Тиамин / Thiamine	Витамин B ₁ / Vitamin B ₁	4	Биосинтез изопrenoидов, стероидов, витаминов B ₆ , B ₁ , метаболизм пентоз и метана, транскетоллаза / Biosynthesis of isoprenoids, steroids, vitamin B ₆ , vitamin B ₁ , metabolism of pentoses, methane, and transketolase
ФАД / FAD	Витамин B ₂ / Vitamin B ₂	8	Дыхание митохондрий, метаболизм аминокислот с разветвленной цепью, биосинтез пиримидинов, фолатов, синтез сахаров клеточной стенки бифидобактерии / Mitochondrial respiration, branched-chain amino acid metabolism, biosynthesis of pyrimidines and folates, synthesis of a cell-wall sugars of bifidobacteria
ФМН / FMN	Витамин B ₂ / Vitamin B ₂	5	Биосинтез ароматических аминокислот, пиримидинов, синтез белка / Biosynthesis of aromatic amino acids, pyrimidines, and proteins
Коэнзим-А / Coenzyme A	Витамин B ₅ / Vitamin B ₅	9	Биосинтез пенициллина, катаболизм оксалатов, β-окисление жирных кислот, фосфолипидов, цикл Кребса / Penicillin biosynthesis, oxalate catabolism, β-oxidation of fatty acids and phospholipids, Krebs cycle
ПЛФ / PLP	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆	27	Метаболизм аминокислот (в т.ч. метионина, лейцина, изолейцина, валина, лизина, аланина, цистеина, гистидина, фенилаланина, тирозина, триптофана, треонина, глицина, обезвреживание гомоцистеина) / Metabolism of amino acids (including methionine, leucine, isoleucine, valine, lysine, alanine, cysteine, histidine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, threonine, glycine, and homocysteine clearance)
–	Фолаты (B ₉) / Folate (B ₉)	3	Метаболизм фолатов, метилирование ДНК, белков и метаболитов (в т.ч. липидов) / Folate metabolism, methylation of DNA, proteins, and metabolites (including lipids)
Биотин / Biotin	Витамин H / Vitamin H	3	Метаболизм жирных кислот, активация биотинсинтазы и синтазы липоевой кислоты / Fatty acid metabolism, activation of biotin synthase and lipoic acid synthase
НАД / NAD	Витамин PP / Vitamin PP	8	Биосинтез D-фукофуранозы, галактозы, биосинтез гликопротеинов и гликолипидов бифидобактерий, биосинтез витаминов группы B / Biosynthesis of D-fucosufuranose and galactose, biosynthesis of glycoproteins and glycolipids of bifidobacteria, and biosynthesis of B vitamins
Кофермент Q / Coenzyme Q	Кофермент Q ₁₀ / Coenzyme Q ₁₀	2	Цикл Кребса / Krebs cycle
[4Fe-4S]	Железо / Iron	15	Биосинтез изопrenoидов, цикл Кребса, анаэробный метаболизм, метаболизм лизина, репарация ДНК, ферредоксин, биосинтез нуклеотидов / Isoprenoid biosynthesis, Krebs cycle, anaerobic metabolism, lysine metabolism, DNA repair, ferredoxins, nucleotide biosynthesis
Fe(2+)	Железо / Iron	5	Синтез белков, ДНК, аутоиндуктора-2 бифидобактерий (медиатор кворумной сигнализации для формирования биопленок) / Synthesis of proteins, DNA, autoinductor-2 of bifidobacteria (quorum sensing mediator for biofilm formation)
Mg(2+)	Магний / Magnesium	55	Метаболизм пиколинатов, биосинтез пуриновых нуклеотидов, витамина PP, аминокислот (гистидина, глутамина), сахаридов клеточной стенки, адаптивной иммунной системы CRISPR, фермента гомеостаза ДНК (топоизомераза, полимеразы, лигазы и др. для репликации, транскрипции, рекомбинации и репарации ДНК), синтез терпеноидов, биосинтез аминокислот с разветвленной цепью, цикл Кребса, синтез S-аденозилметионина / Picolinate metabolism, biosynthesis of purine nucleotides, vitamin PP, amino acids (histidine, glutamine), cell wall saccharides, CRISPR-mediated adaptive immune system, DNA homeostasis enzymes (topoisomerase, polymerase, ligase, etc. used for replication, transcription, recombination, and repair of DNA), terpenoid synthesis, branched-chain amino acid biosynthesis, Krebs cycle, S-adenosylmethionine synthesis
Mn(2+)	Марганец / Manganese	6	Биосинтез сахаров (арабиноза, рибулоза), транспорт марганца, активность аминопептидазы / Biosynthesis of sugars (arabinose, ribulose), manganese transport, aminopeptidase activity
Zn(2+)	Цинк / Zinc	31	Метаболизм транспортных и рибосомальных РНК (синтез белков), фолатов, метионина, оротата (пиримидинов), контроль качества интегральных мембранных белков, реакция на гиперосмотический и тепловой шок / Metabolism of transport and ribosomal RNA (protein synthesis), folates, methionine, orotate (pyrimidines), quality control of integral membrane proteins, reaction to hyperosmotic and heat shock
–	Оротат-анион / Orotate anion	2	Биосинтез пиримидинов / Pyrimidine biosynthesis
–	Пиколонат-анион / Picolinate anion	4	Биосинтез лизина, фолатов / Biosynthesis of lysine and folates

ФАД – флавинаденидинуклеотид; ФМН – флавиномононуклеотид; ПЛФ – пиридоксаль-5'-фосфат; НАД – никотинадениндинуклеотид; [4Fe-4S] – железосерный кластер.

FAD – flavin adenine dinucleotide; FMN – flavin mononucleotide; PLP – pyridoxal 5'-phosphate; NAD – nicotinamide adenine dinucleotide; [4Fe-4S] – iron-sulfur cluster.

Таблица 2. Ферменты метаболизма бифидобактерий штамма *B. lactis* BB-12, участвующие в обмене микронутриентов (по результатам анализа генома и протеома BB-12)
 Table 2. Enzymes of the BB-12 strain of *B. lactis* involved in the micronutrient metabolism (according to the results of genome and proteome analysis of BB-12)

Ген / Gene	Белок/фермент / Protein/enzyme	Микронутриент / Micronutrient	Ко-фактор / Cofactor	Функция белка/фермента / Protein/enzyme function
<i>coaE</i>	Киназа дефосфокофермента А / Dephosphocoenzyme A kinase	Витамин B ₅ / Vitamin B ₅	–	Биосинтез кофермента А / Coenzyme A biosynthesis
<i>BIF_00317</i>	Метилентетрагидрофолатредуктаза / Methylene tetrahydrofolate reductase	Фолаты / Folate	ФАД / FAD	Синтез 5-метилтетрагидрофолата / 5-methyltetrahydrofolate synthesis
<i>BIF_00762</i>	ФМН аденилилтрансфераза / FMN adenyl transferase	Витамин B ₂ / Vitamin B ₂	ФМН / FMN	Метаболизм рибофлавина / Riboflavin metabolism
<i>nadK</i>	АТФ-зависимая НАД-киназа / ATP-dependent NAD kinase	Витамин PP / Vitamin PP	Mg(2+)	Биосинтез НАДФ из НАД / Biosynthesis of NADP from NAD
<i>dapD</i>	Тетрагидродипиколонат Н-сукцинилтрансфераза / Tetrahydrodipicolinate N-succinyltransferase	Пиколонат / Picolinate	Mg(2+), CoA	Метаболизм тетрагидродипиколоната с использованием сукцинил-CoA / Tetrahydrodipicolinate metabolism with succinyl-CoA
<i>nnrD</i>	АДФ-зависимая (S)-НАД(Ф) Н-гидратдегидратаза / ADP-dependent (S)-NAD(P)H-hydrate dehydratase	Витамин PP / Vitamin PP	Mg(2+)	Дегидратация НАД(Ф), репарация повреждений НАД(Ф) / Dehydration of NAD(P); repair of damaged NAD(P)
<i>pyrE</i>	Оротатфосфорибозилтрансфераза / Orotate phosphoribosyltransferase	Оротат / Orotate	Mg(2+)	Синтез оротидина монофосфата, биосинтез пиримидинов / Synthesis of orotidine monophosphate, biosynthesis of pyrimidines
<i>metK</i>	S-аденозилметионинсинтаза / S-adenosylmethionine synthetase	Фолаты / Folate	Mg(2+)	Синтез S-аденозилметионина (AdoMet) из метионина и АТФ / Synthesis of S-adenosylmethionine (AdoMet) from methionine and ATP
<i>nadE</i>	Глутамин-зависимая НАД (+) синтетаза / Glutamine-dependent NAD(+) synthetase	Витамин PP / Vitamin PP	–	Биосинтез НАД из адениндинуклеотида никотиновой кислоты / Biosynthesis of NAD from nicotinic acid adenine dinucleotide
<i>BIF_00471</i>	НАД-зависимая флавиноксидоредуктаза / NAD-dependent flavin oxidoreductase	Витамин PP / Vitamin PP	–	Флавиновый метаболизм / Flavin metabolism
<i>BIF_01305</i>	Никотинатфосфорибозилтрансфераза / Nicotinate phosphoribosyltransferase	Витамин PP / Vitamin PP	–	Биосинтез НАД из никотиновой кислоты / Biosynthesis of NAD from nicotinic acid
<i>BIF_00112</i>	Протон-транслоцирующая НАДФ-трансгидрогеназа / Proton-translocating NADP transhydrogenase	Витамин PP / Vitamin PP	–	Гидрирование НАДФ / NADP hydrogenation
<i>BIF_00336</i>	Дигидрооротатдегидрогеназа / Dihydroorotate dehydrogenase	Оротат / Orotate	–	Окисление дигидрооротата в оротат, биосинтез пиримидинов / Oxidation of dihydroorotate to orotate, pyrimidine biosynthesis
<i>BIF_02157</i>	Оротатфосфорибозилтрансфераза / Orotate phosphoribosyltransferase	Оротат / Orotate	–	Биосинтез пиримидинов / Pyrimidine biosynthesis
<i>dapA, dapB</i>	4-гидрокситетрагидродипиколонатредуктаза / 4-hydroxytetrahydrodipicolinate reductase	Пиколонат / Picolinate	–	Синтез тетрагидродипиколоната / Tetrahydrodipicolinate synthase
<i>BIF_01242</i>	Дигидрофолатредуктаза / Dihydrofolate reductase	Фолаты / Folate	–	Синтез тетрагидрофолатной кислоты / Tetrahydrofolic acid synthesis
<i>pdxS</i>	Пиридоксаль-5'-фосфатсинтаза / Pyridoxal 5'-phosphate synthase	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆	–	Синтез пиридоксаль-5'-фосфата из рибозо-5-фосфата / Synthesis of pyridoxal 5'-phosphate from ribose-5-phosphate
<i>BIF_00789</i>	Пиридоксалькиназа / Pyridoxal kinase	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆	–	Фосфорилирование пищевых витаминов B ₆ (пиридоксаль, пиридоксина, пиридоксинамина) с образованием пиридоксаль-5'-фосфата / Phosphorylation of food B ₆ vitamers (pyridoxal, pyridoxine, pyridoxamine) to form pyridoxal 5'-phosphate
<i>BIF_00827</i>	Белок гомеостаза пиридоксальфосфата / Pyridoxal phosphate homeostasis protein	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆	–	Белок гомеостаза пиридоксаль-5'-фосфата / Pyridoxal 5'-phosphate homeostasis protein
<i>BIF_01179</i>	1-дезоксид-Д-ксилоулозо-5-фосфатсинтаза / 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate synthase	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆	ТФ, Mg(2+) / TP, Mg(2+)	Биосинтез изопrenoидов, стероидов, витаминов B ₆ , B ₁ / Biosynthesis of isoprenoids, steroids, vitamin B ₆ , vitamin B ₁
<i>thiE</i>	Тиаминфосфатсинтаза / Thiamine phosphate synthase	Витамин B ₁ / Vitamin B ₁	ТФ, Mg(2+) / TP, Mg(2+)	Биосинтез тиаминфосфата (витамин B ₁) / Biosynthesis of thiamine phosphate (vitamin B ₁)
<i>metE</i>	Метионинсинтаза / Methionine synthase	Фолаты / Folate	Zn(2+)	Метилирование гомоцистеина при участии 5-метилтетрагидрофолата с вовлечением метионина / Methylation of homocysteine with the involvement of 5-methyltetrahydrofolate to form methionine
<i>BIF_00849</i>	Дигидрооротаза / Dihydroorotase	Оротат / Orotate	Zn(2+)	Циклизация карбамоиласпартата в дигидрооротат, метаболизм пиримидинов / Cyclization of carbamoyl aspartate to form dihydroorotate

ФАД – флавиноадениндинуклеотид; ФМН – флавиномононуклеотид; ПЛФ – пиридоксаль-5'-фосфат; НАД(Ф) – никотинадениндинуклеотид (фосфат); CoA – кофермент А; ТФ – тиаминфосфат.
 FAD – flavin adenine dinucleotide; FMN – flavin mononucleotide; PLP – pyridoxal 5'-phosphate; NAD(P) – nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate); CoA – coenzyme A; TP – thiamine phosphate.

Таблица 3. Ферменты штамма *B. lactis* BB-12, содержащие ко-фактор пиридоксальфосфат (производное витамина B₆)
Table 3. Enzymes of the BB-12 strain of *B. lactis* containing the pyridoxal phosphate cofactor (a derivative of vitamin B₆)

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция белка / Protein function
<i>argD</i>	Ацетилорнитинаминотрансфераза / Acetyl ornithine aminotransferase	Биосинтез лизина / Lysine biosynthesis
<i>BIF_02122</i>	Аланин-рацемемаза / Alanine racemase	Взаимное превращение L-аланина и D-аланина / Mutual conversion of L-alanine and D-alanine
<i>BIF_00871</i>	Альфа-1,4-глюканфосфорилаза / Alpha-1,4 glucan phosphorylase	Расщепление полисахаридов до глюкозофосфата / Cleavage of polysaccharides to form glucose phosphate
<i>BIF_00086</i>	Аминотрансфераза / Aminotransferase	Аминотрансфераза ароматических аминокислот / Aromatic amino acid aminotransferase
<i>BIF_00004</i>	Аминотрансфераза / Aminotransferase	Аспартатаминотрансфераза / Aspartate aminotransferase
<i>BIF_01460</i>	Аминотрансфераза / Aminotransferase	Аспартатаминотрансфераза / Aspartate aminotransferase
<i>BIF_00727</i>	Аминотрансфераза / Aminotransferase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_01444</i>	Аминотрансфераза / Aminotransferase	Аспартатаминотрансфераза / Aspartate aminotransferase
<i>BIF_01826</i>	Трансаминаза аминокислот с разветвленной цепью / Branched-chain amino acid aminotransferase	Метаболизм лейцина, изолейцина и валина / Metabolism of leucine, isoleucine, and valine
<i>BIF_00733</i>	Цистатионин бета-лиаза / Cystathionine beta-lyase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_00615</i>	Цистатионин бета-лиаза / Cystathionine beta-lyase	Биосинтез цистеина, обезвреживание гомоцистеина / Cysteine biosynthesis, homocysteine clearance
<i>BIF_00399</i>	Цистатионин гамма-лиаза / Cystathionine gamma-lyase	Биосинтез цистеина из метионина / Biosynthesis of cysteine from methionine
<i>BIF_00622</i>	Цистеин-десульфуреза / Cysteine-desulfurase	Удаление атомов серы и селена из цистеина, цистина, селеноцистеина с образованием аланина / Removal of sulfur and selenium atoms from cysteine, cystine, and selenocysteine to form alanine
<i>lysA</i>	Диаминопимелатдекарбоксилаза / Diaminopimelate decarboxylase	Декарбоксилирование мезо-диаминопимелата до лизина / Decarboxylation of meso-diaminopimelate to form lysine
<i>hisC</i>	Гистидинил-фосфатаминотрансфераза / Histidinol-phosphate aminotransferase	Метаболизм гистидина; биосинтез фенилаланина, тирозина и триптофана / Histidine metabolism; biosynthesis of phenylalanine, tyrosine, and tryptophan
<i>BIF_01760</i>	L-треонинальдольаза / L-threonine aldolase	Расщепление треонина до глицина / Cleavage of threonine to form glycine
<i>trpC</i>	Индол-3-глицеринфосфатсинтаза, триптофансинтаза / Indole-3-glycerol phosphate synthase, tryptophan synthase	Синтез триптофана из индола и серина / Synthesis of tryptophan from indole and serine
<i>BIF_00734</i>	О-ацетилгомосерин сульфгидрилаза / O-acetylhomoserine sulfhydrylase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_02003</i>	О-ацетилгомосерин сульфгидрилаза / O-acetylhomoserine sulfhydrylase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_00034</i>	О-ацетил-L-гомосерин сульфгидролаза / O-acetyl-L-homoserine sulfhydrylase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_01213</i>	О-ацетил-L-гомосерин сульфгидролаза / O-acetyl-L-homoserine sulfhydrylase	Биосинтез метионина / Methionine biosynthesis
<i>BIF_01399</i>	Фосфосерин трансаминаза / Phosphoserine transaminase	Биосинтез серина / Serine biosynthesis
<i>BIF_01598</i>	Треонинаммиакилаза / Threonine ammonia-lyase	Биосинтез изолейцина из серина / Biosynthesis of isoleucine from serine
<i>BIF_00882</i>	Треонинсинтаза / Threonine synthase	Биосинтез треонина / Threonine biosynthesis

снижать риск формирования у беременных хронического системного воспаления, аллергических реакций, глюкозотолерантности. В частности, перспективно совместное применение пробиотика *B. lactis* BB-12, витамина D, фолатов, пиридоксина и докозагексаеновой омега-3 ПНЖК (ДГК) для снижения воспаления [10].

Заключение

Успешное завершение беременности (как для матери, так и для плода) невозможно без нормального функционирования всех органов и систем. Микробиом человека рассматривается как отдельный орган, распределенный по различным тканям и участвующий в поддержании метаболизма нутриентов в организме матери, иммунитета матери и плода, детоксикации материнского организма и организма плода. Нарушения функции микробиома ассоциированы не только с расстройствами кишечника у беременных (запоры, интоксикация, рвота), но и с формированием аутоиммунных, аллергических (астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.), метаболических (ожирение, недостаточность микронутриентов, гиповитаминозы

и др.) и даже нервно-психических расстройств у ребенка (аутизм, отставание в нервно-психическом развитии и др.). Коррекция патологических состояний микробиома беременных осуществляется посредством приема внутрь пробиотиков таргетного действия, генетический аппарат которых способен формировать биопленки, вытеснять негативные штаммы, протезировать детоксикационные метаболические процессы в кишечнике беременной (обезвреживать путресцин, перерабатывать оксалаты в пищевом транзите, синтезировать витамины, улучшать биодоступность витаминов из пищи и витаминно-минеральных комплексов и др.).

В настоящей статье показано, что пробиотики на основе бифидобактерий характеризуются синергидными взаимодействиями с широким кругом микронутриентов. На примере анализа генома и протеома пробиотического штамма BB-12 бифидобактерии *B. lactis* мы описали многочисленные молекулярные механизмы взаимодействия этого штамма с витаминами и микроэлементами, которые включают эффекты по крайней мере 192 белков/ферментов из 1642 белков протеома BB-12. Многие из этих белков штамма BB-12

выполняют функции, не присущие белкам протеома человека (например, детоксикация индолов, синтез фолиевой кислоты и др.). Поэтому пробиотические эффекты штамма BB-12 будут усиливаться при сочетанном приеме бифидобактерий с витаминами и другими микронутриентами.

В статье также показано, что некоторые витамины могут проявлять самостоятельные пребиотические свойства. Однако, не стоит рассчитывать на то, что назначение при беременности только витаминно-минеральных комплексов, без коррекции пробиотическими штаммами бифидо- и лактобактерий, способно нормализовать пейзаж микробиоты кишечника и других органов. Совмещение приема пробиотиков, витаминов и других микронутриентов является, на наш взгляд, оптимальной стратегией поддержки микробиоты во время беременности и лактации.

Подобного рода комбинация бифидобактерий с микронутриентами присутствует в комплексе Даморе (6×10^9 КОЕ штамма BB-12, 250 мг ДГК, 400 мкг фолиевой кислоты, 1,4 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин B₆), 400 МЕ витамина D (колекальциферол). Этот пробиотический комплекс штамма BB-12 в сочетании с омега-3 ПНЖК и необходимыми витаминами используется как базовый комплекс для условно здоровых беременных и кормящих женщин. Прием комплекса с пробиотиком *B. lactis* BB-12 позволяет на этапе планирования, в течение всей беременности и в период кормления сформировать оптимальную микробиоту и таким образом 1) улучшить иммунную функцию организма / снизить риск возникновения инфекционных заболеваний при беременности, а при их возникновении ослабить тяжесть их протекания; 2) минимизировать риски возникновения гестационного диабета, функционального запора, набора излишнего веса, преэклампсии и преждевременных родов; 3) передать здоровый профиль микробиоты ЖКТ будущему ребенку, снизив таким образом частоту возникновения атопической экземы, других аллергических реакций, расстройств ЖКТ и младенческих колик. Таким образом, нутрициальная поддержка беременности пробиотиком BB-12 и микронутриентами способствует оздоровлению кишечной микробиоты, укреплению иммунитета матери и малыша, что программирует здоровье ребенка на многие годы вперед.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Dec;9(6):590-597. DOI: 10.1017/S2040174418000119
- Gschwind R, Fournier T, Butel MJ, Wydau-Dematteis S. Établissement du microbiote – Unecolonisation in utero déterminante pour la santé future? [Microbiota establishment: an in utero colonization decisive for future health?]. *Med Sci (Paris)*. 2018 Apr;34(4):331-337. French. DOI: 10.1051/medsci/201834_04014
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008 Apr; 159(3):187-93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007
- Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016 Jan 19;4:e1602. DOI: 10.7717/peerj.1602
- Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016 Jul 7;22(7):713-22. DOI: 10.1038/nm.4142
- Meropol SB, Edwards A. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Dec; 105(4):228-39. DOI: 10.1002/bdrc.21114
- Mitsuoka T. Intestinal flora and human health. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1996 Mar; 5(1):2-9. PMID:24394457
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005 Aug;24(4):481-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.006
- Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2020 Jul-Sep;13(3):150-164. DOI: 10.1016/j.rpsm.2020.06.002
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Серов ВН. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):52-63. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Serov VN. A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(3):52-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63 (In Russian).
- Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018 Jul 17;9:1584. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01584
- Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*. 2012;102(3):178-84. DOI: 10.1159/000339182
- Kavak SB, Kavak E, İlhan R, Atilgan R, Arat O, Deveci U, et al. The efficacy of ampicillin and *Lactobacillus casei* rhamnosus in the active management of preterm premature rupture of membranes remote from term. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Aug 30;8:1169-73. DOI: 10.2147/DDDT.S68552
- Cuello-García CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Núñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016 Mar 1; 9:10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7
- Turroni F, Ribbera A, Foroni E, van Sinderen D, Ventura M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008 Jun;94(1):35-50. DOI: 10.1007/s10482-008-9232-4
- Khan S, Moore RJ, Stanley D, Chousalkar KK. The Gut Microbiota of Laying Hens and Its Manipulation with Prebiotics and Probiotics To Enhance Gut Health and Food Safety. *Appl Environ Microbiol*. 2020 Jun 17;86(13):e00600-20. DOI: 10.1128/AEM.00600-20
- Cummings JH, Macfarlane GT. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 1997 Nov-Dec;21(6):357-65. DOI: 10.1177/0148607197021006357
- Marteau P. A probiotic-vitamin combination to protect against common cold? *Clin Nutr*. 2005 Aug;24(4):479-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.06.007

19. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognit. Image Anal. 25, 577-587 (2015). DOI: 10.1134/S1054661815040252
20. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognit. Image Anal. 27, 184-199 (2017). DOI: 10.1134/S1054661817020110
21. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. Pattern Recognit. Image Anal. 26, 274-284 (2016). DOI: 10.1134/S1054661816020255
22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Галустян АН. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):65-75. / Gromova OA, Torshin IYu, Tapilskaya NI, Galustyan AN. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(6):65-75. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75 (In Russian).
23. Allen JM, Jaggars RM, Solden LM, Loman BR, Davies RH, Mackos AR, et al. Dietary Oligosaccharides Attenuate Stress-Induced Disruptions in Immune Reactivity and Microbial B-Vitamin Metabolism. Front Immunol. 2019 Jul 29;10:1774. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01774
24. Sharma V, Rodionov DA, Leyn SA, Tran D, Iablokov SN, Ding H, et al. B-Vitamin Sharing Promotes Stability of Gut Microbial Communities. Front Microbiol. 2019 Jul 2;10:1485. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01485
25. Massot-Cladera M, Azagra-Boronat I, Franch À, Castell M, Rodríguez-Lagunas MJ, Pérez-Cano FJ. Gut Health-Promoting Benefits of a Dietary Supplement of Vitamins with Inulin and Acacia Fibers in Rats. Nutrients. 2020 Jul 23;12(8):2196. DOI: 10.3390/nu12082196
26. Orban JL, Patterson JA, Sutton AL, Richards GN. Effect of sucrose thermal oligosaccharide caramel, dietary vitamin-mineral level, and brooding temperature on growth and intestinal bacterial populations of broiler chickens. Poult Sci. 1997 Mar;76(3):482-90. DOI: 10.1093/ps/76.3.482
27. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. Curr Opin Biotechnol. 2013 Apr;24(2):160-8. DOI: 10.1016/j.copbio.2012.08.005
28. Khalili M, Rad AH, Khosroushahi AY, Khosravi H, Jafarzadeh S. Application of Probiotics in Folate Bio-Fortification of Yoghurt. Probiotics Antimicrob Proteins. 2020 Jun;12(2):756-763. DOI: 10.1007/s12602-019-09560-7
29. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. J Clin Gastroenterol. 2008 Sep; 42 Suppl 3 Pt 2:S179-84. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818087d8
30. Solopova A, Bottacini F, Venturi Degli Esposti E, Amaretti A, Raimondi S, et al. Riboflavin Biosynthesis and Overproduction by a Derivative of the Human Gut Commensal *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* ATCC 15697. Front Microbiol. 2020 Sep 15;11:573335. DOI: 10.3389/fmicb.2020.573335
31. Biagi E, Mengucci C, Barone M, Picone G, Lucchi A, Celi P, et al. Effects of Vitamin B₂ Supplementation in Broilers Microbiota and Metabolome. Microorganisms. 2020 Jul 27;8(8):1134. DOI: 10.3390/microorganisms8081134
32. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019. / Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. GEOTAR-Media Publ. 2019. (In Russian).
33. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Raimondi S, Matteuzzi D, et al. Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. J Nutr. 2007 Dec;137(12):2742-6. DOI: 10.1093/jn/137.12.2742
34. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. Appl Environ Microbiol. 2007 Jan;73(1):179-85. DOI: 10.1128/AEM.01763-06
35. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2005 Jan;15(1):77-80. DOI: 10.1053/j.jrn.2004.09.028
36. Wu Y, Wang Y, Yin D, Wu W, Sun X, Zhang Y, et al. Effect of supplementation of nicotinamide and sodium butyrate on the growth performance, liver mitochondrial function and gut microbiota of broilers at high stocking density. Food Funct. 2019 Nov 1;10(11):7081-7090. DOI: 10.1039/c9fo00904c
37. Noda H, Akasaka N, Ohsugi M. Biotin production by bifidobacteria. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1994 Apr;40(2):181-8. DOI: 10.3177/jnsv.40.181
38. Huda MN, Ahmad SM, Kalanetra KM, Taft DH, Alam MJ, Khanam A, et al. Neonatal Vitamin A Supplementation and Vitamin A Status Are Associated with Gut Microbiome Composition in Bangladeshi Infants in Early Infancy and at 2 Years of Age. J Nutr. 2019 Jun 1;149(6):1075-1088. DOI: 10.1093/jn/nxz034
39. Shah NP, Ding WK, Fallourd MJ, Leyer G. Improving the stability of probiotic bacteria in model fruit juices using vitamins and antioxidants. J Food Sci. 2010 Jun;75(5):M278-82. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01628.x
40. Panebianco C, Eddine FBN, Forlani G, Palmieri G, Tatangelo L, Villani A, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis*, anti-oxidant vitamin E/C and anti-inflammatory dha attenuate lung inflammation due to pm2.5 exposure in mice. Benef Microbes. 2019 Feb 8;10(1):69-75. DOI: 10.3920/BM2018.0060
41. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Wang D, Li JV, Országhová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. Eur J Clin Nutr. 2015 Mar;69(3):373-9. DOI: 10.1038/ejcn.2014.174
42. Yamazaki S, Kano K, Ikeda T, Isawa K, Kaneko T. Role of 2-amino-3-carboxy-1,4-naphthoquinone, a strong growth stimulator for bifidobacteria, as an electron transfer mediator for NAD(P)(+) regeneration in *Bifidobacterium longum*. Biochim Biophys Acta. 1999 Aug 5;1428(2-3):241-50. DOI: 10.1016/s0304-4165(99)00098-7
43. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency. Microbiol Immunol. 1985;29(3):243-50. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1985.tb00823.x
44. Gominak SC. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a "pro-inflammatory" state associated with atherosclerosis and autoimmunity, Medical Hypotheses. 2016 Sep;94:103-7. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.07.007
45. Maji A, Misra R, Dhakan DB, Gupta V, Mahato NK, Saxena R, et al. Gut microbiome contributes to impairment of immunity in pulmonary tuberculosis patients by alteration of butyrate and propionate producers. Environ Microbiol. 2018 Jan; 20(1):402-419. DOI: 10.1111/1462-2920.14015
46. Mou H, Yang F, Zhou J, Bao C. Correlation of liver function with intestinal flora, vitamin deficiency and IL-17A in patients with liver cirrhosis. Exp Ther Med. 2018 Nov;16(5):4082-4088. DOI: 10.3892/etm.2018.6663
47. Tabatabaeizadeh SA, Fazeli M, Meshkat Z, Khodashenas E, Esmaeili H, Mazloun S, et al. The effects of high doses of vitamin D on the composition of the gut microbiome of adolescent girls. Clin Nutr ESPEN. 2020 Feb;35:103-108. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.020
48. Moingeon P. Adjuvants for allergy vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2012 Oct; 8(10):1492-8. DOI: 10.4161/hv.21688
49. Garrigues C, Johansen E, Pedersen MB. Complete genome sequence of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, a widely consumed probiotic strain. J Bacteriol. 2010 May;192(9):2467-8. DOI: 10.1128/JB.00109-10
50. Gilad O, Svensson B, Viborg AH, Stuer-Lauridsen B, Jacobsen S. The extracellular proteome of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 reveals proteins with putative roles in probiotic effects. Proteomics. 2011 Jun;11(12):2503-14. DOI: 10.1002/pmic.201000716
51. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp.

- lactis, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 2012 Mar;107(6):876-84. DOI: 10.1017/S000711451100420X
52. Taipale T, Pieniäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. Br J Nutr. 2011 Feb;105(3):409-16. DOI: 10.1017/S0007114510003685
53. www.optibacprobiotics.com. Available at: <https://www.optibacprobiotics.com/uk/professionals/probiotics-database/bifidobacterium/bifidobacterium-lactis/bifidobacterium-lactis-bb12>
54. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br J Nutr. 2015 Nov 28;114(10):1638-46. DOI: 10.1017/S0007114515003347
55. Wlzman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. Pediatrics. 2005 Jan; 115(1):5-9. DOI: 10.1542/peds.2004-1815
56. Torshin IYu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, Nova Biomedical Books Publ, 2009. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Тетруашвили Нана Картлосовна, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-м акушерским отделением патологии беременности
Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И.Кулакова
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-1183
E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Унянан Ара Леонидович, доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
E-mail: 9603526@mail.ru,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow
at the Institute of PharmacoInformatics, Federal Research Center
«Informatics and Management», Russian Academy of Sciences
Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Nana K. Tetrushvili, MD, PhD, DSc, professor, head of the 2nd obstetric department of pathology of pregnancy, V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 438-1183
E-mail: n_tetrushvili@oparin4.ru

Ara L. Unanyan, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology No 1 faculty of medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
E-mail: 9603526@mail.ru,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

www.da-more.ru

ДАМОРЕ

Первый знак любви мамы к своему ребенку!

- В течение всей беременности и лактации
- В период прегравидарной подготовки

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКА К ПИЩЕ НЕ ВОЛЕЙТЕЛЕСНЫМ СРЕДСТВОМ.

Содержит самые необходимые компоненты для женщины, плода и будущего ребенка

Позволяет сформировать оптимальную микробиоту, и за счет этого способствует:

- Улучшению иммунной функции организма, снижению риска инфекционных заболеваний при беременности или ослаблению тяжести их протекания
- Минимизации риска возникновения запоров, гестационного диабета, набора лишнего веса, преэклампсии и преждевременных родов
- Передаче здорового профиля микробиоты будущему ребенку, снижая, таким образом, частоту возникновения кишечных колик, расстройств ЖКТ, атопического дерматита и других аллергических реакций

По 1 капсуле в сутки

**Спасибо доктору
и маме за ДАМОРЕ!**

Препараты «Софар» созданы по заказу ЗАО «БиоФарма», ИНН 50000 Титулярный лист №100104, Ижевск.
Формула разработана на основе российских фармакологических стандартов и рекомендаций:
ООО «Национальный институт акушерства и гинекологии».

Сертифицировано в государственном учреждении,
наименование которого указано на упаковке препарата.