

*А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко*

## **ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, ПРЕБИОТИКОВ И ПРОБИОТИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ**

*УО «Кубанский государственный медицинский университет»,  
г. Краснодар, РФ*

*Представленные в обзоре данные демонстрируют роль кишечной микробиоты в регуляции баланса остеокластов и остеобластов в костной ткани, в повышении прочности костей. Во многих исследованиях установлено, что дополнительное поступление в кишечник пребиотиков и пробиотиков может влиять на метаболизм кальция и состояние костной ткани. Пребиотическая регуляция кишечной микробиоты приводит к улучшению условий для функционирования комменсалов, к позитивному изменению активности и структуры микробиоты, улучшению абсорбции кальция и других необходимых костям минералов, и к улучшению состояния костей. Пробиотики содействуют увеличению образования остеобластов, уравновешиванию соотношения остеокластов и остеобластов, а в результате – профилактике и лечению уменьшения массы, плотности и прочности костей при патологических процессах, после овариэктомии, а также при старении человека. Предложено добавить к осям межсистемного взаимодействия, описанным ранее нами и другими исследователями, ещё одну ось: «кишечник-кишечная микробиота-кости».*

**Ключевые слова:** *кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики, профилактика нарушений структуры и прочности костей.*

***А. Т. Быков, Т. Н. Мalyarenko***

### **THE IMPACT OF GUT MICROBIOTA, PREBIOTICS AND PROBIOTICS ON BONES FISSUE**

*The data of this review demonstrate the role of intestinal microbiota in the regulation of the balance of osteoclasts and osteoblasts in bone tissue, increase bones strength. Many studies have shown that additional supply prebiotics and probiotics to the intestines can affect calcium metabolism and bones structure. Prebiotic regulation of the intestinal microbiota leads to improved conditions for the functions of commensals, positive changes in the activity and structure of the microbiota, improving the absorption of calcium and other essential bone minerals and improving bones state. Probiotics contribute to the increased formation of osteoblasts, to balance the ratio of osteoclasts and osteoblasts, resulting in the prevention and treatment of reduction of bones mass, density, and strength in pathological processes or after ovariectomy and during aging of a person. Authors propose to add another axis of intersystem interaction: the «gut – gut microbiota – bone» axis to the described earlier.*

**Key words:** *gut microbiota, prebiotics, probiotics, prevention of bones structure and state disorders.*

**В** последнее время в ведущих биомедицинских журналах появляется всё больше публикаций о важной роли кишечной микробиоты в обеспечении здорового функционального состояния различных органов и тканей, включая кости [1, 31–33]. Установлено, что к механизмам, связанным с влиянием кишечной микробиоты на костную ткань, относятся повышенная абсорбция и ретенция кальция, способствующие улучшению морфофункциональных показателей костей [28]. L. McCabe et al. [19] отмечают, что исследование C. Sjögren et al. [28], было первым, вскрывающим, как кишечная микробиота может контролировать массу костей.

L. McCabe et al. [19] выделяют три главных подхода к изучению роли кишечной микробиоты в поддержании нормальной структуры и функции костей: 1) прямые изменения микробиоты; 2) специальное использование пребиотиков для активации роста определённых бакте-

рий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и 3) применение пробиотиков для прямой доставки в ЖКТ полезных для состояния костей бактерий.

**Целью** нашей обзорной статьи явилось обобщение новых фактов, полученных в последние годы в Научных центрах разных стран относительно роли кишечной микробиоты, пре- и пробиотиков на здоровье костей, что может быть важно для разработки и реализации превентивного направления в остеологии и артрологии.

#### **Влияние пребиотиков на кишечную микрофлору и состояние костной ткани**

Всё нарастающее число исследований подтверждает, что микробиом – это дополнительный путь, важная мишень для профилактического и лечебного воздействия на состояние костей [29]. Гены бактерий, составляющих сообщество кишечной микробиоты, могут изменяться

в ответ на модуляцию среды их обитания. Образование метаболитических продуктов бактериями зависит от доступности используемых при этом субстратов, которые обеспечиваются, в частности, пребиотиками, и поэтому именно пребиотики дают возможность изменения типа метаболитов, продуцируемых кишечной микробиотой. Напомним, что пребиотиками являются не перевариваемые в ЖКТ человека, но поддающиеся ферментации / метаболизации в нижних отделах ободочной кишки пищевые волокна и другие компоненты пищи, которые поддерживают рост полезных микроорганизмов в кишечнике (например, *Bifidobacteria*), и благоприятные для здоровья человека изменения в активности микробиома [7, 13, 24, 35, 36]. Рекомендуются для улучшения состояния костей пребиотики являются компонентами таких пищевых продуктов, как цикорий, чеснок, лук, черемша, листья одуванчиков, бананы, отруби и других. Пребиотики включают большую группу олигосахаридов, которые обычно содержат от 2-х до 10-и подвидов сахаров, но могут иметь в своём составе более 60 их разновидностей, в том числе полидекстрозу, фрукто-олигосахариды, инулин (экстрагируется из корней цикория), галакто-олигосахариды и олигосахариды из бобов сои. На протяжении прошлых 20 лет во многих исследованиях установлена позитивная роль пребиотиков, в частности, инулина и фрукто-олигосахаридов, в метаболизме минералов и в увеличении абсорбции кальция, в улучшении минерального состава костей и их структуры, в предупреждении остеопении [14, 26, 27, 30, 34]. На экспериментальных моделях установлено, что большинство диетических волокон при их включении в рацион, например, в качестве пищевых добавок, увеличивают содержание кальция в костях, толщину коркового слоя и содержание в нем минералов, а также вызывают нарастание минеральной плотности трабекул, например, бедренных костей, их объёма и прочности [34]. Важным является и тот факт, что приём смеси пребиотиков с кальцием может увеличивать площадь поверхности остеобластов, абсорбцию минералов и улучшать параметры костей в растущем организме [9].

У человека эффект инулина и повышенного уровня минералов в диете на развитие костей, кишечную микробиоту, утилизацию кальция, фосфора и азота выявлен даже при сильно выраженной по разным причинам потере массы костей, а также при сенильном остеопорозе [27, 30]. Установлено, что у подростков и женщин возраста постменопаузы использование пребиотиков для коррекции остеопении должно быть достаточно длительным, пока не будет выявлено увеличение минеральной плотности костей всего скелета [2, 14, 27]. На экспериментальных моделях показано, что олигосахариды, добавляемые в пищевую рацион, вызывают увеличение прочности костей без значимого изменения их объёма, на основании чего сделан вывод, что пребиотики могут изменять и свойства внеклеточного матрикса [33].

Многие пребиотические волокна увеличивают в слепой кишке содержание жирных кислот короткой цепи, таких как ацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат и изовалерат [12, 34], которые могут действовать на абсорбцию кальция по двум механизмам. Во-первых, эти кислоты могут напрямую влиять на эпителий слепой и ободочной кишки, вызывая изменение структуры его ворсинок, нарастание площади их поверхности и возможности абсорбции кальция. Во-вторых, выработка указан-

ных кислот микробиотой приводит к увеличению кислотности в просвете слепой и ободочной кишки. Снижение pH способствует увеличению растворимости минералов и повышению абсорбции кальция. Однако корреляции между количеством, например, галакто-олигосахаридов в слепой кишке и эффектом на кости не было установлено [34]. Возможно, относительно этого пребиотика такая корреляция характерна для других отделов ободочной кишки, так как для эффективности разных пребиотиков выявлены определённые отделы кишечника [12]. Например, фруктаны агавы или инулин увеличивают в слепой кишке уровни различных жирных кислот наиболее короткой цепи, но в ободочной кишке – только содержание ацетата, пропионата и бутирата [12]. Более сложным пребиотикам с жирными кислотами длинной цепи (фрукто-олигосахаридам) требуется больше времени для ферментации, и поэтому их можно обнаружить в дистальных отделах толстого кишечника.

Пребиотики могут также изменять композицию микробиома, что может активировать выработку жирных кислот короткой цепи и изменять функциональное состояние кости. Так, например, установлено, что фрукто- и галакто-олигосахариды увеличивают в ЖКТ пропорцию бифидобактерий [33]. Инулин и фрукто-олигосахариды изменяют количество бактериальных видов как в проксимальных, так и в дистальных отделах кишечника, значительно увеличивая бифидобактерии, лактобактерии (только в проксимальной кишке) и зубактерии, и снижая насыщение клостридиями дистальных отделов кишечника [18].

Таким образом, пребиотическая регуляция кишечной микробиоты приводит к улучшению условий для функционирования комменсалов, позитивному изменению активности и структуры микробиоты, улучшению абсорбции кальция и других необходимых костям минералов и улучшению функционального состояния костей [22, 33, 37].

#### **Влияние пробиотиков на костную ткань**

Как известно, термин 'пробиотики' был введен как антоним антибиотикам. С древних времён при изготовлении сыра и ферментации других пищевых продуктов использовались бактерии или дрожжи, известные сейчас как пробиотики. «Отцом пробиотиков», как отмечается в последнем номере журнала «Probiotics and Health», во всём мире считается Илья Ильич Мечников. В течение многих лет определение пробиотиков изменялось, и теперь звучит так: «пробиотики – это живые микроорганизмы, которые, при введении в организм в подходящих количествах, могут обеспечить определённый позитивный эффект для здоровья хозяина». С этой целью чаще всего используется пробиотический эффект бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и *Bacillus*, а также дрожжей (*Saccharomyces*). Обычно пробиотики в виде концентрированных культур вносятся в молочные продукты (например, в йогурт), или как модификаторы в продукты на основе молока, или как диетические добавки в виде порошка, капсул или таблеток.

До недавнего времени исследователями и клиницистами в значительной мере игнорировалась роль кишечной микробиоты в поддержании нормальной физиологии и состояния костей [21]. В наши дни влияние пробиотиков на здоровье человека, в том числе на кости, является областью интенсивных исследований [19, 23]. L. McCabe et al. [19] подытожили, что на данном этапе

изучение влияния микробиоты на кости реализуется по трём основным направлениям: получение костями кальция и фосфатов, иммунная регуляция, и прямое воздействие через вырабатываемые микробиотой молекулы, такие как эстроген-подобные молекулы. Однако, несмотря на полученные в разных научных центрах данные по влиянию пробиотиков на кости, есть мнение, что исследователи ещё далеки от понимания комплексного взаимодействия между кишечной микробиотой и костной системой, обеспечивающего её хорошее состояние, и как может влиять на кости бактериальный дисбиоз при воспалительных, например, заболеваниях кишечника. Уменьшение массы костей при дисбиозе изучено, в основном, у женщин при возрастном гормональном дефиците [16].

В экспериментальных исследованиях показано, что кишечная микробиота, взаимодействуя с организмом хозяина, может увеличивать количество остеокластов, например, в бедренных костях, и, следовательно, уменьшать их плотность, что подтверждает нарастание кatabолической активности костей в условиях дисбиоза кишечной микробиоты [28]. Добавим, что воспалительные заболевания костей и суставов могут быть вызваны патогенными бактериями не только кишечника, но и кожи (например, *Propionibacterium acnes*) [4]. Продемонстрировано также, что воспалительные процессы в кишечнике и сопутствующий им дисбиоз вносят вклад в развитие воспаления в костях и суставах с нарушением их структуры и уменьшением плотности и массы костей [16]. Выдвинута гипотеза, что повышенный уровень активированных Т-клеток ведёт к нарастанию экспрессии TNF $\alpha$  в костном мозге. В начале XXI века японскими исследователями [17] показано, что провоспалительные цитокины TNF $\alpha$  и IL-1 $\alpha$  стимулируют остеокластогенез, нарушая баланс образования и резорбции костей, что также демонстрирует важную роль кишечной микробиоты в физиологии костей. Неожиданными участниками в убытии массы костей при известном эффекте дефицита эстрогена у женщин оказались Т-клетки (цитотоксические лимфоциты).

Однако, при участии кишечной микробиоты может быть увеличено образование остеобластов, уравновешено соотношение остеокластов и остеобластов, а в результате скорректировано или предотвращено уменьшение объёма, плотности и прочности костей, в том числе, у женщин возраста постменопаузы.

На экспериментальной модели периодонтита показано, что в условиях стресса эффективность пробиотиков, например, *B. subtilis*, снижается [10]. В другом исследовании коррекции периодонтита установлено, что приём *Saccharomyces cerevisiae* привёл к развитию эффективных процессов восстановления, включая меньшую убыль альвеолярного отростка, снижение провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL1 $\beta$  и увеличение противовоспалительного цитокина IL-10 [11]. Аналогичные результаты по превентивному эффекту разных пробиотиков по сохранению массы и плотности костей получены и другими исследователями, причём в одной из работ выявлены гендерные особенности эффекта пробиотиков на кости [20]. Недавно было установлено, что пробиотик *L. reuteri* может предупреждать изменение структуры костей после овариоэктомии, модифицируя кишечный микробиом и секреторные факторы, которые *in vitro* подавляют остеокластогенез [8], а также блокировать уменьшение массы кос-

тей при диабете типа I, предупреждая TNF $\alpha$  супрессию молекул межклеточной сигнализации (WNT сигнализации) и WNT10b супрессию уровня PDK в костях и остеобластов *in vitro* [38]. *L. reuteri* обладает также способностью подавлять активность не только остеокластогенеза, но и уже сформировавшихся остеокластов, а в условиях уменьшения массы костей вследствие дисфункции остеобластов стимулировать остеобластогенез и увеличивать площадь остеобластов. Эти результаты свидетельствуют, что *L. reuteri* способны воздействовать на множественные механизмы ремоделирования костей при различных патофизиологических условиях.

Пробиотики позитивно действуют на состояние костей и при спонтанной гипертензии, которая приводит к убыли костной массы. На экспериментальной модели ранее было установлено, что пищевая добавка в виде ферментированного *Lactobacillus helveticus* соевого молока вызывает значительное увеличение минеральной плотности костей и содержания в них минералов. *Bifidobacterium longo* также модулирует структуру костей, но без существенного повышения их прочности.

Были изучены также эффекты использования комбинации пробиотиков с пребиотиками. Установлено, что комбинированное воздействие даёт лучший результат, чем пре- или пробиотики в отдельности. Эффект пребиотиков заметно увеличивается пробиотиками, но следует отметить, что пробиотики сами по себе обеспечивают позитивный эффект на минеральный состав костей даже без параллельного использования пребиотиков [25].

В условиях смоделированного выраженного воспаления суставов *Enterococcus faecium*, и *Lactobacillus casei* при транзитной колонизации кишечника обеспечивают позитивный эффект; они не только потенцируют противовоспалительное действие фармакологических препаратов, например, индометацина, но и предупреждают снижение минеральной плотности костей всего скелета. Однако, если индометацин подавляет все цитокины (и про-, и противовоспалительные), то *L. casei* подавляет провоспалительные цитокины TNF $\alpha$  и IL-6, но увеличивает количество противовоспалительных цитокинов IL-10, в чём и заключается преимущество этого пробиотика перед лекарственными средствами [3].

Пробиотики эффективны и в условиях нарушенной иммунной функции. Так, например, на экспериментальных моделях острого отторжения трансплантатов пероральное введение *Lactobacillus rhamnosus* GG (с йогуртом) до и после трансплантации снизило реакцию отторжения и улучшило выживаемость лабораторных животных. Хотя для установления безопасности пробиотиков при повышенной реактивности иммунной системы у человека совершенно необходимы дальнейшие исследования, высказано предположение, что пробиотики безопасны для широкого применения в когортах и здоровых, и больных людей [19].

Однако в другой серии добавление *L. rhamnosus* к корму аквариумных рыбок *Danio rerio* (Дамский чулок), широко известной модели биомедицинских исследований, привело к ускоренной кальцификации их позвоночника [5]. Авторы связали полученный эффект с вызванной *L. rhamnosus* стимуляцией системы инсулин-подобного фактора роста. В ряде исследований на *Danio rerio* установлено, что *L. rhamnosus* через MAPK 1/3 проводящий

путь обеспечивает дополнительные молекулярные механизмы для регуляции генов, вовлечённых в формирование остеоцитов. На очереди проведение тестирования, будет ли наблюдаться аналогичное действие этого пробиотика у человека.

**В заключение** отметим, что представленные в обзоре данные демонстрируют роль кишечной микробиоты в регуляции плотности и прочности костей. Обобщены факты, полученные во многих исследованиях, что дополнительное поступление в кишечник пребиотиков (субстрата для пробиотиков) и полезных бактерий (пробиотиков) влияет на метаболизм кальция и состояние костной ткани. Пребиотическая регуляция кишечной микробиоты приводит к улучшению условий для функционирования комменсалов, к позитивному изменению активности и структуры микробиоты, повышению абсорбции кальция и других необходимых костям минералов и улучшению морфофункционального состояния костей. А это значит, что в целях профилактики и лечения нарушений структуры и прочности костей целесообразно включать в меню богатые соответствующими пребиотиками продукты, такие как отруби, бананы, брокколи, лук, чеснок. Пробиотики (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и некоторые другие) можно использовать в виде пищевых добавок (в порошках, капсулах, таблетках) или ферментированных этими микроорганизмами молочных продуктов из натурального или соевого молока. В ряде стран пробиотики недавно стали добавлять даже в нетрадиционные продукты – в зубную пасту, мороженое и пиво.

Однако ещё многое надо познать относительно сигнальных путей, которые связывают микробиом, кишечник и состояние скелета. L. McCabe et al. [19] считают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на идентификацию механизмов, по которым микробиом регулирует активность остеобластов и остеокластов, что может помочь в разработке новых, нелекарственных, средств профилактики и лечения остеопороза и остеопении, так как фармакологические средства имеют множество побочных эффектов.

Многие авторы подчёркивают, что изучение и использование пре- и пробиотиков является быстро развивающимся направлением восстановительной медицины с большим потенциалом улучшения состояния костей и суставов, а, следовательно, и общего здоровья людей, особенно в период старения. C. Steves et al. [29] считают, что в будущем следует изучить, как индивидуальные различия в композиции микробиоты изменяют реакции организма, в частности, на пре- и пробиотики, используемые при заболеваниях костей и суставов и для их профилактики.

В целом представленная нами обзорная статья отражает перспективность и безопасность стратегии безлекарственного обеспечения нормальной структуры и функции костей человека независимо от его возраста, состояния иммунной функции или наличия воспалительных процессов через микробиоту кишечника, пребиотики и пробиотики.

## Литература

1. Быков, А. Т., Шапошников А. В., Маляренко Т. Н. Микробиота кишечника: вклад в здоровье, развитие и профилактику заболеваний человека // Мед. журн. – 2017. – № 4.
2. Abrams, S. A., Griffin I. J., Hawthorne K. M. et al. A combination of prebiotic short- and long chain inulin-type fructans enhances

calcium absorption and bone mineralization in young adolescents // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 471–476.

3. Amdekar, S., Singh V., Singh R. et al. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (GIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31. – P. 147–154.

4. Aubin, G. G., Baud'huin M., Lavigne J.-Ph. et al. Interaction of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes with bone cells: a step toward understanding bone and joint infection development // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – Article 42918.

5. Avella, M. A., Place A., Du S.-J. et al. Lactobacillus rhamnosus accelerates zebrafish backbone calcification and gonadal differentiation through effects on the GnRH and IGF systems // PLoS one. – 2012. – Vol. 7. – e45572.

6. Backhed, F., Fraser C. M., Ringel Y. et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications // Cell Host. Microbe. – 2012. – Vol. 12. – P. 611–622.

7. Bindels, L. B., Delzenne N. M., Cani P. D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 11. – P. 303–310.

8. Britton, R. A., Irwin R., Quach D. et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model // J. Cellular Physiol. – 2014. – Vol. 229. – P. 1822–1830.

9. Bryk, G., Coronel M.Z., Pellegrini G. et al. Effect of combination GOS/FOS prebiotic mixture and interaction with calcium intake on mineral absorption and bone parameters in growing rats // Euro. J. Nutr. – 2014.

10. Foureaux, R. d. C., Messori M. R., de Oliveira L. F. F. et al. Effects of probiotic therapy on metabolic and inflammatory parameters of rats with ligature-induced periodontitis associated with restraint stress // J. Periodontology. – 2014. – Vol. 85. – P. 975–983.

11. Garcia-Vieyra, M. I., Del Real A., Lopez M. G. Agave fructans: their effect on mineral absorption and bone mineral content // J. Med. Food. – 2014. – Vol. 17. – P. 1247–1255.

12. Garcia, V. G., Knoll L.R., Longo M. et al. Effect of the probiotic *Saccharomyces cerevisiae* on ligature-induced periodontitis in rats // J. Periodontal Research. – 2015. – n/a-n/a. [PubMed].

13. Hoelster, H. D., Caporaso J. G., Hooda S. et al. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. – 2014. – doi: 10.3945/ajcn.114.092064.

14. Holloway, L., Moynihan S., Abrams S.A. et al. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 97. – P. 365–372.

15. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 207–212.

16. Irwin, R., Lee T., Young V. B. et al. Colitis induced bone loss is gender dependent and associated with increased inflammation // Inflamm. Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19. – P. 1586–1597.

17. Kudo, O., Fudjirawa Y., Itonaga I. et al. Proinflammatory cytokine (TNF- $\alpha$  / IL-1 $\alpha$ ) induction of human osteoclast formation // J. Pathol. – 2002. – Vol. 198. – P. 220–227.

18. Langlands, S. J., Hopkins M. J., Coleman N., Cummings J. H. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1610–1616.

19. McCabe, L., Britton R. A., Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of intestine and its microbiome // Curr. Osteoporos Rep. – 2015 Dec. – Vol. 13, № 6. – P. 363–371.

20. McCabe, L., Irwin R., Shaefer L., Britton R.A. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice // J. Cellular Physiol. – 2013. – Vol. 228. – P. 1793–1798.

21. O'Hara, A. M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // EMBO Rep. – 2006. – № 7. – P. 688–693.

22. Park, C. Y., Weaver C. M. Calcium and bone health: influence of prebiotics // *Funct. Food Rev.* – 2011. – № 3. – P. 62–72.

23. Parvaneh, K. Probiotic (*Bifidobacterium longum*) increases bone mass density and upregulates Sparc and Bmp-2 genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy // *BioMed Research Intern.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID 897639. – 10 p.

24. Roberfroid, M., Gibson G. R., Hoyles L. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104. – Suppl. 2. – S1–63.

25. Rodrigues, F. C., Castro A. S. B., Rodrigues V. C. et al. Yacon flour and *Bifidobacterium longum* modulate bone health in rats // *J. Med. Food.* – 2012. – Vol. 15. – P. 664–677.

26. Scholz-Ahrens, K. E., Ade P., Marten B. et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 838S–846S.

27. Slevin, M. M., Allsopp P. J., Magee P. J. et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women // *J. Nutr.* – 2014. – Vol. 144. – P. 297–304.

28. Sjögren, K., Endhal C., Henning P. et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1357–1367.

29. Steves, C., Bird S., Williams F. M. K., Spector T. D. The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: a review of evidence for impact and potential therapeutics // *J. Bone a. Mineral research.* – 2016. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 261–269.

30. Varley, P. F., McCarney C., Callan J. J. et al. Effect of dietary mineral level and inulin inclusion on phosphorus, calcium and nitrogen utilization, intestinal microflora and bone development // *J. Sci. Food Agric.* – 2010. – Vol.90. – P. 2447–2454.

31. Wallace, T. C., Marzorati M., Spence L. et al. New frontiers in fibers: innovative and emerging research on the gut microbiome and bone health // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 218–222.

32. Weaver, C. M. Calcium supplementation: is protecting against osteoporosis counter to protecting against cardiovascular disease // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2014. – № 12. – P. 211–218.

33. Weaver, C. M. Diet, gut microbiome, and bone health // *Curr Osteoporos Rep.* – 2015. – Vol. 13. – P. 125–130.

34. Weaver, C. M., Martin B. R., Story J. A. et al. Novel fibers increase bone calcium content and strength beyond efficiency of large intestine fermentation // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – Vol. 58. – P. 8952–8957.

35. Whisner, C. M., Martin B. R., Nakatsu C. H. Soluble maize fibre affects short-term calcium absorption in adolescent boys and girls: a randomized controlled trial using dual stable isotopic tracers // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 112. – P. 446–456.

36. Whisner, C. M., Martin B. R., Schoterman M. H. C. et al. Galacto-oligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls: a double blind crossover trial // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol. 110. – P. 1292–1303.

37. Whisner, C. M., Weaver C. M. Interactions of probiotics and prebiotics with minerals / In: *Probiotics and prebiotics in food, nutrition and health* (ed. Semih tles). – CRC Press; Boca Rotan FL. – 2013. – P. 200–231.

38. Zhang, J., Motyl K. J., Irwin R. et al. Loss of bone and Wnt10b expression in male type I diabetic mice is blocked by probiotic *L. reuteri* // *Endocrinology.* – 2015. – EN20151308.