

УДК 663.12:606

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА САХАРОМИЦЕТОВ (ОБЗОР)

© 2023 г. С. А. Рябцева¹, *, А. Г. Храмцов¹, С. Н. Сазанова¹,
Р. О. Будкевич¹, Н. М. Федорцов¹, А. А. Везирян¹

¹Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355017 Россия

*e-mail: ryabtseva07@mail.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 29.08.2022 г.

Принята к публикации 02.09.2022 г.

Цель обзора – обобщение и анализ информации о молекулярно-генетических основах и методах исследования пробиотической активности грибов класса *Saccharomycetes*, механизмах их физиологического действия и применении в биотехнологии. В настоящее время эффективность *Saccharomyces boulardii* при лечении и для профилактики диарей различной этиологии, рецидивов инфекции *Clostridium difficile*, побочных эффектов терапии инфекции *Helicobacter pylori* установлена с высоким уровнем доказательности. Генетические, цитологические, культуральные и биохимические особенности *S. boulardii* определяют их пробиотическую активность. Другие штаммы сахаромикетов с пробиотическим потенциалом чаще всего выделяют из национальных ферментированных продуктов из растительного и молочного сырья. Единая методика исследования пробиотических свойств пока не создана, для их подтверждения необходимы клинические испытания с участием людей. Перспективными пробиотиками являются штаммы видов *Saccharomyces cerevisiae* и *Kluyveromyces marxianus*, имеющих международный статус безопасности. Возможные механизмы физиологического действия сахаромикетов включают антимикробные, антиоксидантные, трофические, антисекреторные и противовоспалительные эффекты. Некоторые механизмы пробиотического действия дрожжей отличаются от бактериальных и не все они пока понятны. Сахаромикеты-пробиотики могут быть использованы для повышения биологической ценности, качества и безопасности пищевых продуктов.

Ключевые слова: *Saccharomycetes*, *Saccharomyces boulardii*, пробиотики, методы исследований, механизмы действия, применение

DOI: 10.31857/S0555109923010087, **EDN:** DRZXFP

Сахаромикеты – это грибы класса *Saccharomycetes*, для которых характерны преимущественно одноклеточные формы существования, способность к почкованию и активной ферментации углеводов. Грибы с такими свойствами могут относиться и к другим классам, их часто называют дрожжами, хотя этот термин не имеет таксономического значения. История применения одного из видов сахаромикетов, *Saccharomyces cerevisiae*, в изготовлении хлеба, вина и пива насчитывает тысячелетия. К традиционным направлениям использования сахаромикетов относится также получение кисломолочных напитков смешанного брожения (например кефира), этилового спирта, пищевых и кормовых добавок. В биотехнологии эта группа микроорганизмов широко применяется в производстве биотоплива, различных ферментов, витаминов, липидов, органических кислот, а также в качестве клеточных моделей для генно-инженерных модификаций [1].

В последние десятилетия наблюдается рост интереса к антагонистическим свойствам дрожжей, их применению в фармацевтике и пищевой биотехнологии [2, 3]. Это связано с изменениями в представлениях о кишечном микробиоме, новыми данными о разнообразии входящих в него микроорганизмов. Кроме бактерий в экосистеме кишечника человека присутствуют также археи, грибы, вирусы и простейшие, роль которых пока изучена недостаточно [4]. Согласно данным, полученным в ходе выполнения международного проекта “Микробиом человека”, два из трех наиболее распространенных родов грибов в кишечнике человека, *Saccharomyces* и *Candida*, относятся к сахаромикетам [5]. Зная особенности их метаболизма, можно предположить, что они участвуют в синтезе биологически активных соединений, влияющих на процессы пищеварения и жизнедеятельности человека.

Согласно уточненному определению ФАО/ВОЗ, живые микроорганизмы, которые при употребле-

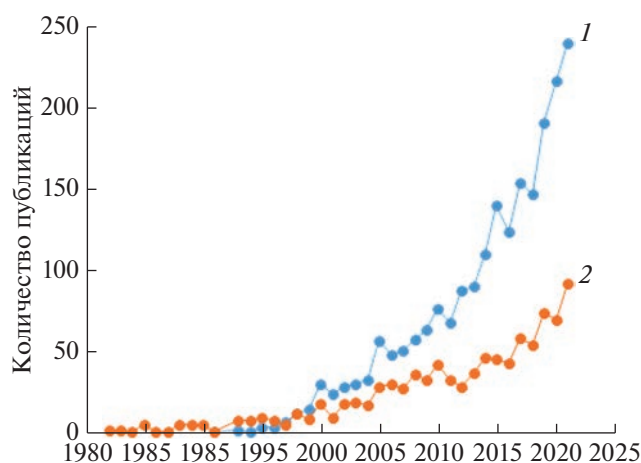


Рис. 1. Публикационная активность в системе PubMed по темам "дрожжи-пробиотики" (1, "yeast probiotic") и "*Saccharomyces boulardii*" (2).

нии в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина, называются пробиотиками. Основная группа таких хорошо изученных пробиотиков включает виды родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [6]. В настоящее время установлено, что пробиотические свойства могут проявлять и некоторые виды дрожжей, которые, принципиально отличаясь строением клетки и свойствами от бактерий-пробиотиков, могут дополнять их и даже иметь преимущества при отдельном использовании [2, 3].

Наиболее изученными пробиотиками небактериального происхождения являются сахаромикеты Буларди (*Saccharomyces boulardii*). Это единственный вид грибов, полезные свойства которого подтверждены многочисленными контролируруемыми клиническими исследованиями и более 60 лет применяются в медицине [7, 8]. Пробиотическая активность *S. boulardii* позволяет использовать их не только для лечения некоторых заболеваний, но и в производстве продуктов функционального питания [2, 3, 7, 8]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) присвоило этим грибам статус QPS (Qualified Presumption of Safety) и разрешило добавлять их к пище или корму [10]. Во всем мире наблюдается рост интереса к сахаромикетам Буларди, однако еще более быстрыми темпами в последнее десятилетие увеличивается количество публикаций о пробиотических свойствах других видов дрожжей, что свидетельствует об актуальности этой темы (рис. 1).

Целью обзора является обобщение и анализ информации о молекулярно-генетических основах и методах исследования пробиотической активности грибов класса *Saccharomycetes*, механизмах их физиологического действия и применении в биотехнологии.

Методы исследований и молекулярно-генетические основы пробиотической активности *Saccharomyces boulardii*. История изучения грибов-пробиотиков началась в 20 гг. прошлого века, когда французский биолог Генри Булар (Henri Boulard) выделил чистую культуру дрожжей, обладавшую лечебными свойствами, исследовал ее и назвал *Saccharomyces boulardii*. Источником ее получения стала кожура тропических фруктов личи и манго-стина, напиток из которых помогал жителям Индокитая справиться с диареей во время эпидемии холеры [11]. В 1953 г. французская компания "Biocodex" приобрела права на эту культуру дрожжей и процесс их ферментации, а в 1961 г. зарегистрировала лиофилизированный штамм *S. boulardii* CNCM I-745 в качестве лекарственного препарата (история Biocodex <https://ru.biocodex.com/ru/biocodex-v-mire/nasledie/>).

В 1993 г. вид *S. boulardii* был представлен научному сообществу как новый биотерапевтический агент для профилактики и лечения диарей при различных заболеваниях. Основанием для этого стали результаты исследований на животных и данные, полученные при участии добровольцев и пациентов, которые показали эффективность и безопасность *S. boulardii* при пероральном приеме. Было подчеркнуто, что количество клеток этих дрожжей быстро достигает в кишечнике высокого стабильного уровня, который сохраняется во время ежедневного приема препарата, а после его отмены клетки *S. boulardii* быстро выводятся из толстой кишки [12].

Позже молекулярно-генетическое типирование методом RFLP ПЦР-амплифицированных межгенных транскрибируемых спейсерных областей, включая рибосомную ДНК 5.8S, показало, что коммерческие штаммы *S. boulardii* являются аспорогенными штаммами вида *S. cerevisiae*, а не представителями отдельного вида [13]. Так как в настоящее время вопрос таксономической принадлежности сахаромикет Буларди окончательно не решен, употребляемое далее название *S. boulardii* обозначает коммерческие препараты дрожжей *Saccharomyces boulardii*, применяемые в медицине.

В 2007 году *S. boulardii* уже позиционировались как пробиотики. Показано, что некоторые отличия дрожжей от бактерий, такие как особенности строения клетки, большие размеры, устойчивость к антибиотикам и отсутствие способности ее приобретать, могут давать им преимущества при использовании в качестве пробиотиков. Новые данные клинических исследований подтвердили высокую эффективность применения *S. boulardii* при антибиотикоассоциированной диарее и рецидивирующих кишечных инфекциях *Clostridium difficile*, а также показали возможность использования *S. boulardii* для повышения иммунитета [14].

В 2010 г. были показаны отличия *S. boulardii* от *S. cerevisiae* по метаболическим и генетическим характеристикам. Устойчивость к повышенным температурам, низким значениям pH и антибактериальным препаратам позволяют *S. boulardii* выживать в условиях желудочно-кишечного тракта. Концентрация клеток *S. boulardii* при пероральном приеме здоровыми людьми достигает равновесия в кишечнике в течение 3 дней и выводится в течение 3–5 дней после прекращения приема. Метаанализ результатов контролируемых клинических испытаний с 1976 по 2009 гг. с участием взрослых пациентов подтвердил эффективность препаратов *S. boulardii* при диареях, связанных с приемом антибиотиков и энтеральным питанием, инфекции *Clostridium difficile* и *Helicobacter pylori*, а также диареях путешественников. Приведены доказательства того, что потенциальные риски переноса генов устойчивости к антибиотикам, транслокации из кишечника в другие органы, сохранения в кишечнике, являющиеся минимальными при приеме *S. boulardii*. Отдельные случаи фунгемии наблюдали у взрослых пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями и центральными венозными катетерами [11].

В 2015 г. опубликованы три систематических обзора с метаанализом, в которых показано, что препараты *S. boulardii* значительно улучшили первичную профилактику инфекций, вызванных *C. difficile* [15], повышали уровень эрадикации *H. pylori* до 80% (при 71% в контрольной группе) и уменьшили некоторые побочные эффекты, связанные с терапией [16], а также значительно снизили риск антибиотикоассоциированной диареи у детей (с 20.9 до 8.8%) и взрослых (с 17.4 до 8.2%) [17].

В статье [18] приведены данные доклинических и клинических исследований о влиянии *S. boulardii* CNCM I-745 на эпителий и ферментативные функции кишечника. Показано, что этот штамм сахаромикетов синтезирует и секретирует полиамины, которые играют роль в пролиферации и дифференцировке клеток мембраны щеточной каймы, усиливают экспрессию кишечных пищеварительных ферментов, а также переносчиков питательных веществ. Кроме того, *S. boulardii* CNCM I-745 выделяют ферменты, которые улучшают усвоение питательных веществ.

В 2020 г. [19] представлены результаты успешного применения *S. boulardii* CNCM I-745 для лечения и/или профилактики не только диарей различной этиологии, но и воспалительных заболеваний кишечника: синдрома раздраженного кишечника, кандидоза, дислипидемии и избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с рассеянным склерозом. Приведены данные об отдельных случаях фунгемии, вызванных сахаромикетами, в том числе *S. boulardii* у больных с тяжелыми общими или кишечными заболева-

ниями и/или с постоянными катетерами. При этом отмечено, что в целом применение этих дрожжей-пробиотиков считается безопасным [19].

Вопросы безопасности *S. boulardii* рассмотрены также в другом обзоре [8]. Потенциальные проблемы применения бактерий-пробиотиков, связанные с переносом генов устойчивости к антибиотикам, возможным проникновением в эпителий кишечника и другие органы, не характерны или не выявлены для *S. boulardii*. Приведены данные рандомизированных и контролируемых клинических исследований, в которых не выявлено каких-либо серьезных побочных реакций при использовании *S. boulardii*. Фунгемия наблюдалась у некоторых тяжело больных людей с центральными венозными катетерами, причем такие пациенты хорошо реагировали на терапию противогрибковыми препаратами [8].

Метаанализ контролируемых исследований, опубликованный в 2021 г., подтвердил, что среди всех пробиотиков *S. boulardii* являются наиболее эффективными в снижении продолжительности острой диареи у детей и риска диареи продолжительностью более 2 дней [20].

Таким образом, в настоящее время эффективность пробиотиков *S. boulardii* при лечении острой диареи у взрослых и детей, рецидивов инфекции *C. difficile*, а также для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, диареи путешественников, побочных эффектов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* установлена с высоким уровнем доказательности [21].

При этом до сих пор остается спорным вопрос о таксономическом положении сахаромикетов Буларди. Изначально они рассматривались как отдельный вид дрожжей, штамм которого (*S. boulardii* CNCM I-745) в 1989 г. был депонирован в Институте Пастера в Париже (История Biocodex <https://ru.biocodex.com/ru/biocodex-v-mire/nasledie/>). При исследовании генетических характеристик с использованием ПЦР-электрофоретического кариотипирования и секвенирования рНК ученые пришли к выводу, что *S. boulardii* является штаммом *S. cerevisiae*, известных хлебопекарных и пивных дрожжей [22]. Геномное родство этих грибов составляет 99%, они похожи по многим фенотипическим и биохимическим свойствам, но выявлены и существенные отличия, поэтому сахаромикеты Буларди некоторые ученые рассматривают как вариант (*S. cerevisiae* var. *boulardii*) [22–24].

S. boulardii отличается от *S. cerevisiae* более высокой скоростью роста при 30 и 37°C, повышенной устойчивостью к температуре и изменению pH [2, 3, 8, 14, 23, 24]. Например, *S. boulardii* показали 65%-ную выживаемость при 52°C через 1 ч и 75%-ную выживаемость при pH 2.0 через 1 ч (по сравнению с 45 и 30% у *S. cerevisiae* W303 соответ-

ственно) [23]. Было установлено, что пробиотики *S. boulardii* отличаются от других штаммов *S. cerevisiae* генетическими характеристиками: трисомией хромосомы IX, отсутствием элементов TУ1/2, количеством копий отдельных генов, ответственных за синтез белков и ответ на стресс, которые определяют способность к псевдогифальному переключению при ограничении азота, диплоидию, отсутствие спорообразования и повышенную устойчивость к низким значениям pH [24].

Клеточная стенка сахаромикетов состоит из бета-глюканов и маннанов, которые могут положительно влиять на кишечный микробиом, стимулировать врожденный и приобретенный иммунитет, адсорбировать микотоксины [25]. Установлены антиоксидантные и антипролиферативные свойства экстрактов полисахаридов клеточной стенки *S. boulardii*, причем нерастворимый глюкан показал высокое ингибирование роста клеток коло ректального рака [26].

Как и все сахаромикеты, *S. boulardii* являются хемоорганогетеротрофами, могут расти в аэробных и анаэробных условиях. *S. boulardii* сбраживают глюкозу, сахарозу, мальтозу и раффинозу, как и *S. cerevisiae*, но не могут сбраживать галактозу [27]. *S. boulardii* расщепляют пектин и целлобиозу, ассимилируют холестерин и не обладают целлюлазной активностью, как и многие штаммы *S. cerevisiae*, но, в отличие от них, не способны использовать инулин, мелибиозу, ксилан, трегалозу и бета-глюкан. *S. boulardii* вырабатывают эстеразу С4, липазу С14, лейцинариламидазу, кислую фосфатазу и фосфогидролазу, но не щелочную фосфатазу, валинариламидазу, цистинариламидазу, трипсин и химотрипсин [28].

Пробиотики *S. boulardii* показывают большую стрессоустойчивость, в 6–10 раз более высокий антиоксидантный потенциал по сравнению с *S. cerevisiae* BY4742. Их внеклеточная фракция содержит ценные флавоноиды, фенолы и полифенольные метаболиты [29]. Показано, что антибактериальная активность *S. boulardii* связана с их способностью продуцировать при 37°C необычно высокие для дрожжей уровни уксусной кислоты. Такая способность была обнаружена у всех исследованных штаммов этого вида, в отличие *S. cerevisiae*. Присутствие двух копий аллеля *whi2S287*, по-видимому, вызывает чувствительный к температуре дефект утилизации ацетата, приводящий к непрерывному, очень высокому накоплению уксусной кислоты [30].

При расшифровке полных геномов 5 пробиотических штаммов *S. boulardii* и сравнении их с геномами 145 штаммов *S. cerevisiae* было установлено отсутствие мобильных элементов TУ1, TУ3 и TУ4, генов переносчиков гексозы НХТ11 и НХТ9 и утилизации аспарагина, а также найдены разли-

чия в периодах и количестве копий повторов генов флоккулинов. Эти особенности связывают с повышенной стрессоустойчивостью и адгезивными свойствами [31]. Транскриптомные различия, демонстрируемые *S. cerevisiae* и *S. cerevisiae* var. *boulardii* в модели кишечной среды, могут быть причиной проявления пробиотических свойств и зависеть от дифференциальной регуляции экспрессии, основанной на изменчивости промотора [32].

Некоторые цитологические, культуральные и биохимические особенности *S. boulardii*, которые могут влиять на их пробиотическую активность и возможность применения в биотехнологии, обобщены в табл. 1 (приведены свойства, характерные для большинства сравниваемых микроорганизмов и штаммов *S. boulardii*).

Таким образом, *S. boulardii* имеют близкое генетическое родство с другими штаммами *S. cerevisiae*, но отличаются некоторыми существенными физиологическими и биохимическими свойствами, поэтому рассматриваются как штамм или вариант этого вида. В научных публикациях последнего десятилетия чаще всего используют название *S. cerevisiae* var. *boulardii*, однако встречается и обозначение штамма (*S. cerevisiae* HANSEN CBS 5926) или подтипа (*S. cerevisiae* subtype *boulardii*). Применяется и просто название вида *S. boulardii*, при этом обычно (но не всегда) подразумевается пробиотический штамм CNCM I-745, ставший эталоном сравнения в различных исследованиях.

Источники выделения и методы исследований других сахаромикетов с пробиотическими свойствами. Результаты исследований *S. boulardii* стимулировали поиск других видов дрожжей с пробиотическими свойствами. Методология выделения и исследования свойств новых штаммов дрожжей-пробиотиков продемонстрирована учеными университета Кастилии-Ла-Манча (Испания) в публикациях последних лет [28, 33–37]. Поэтапный подход включал выделение дрожжей из различных пищевых сред (винзаводы, вино, сырзаводы, рассолы сыров, ферментированные овощи и др.), их идентификацию до уровня штаммов с помощью метода RAPD-PCR, общий скрининг пробиотических способностей (устойчивость в условиях пищеварения *in vitro*, в том числе влияние времени, температуры, pH и ферментов на кинетические параметры роста), определение способности к самоагрегации, гидрофобности и образованию биопленки, исследование устойчивости к антибиотикам и антимикробной активности, изучение жизнеспособности в условиях модели последовательного пищеварения “слонноно-желудочный-кишечный тракт”. В результате были отобраны потенциальные пробиотики, в том числе наиболее перспективные штаммы видов *S. cerevisiae*, *Hanseniaspora osmophila* и *Pichia kudriavzevii* [33, 34].

Таблица 1. Отличительные свойства *S. boulardii*

Свойства	Влияние на физиологические и технологические характеристики
Общие для грибов (отличие от бактерий-пробиотиков)	
Клетки крупнее (диаметр около 10 мкм), чем бактерии (1 мкм)	Создают стерические помехи, перекрывают сайты прикрепления патогенов и возбудителей порчи
Клеточная стенка отличается от бактерий, содержит бета-глюканы и маннаны	Место прикрепления и нейтрализации клеток бактерий-патогенов, возбудителей порчи и токсинов. Питательные вещества для нормальной микрофлоры
Устойчивость к антибиотикам	Выживание при антибиотикотерапии, отсутствие переноса генов устойчивости к антибиотикам
Особенности <i>S. boulardii</i> (отличие от <i>S. cerevisiae</i>)	
Повышенная устойчивость к температуре, более высокая скорость роста при 30 и 37°C	Способность выживать и конкурировать с другими микроорганизмами в ЖКТ. Быстрый рост при промышленном производстве
Повышенная устойчивость к изменению pH, в т.ч. кислой среде (выживание при pH 2)	Способность выживать в ЖКТ. Сохранение жизнеспособности в кислых пищевых продуктах, в т.ч. кисломолочных
Повышенная способность к синтезу уксусной кислоты	Пробиотические свойства. Подавление патогенов и возбудителей порчи пищевых продуктов
Повышенный синтез антиоксидантов	Пробиотические свойства. Обогащение пищевых продуктов антиоксидантами
Повышенный синтез флоккулина	Повышенная стрессоустойчивость, адгезия патогенов и токсинов

Следующим этапом исследований стала оценка безопасности выделенных культур, которая включала тесты на устойчивость к антибиотикам и противогрибковым препаратам, продукцию биогенных аминов, активность деконъюгации солей желчных кислот и ферментативную активность. Установлено, что ни один из 20 изученных штаммов не продемонстрировал коагулазную, гемолитическую или ДНКазную активность, но все они проявляли чувствительность к противогрибковым средствам. Все штаммы показали устойчивость к антибиотикам и протеазную активность, некоторые, относящиеся к видам *S. cerevisiae* и *P. anomala* (актуальное название *Wickerhamomyces anomalus*), проявили фосфолипазную активность, а половина штаммов была способна конъюгировать желчные соли [35].

Еще одной стадией этой работы стало уточнение функциональных и технологических характеристик отобранных штаммов по следующим показателям: адгезия к клеткам Сасо-2/ТС7, метаболизм олиго- и полисахаридов (мелибиозы, раффинозы, ксилана, трегалозы, пектина, бета-глюкана, целлюлозы, целлобиозы и инулина) в аэробных и анаэробных условиях, ассимиляция холестерина, ферментативная активность, антиоксидантная активность, устойчивость к антимикотикам. Наиболее перспективными для использования в качестве пробиотиков были признаны штаммы видов *Hanseniaspora osmophila*, *Lachancea thermotolerans* и *S. cerevisiae* [28].

В недавно опубликованном обзоре [3] обобщены сведения о новых источниках выделения и штаммах дрожжей с пробиотическими свойствами (в основном 2015–2020 гг.). Самое большое количество таких штаммов принадлежит видам *S. cerevisiae*, *Torulaspora delbrueckii*, *Debaryomyces hansenii*, реже упоминаются другие виды сахаромикетных грибов (*Meyerozyma caribbica*, *Metschnikowia ziziphicola* (актуальное название *Metschnikowia pulcherrima*), *Hanseniaspora osmophila*, *Kluyveromyces marxianus*, *Candida orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *Pichia guilliermondii* (актуальное название *Meyerozyma guilliermondii*), *P. kudriavzevii*, *P. fermentans*, *Lachancea thermotolerans*, *Yarrowia lipolytica*). Много потенциальных пробиотических штаммов было выделено из ферментированных оливок, сока сахарного тростника, молока и молочных продуктов [3]. Новые данные по этой теме, опубликованные в 2021 и начале 2022 гг., систематизированы в табл. 2.

Почти все дрожжи, описанные в табл. 2, относятся к классу сахаромикетов (за исключением *Aureobasidium proteae* и *Rhodotorula mucilaginosa*). Дрожжи-пробиотики часто выделяют из национальных спонтанно ферментированных продуктов растительного происхождения, в этом отношении представляют интерес также сыры и кисломолочные продукты. Наиболее перспективными пробиотиками являются штаммы видов, имеющих международный статус безопасности, *S. cerevisiae* и *K. marxianus*.

Таблица 2. Виды, источники и свойства потенциальных пробиотиков

Вид (источник выделения)	Установленные пробиотические свойства	[]
<i>Diutina rugosa</i> , <i>Hanseniaspora guilliermondii</i> , <i>Aureobasidium proteae</i> (фисташки, Испания)	Выживаемость в условиях желудочно-кишечного тракта, способности к аутоагрегации, гидрофобность клеточной поверхности, поведение в условиях последовательного моделирования пищеварения, способность образовывать биопленку и ассимиляция источников углерода	[36]
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> , <i>Meyerozyma caribbica</i> , <i>Diutina rugosa</i> (цветы и плоды бразильского леса)	Устойчивость к ЖКТ, способность к аутоагрегации, гидрофобность, способность образовывать биопленку	[37]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Pichia guilliermondii</i> *, <i>Candida orthopsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Meyerozyma caribbica</i> , <i>Debaryomyces hansenii</i> (ферментированные оливки, Бразилия)	Безопасность, выживаемость в желудочно-кишечном тракте, антимикробная активность, клеточная гидрофобность, способности к аутоагрегации и адгезии к эпителиальным клеткам, коагрегации и подавлению адгезии болезнетворных бактерий	[38]
<i>Yarrowia lipolytica</i> (морская вода, Мексика)	Антиоксидантная способность и антимикробная активность <i>in vitro</i> . Улучшение иммунологических показателей сыворотки крови, кожно-слизистой оболочки, кишечника и лейкоцитов рыб при контрольном заражении <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	[39]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ферментированные зерновые продукты, Италия)	Устойчивость к условиям ЖКТ. Высокая фитазная и антиоксидантная активность, синтез феноловых кислот, антоцианов, пропионовой кислоты, изомеров конъюгированной линолевой кислоты. Противовоспалительная способность (на мононуклеарных клетках периферической крови человека, снижение провоспалительного цитокина IL-1 β)	[40], [41]
<i>Zygosaccharomyces sapae</i> (мисо, традиционная японская пища, полученная путем ферментации соевых бобов, риса, пшеницы или смеси из них)	Штамм I-6 индуцировал фенотипические изменения дендритных клеток костного мозга с повышением IL-10, противовоспалительное действие при колите, вызванном декстрансульфатом натрия (в мезентериальных лимфатических узлах мышей <i>in vitro</i> и на мышцах)	[42]
<i>Saccharomyces boulardii</i> (тесто идли, основного индийского продукта питания, из риса и черного маша)	Высокая устойчивость к солям желчных кислот, пепсину и ферменту поджелудочной железы, низким значениям pH, устойчивость к антибиотикам, способность к аутоагрегации и коагрегации, гидрофобность в модели кишечника <i>C. elegans in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Антимикробная активность в отношении 13 различных энтеропатогенов, комменсальные отношения с пятью пробиотическими штаммами	[43]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (болло, традиционная ферментированная еда из пшеницы или пшеницы и пальчатого проса, Индия)	Толерантность к высокой концентрации желчных солей и кислой среде, резистентность к различным антибиотикам, высокая гидрофобность, безопасность (отсутствие гемолиза, активность ДНКазы и желатиназы), антибактериальная активность в отношении патогенов, высокая активность удаления свободных радикалов DPPH, противовоспалительная активность, антидиабетическая активностью, ферментативная активность (α -амилаза, липаза, β -галактозидаза)	[44]

Таблица 2. Окончание

Вид (источник выделения)	Установленные пробиотические свойства	[]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (медоносные пчелы, Тайланд)	Способность к росту в условиях симуляции желудочно-кишечного тракта, при pH 2.0–2.5, 0.3% солей желчных кислот и 37°C, аутоагрегации, продуцированию противомикробных веществ	[45]
<i>Pichia kudriavzevii</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Kluyveromyces lactis</i> (сыры, Китай)	Продуцирование γ -аминомасляной кислоты, высокая способность к аутоагрегации, гидрофобность (вариация 40–92%), способность выживать в желудочно-кишечном тракте (выживаемость >75% после моделирования)	[46]
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (ферментированные пищевые продукты и напитки, Тайвань)	Толерантность к солям желчных кислот и кислоте, гидрофобность клеточной поверхности, аутоагрегация, антиоксидантная активность и активность β -галактозидазы	[47]
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (молоко яка, Индия)	Способность продуцировать β -галактозидазу, толерантность к условиям желудочно-кишечного тракта (низкий pH, панкреатин, пепсин и соли желчных кислот), гидрофобность клеточной поверхности, способность к аутоагрегации. Бесклеточный экстракт и супернатант улучшили сенситизацию к инсулину, проявили антиадипогенную способность и антиоксидантную активность, супернатант показал цитотоксическое действие на клетки колоректального рака SW-480	[48]
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (кефир, Корея)	Безопасность штаммов <i>in vitro</i> (способность к гидролизу желатина, образованию псевдогиф и гемолизу), <i>in vivo</i> на мышах. Данные по уровню интерлейкина-6 свидетельствуют о противовоспалительном потенциале	[49]
<i>Pichia kluyveri</i> , <i>Zygoascus hellenicus</i> , <i>Wickerhamomyces anomalus</i> , <i>Pichia membranifaciens</i> , <i>Candida boidinii</i> , <i>C. diddensiae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (рассол для ферментации оливок, Италия)	Рост при 37 °C, низких значениях pH, в присутствии желчных солей, ферментативная активность (β -глюкозидаза и фитаза), индекс жизнеспособности при переваривании <i>in vitro</i>	[50]

* Актуальное название *Meyerozyma guilliermondii*.

Во многих работах подчеркнута строгая зависимость пробиотических свойств от штамма. Действительно, только часть выделенных штаммов дрожжей показывали способность выживать в условиях ЖКТ, еще меньше проявляли антибактериальную активность и имели другие полезные характеристики. Например, из 108 отобранных штаммов дрожжей 25 выдержали тесты на выживание в ЖКТ (температура, pH и др.), 10 из них показали способность к самоагрегации и гидрофобность, а 2 штамма проявили способность к образованию биопленки и жизнеспособность в модели ЖКТ [33]. В других работах наблюдалась та же тенденция: из 142 исследованных штаммов в качестве потенциальных пробиотиков были отобраны 3 [34], из 139 – 2 [40, 41], из 42 – 4 [44], из 104 – 4 [45].

Следует отметить, что в разных работах приводится разный перечень определяемых показателей, так как единой общепризнанной методологии оценки пробиотических свойств дрожжей пока не выработано. Более того, возникает вопрос о необходимости изучения адгезии, аутоагрегации, формирования биопленок и др. свойств, которые обычно исследуют у бактерий-пробиотиков для подтверждения их способности прикрепляться к стенкам кишечника и колонизировать их. Для дрожжей-пробиотиков это свойство может оказаться не обязательным, т. к. у них могут быть другие механизмы полезного действия. Так, у эталонных пробиотиков *S. boulardii* обнаружена самая низкая способность к адгезии по сравнению с 10 штаммами *S. cerevisiae* и 10 штаммами

других видов дрожжей с пробиотическими свойствами [28].

Во всех случаях в качестве положительного контроля использовали штамм с доказанной пробиотической активностью (*S. boulardii* CNM I-745), причем многие штаммы других видов показали даже лучшие пробиотические характеристики *in vitro*, по сравнению с контролем. Однако для подтверждения возможности использования штамма микроорганизма в качестве пробиотика этого недостаточно, необходимы также испытания *in vivo* на лабораторных животных и рандомизированные контролируемые клинические исследования с участием людей. Только один штамм *S. boulardii* CNM I-745 полностью прошел все этапы и имеет подтвержденный статус лекарственного средства и пробиотика.

Основные механизмы пробиотического действия сахаромикетов. В настоящее время наиболее изучены механизмы действия штамма *S. boulardii* CNM I-745. В обзоре 2010 г. выделены 7 взаимосвязанных эффектов этого пробиотика [11]:

- антитоксический эффект (действует в качестве рецептора для связывания или расщепляет патогенные токсины);
- антимикробная активность (препятствует прикреплению патогенов к участкам кишечных рецепторов, связывает и ингибирует рост клеток патогенов, способствует укреплению целостности плотных контактов между энтероцитами и снижению транслокации патогенов);
- модуляция кишечной флоры (не влияет на нормальную микробиоту у здоровых людей, но при нарушении быстро ее восстанавливает);
- метаболическая активность (стимулирует синтез короткоцепочечных жирных кислот, восстанавливает пути транспорта жидкости);
- влияние на ферментативную активность кишечника;
- повышение уровня sIgA и IgG;
- воздействие на клеточные сигналы и снижение синтеза воспалительных цитокинов.

Результаты исследований, проведенных в последующее десятилетие, подтвердили и дополнили представления о вышеперечисленных эффектах. Новые данные о влиянии *S. boulardii* CNM I-745 на организм при инфекционных заболеваниях позволили выделить два основных потенциальных механизма действия этого штамма: влияние на энтеропатогенные микроорганизмы (адгезия бактерий, их уничтожение и/или воздействие на их вирулентные факторы) и прямое воздействие на слизистую оболочку кишечника (трофические эффекты, влияние на восстановление эпителия, антисекреторные эффекты, противовоспалительные эффекты, иммуномодуляция) [51]. В этой работе подробно рассмотрены возможные механизмы

профилактического и/или лечебного эффекта при заболеваниях, вызванных *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis*, *Salmonella typhimurium*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, ротавирусом, *Entamoeba histolytica*, *Shigella flexneri*, патогенными штаммами *Escherichia coli* [51].

В проявлении лечебных и профилактических эффектов пробиотиков важную роль играют их метаболиты. *S. boulardii* отличается от *S. cerevisiae* повышенной выработкой уксусной кислоты, которая не только частично определяет антимикробную активность, но и положительно влияет на пролиферацию бокаловидных, Т-регуляторных клеток кишечника и секрецию слизи, ингибирует провоспалительный цитокин CXCL8 и служит субстратом для производства бутирата микробиотой кишечника [30]. Кроме того, *S. cerevisiae* var. *boulardii* обладает высоким антиоксидантным потенциалом, во внеклеточном пространстве обнаружено в 70 раз больше фенолов и в 20 раз больше флавоноидов, чем в образцах с *S. cerevisiae* [29].

Большое значение имеет также влияние *S. boulardii* CNM I-745 на пищеварительные ферменты мембраны щеточной каймы кишечного эпителия. В работе [18] показано, что этот штамм синтезирует и секретирует полиамины, которые играют роль в пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток, усиливают экспрессию пищеварительных ферментов, а также переносчиков питательных веществ. Вероятный механизм связан с индукцией передачи сигналов посредством митоген-активируемого протеинкиназного пути. Увеличение активности щелочной фосфатазы, вызванное *S. boulardii*, может приводить к инактивации токсинов и уменьшению выработки воспалительных цитокинов. Кроме того, *S. boulardii* выделяют ферменты, которые улучшают усвоение питательных веществ микробиотой кишечника и самим хозяином [18]. Сахаромикеты рода *Kluyveromyces* вырабатывают активные бета-галактозидазы, необходимые людям с непереносимостью лактозы, и благодаря этому могут рассматриваться как пробиотики [52].

Антагонистические свойства дрожжей могут быть объяснены конкуренцией за питательные вещества, изменением pH среды в результате ускорения ионного обмена или образования органических кислот, образованием этанола, секрецией антимикробных соединений, в том числе микоцинов (киллер-токсинов) [2].

Микоцинами называют внеклеточные белки или гликопротеины, которые нарушают функцию клеточной мембраны у восприимчивых дрожжей, проявляя фунгицидное или фунгистатическое действие. К образованию микоцинов способны многие виды сахаромикетных грибов, в том числе представители родов: *Saccharomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Debaryomyces*, *Kluyveromyces*, *Pichia*,

Torulopsis, *Williopsis* и *Zygosaccharomyces*. К возможным механизмам действия киллер-токсинов относят нарушение деления клеток путем блокирования синтеза ДНК, ингибирование синтеза компонента клеточной стенки β -1,3-глюкана и нарушение ионообмена, вызванного образованием каналов на цитоплазматической мембране [53].

В некоторых публикациях последних лет рассматривают микоцины как синтезированные дрожжами вещества, которые могут ингибировать рост не только грибов, но и бактерий, паразитов и вирусов. Микоцины проявляют минимальную токсичность и не вызывают резистентности, поэтому считаются перспективной заменой некоторых фунгицидных средств и антибиотиков [54].

В настоящее время накоплены многочисленные доказательства способности некоторых дрожжей подавлять рост и вирулентность патогенных бактерий, в том числе возбудителей алиментарных заболеваний и бактерий, вызывающих порчу пищевых продуктов. В частности, установлена антилистериальная активность штаммов *Geotrichum candidum*, *K. marxianus*, *Pichia norvegensis*, *P. fermentans*, *Debaryomyces hansenii*, *Candida intermedia*, *C. tropicalis* и *Wickerhamomyces anomalus*. Некоторые штаммы *C. bombicola* могут ингибировать рост *Staphylococcus aureus* и *C. albicans*, а штаммы *D. hansenii* проявляют активность против *Clostridium tyrobutyricum* и *C. butyricum* [2].

Показана способность штамма *S. cerevisiae* CNCM I-3856 уменьшать патогенные эффекты энтеротоксигенного (ЕТЕС) штамма *Escherichia coli* H10407, что связывают со снижением продукции энтеротоксина, стимуляцией роста *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в различных отделах кишечника, синтеза короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной) и этанола [55].

Ингибирование роста других патогенов, *Salmonella arizonae* и *S. typhimurium*, наблюдали в среде, ферментированной *Kluyveromyces lactis* и *Saccharomyces unisporus*. Эти дрожжи являются частью симбиоза кефирных грибков и могут продуцировать ряд антимикробных метаболитов: спирт, кателицидин, ксантиндегидрогеназа, муцин-1, лактадгерин, лактопероксидаза, сывороточный амилоид А и лактотрансферрин. К возможным механизмам противосальмонеллезного действия относят также прилипание клеток сальмонелл к клеточным стенкам дрожжей [56].

Некоторые механизмы пробиотического действия дрожжей отличаются от бактериальных, и не все они пока понятны. Антимикробная активность связана в основном с прилипанием патогенов к дрожжевым клеткам, а конкуренцией за места связывания эпителии не с патогенами. Определены молекулярные массы некоторых белков, отвечающих за нейтрализацию токсинов, но какие это белки и какими генами они кодируются

пока неизвестно. Предстоит выяснить и точный механизм взаимодействия дрожжей с иммунными клетками [8, 19, 51]. Однако основные доказанные полезные для здоровья эффекты сахаромикетов, показанные на рис. 2, позволяют использовать их в медицине, фармацевтической и пищевой биотехнологии.

Возможности применения сахаромикетов в качестве пробиотиков и защитных культур в пищевой биотехнологии. Результаты изучения пробиотических свойств *S. boulardii* и присвоение им международного статуса безопасной пищевой и кормовой добавки инициировали рост интереса к использованию этого и других видов сахаромикетов в пищевой промышленности. Прежде всего это касается ферментированных продуктов из растительного сырья, имеются также данные о применении *S. boulardii* в молочной отрасли [7, 9, 57].

Использование *S. boulardii* для ферментации экстракта рисовых отрубей позволило обогатить его функциональными метаболитами, в том числе феруловой кислотой, и повысить биодоступность полезных веществ. В ячменном солодовом сусле эти дрожжи синтезировали олигосахариды с пребиотическими свойствами, а в соевом молоке — биоактивные изофлавоны, витамины группы В. После ферментации соков из моркови, свеклы, томатов и ягод наблюдали повышение их антиоксидантной активности [7].

Проростки фасоли и чечевицы из семян, замоченных в инокуляте *S. cerevisiae* var. *boulardii*, оказались хорошими носителями для этих пробиотиков с высокой концентрацией клеток (10^7 КОЕ/г) и повышенной выживаемостью в условиях пищеварительного тракта человека и при низких температурах хранения. На проростках с *S. boulardii* обнаружено на 99% меньше плесеней, отмечено также снижение количества колиформных бактерий [58].

S. cerevisiae var. *boulardii* CNCM-I745 значительно повысила жизнеспособность пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GG в кофейных напитках в течение 14 недель хранения при 4 и 25°C [59]. Предложено использовать *S. boulardii* для получения пробиотических видов кваса [60], безалкогольного и крафтового пива с повышенной антиоксидантной активностью [61, 62].

Совместная ферментация *S. boulardii* с молочнокислыми микроорганизмами приводит к обогащению продуктов витаминами и повышению их антиоксидантной активности, а также стимулирует развитие и улучшает выживаемость бактерий-пробиотиков при хранении продуктов (в основном благодаря синтезу аминокислот и нейтрализации кислой среды). Количество *S. boulardii* может резко увеличиться в молочных продуктах с сахаром и фруктово-ягодными наполнителями, что приводит к образованию CO_2 и других метаболитов.



Рис. 2. Основные эффекты сахаромикетов-пробиотиков.

Происходящие при этом изменения консистенции и вкуса считаются признаками порчи для традиционных кисломолочных продуктов [7, 9]. Внесение инулина способствует повышению выживаемости *S. boulardii* в синбиотическом йогурте и положительно влияет на его консистенцию [63].

Выделенные из сыра канастра штаммы *K. lactis* B10 и *Torulaspora delbrueckii* B14, которые показали пробиотический потенциал (устойчивость к имитированным условиям желудочно-кишечного тракта, самоагрегация, гидрофобность, ингибирование патогенов, устойчивость к антибиотикам и продукция β -галактозидазы), использовали для производства сыра. Хроматографический анализ образцов сыра позволил идентифицировать 38 летучих соединений, в том числе ароматические и функциональные метаболиты: 2,3-бутандиол, 2-фенилэтанол и изоамиловый спирт, изоамилацетат и фенэтилацетат [64].

Несколько штаммов сахаромикетов со способностью продуцировать гамма-аминомасляную кислоту, которая обладает физиологическими свойствами (снижение артериального давления, ускорение синтеза белка в головном мозге, лечение бессонницы и депрессии), применяли для созревания сыров [46]. Сыр с *S. cerevisiae* DL6-20 отличался выраженным приятным ароматом, в нем обнаружены высокие концентрации изоамилового спирта, этилового эфира гексановой кислоты, бензилового спирта, этилового эфира октановой кислоты, 3-гидрокси-2-бутанона и гексановой кислот [46].

Ферментация сахаромикетами Буларди смеси для мороженого не только обогащает ее пробиотиками, витаминами и антиоксидантами, но и способствует повышению взбитости смеси, снижению калорийности и обеспечению высоких микробиологических показателей готового продукта [65].

К преимуществам *S. boulardii* и некоторых других пробиотических дрожжей относятся их биозащитные свойства: способность разлагать микотоксины, такие как афлатоксины, патулин, охратоксин А и др. [3, 4, 9]. Недавно было показано, что лиофилизация и инкапсуляция улучшили способность *S. boulardii* RC009 к коагрегации с патогенами *E. coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* и *S. haemolyticus*, а также к адсорбции афлатоксина B₁ [66].

Данные о полезных для здоровья свойствах сахаромикетных грибов соответствуют представлениям о “биотиках”, которые продолжают развиваться [67]. Признанным **пробиотиком** является штамм *S. boulardii* CNCM I-745, активность и безопасность которого подтверждена многочисленными, в том числе и клиническими исследованиями. К наиболее доказанным свойствам этого штамма относится способность восстанавливать нормальную микрофлору после антибиотикотерапии, подавлять развитие патогенных микроорганизмов, оказывать антитоксический эффект, стимулиро-

вать выработку короткоцепочечных жирных кислот и пищеварительных ферментов эпителием кишечника, модулировать иммунный ответ. Эти свойства определяются как структурными особенностями генома, так и транскриптомными различиями, влияющими на повышенный синтез ацетатов, бактериоцинов, веществ с антиоксидантной активностью и других полезных метаболитов. В то же время пока не все механизмы действия *S. boulardii* раскрыты и требуют дальнейшего более подробного изучения.

Для некоторых других сахаромикетов пока установлены отдельные **пробиотические** эффекты *in vitro* (резистентность к условиям желудочно-кишечного тракта, антагонистическая активность, антиоксидантные свойства и др.). Необходимо подтвердить безопасность этих микроорганизмов и их полезное действие в доклинических и контролируемых клинических исследованиях. В целом сахаромикеты могут иметь преимущества по сравнению с пробиотиками бактериального происхождения: они невосприимчивы к действию антибиотиков, могут выполнять роль транзитных пробиотиков, которые оказывают благоприятное воздействие на нормальную микробиоту кишечника и его эпителий, а затем быстро выводятся из организма.

Основой пробиотической активности *S. boulardii* и других сахаромикетов является комплекс метаболитов, включающий органические кислоты, спирты, эфиры, витамины, антиоксиданты, аминокислоты, ферменты и др. вещества, которые считаются **метабиотиками**. Некоторые из них, в том числе микоцины, определяют антагонистическую активность дрожжей по отношению к патогенным бактериям, грибам, вирусам и простейшим, и могут способствовать решению проблемы антибиотикорезистентности. Более того, метаболиты и компоненты клеток пробиотиков даже в отсутствие живых микроорганизмов могут приносить пользу для здоровья, и рассматриваются как **постбиотики**. Например, супернатант пробиотического штамма *K. marxianus* улучшил сенситизацию к инсулину, показал антиадиогенную способность и антиоксидантную активность, а также цитотоксическое действие на клетки колоректального рака [48].

Сахаромикеты могут стимулировать рост и способствовать повышению выживаемости молочнокислых бактерий, в том числе пробиотиков, как в кисломолочных напитках, так и в кишечнике. Совместное использование с пребиотиками дает возможность получать продукты-**синбиотики** с улучшенной усвояемостью. Добавление пробиотических сахаромикетов в ферментированные продукты из растительного и молочного сырья может не только улучшить их функциональные свойства, но и повысить качество и безопасность. Продолжение исследований в этой области рас-

ширит представления о пробиотиках и возможностях их применения в фармацевтической и пищевой биотехнологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nielsen J. // Biotechnol J. 2019. V. 14. № 3. <https://doi.org/10.1002/biot.201800421>
2. Hatoum R., Labrie S., Fliss I. // Front Microbiol. 2012. V. 19. № 3. doi.org/.2012.00421 <https://doi.org/10.3389/fmicb>
3. Staniszewski A., Kordowska-Wiater M. // Foods. 2021. V. 10. № 6. <https://doi.org/10.3390/foods10061306>
4. Vemuri R., Shankar E.M., Chieppa M., Eri R., Kavanagh K. // Microorganisms. 2020. V. 8. № 4. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040483>
5. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., Smith D.P., Gessell J.R., Ross M.C., et al. // Microbiome. 2017. V. 5. № 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>
6. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R. et al. // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2014. V. 11. P. 506–514.
7. Рябцева С.А., Сазанова С.Н., Дубинина А.А. // Современная наука и инновации. 2019. № 2(26). С. 138–151.
8. Pais P., Almeida V., Yilmaz M., Teixeira M.C. // J Fungi (Basel). 2020. V. 6. № 2. P. 78. <https://doi.org/10.3390/jof6020078>
9. Lazo-Vélez M.A., Serna-Saldívar S.O., Rosales-Medina M.F., Tinoco-Alvear M., Briones-García M. // A review. J. Appl. Microbiol. 2018. V. 125. P. 943–951.
10. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 5: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2016 // EFSA Journal. 2017. V. 15. P. 4366. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4663>
11. McFarland L.V. // World J Gastroenterol. 2010. V. 16. № 18. P. 2202–2222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2202>
12. McFarland L., Bernasconi P. // Microbial Ecology in Health and Disease. 1993. V. 6. P. 157–171.
13. McCullough M.J., Clemons K.V., McCusker J.H., Stevens D.A. // J. Clin. Microbiol. 1998. V. 36. P. 2613–2617. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.9.2613-2617.1998>
14. Czerucka D., Piche T., Rampal P. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. V. 26. P. 767–778.
15. McFarland L.V. // A Meta-analysis and Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2015. V. 13. P. 160–78.
16. Szajewska H., Horvath A., Kołodziej M. // Aliment Pharmacol Ther. 2015. V. 41. № 12. P.1237–45.
17. Szajewska H., Kołodziej M. // Aliment Pharmacol Ther. 2015. V. 42. № 7. P. 793–801.
18. Moré M.I., Vandenplas Y. // Clin Med Insights Gastroenterol. 2018. V. 11. <https://doi.org/10.1177/1179552217752679>
19. Kaźmierczak-Siedlecka K., Ruszkowski J., Fic M., Folwarski M., Makarewicz W. // Curr. Microbiol. 2020.

- V. 77. № 9. P. 1987–1996.
<https://doi.org/10.1007/s00284-020-02053-9>
20. Li Z., Zhu G., Li C., Lai H., Liu X., Zhang L. // *Nutrients*. 2021. V. 13. № 12. P. 4319.
<https://doi.org/10.3390/nu13124319>
 21. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // *Доказательная гастроэнтерология*. 2019. № 8(3). С. 45–54. doi.org/
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>
 22. Mitterdorfer G., Mayer H.K., Kneifel W., Viernstein H. // *J. Appl. Microbiol.* 2002. V. 93. P. 521–530.
 23. Fietto J.L., Araújo R.S., Valadão F.N., Fietto L.G., Brandão R.L., Neves M.J. et al. // *Can. J. Microbiol.* 2004. V. 50. P. 615–621.
 24. Edwards-Ingram L., Gitsham P., Burton N., Warhurst G., Clarke I., Hoyle D. et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. V. 73. P. 2458–2467.
 25. Liu Y., Wu Q., Wu X., Algharib S. A., Gong F., Hu J. et al. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 173. P. 445–456.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.125>
 26. Fortin O., Aguilar-Uscanga B., Vu K.D., Salmieri S., Lacroix M. // *Nutr. Cancer*. 2018. V. 70. № 1. P. 83–96.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1380204>
 27. Rajkowska K., Kunicka-Styczyńska A. // *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2009. V. 23. P. 662–665.
 28. Fernández-Pacheco P., Pintado C., Briones Pérez A., Arévalo-Villena M. J. // *Fungi (Basel)*. 2021. V. 7. № 3. P. 177.
<https://doi.org/10.3390/jof7030177>
 29. Datta S., Timson D.J., Annapure U.S. // *J Sci Food Agric*. 2017. V. 97. № 9. P. 3039–3049.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.8147>
 30. Offei B., Vandecruys P., De Graeve S., Foulquié-Moreno M.R., Thevelein J.M. // *Genome Res*. 2019. V. 9. P. 1478–1494.
<https://doi.org/10.1101/gr.243147.118>
 31. Khatri I., Tomar R., Ganesan K., Prasad G.S., Subramanian S. // *Sci. Rep*. 2017. V. 7. № 1. P. 371–385.
 32. Pais P., Oliveira J., Almeida V., Yilmaz M., Monteiro P.T., Teixeira M.C. // *Genomics*. 2021. V. 113. P. 530–539.
 33. Fernandez-Pacheco P., Arévalo-Villena M., Rosa I.Z., Briones Pérez A. // *Food Res. Int*. 2018. V. 112. P. 143–151.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.008>
 34. Fernández-Pacheco P., Arévalo-Villena M., Bevilacqua A., Corbo M.R., Briones A. // *LWT Food Sci Technol*. 2018. V. 97. P. 332–340.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018>
 35. Fernández-Pacheco P., Ramos Monge I.M., Fernández-González M., Poveda Colado J.M., Arévalo-Villena M. // *Front. Nutr*. 2021. V. 8.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.659328>
 36. Fernández-Pacheco P., García-Béjar B., Jiménez-Del Castillo M., Carreño-Domínguez J., Briones Pérez A., Arévalo-Villena M.J. // *Sci. Food Agric*. 2021. V. 101. № 6. P. 2201–2209.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.10839>
 37. Fernández-Pacheco P., Rosa I.Z., Arévalo-Villena M., Gomes E., Pérez A.B. // *Braz. J. Microbiol*. 2021. V. 52. № 4. P. 2129–2144.
<https://doi.org/10.1007/s42770-021-00541-z>
 38. Simões L.A., Cristina de Souza A., Ferreira I., Melo D.S., Lopes L.A.A., Magnani M. et al. // *J. Appl. Microbiol*. 2021. V. 131. № 4. P. 1983–1997.
<https://doi.org/10.1111/jam.15065>
 39. Reyes-Becerril M., Alamillo E., Angulo C. // *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021. V. 13. № 5. P. 1292–1305.
<https://doi.org/10.1007/s12602-021-09769-5>
 40. Palla M., Blandino M., Grassi A., Giordano D., Sgherri C., Quartacci M.F. et al. // *Sci. Rep*. 2020. V. 10. P. 12856.
 41. Palla M., Conte G., Grassi A., Esin S., Serra A., Mele M. et al. // *Foods*. 2021. V. 10. № 9. P. 2087.
 42. Okada Y., Tsuzuki Y., Sugihara N., Nishii S., Shibuya N., Mizoguchi A. et al. // *J. Gastroenterol*. 2021. V. 56. № 9. P. 829–842.
<https://doi.org/10.1007/s00535-021-01804-0>
 43. Chelliah R., Kim E.J., Daliri E.B., Antony U., Oh D.H. // *Foods*. 2021. V. 10. № 6. P. 1428.
<https://doi.org/10.3390/foods10061428>
 44. Pereira R.P., Jadhav R., Baghela A., Barretto D.A. // *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021. V. 13. № 3. P. 796–808.
<https://doi.org/10.1007/s12602-020-09734-8>
 45. Zahoor F., Sooklim C., Songdech P., Duangpakdee O., Soontorngun N.S. // *Metabolites*. 2021. V. 11. № 5. P. 312.
<https://doi.org/10.3390/metabo11050312>
 46. Li S., Zhang Y., Yin P., Zhang K., Liu Y., Gao Y. et al. // *J Dairy Sci*. 2021. V. 104. № 6. P. 6559–6576.
<https://doi.org/10.3168/jds.2020-19845>
 47. Hsiung R.T., Fang W.T., LePage B.A., Hsu S.A., Hsu C.H., Chou J.Y. // *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021. V. 13. № 1. P. 113–124.
<https://doi.org/10.1007/s12602-020-09661-8>
 48. Nag D., Goel A., Padwad Y., Singh D. // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2022. V. 18.
<https://doi.org/10.1007/s12602-021-09874-5>
 49. Youn H.Y., Kim D.H., Kim H.J., Jang Y.S., Song K.Y., Bae D. et al // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2022.
<https://doi.org/10.1007/s12602-021-09872-7>
 50. Parafati L., Palmeri R., Pitino I., Restuccia C. // *Food Microbiol*. 2022. V. 103. P. 103950.
<https://doi.org/10.1016/j.fm.2021.103950>
 51. Czerucka D., Rampal P. // *World J. Gastroenterol*. 2019. V. 25. № 18. P. 2188–2203.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2188>
 52. Наумова Е.С., Садыкова А.Ж., Михайлова Ю.В., Наумов Г.И. Полиморфизм лактозных генов молочных дрожжей *Kluyveromyces marxianus*, потенциальных пробиотических микроорганизмов. // *Микробиология*. 2017. Т. 86. № 3. С. 335–343.
 53. Голубев В.И. Микоинотипирование // *Микология и фитопатология*. 2012. Т. 46. № 1. С. 3–13.
 54. Nascimento B.L., Delabeneta M.F., Rosseto L.R.B., Junges D.S.B., Paris A.P., Persel C. et al. // *FEMS Yeast Research*. 2020. V. 20. № 3.
<https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa016>
 55. Roussel C., De Paepe K., Galia W., de Bodt J., Chalancon S., Denis S. et al. // *Gut Microbes*. 2021. V. 13. № 1.

- P. 1953246.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1953246>
56. Gut A.M., Vasiljevic T., Yeager T., Donkor O.N. // Saudi J. Biol. Sci. 2022. V. 29. № 1. P. 550–563.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.025>
 57. Ansari F., Alian Samakkhah S., Bahadori A., Jafari S.M., Ziaee M., Khodayari M.T. et al. // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2021. V. 13. P. 1–29.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1949577>
 58. Swieca M., Kordowska-Wiater M., Pytko M., Gawlik-Dziki U., Seczyk L., Złotek U. et al. // LWT. 2019. V. 100. P. 220–226.
 59. Chan M.Z.A., Tòh M., Liu S.Q. // Int. J. Food Microbiol. 2021. V. 4. P. 350–109229.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109229>
 60. Polanowska K., Varghese R., Kuligowski M., Majcher M. // J. Sci. Food Agric. 2021. V. 101. № 13. P. 5487–5497.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.11197>
 61. Senkarcinova B., Graça Dias I.A., Nespor J., Branyik T. // LWT. 2019. V. 100. P. 362–367.
 62. Sarwar A., Tariq A., Al-Dalali S., Zhao X., Zhang J., Jalal ud Din et al. // Foods. 2019. V. 8. P. 468.
 63. Andrade R.P., Oliveira D.R., Alencar Lopes A.C., Abreu L.R., Duarte W.F. // Food Research International. 2019. V. 125. № 2019
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108620>
 64. Poloni V.L., Bainotti M.B., Vergara L.D., Escobar F., Montenegro M., Cavaglieri L. // Curr. Res. Food Sci. 2021. V. 4. P. 132–140.
<https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.02.006>

Probiotic Properties of *Saccharomycetes* (Review)

S. A. Ryabtseva^{a, *}, A. G. Khrantsov^a, S. N. Sazanova^a, R. O. Budkevich^a,
 N. M. Fedortsov^a, and A. A. Veziryan^a

^a North-Caucasus Federal University, Stavropol, 355017 Russia

*e-mail: ryabtseva07@mail.ru

The purpose of the review is to summarize and analyze information on the molecular genetic basis and methods for studying the probiotic activity of *Saccharomycetes* fungi, the mechanisms of their physiological action, and their application in biotechnology. The relevance of research in this area is confirmed by the dynamics of the growth of publications. The effectiveness of *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of diarrhea of various etiologies, relapses of *C. difficile* infection, side effects of *H. pylori* infection therapy has been established with a high level of evidence. Genetic, cytological, cultural and biochemical features of *S. boulardii* determine their probiotic activity. Other *Saccharomyces* strains with probiotic potential are most often isolated from national fermented plant and dairy products. A unified methodology for studying the probiotic properties of yeast has not yet been created; clinical trials involving people are needed to confirm their status. Promising probiotics are strains of the species *S. cerevisiae* and *K. marxianus*, which have an international safety status. Possible mechanisms of physiological action of *Saccharomycetes* include antimicrobial and antitoxic, trophic, antisecretory and anti-inflammatory effects. Some of the mechanisms of yeast probiotic action differ from those of bacteria, and not all of them are yet understood. *Saccharomycetes* probiotics can be used to improve the biological value, quality and safety of food products.

Keywords: *Saccharomycetes*, *Saccharomyces boulardii*, probiotics, research methods, mechanisms of action, application